

ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԽԻԹԱՐ ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ
ԱԽՏԱՖԻԶԻՈՒՈՂԳԻԱՅԻ ԱՄԲԻՈՆ

ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ Ս.Ա., ՆԱՎԱՍԱՐԴՅԱՆ Գ.Ա., ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ Ա.Ս.,
ՎԱՐԴԵՐԵՍՅԱՆ Ս.Գ., ԽԱԶԱՏՐՅԱՆ Փ.Ս.

ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

Դասագիրք

Երևան 2020թ.

ՀՏԴ 616(075.8)
ԳՄԴ 52g73
Ա. 366

Հաստատված է ԵՊԲՀ բժշկական տեսական առարկաների ուսումնամեթոդական խորհրդի կողմից 05.12.19թ., արձանագրություն N3, ԵՊԲՀ ուսումնամեթոդական խորհրդի կողմից 26.12.19թ., արձանագրություն N3: Երաշխավորվել է տպագրության ԵՊԲՀ գիտական խորհրդի կողմից 26.02.20թ., արձանագրություն N3: Հաստատված է ՀՀ ԿԳՄՍ նախարարի հրամանով (11.05.2020թ., N563-Ա/2):

Հեղինակներ՝ Ս. Ա. Ավետիսյան, Գ. Ա. Նավասարդյան, Ա. Ս. Գրիգորյան, Ս. Գ. Վարդերեսյան, Փ. Ս. Խաչատրյան

Գրախոսներ՝ ԵՊԲՀ ֆարմակոլոգիայի ամբիոնի վարիչ, դ.գ.դ., պրոֆ. Ս. Գ. Բալասանյան
ԵՊԲՀ ախտաֆիզիոլոգիայի ամբիոնի դոցենտ, բ.գ.թ., դոց. Ա. Ա. Պապյան
ԵՊԲՀ ախտաանատոմիայի ամբիոնի դոցենտ, բ.գ.թ., դոց. Ա. Վ. Պապյան

Լեզվաբան խմբագիր՝ ԵՊԲՀ հայոց լեզվի ամբիոնի վարիչ, բան.գ.թ., դոց. Հ. Վ. Սուքիասյան

Ա. 366. Ախտաբանություն: Դասագիրք: Ս. Ա. Ավետիսյան, Գ. Ա. Նավասարդյան, Ա. Ս. Գրիգորյան, Ս. Գ. Վարդերեսյան, Փ. Ս. Խաչատրյան- Եր.: ԵՊԲՀ, 2020 – 376 էջ:

Շերլոք Հոլմսը հանցագործության վայրում է: Նա տեսնում է պատուհանի մոտ դանակի հարվածից մահացած գոհի դին, պատշգամբի վրա ցեխոտ ոտնահետքեր: Ոտնահետքերից մեկն ավելի արտահայտված է, և հմուտ հետախույզը ենթադրում է, որ հավանական հանցագործը կաղ է: Նայելով պատուհանից դուրս՝ Հոլմսը տեսնում է մոտակայքում աճող կաղնին, որից եզրակացնում է, որ ոճրագործը բավական մարզված պիտի լինի և բարձրահասակ՝ բնակարան թափանցելու համար: Զննելով ոտնահետքը՝ հոչակավոր դետեկտիվը ճանաչում է դեղնավուն կավի հատուկ տեսակը, որը մատնում է հանցագործի բնակության հավանական վայրը: Զննելով դանակի մուտքի անցքը՝ նա պարզում է, որ հարվածողը ձախլիկ է: Համադրելով ամբողջը՝ դետեկտիվը կարողանում է հայտնաբերել մարդասպանին:

Իսկ այժմ պատկերացրե՛ք, որ Շերլոք Հոլմսը Դուք եք: «Ախտաբանություն» առարկան (և այս գիրքը մասնավորապես) կոչված է օգնելու Ձեզ՝ գտնելու հանցագործին: Սակայն բժշկության աշխարհում «հանցագործները» հաճախ փոքրիկ են. մանրէներն անգամ Հոլմսն իր հանրահայտ խոշորացույցով չէր տեսնի: Ավելին՝ մեծ մասամբ «հանցագործությունը» բավական դանդաղ է կատարվում՝ հնարավորություն տալով Ձեզ՝ ժամանակին սկսելու պայքարը: Երբեմն այդպես էլ չի հաջողվում գտնել «հանցագործին» (ոչ բոլոր հիվանդությունների պատճառներն են մեզ հայտնի), որոշ դեպքերում էլ պարզվում է, որ հանցագործները (դրանք մենք այս գրքում կանվանենք էթիոլոգիական գործոններ՝ պատճառներ, պայմաններ, ռիսկի գործոններ) շատ են: Այս գրքի օգնությամբ Դուք կհասկանաք, թե ինչպես են զարգանում հիվանդությունները: Բնարկե, հիվանդությունները շատ-շատ են, և դրանցից յուրաքանչյուրին մենք չենք կարող անդրադառնալ: Ավելին՝ դա մեզ պետք էլ չէ. փոխարենը եկեք հասկանանք այն ընդհանուր օրինաչափությունները, որոնք առկա են հիվանդությունների և ախտաբանական պրոցեսների զարգացման հիմքում: Այդ նպատակով մենք նախ կուսումնասիրենք ցանկացած հիվանդության հիմքում եղած պրոցեսները՝ բջջի վնասումից ու բորբոքումից մինչև նյութափոխանակության խանգարումներ: Իսկ մասնավոր ախտաբանության բաժնում կանդրադառնանք օրգանիզմի պրոբլեմներին՝ ըստ օրգան-համակարգերի: Այս դեպքում մեր ուղենիշը կլինի նաև այն, թե որ հիվանդություններն են մարդկությանն առավել շատ վնաս հասցնում:

Հույս ունենք, որ Ձեր ճամփորդությունը «Ախտաբանություն» առարկայի ուղիներում հետաքրքիր կընթանա:

Դասագիրքը նախատեսված է ուսանող դեղագետների համար: Այն կարող է օգտակար լինել նաև բժշկական բուհերի մյուս ֆակուլտետների ուսանողների, կլինիկական օրդինատորների, ասպիրանտների, դեղագետների, բժիշկների և դասախոսական անձնակազմի համար:

ՀՏԴ 616(075.8)

ԳՄԴ 52g73

ISBN 978-9939-65-231-3

© ԵՊԲՀ, 2020

© Հեղ. խումբ, 2020

ԳԼԽԱՑԱՆԿ

ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐ.....	8
ԱՌԱՋԱԲԱՆ.....	10
Գլուխ 1. «ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆ» ԱՌԱՐԿԱՆ, ՏԵՂԸ ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ (Ավետիսյան Ս. Ա., Նավասարդյան Գ. Ա.).....	12
1.1. Ընդհանուր նոգոլոգիա	13
1.1.1. Բժշկագիտական ընդհանուր հասկացողությունները	13
1.1.2. Հիվանդության չափանիշները, դասակարգումը, շրջանները և ելքերը: Առողջացման մեխանիզմները	16
1.2. Ընդհանուր էթիոլոգիա	18
1.3. Ընդհանուր պաթոգենեզ	19
1.4. Հիվանդության բուժման սկզբունքները	21
1.5. Իրադրական խնդիր.....	21
Գլուխ 2. ԲՋՋԻ ՎՆԱՍՄԱՆ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ (Գրիգորյան Ա. Ս., Վարդերեսյան Ս. Գ., Խաչատրյան Փ. Ս.).....	23
2.1. Բջջի վնասման էթիոլոգիան.....	25
2.2. Բջջի վնասման ախտաձագումը.....	25
2.3. Բջջի հարմարվողականության մեխանիզմները.....	36
2.4. Բջջի մահվան հիմնական տեսակները.....	37
2.5. Ներբջջային կուտակումներ	38
2.6. Իրադրական խնդիրներ.....	40
Գլուխ 3. ՌԵՍԿՏԻՎԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ. ԴԵՐՆ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ (Ավետիսյան Ս. Ա., Նավասարդյան Գ. Ա.).....	42
Գլուխ 4. ԱԴԱՊՏԱՑԻԱ և ՍԹՐԵՍ, ԴԵՐՆ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ (Ավետիսյան Ս. Ա.).....	46
4.1. Սթրեսի էթիոլոգիան.....	48
4.2. Սթրես-համակարգ.....	49
4.3. Ադապտացիայի կամ սթրես-հիվանդություններ.....	57
4.4. Իրադրական խնդիր.....	58
Գլուխ 5. ԾԱՅՐԱՄԱՍՍՅՑԻՆ ԱՐՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ (Ավետիսյան Ս. Ա., Նավասարդյան Գ. Ա., Խաչատրյան Փ. Ս.).....	59
5.1. Չարկերակային գերարյունություն.....	59
5.2. Երակային գերարյունություն.....	62
5.3. Իշեմիա	65
5.4. Ստազ	66
5.5. Թրոմբոզ	67
5.6. Էմբոլիա.....	69
5.7. Իրադրական խնդիրներ	71
Գլուխ 6. ՀԻՊՕՔՍԻԱ (Գրիգորյան Ա. Ս., Վարդերեսյան Ս. Գ.).....	73
6.1. Հիպոքսիկ հիպոքսիա	73
6.2. Ներծին հիպոքսիաներ.....	74
6.2.1. Շնչառական հիպոքսիա.....	74
6.2.2. Արյունային հիպոքսիա.....	76
6.2.3. Շրջանառու հիպոքսիա.....	77
6.2.4. Հյուսվածքային հիպոքսիա.....	78
6.2.5. Գերծանրաբեռնվածության հիպոքսիա.....	79
6.2.6. Ելանյութային հիպոքսիա.....	79
6.2.7. Խառը հիպոքսիա	80
6.3. Հիպոքսիայի հետևանքով զարգացող նյութափոխանակության խանգարումները.....	80

6.4. Հիպոթիայի պայմաններում գործարկվող հարմարվողականության մեխանիզմները	81
6.5. Իրադրական խնդիր.....	83
Գլուխ 7. ԲՈՐԲՈՔՈՒՄ (Ավետիսյան Ս. Ա., Խաչատրյան Փ. Ս.).....	84
7.1. Սուր բորբոքման էթիոլոգիան.....	86
7.2. Սուր բորբոքման ախտաձագումը.....	87
7.3. Բորբոքման միջնորդներ	95
7.4. Սուր բորբոքման ելքերը.....	97
7.5. Քրոնիկական բորբոքում.....	98
7.6. Բորբոքման ձևաբանությունը.....	99
7.7. Իրադրական խնդիր.....	101
Գլուխ 8. ՏԵՆԴ (Ավետիսյան Ս. Ա., Նավասարդյան Գ. Ա., Վարդերեսյան Ս. Գ.).....	103
8.1. Իրադրական խնդիր.....	109
Գլուխ 9. ԻՄՈՒՆԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ (Վարդերեսյան Ս. Գ.).....	110
9.1. Բնական իմունիտետ	110
9.2. Ադապտիվ իմունիտետ	112
9.3. Իմունային ախտաբանության տեսակները.....	117
9.3.1. Իմունապակասուրդային վիճակներ.....	117
9.3.2. Աուտոբորբոքային հիվանդություններ.....	118
9.3.3. Աուտոիմունային հիվանդություններ.....	118
9.3.4. Հետփոխպատվաստումային ռեակցիաներ	120
9.3.5. Գերզգայունության ռեակցիաներ	121
9.3.5.1. Գերզգայունության ռեակցիաների առանձին տիպերի առանձնահատկությունները.....	123
9.3.5.2. Ալերգիայի կանխարգելման և բուժման սկզբունքները.....	130
9.4. Իրադրական խնդիրներ	130
Գլուխ 10. ՈՒՌՈՒՑՔԱՅԻՆ ԱՃԻ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ (Ավետիսյան Ս. Ա., Գրիգորյան Ա. Ս., Խաչատրյան Փ. Ս.).....	132
10.1. Ուռուցքային աճի էթիոլոգիան.....	135
10.2. Ուռուցքային աճի ախտաձագումը.....	140
10.3. Ուռուցքների առանցքային նշանները.....	147
10.4. Ուռուցքների ձևաբանությունը	150
10.5. Հակաուռուցքային ռեգիստենտության մեխանիզմները.....	152
10.6. Իրադրական խնդիր.....	153
Գլուխ 11. ՇԱՔԱՐԱՅԻՆ ԴԻԱԲԵՏ (Ավետիսյան Ս. Ա., Գրիգորյան Ա. Ս.).....	154
11.1. Շաքարային դիաբետի դասակարգումը.....	158
11.2. Տիպ I շաքարային դիաբետի էթիոլոգիան և ախտաձագումը.....	159
11.3. Տիպ II շաքարային դիաբետի էթիոլոգիան և ախտաձագումը	161
11.4. Շաքարային դիաբետի դրսևորումները.....	164
11.5. Շաքարային դիաբետի բարդությունները.....	167
11.6. Իրադրական խնդիրներ	168
Գլուխ 12. ՃԱՐԱԿԱԿԱՆՈՒՄ (Ավետիսյան Ս. Ա., Գրիգորյան Ա. Ս.).....	170
12.1. Ճարպակալման դասակարգումը.....	171
12.2. Ճարպակալման էթիոլոգիան.....	174
12.3. Ճարպակալման ախտաձագումը.....	175
12.4. Ճարպակալման ախտածին նշանակությունը	179
12.5. Ճարպակալման բուժման սկզբունքները.....	182
Գլուխ 13. ՋՐԱ-ԷԼԵԿՏՐՈԼԻՏԱՅԻՆ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ (Վարդերեսյան Ս. Գ.)	183
13.1. Այտուցներ	184

13.2. Նատրիումի փոխանակության խանգարումներ	186
13.3. Կալիումի փոխանակության խանգարումներ	188
13.4. Կալցիումի փոխանակության խանգարումներ	190
13.5. Օստեոպորոզ	192
Գլուխ 14. ԳԻՏԱԿՑՈՒԹՅԱՆ ԿՈՐՈՒՍՏ: ՇՈԿԵՐԻ ԱՌՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆ (Ավետիսյան Ս. Ա.)	194
14.1. Սինկոպե	195
14.2. Կոմա	196
14.3. Շոկ	197
14.3.1. Շոկի դասակարգումը	198
14.3.2. Շոկի ախտաձագումը	199
14.4. Իրադրական խնդիր	203
Գլուխ 15. ՀԵՄՈՍՏԱԶԻ ԱՌՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ (Վարդերեսյան Ս. Գ.)	205
15.1. Հեմոստազը բնութագրող լաբորատոր ցուցանիշները	210
15.2. Հեմոստազի համակարգի խանգարումներ	211
15.3. Դիսեմինացված ներանոթային մակարդման համախտանիշ	217
15.4. Իրադրական խնդիր	218
Գլուխ 16. ԱՐՅԱՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԱՌՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ (Գրիգորյան Ա. Ս., Վարդերեսյան Ս. Գ.)	219
16.1. Էրիթրոցիտների համակարգում խանգարումները և ռեակտիվ փոփոխությունները	219
16.1.1. Անեմիաներ	220
16.1.1.1. Անեմիաների զարգացման մեխանիզմները	221
16.1.1.2. Պոստհեմոռագիկ անեմիաներ	222
16.1.1.3. Հեմոլիտիկ անեմիաներ	223
16.1.1.4. Դիսերիթրոպոետիկ անեմիաներ	227
16.1.1.4.1. Վիտամին B12 և ֆոլաթթու-պակասությային անեմիաներ	227
16.1.1.4.2. Երկաթ-պակասությային անեմիաներ	229
16.1.1.4.3. Ապլաստիկ անեմիաներ	231
16.1.2. Իրադրական խնդիր	231
16.2. Լեյկոցիտների համակարգում խանգարումները և ռեակտիվ փոփոխությունները	233
16.2.1. Լեյկոպենիաներ	234
16.2.2. Լեյկոցիտոզներ	235
Գլուխ 17. ԶԱՐԿԵՐԱԿԱՅԻՆ ՀԻՊԵՐՏԵՆԶԻԱՆԵՐԻ ԱՌՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ (Ավետիսյան Ս. Ա., Գրիգորյան Ա. Ս.)	237
17.1. Էսենցիալ զարկերակային հիպերտենզիա	239
17.2. Սիմպտոմատիկ զարկերակային հիպերտենզիաներ	249
17.3. Զարկերակային հիպերտենզիայի բարդությունները	251
17.4. Իրադրական խնդիր	252
Գլուխ 18. ՄՐՏԻ ԱՌՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ (Ավետիսյան Ս. Ա., Գրիգորյան Ա. Ս.)	253
18.1. Սրտային անբավարարություն	254
18.1.1. Սրտային անբավարարության դասակարգումը	254
18.1.2. Սրտային անբավարարության դեպքում գործարկվող կոմպենսացիայի մեխանիզմները	257
18.1.3. Հիպերտրոֆիկ սրտի դեկոմպենսացիայի մեխանիզմները	261
18.2. Կորոնար անբավարարություն: Սրտի իշեմիկ հիվանդություն	263
18.3. Իրադրական խնդիր	268
Գլուխ 19. ՄԱՐՍՈՂՈՒԹՅԱՆ ԱՌՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ (Ավետիսյան Ս.Ա., Վարդերեսյան Ս.Գ.)	269
19.1. Ստամոքսի և տասներկուամատնյա աղիքի խոցային հիվանդություն	269
19.1.1. Խոցային հիվանդության էթիոլոգիան և ախտաձագումը	272

19.1.2. <i>H. pylori</i> -ի ախտածին նշանակությունը խոցային հիվանդության ախտաձագման մեջ.....	274
19.2. Մալաբոնոմիայի համախտանիշ	279
19.3. Լուծեր.....	279
19.4. Փորկապություններ	281
Գլուխ 20. ԼՅԱՐԴԻ ԱՆՔԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆԸ (Վարդերեսյան Ս. Գ).....	283
20.1. Լյարդային անբավարարություն	285
20.1.1. Լյարդային անբավարարության դասակարգումը.....	285
20.1.2. Լյարդային անբավարարության էթիոլոգիան.....	285
20.1.3. Լյարդի դեղորայքային ախտահարում.....	286
20.1.4. Լյարդի ախտահարման մեխանիզմները.....	287
20.1.5. Լյարդային անբավարարության դրսևորումները.....	290
20.2. Լյարդային էնցեֆալոպաթիա և կոմա.....	293
20.3. Լյարդի ցիրոզ.....	294
20.4. Իրադրական խնդիր.....	296
Գլուխ 21. ԵՐԻԿԱՄՆԵՐԻ ԱՆՔԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆԸ (Վարդերեսյան Ս. Գ).....	298
21.1. Երիկամների հիմնական գործառույթների խանգարումները.....	298
21.1.1. Ֆիլտրացիայի խանգարումներ.....	299
21.1.2. Հետնեթոսիս և արտազատման խանգարումներ.....	302
21.1.3. Դեղերի արտազատումը.....	304
21.2. Երիկամային անբավարարություն	305
21.2.1. Սուր երիկամային անբավարարություն	305
21.2.2. Քրոնիկական երիկամային անբավարարություն.....	306
21.3. Իրադրական խնդիր.....	309
Գլուխ 22. ԷՆԴՈՎԻՐՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԱՆՔԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆԸ (Ավետիսյան Ս. Ա., Գրիգորյան Ա. Ս., Վարդերեսյան Ս. Գ).....	311
22.1. Էնդոկրինապաթիաների հիմնական տեսակները, ընդհանուր էթիոլոգիան և ախտաձագումը	311
22.1.1. Էնդոկրին խանգարումների հիմնական տեսակները.....	315
22.1.2. Գեղձի գործունեության կենտրոնական կանոնավորման մեխանիզմների խանգարումներ.....	316
22.1.3. Ախտաբանական գործընթացի առկայություն բուն գեղձում.....	317
22.1.4. Հորմոնների ակտիվության խանգարման ծայրամասային մեխանիզմներ	319
22.2. Հիպոֆիզի ախտաբանությունը.....	320
22.2.1. Ադենոհիպոֆիզի գործունեության խանգարումներ	321
22.2.1.1. Հիպերպիտուիտարիզմ.....	321
22.2.1.2. Հիպոպիտուիտարիզմ.....	322
22.2.2. Նեյրոհիպոֆիզի գործունեության խանգարումներ.....	323
22.3. Մակերիկամների ախտաբանությունը.....	324
22.3.1. Մակերիկամների կեղևի ախտաբանությունը.....	324
22.3.2. Մակերիկամների միջուկի ախտաբանությունը.....	327
22.4. Վահանաձև գեղձի ախտաբանությունը	327
22.4.1. Հիպերթիրեոզ	327
22.4.2. Հիպոթիրեոզ	328
22.5. Իրադրական խնդիր.....	330
Գլուխ 23. ՆՅԱՐԴԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԱՆՔԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆԸ (Գրիգորյան Ա. Ս.).....	331
23.1. Լյարդային համակարգի վնասման էթիոլոգիան.....	331
23.2. Լյարդային համակարգի վնասման ախտաձագումը.....	337
23.2.1. Նեյրոնի ախտաբանությունը.....	337

23.2.1.1. Աքսոնային տրանսպորտի խանգարումներ.....	337
23.2.1.2. Նեյրոտրանսմիտերների դերն ախտաբանության մեջ.....	339
23.2.1.3. Դեմիելինացում	344
23.2.2. Նեյրոդեգեներատիվ հիվանդություններ.....	346
23.2.3. Գլխուղեղի իշեմիկ վնասման մեխանիզմները.....	349
23.3. Ցավի ախտաբանությունը.....	354
23.3.1. Ցավի դասակարգումը.....	354
23.3.2. Ցավի ախտաձագումը	355
23.3.2.1. Ծայրամասային սենսիտիզացիա.....	360
23.3.2.2. Կենտրոնական սենսիտիզացիա.....	361
23.3.3. Նեյրոպաթիկ ցավ	362
23.4. Իրադրական խնդիր.....	363
ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ.....	365

ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐ

- Ա - ադրենալին
- ԱԴՀ - անտիդիուրետիկ հորմոն
- ԱԵՖ - ադենոզինեոֆոսֆատ
- ԱԽ - ացետիլխոլին
- ԱԿՏՀ - ադրենակորտիկոտրոպ հորմոն
- ԱԿՖ - ադենոզիներկֆոսֆատ
- ԱՀԿ - Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպություն
- ԱՃԹ - ազատ ճարպաթթուներ
- ԱՄՖ - ադենոզինմոնոֆոսֆատ
- ԱՌՌ - ազատ ռադիկալային ռեակցիաներ
- ԱՎ - արգինին-վազոպրեսին
- ԱՏ II - անգիոտենզին II
- ԱՈԻՊ - արյուն-ուղեղային պատնեշ
- ԳԱԿԹ - գամմաամինակարազաթթու
- ԳՌ - գերզգայունության ռեակցիա
- ԴՆԹ - դեզօքսիռիբոնուկլեինաթթու
- ԴՆՄ - դիսեմինացված ներանոթային մակարդում
- ԴՖԳ - դիֆոսֆոզիցերատ
- ԶՃ - զարկերակային ճնշում
- ԷՆԱ - էրիթրոցիտների նստեցման արագություն
- ԷՊՑ - էնդոպլազմային ցանց
- ԸԾԱԴ - ընդհանուր ծայրամասային անոթային դիմադրություն
- ԹԱԳ - թրոմբոցիտների ակտիվացման գործոն
- ԹԱՏ - թթվածնի ակտիվ տեսակներ
- ԹՀՀ - թթվահիմնային հաշվեկշիռ
- ԹՌՀ - թիրեոտրոպ ռիլիզինգ հորմոն
- ԹՏՀ - թիրեոտրոպ հորմոն
- ԻԼ - ինտերլեյկին
- ԻՆՖ-Գ - ինտերֆերոն-գամմա
- ԻՌ - ինսուլինառեզիստենտություն
- ԻՌՆԹ - ինֆորմացիոն ՌՆԹ
- ԼՊՍ - լիպոպոլիսախարիդ
- ԼՕԳ - լիպօքսիգենազ
- ԿՆՀ - կենտրոնական նյարդային համակարգ
- ԿՌՀ - կորտիկոտրոպին ռիլիզինգ հորմոն
- ՀՄ - հակամարմին
- ՀԾ - հարվածային ծավալ
- ՁԻԱՀ - ձեռքբերովի իմունային անբավարարության համախտանիշ
- ԼԱՌԳ - լիպիդների ազատ ռադիկալային գերօքսիդացում
- ՄԶԻ - մարմնի զանգվածի ինդեքս
- ՄԹԱ - միտոքոնդրիումային թափանցելիության անցք
- միՌՆԹ - միկրոՌՆԹ
- ՄԻԱՎ - մարդու իմունային անբավարարության վիրուս
- մՌՆԹ - մատրիցային ՌՆԹ
- ՆԱ - նորադրենալին
- ՆՀ - նյարդային համակարգ
- ՇԱԾ - շրջանառող արյան ծավալ

ՇԴ - շաքարային դիաբետ
 ՊԱԱ - պոլիցիկլիկ արոմատիկ ածխաջրածիններ
 ՊՀ – պարաթ-հորմոն
 ՌԱԱՀ - ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոն համակարգ
 ՌՆԹ - ռիբոնուկլեինաթթու
 ՍՍ - սրտային արտամղում
 ՍԱՈւ - ստամոքսաղիքային ուղի
 ՍԻՀ - սրտի իշեմիկ հիվանդություն
 ՍԿՀ - սրտի կծկման հաճախություն
 ՄՆՀ - սիմպաթիկ նյարդային համակարգ
 ՍՏՀ - սոմատոտրոպ հորմոն
 ՍՕԴ - սուպերօքսիդիսմուտազ
 ՅԱՀ - ցանցանման ակտիվացնող համակարգ
 ցԱՄՖ - ցիկլիկ ադենոզինմոնոֆոսֆատ
 ցԳՄՖ - ցիկլիկ գուանոզինմոնոֆոսֆատ
 ՅԽԼ - ցածր խտությամբ լիպոպրոտեիններ
 ՅԿԿ - ցիկլին կախյալ կինազ
 ՅՕԳ - ցիկլօքսիգենազ
 ՈւՄ - ուլտրամանուշակագույն
 ՈւՆԳ- α - ուռուցքի նեկրոզի գործոն- α
 ՕՓ - օփիատերզիկ համակարգ
 AMPA- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
 APC - Adenomatous polyposis coli
 APP- Amyloid precursor protein
 ApN - Adiponectin
 DPP - Dipeptidyl peptidase
 FasL - Fas ligand
 GAD - Glutamate decarboxylase
 GIP - Glucose dependent insulinotropic polypeptide
 GLP - Glucagone like peptide
 GLUT - Glucose transporter
 HIF - Hypoxia-inducible factor
 HLA - Human leukocyte antigens
 HPV - Human papilloma virus
 HTLV - Human T-lymphotropic virus
 IGF-1 - insulin-like growth factor-1
 iNOS - Inducible nitric oxide synthase
 IFN- γ – Interferon- γ
 MHC - Major histocompatibility complex
 NET - Norepinephrine transporter
 NMDA - N-methyl-D-aspartate
 nNOS - Neuronal nitric oxide synthase
 PgE - Prostaglandin E
 TGF- β - Transforming growth factor beta
 TLR - Toll-like receptor
 Treg - T regulator
 TxA₂ - Thromboxane A₂
 VEGF - Vascular endothelial growth factor

ԱՌԱՋԱԲԱՆ

«Ախտաբանություն» վերնագրով սույն դասագիրքը ԵՊԲՀ դեղագիտական ֆակուլտետում սովորողներին հիվանդությունների պատճառագիտական, ախտածին մեխանիզմների վերլուծությունը ներկայացնելու ուսումնական գրականության առաջին փորձն է:

Հարցեր են ծագում.

1. Դեղագետի մասնագիտությունը ոչ բժշկագիտական է. նրան ի՞նչ է տալու «Ախտաբանություն» առարկան:

2. Ինչո՞ւ է «Ախտաբանություն» դասագիրքը «ախտաֆիզիոլոգիական թեքումով»:

Փորձենք պարզաբանել այս հարցերը:

Դեղագործական ծառայությունը մարդու առողջության պահպանման իրավունքի իրացման պետական սոցիալական ապահովման համակարգի անբախտելի մասն է: Առանց որակյալ դեղագործության չկա որակյալ առողջապահություն: Հետևաբար հիվանդների կյանքի որակը բարելավելու նպատակով դեղագործական ծառայության հոգածության համակարգը պետք է ապահովված լինի արհեստավարժ դեղագետ-մասնագետներով, որոնք անհրաժեշտ գիտելիքներ ունեն բժշկագիտական տեսական և կլինիկական որոշ առարկաներից: Այս հարցում անուրանալի է «Ախտաբանություն» առարկայի դերը:

Գործող «Ախտաբանություն», «Հիմնարար ախտաբանություն» դասագրքերը՝ որպես ուսումնական գրականություն, նախատեսված են ընդհանուր բժշկության, ստոմատոլոգիական ֆակուլտետներում սովորողների համար: Դրանցում ներկայացված են հիվանդությունների ծագման, զարգացման, էլքի համալիր գործառության, կազմաբանական տեղաշարժերը (ախտաֆիզիոլոգիան, ախտաանատոմիան):

Դեղագիտական ֆակուլտետում սովորողների համար նախատեսված «Ախտաբանություն» դասագիրքը որոշ առումով տարբերվում է վերոնշյալ «Ախտաբանություն» դասագրքերից: Հաշվի առնելով դեղագետների մասնագիտական և կարիերային բարելավման ռազմավարության առանձնահատկությունները՝ դասագրքում նյութի շարադրանքում շեշտն առավելապես դրված է զարգացող տեղաշարժերի ախտաֆիզիոլոգիական մեխանիզմների վրա՝ սովորողի գիտելիքները ուղղորդելով դեպի բուժական միջոցների (դեղերի) ազդեցության համապատասխան թիրախները: Հարկ է ընդգծել նաև, որ որպես փորձարարական գիտություն՝ ախտաֆիզիոլոգիայի անկապտելի մասնաբաժինը փորձարարական թերապիան է (այդ թվում և դեղորայքային), որի ուսումնասիրություններով հստակեցվում են տարբեր դեղերի ազդեցության մեխանիզմները, կողմնակի ազդեցությունների շրջանակը: Վերջիններիս իմացությամբ ապագա դեղագետների շրջանում կձևավորվի բուժական միջոցների ճշգրիտ, հասցեական ընտրության անհրաժեշտ ռազմավարական մտածողություն:

Դասագրքում ներկայացված նյութի հիման վրա ձևավորված ընդհանուր և մասնավոր (օրգան-համակարգերի) ախտաբանության բաժիններից ստացած գիտելիքները հիմնավոր գործիքներ կդառնան՝ ձեռք բերելու ստեղծարար (կրեատիվ) մտածողություն, որով կապահովվի մասնագիտական արհեստավարժության հնարավորինս բարձր մակարդակ, մասնագիտական որակավորման պահանջներին համապատասխանելու կարգավիճակ:

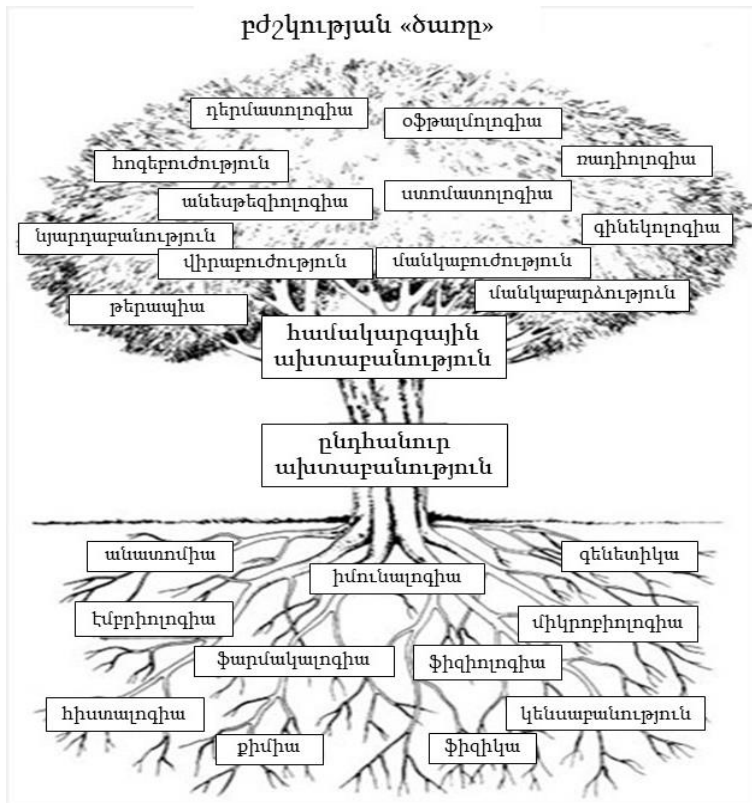
Այսպիսով, «Ախտաբանություն» դասընթացում ստացած գիտելիքները հենքային դեր կունենան բարձր կուրսերում ուսումնասիրվող մասնագիտական առարկաներ ուսումնասիրելիս, կօգնեն դեղագետի՝ ժամանակակից պահանջներին համապատասխան մասնագիտական մտածողության ձևավորմանը և շարունակական զարգացմանը:

Հեղինակներից

ԳԼՈՒԽ 1. «ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆ» ԱՌԱՐԿԱՆ, ՏԵՂԸ ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ

Ախտաբանությունը (պաթոլոգիան) (հունարեն՝ pathos+logos-գիտություն ախտերի մասին) գիտություն է, որն ուսումնասիրում է հիվանդությունների, ախտաբանական գործընթացների առաջացման պատճառների, զարգացման մեխանիզմների, կառուցվածքային և կենսաքիմիական փոփոխությունների, ընթացքի և էլքի առավել ընդհանուր օրինաչափությունները, պարզաբանում առողջության հիմքում առկա հիմնական մեխանիզմները, այսինքն՝ ախտաբանությունը գիտություն է հիվանդության մասին: Ասվածից հետևում է, որ ախտաբանության ուսումնասիրման առարկան հիվանդությունն է և կամ ախտաբանական գործընթացը:

Ախտաբանությունն ամբողջ բժշկության գիտական հիմքն է, տեսական բժշկության հիմնաքարերից մեկը: Ըստ մեր հայրենակից Դ. Ս. Սարկիսովի՝ «ախտաբանությունը բժշկության հանրահաշիվն է, նրա հիմնական օրենքը՝ սահմանադրությունը, որն աստիճանաբար ձևավորվում է գործընթացների կլինիկական և փորձարարական հետազոտությունների հիման վրա»:



Նկ. 1.1. Բժշկության «ծառը» (նկարն ըստ՝ G. Majno, Cells, Tissues and Disease: Principles of General Pathology, Second Edition):

Ախտաբանության պատմության վերջին 150-250 տարիների հետազոտությունը ցույց է տալիս, որ մի կողմից այդ գիտությունն աստիճանաբար ձեռք է բերում միջառարկայական, իսկ ավելի դիպուկ՝ վերառարկայական բնույթ: Այսպես՝ էթե 19-րդ դարի առաջին կեսին ախտաբանությունն անքակտելիորեն կապված էր միայն երկու առարկաների՝ ախտաանատոմիայի և ախտաֆիզիոլոգիայի հետ, ապա հետագայում ներառեց բժշկագիտության տարբեր բաժինների՝ մանրէաբանության, կենսաքիմիայի, ֆիզիոլոգիայի, գենետիկայի, իմունաբանության և այլնի հիմնական ձեռքբերումները: Մյուս կողմից՝ էթե ախտաբանությունը նախկինում հենվում էր մեծ մասամբ փորձարարական տվյալների վրա,

ապա ներկայումս զգալի մաս են կազմում կլինիկական տվյալները:

Ժամանակակից ախտաբանությունը յուրովի կամուրջ է տեսական հիմնարար (ֆունդամենտային) (ֆիզիկա, քիմիա, կենսաբանություն, ֆիզիոլոգիա և այլն) և կլինիկական առարկաների (թերապիա, վիրաբուժություն և այլն) միջև (նկ. 1.1):

Ախտաբանությունն ավանդորեն ներառում է երկու հիմնական բաժիններ՝ ընդհանուր և մասնավոր կամ օրգան-համակարգերի ախտաբանություն: Իր հերթին

ընդհանուր ախտաբանությունը ներառում է ընդհանուր նոզոլոգիան և տիպիկ ախտաբանական գործընթացները:

1.1. ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ՆՈԶՈԼՈԳԻԱ

Նոզոլոգիան (հունարեն՝ *nosos* - հիվանդություն + *logos* - ուսմունք, գիտություն) ուսմունք է հիվանդության մասին:

Ախտաբանության այս բաժնում են ուսումնասիրվում ընդհանուր բժշկագիտական հասկացողությունները, օրինակ՝ առողջություն, նորմ, հիվանդություն և այլն, հիվանդության շրջաններն ու ելքերը: Ընդհանուր նոզոլոգիան ներառում է նաև ընդհանուր էթիոլոգիան և ընդհանուր պաթոգենեզը:

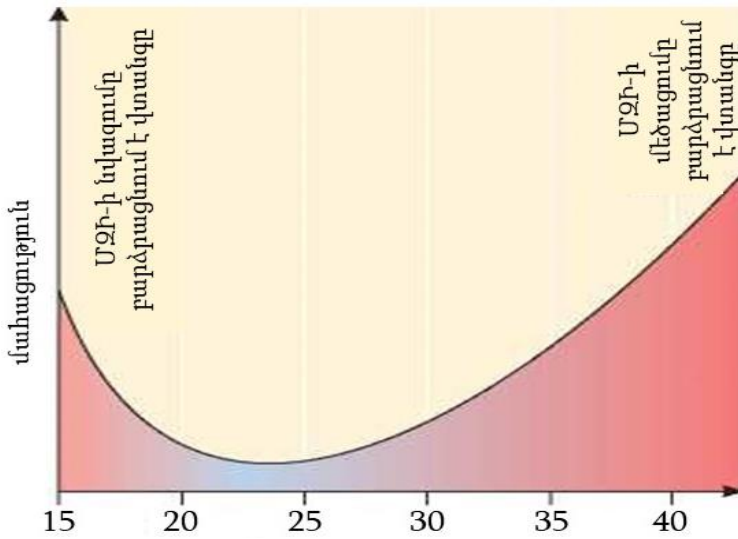
1.1.1. Բժշկագիտական ընդհանուր հասկացողությունները

Առողջություն և հիվանդություն: Առողջությունը և հիվանդությունը կյանքի հիմնական երկու տեսակներն են: Նրանք սերտորեն կապված են միմյանց հետ և պարբերաբար կարող են հաջորդել իրար: Բժիշկների գործունեության հիմնական թիրախի՝ հիվանդության էությունը ճանաչելու համար անհրաժեշտ է հասկանալ ինչ է առողջությունը:

Մինչ նշված հասկացողությունների ուսումնասիրելն անհրաժեշտ է խոսել **«նորմ»** հասկացողության մասին, որը որոշակիորեն հնարավորություն է տալիս միմյանցից տարբերակելու առողջությունը և հիվանդությունը, թեպետ որևէ ցուցանիշի նորմից շեղումը դեռևս չի նշանակում հիվանդության զարգացում: Ավելին՝ հիվանդության առկայությունը դեռևս պարտադիր չի ակնկալում այս կամ այն ցուցանիշի շեղում նորմայից: Բժշկական գործունեության մեջ հաճախ են կիրառվում «արյան նորմալ կազմ», «մարմնի նորմալ ջերմաստիճան», «նորմալ զարկերակային ճնշում» և այլն: Ներկայացված օրինակներում կարծես նույնացվում են «առողջություն» և «նորմ» հասկացողությունները: Սակայն անհրաժեշտ է նշել, որ այն առողջությունը բնութագրող ցուցանիշներից է: Վերոնշյալ օրինակներում խոսքը միջին վիճակագրական նորմի մասին է: **Միջին վիճակագրական նորմն առողջ մարդկանց շրջանում մեծ քանակությամբ չափումների վիճակագրական միջին մեծությունն է, կամ նորմը օրգանիզմի այս կամ այն հատկությունը բնութագրող միջին վիճակագրական մեծությունն է:** Շատ հեղինակներ նշել են «նորմ» հասկացողության բովանդակային բնութագիրը: Այսպես, օրինակ՝ ըստ Ա. Դ. Ադոյի՝ «նորմը կոնկրետ միջավայրում օրգանիզմի կենսագործունեության օպտիմալ վիճակն է», ըստ Ի. Կանտի՝ «պոպուլյացիայի մեծամասնությանը բնորոշ որևէ ցուցանիշի առավել տիպիկ մեծությունը կոչվում է նորմ», կամ ըստ Ա. Ի. Վոլոժինի՝ «նորմը կենսագործունեության այնպիսի տեսակ է, որն ապահովում է օրգանիզմի ադեկվատ ֆիզիոլոգիական ռեակցիաները շրջակա միջավայրի հետ փոխազդեցության դեպքում» և այլն: Այս բնորոշումները շեշտում են, որ նորմը ցուցանիշի «ամենաապահով» տիրույթն է, որի սահմաններում հիվանդացությունը և մահացությունն ամենացածրն են (նկ. 1.2):

Օրգանիզմի տարբեր չափանիշների միջին վիճակագրական նորմը փոփոխվում է տարբեր պոպուլյացիաներում, տարիքային խմբերում և այլն: Այն պայմանավորված է նաև սեռական պատկանելությամբ: Նորմը որոշվում է ժառանգականությամբ և միաժամանակ պայմանավորված է շրջակա միջավայրի պայմաններով: Այսպես, օրինակ՝ բարձրլեռնային գոտում ապրողների շրջանում ծայրամասային արյան մեջ էրիթրոցիտների նորմալ քանակի ցուցանիշն ավելի մեծ է:

1946թ. Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպությունն ընդունեց առողջության հետևյալ բնորոշումը. «Առողջությունը լիարժեք ֆիզիկական, հոգեկան և սոցիալական բարեկեցությունն է, և ոչ թե միայն ֆիզիկական պակասության կամ հիվանդության բացակայությունը»:



Նկ. 1.2. Մահացության կախվածությունը մարմնի զանգվածի ինդեքսից, բնութագրվում է «J» տառի տեսքի կորով. ինչպես որոշակի ցուցանիշից ցածր, այնպես էլ բարձր ՄՁԻ-ն պայմանավորում է մահացության բարձրացումը:

միմյանց անցնող այդ վիճակներն արտաքին և ներքին միջավայրերի անընդհատ փոփոխվող պայմաններում: Սակայն անհրաժեշտ է դրանք տարբերակել, քանի որ բժշկության հիմնական թիրախը հիվանդությունն է: Ներկայացնենք «առողջություն» և «հիվանդություն» հասկացողությունների մի քանի հայտնի բնորոշումներ:

Ըստ Սոկրատեսի՝ «առողջությունն ամեն ինչ չէ, բայց ամեն ինչ առանց առողջության ոչինչ է»:

Ըստ Կ. Մարքսի՝ «հիվանդությունը մարդու կյանքն է՝ սահմանափակված իր ազատության մեջ»:

Ըստ Վ. Վ. Պաշուտինի՝ «առողջությունն առանձին օրգանների լրիվ ներդաշնակությունն է»:

Ըստ Ն. Ն. Ջայկոյի՝ «առողջությունը նախևառաջ կառուցվածքի և գործառույթի համապատասխանությամբ բնութագրվող ամբողջ օրգանիզմի վիճակն է, ինչպես նաև կանոնավորող համակարգերի ներքին միջավայրի կայունությունն (հոմեոստազը) ապահովելու հատկությունը»:

Ըստ Ա. Շ. Ջայիկի՝ «հիվանդությունն օրգանիզմի կենսագործունեության պարտադրված անկայուն տեսակ է, որը բնութագրվում է գոյության պայմաններին այնպիսի վտանգավոր հարմարվողականությամբ, երբ անհամապատասխանություն է առաջանում իրականացվող հարմարվողական ծրագրի և կոնկրետ իրավիճակին պատասխանելու միջև»:

Ըստ Ռ. Պերես-Տոմայոյի՝ «հիվանդությունը հոմեոստազի դեկոմպենսացված խանգարումն է»:

Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպությունը հիվանդությունը սահմանում է հետևյալ կերպ. «Հիվանդությունը տառապանքի յուրահատուկ տեսակ է,

Ներկայացված բնորոշումը հավակնոտ է նույնիսկ այսօր: Այս բնորոշման համաձայն՝ կարծում ենք առողջ մարդկանց քանակը խիստ սահմանափակ է, սակայն նա գծում է այն նշաձողը, որին պետք է հասնի մարդկությունը: Ընդհանրապես անհրաժեշտ է նշել, որ «առողջություն» և «հիվանդություն»

հասկացությունների հայտնի բոլոր բնորոշումներն ըստ էության չեն ընդգրկում երևույթների ողջ բովանդակությունը, որն առաջին հերթին պայմանավորված է մարդու՝ որպես հոգեւոցիալական օբյեկտի բարդությամբ: Մյուս կողմից՝ դժվար է սահմանազատել

որն առաջանում է վնասող տարբեր ազդակներով օրգանիզմի, նրա առանձին համակարգերի ախտահարման հետևանքով և բնութագրվում է կանոնավորման, հարմարվողական համակարգերի խանգարմամբ ու աշխատունակության նվազմամբ»:

Հիվանդության հետաքրքիր և յուրովի ըմբռնում է շարադրված սերբ գրող Միլոբադ Պավիչի «Թեյով նկարված բնապատկերը» վեպում: Գրքի գլխավոր հերոսը տառապում է սեզոնային քթաբորբով (ռինիտով), և նրա հարցին, թե ինչից է այս հիվանդությունը, ստանում է հետևյալ պատասխանը. *«Հիվանդությունները նման են զգեստների, որ մենք հագնում ենք, երբ անհրաժեշտ է, և հանում, երբ դրա կարիքն այլևս չկա. թերևս դա է պատճառը, որ մենք շատ հազվադեպ ենք մերկ մնում»:* Այսինքն՝ հիվանդությունը կարող է դիտարկվել ոչ թե որպես բացարձակ չարիք, այլ կենսագործունեության փոփոխված տեսակ, որի միջոցով օրգանիզմը պայքարում է: Պայքարում է մահվան դեմ. եթե չլիներ «հիվանդություն» կարգավիճակը, մենք կունենայինք գոյության երկու վիճակ՝ առողջություն և մահ: Ընդ որում՝ վերջինս դժվար է գոյություն համարել: Եվ ցանկացած ուժգին արտաքին գործոն՝ ունակ խարիչելու առողջությունը, անխուսափելիորեն կհանգեցնեք մահվան: Ուստի հիվանդություն կոչվող գործընթացում կարևոր է ընդգծել ոչ միայն այն մեխանիզմները, որոնք վնասում են առաջացնում, այլև նրանք, որոնք միտված են օրգանիզմի առողջացմանը, Պավիչի խոսքերով՝ «զգեստը հանելուն»:

Գործոնի ազդեցության հանդեպ օրգանիզմի (հյուսվածքի, օրգանի, համակարգի) որակական կամ քանակական առումով ոչ ադեկվատ և կենսաբանորեն աննպատակահարմար (ոչ ադապտիվ) պատասխանը կոչվում է ախտաբանական ռեակցիա, օրինակ՝ բացասական հույզերի ազդեցությամբ զարկերակային ճնշման բարձրացումը, ալերգիկ ռեակցիաները, ախտաբանական ռեֆլեքսները և այլն: Հարկ է նշել, որ միևնույն ռեակցիան մի դեպքում կարող է լինել ֆիզիոլոգիական, իսկ մյուս դեպքում՝ ախտաբանական: Օրինակ՝ փսխումը ֆիզիոլոգիական, ադեկվատ և կենսաբանորեն նպատակահարմար ռեակցիա է, երբ այն զարգանում է անորակ սնունդ ընդունելիս: Այս դեպքում փսխման կենսաբանական նպատակը անորակ սննդից ազատվելն է: Իսկ եթե փսխումը զարգանում է զարկերակային հիպերտենզիայի հետևանքով, ապա այն ադեկվատ չէ և կենսաբանորեն աննպատակահարմար, այսինքն՝ այս դեպքում այն ախտաբանական ռեակցիա է:

Ախտածին գործոնի ազդեցությամբ հյուսվածքներում, օրգաններում կամ օրգանիզմում զարգացող ախտաբանական և պաշտպանողական-հարմարվողական ռեակցիաների ամբողջությունը, որը դրսևորվում է կառուցվածքային, փոխանակային և գործառույթային խանգարումներով, կոչվում է ախտաբանական պրոցես:

Ախտաբանական պրոցեսը հիվանդությունից տարբերվում է.

1. Ախտաբանական պրոցեսն առաջանում է տարբեր պատճառներից, այսինքն՝ բազմապատճառային է, իսկ հիվանդությունը հաճախ ունի մեկ հիմնական պատճառ:
2. Ախտաբանական պրոցեսը՝ պայմանավորված տեղակայմամբ, դրսևորվում է տարբեր ախտանշաններով (սիմպտոմներով), իսկ կոնկրետ հիվանդության դրսևորումները սովորաբար միատիպ են:
3. Հիվանդությունը հաճախ մի քանի ախտաբանական պրոցեսների համակցություն է:
4. Ախտաբանական պրոցեսը կարող է չուղեկցվել օրգանիզմի հարմարվողականության նվազմամբ և աշխատունակության սահմանափակմամբ, իսկ հիվանդությունը՝ միանշանակ:

5. Եվ վերջապես կարևոր է նշել, որ հիվանդությունն օրգանիզմային մակարդակի հասկացողություն է, իսկ ախտաբանական պրոցեսը (որպես կանոն)՝ ենթաօրգանիզմային:

Դանդաղ ընթացող կայուն ախտաբանական պրոցեսը կոչվում է ախտաբանական վիճակ:

Որոշ ախտաբանական պրոցեսներ կոչվում են տիպիկ: Ախտաբանական պրոցեսը տիպիկ կոչելու համար անհրաժեշտ է, որ այն ունենա մի քանի առանձնահատկություններ: Վերջիններս ներառված են տիպիկ ախտաբանական պրոցեսի սահմանման մեջ.

Այն ախտաբանական պրոցեսը, որը լինում է մշտական համակցություններով, ձևավորվել և ամրապնդվել է էվոլյուցիայի ընթացքում, զարգանում է ընդհանուր օրինաչափություններով՝ անկախ առաջացնող պատճառի բնույթից, տեղակայումից և կենդանու տեսակից, կոչվում է տիպիկ (տիպային) ախտաբանական պրոցես: Վերջիններից են բորբոքումը, տենդը, հիպօքսիան, ծայրամասային արյան շրջանառության խանգարումները և այլն:

1.1.2. Հիվանդության չափանիշները, դասակարգումը, շրջանները և ելքերը: Առողջացման մեխանիզմները

Կան չափանիշներ, որոնց լինելիությունը փաստում է հիվանդության առկայության մասին: Դրանք են՝

1. *հիվանդի գանգատները*, օրինակ՝ ցավը, ընդհանուր թուլությունը և այլն, որոնք, սակայն, ոչ միշտ են օբյեկտիվ արտահայտում օրգանիզմի վիճակը,
2. *հիվանդի օբյեկտիվ հետազոտության արդյունքները*,
3. *օրգանիզմի հարմարվողականության և աշխատունակության նվազումը:*

Հարմարվողական հնարավորությունների սահմանափակումը հայտնաբերելու նպատակով անցկացվում են գործառության փորձեր, որոնց դեպքում օրգանիզմը (օրգանը, օրգան-համակարգը) հայտնվում է պարտադրված, լարված պայմաններում, օրինակ՝ շաքարային բեռնվածություն, ֆիզիկական գերձանրաբեռնվածություն և այլն:

Հիվանդությունների դասակարգումը: Կան հիվանդությունների բազմաթիվ դասակարգումներ: Հիվանդությունները դասակարգվում են տարբեր սկզբունքներով՝ ըստ առաջացնող պատճառի բնույթի, ըստ ախտածագման, ըստ տարիքի, ըստ սեռի և այլն: Առավել տարածված է հիվանդությունների դասակարգումն ըստ առաջացնող պատճառի բնույթի: Ըստ այդմ՝ լինում են ինֆեկցիոն և ոչ ինֆեկցիոն հիվանդություններ: Ըստ ժառանգական գործոնի՝ տարբերում են ժառանգական, ձեռքբերովի և ժառանգական նախատրամադրվածության հիվանդություններ:

Հիվանդությունների ընթացքը պայմանականորեն բաժանվում է շրջանների (գերազանցապես վերաբերում է ինֆեկցիոն հիվանդություններին): Վերջիններս գործնականում կիրառվում են հիվանդությունն ախտորոշելու, տարբերակիչ (դիֆերենցիալ) ախտորոշման, բուժման արդյունավետությունը գնահատելու և այլ նպատակով: Աղյուսակ 1.1-ում ներկայացված են ինֆեկցիոն հիվանդությունների զարգացման շրջանները:

Հիվանդության ելքերը երեքն են.

- Առողջացում, որը լինում է լրիվ և ոչ լրիվ կամ արատով:

Առողջացումն ախտաբանական փոփոխությունների վերացման և հիվանդ օրգանիզմի խանգարված գործառույթների վերականգնման գործընթացն է: Առողջացման մեխանիզմներն են՝

1. անհապաղելի (վթարային, անկայուն) պաշտպանողական-հարմարվողական մեխանիզմներ. գործարկվում են գործոնի ազդեցության առաջին վայրկյաններից,

2. կայուն պաշտպանողական-հարմարվողական մեխանիզմներ (կոմպենսատոր հիպերտրոֆիա, ռեպարատիվ ռեգեներացիա, իմունիտետ). հիվանդությունից հետո պահպանվում են ամիսներ և տարիներ:

Որոշ դեպքերում հավելյալ ախտածին գործոնի ազդեցությունից, ազդող գործոնի անսովոր ուժգնությունից, օրգանիզմի ցածր ռեակտիվականությունից, հիվանդի ռեժիմի խախտումից, նաև սխալ բուժումից առաջանում են բարդություններ, որոնք փոխում են հիվանդության պատկերը և ծանրացնում ընթացքը:

Բարդությունը հիմնական հիվանդությանը նոր ախտաբանական գործընթացի հավելումն է, որը պայմանավորված է տվյալ հիվանդությամբ, սակայն պարտադիր չէ: Այն հանգեցնում է հիվանդության ընթացքի վատթարացման: Բարդություն է, օրինակ՝ շաքարային դիաբետի դեպքում զարգացող կուրությունը, գրիպի դեպքում՝ հայմորյան ծոցերի բորբոքումը (հայմոռիտ) կամ ստամոքսի խոցի սպիացման հետևանքով ստամոքսաէլքի նեղացումը:

Աղյուսակ 1.1.

Ինֆեկցիոն հիվանդության շրջանները.

Անվանումը	Դրսևորումը	Կիրառական նշանակությունը
1. գաղտնի կամ լատենտ կամ ինկուբացիոն շրջան	Չունի:	Կարող է օգնել հիվանդության ախտորոշման հարցում, տարբերակիչ ախտորոշում իրականացնելու համար, նաև համաճարակաբանական միջոցառումներ կազմակերպելիս:
2. նախանշանային կամ պրոդրոմալ շրջան	ընդհանուր բնույթի նշաններ՝ տենդ, ցավ, ախորժակի կորուստ և այլն	Այս շրջանում որոշ դեպքերում կատարվում է ախտորոշում, օրինակ՝ Կոպլիկ-Ֆիլատովյան բծերի ¹ առկայությունը կարմրուկի դեպքում:
3. հիվանդության զարգացման կամ մանիֆեստացիայի կամ ծաղկման շրջան	Ընդհանուր բնույթի խանգարումներին միանում են տվյալ հիվանդությանը բնորոշ նշանները:	հիվանդության ախտորոշման, տարբերակիչ ախտորոշման և դրա հիման վրա արդյունավետ բուժման նպատակով
4. վայելչքի շրջան	բոլոր նշանների արտահայտվածության թուլացում	բուժման արդյունավետությունը գնահատելու համար և կանխատեսումային (պրոգնոստիկ) նշանակություն
5. ելքի շրջան		

¹ Բերանի լորձաթաղանթի վրա սպիտակ բծեր:

• Անցում քրոնիկական տեսակի, որը նշանակում է դանդաղընթացություն, ախտադադարների (ռեմիսիաների) և սրացումների հերթափոխում:

Ախտադադարը հիվանդության առաջընթացի ժամանակավոր ընդհատումն է կամ դանդաղումը, որի ժամանակ նրա նշանները թուլանում են կամ անհետանում (այն կարող է լինել բուժման, հարուցիչի զարգացման ցիկլի յուրատիպության, օրգանիզմի պաշտպանողունակության մեծացման հետևանք և այլն):

Ախտադարձը (ռեցիդիվը) հիվանդության կրկնումն է, վերադարձը նրա նշանների ժամանակավոր թուլացումից կամ անհետանալուց հետո:

• Մահ, որը լինում է *կլինիկական* և *կենսաբանական*: Կենսաբանական մահը ենթադրում է օրգանիզմի կենսագործունեության անդառնալի ընդհատում, իսկ կլինիկական մահվան դեպքում հնարավոր է կյանքի վերադարձը:

1.2. ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԷԹԻՈԼՈԳԻԱ

Ընդհանուր էթիոլոգիան (պատճառագիտություն) (հունարեն՝ aitia–պատճառ, logos–ուսմունք) **ուսմունք է հիվանդությունների ընդհանուր պատճառների և պայմանների մասին**: «Էթիոլոգիա» տերմինն առաջարկել է հին հույն մատերիալիստ փիլիսոփա Դեմոկրիտը: Հնում այն նշանակում էր ուսմունք ընդհանրապես հիվանդության մասին (Գալեն):

Հիվանդության պատճառի իմացությունը շատ կարևոր է: Յուրաքանչյուր բժիշկ հիվանդի հետ շփվելու առաջին իսկ պահից մտածում է հիվանդության պատճառի մասին, որովհետև առանց պատճառն իմանալու դժվար է բուժել հիվանդությունը, առավել ևս կանխել այն:

Այն գործոնը, որն անհրաժեշտ է հիվանդության և կամ ախտաբանական պրոցեսի առաջացման համար, և որով որոշվում են հիվանդության զարգացման ընթացքի և ելքի առանձնահատկությունները, կոչվում է պատճառ:

Գործոնը պատճառ դառնալու համար պետք է ունենա հետևյալ առանձնահատկությունները՝

1. անհրաժեշտ լինի հիվանդության զարգացման համար,
2. որոշի հիվանդության զարգացման, ընթացքի և ելքի առանձնահատկությունները,
3. անմիջականորեն ազդի օրգանիզմի վրա,
4. լինի անփոխարինելի:

Հիվանդությունն առաջացնող պատճառները բազմազան են: Պատճառային գործոնների դասակարգումը տարբեր չափորոշիչներով ներկայացված է աղյուսակ 1.2-ում:

Կան օրգանիզմի վրա պատճառի ազդեցության երկու հիմնական տեսակներ.

1. Պատճառն ազդում է հիվանդության ամբողջ ընթացքում և որոշում է նրա զարգացումն ու ընթացքը (օրինակ՝ թունավորում, ինֆեկցիոն հիվանդություններ և այլն):

2. Պատճառը սուկ թողարկիչ է, որից հետո հիվանդությունը զարգանում է պաթոգենետիկ գործոնների ազդեցությամբ (օրինակ՝ այրվածք, ճառագայթային հիվանդություն և այլն):

Որոշ դեպքերում միայն պատճառի առկայությունը բավարար չէ հիվանդության զարգացման համար: Հաճախ կարևորվում են այն գործոնները, որոնք կոչվում են պայմաններ: Օրինակ՝ առանց տուբերկուլոզի հարուցիչ Կոխի ցուպիկի չի կարող զարգանալ հիվանդությունը, սակայն հարուցիչ առկայությունը միշտ չէ, որ ուղեկցվում է

հիվանդագին տեղաշարժերով. դրանց նպաստում են վատ սնունդը, աշխատանքի, կենցաղի ծանր պայմանները և այլն:

Այն գործոնը, որն ինքնուրույն հիվանդություն և կամ ախտաբանական պրոցես չի առաջացնում, բայց ազդում է հիվանդության առաջացման, զարգացման, ընթացքի և ելքի վրա, կոչվում է պայման: Կան պատճառի ազդեցությանը նպաստող և կասեցնող պայմաններ:

Աղյուսակ 1.2.

Էթիոլոգիկ գործոնների դասակարգումը.

Սկզբունքը	Տեսակները
ըստ ծագման	1. արտածին (էկզոգեն) և ներծին (էնդոգեն) 2. ինֆեկցիոն և ոչ ինֆեկցիոն
ըստ բնույթի	1. ֆիզիկական, օրինակ՝ մեխանիկական, ջերմային և այլն, 2. քիմիական, օրինակ՝ հիմքեր, թթուներ, ծանր մետաղների աղեր, օրգանիզմի կենսագործունեության համար անհրաժեշտ նյութերի ավելցուկ կամ անբավարարություն և այլն, 3. կենսաբանական, օրինակ՝ պրիոններ, վիրուսներ, բակտերիաներ և այլն, 4. սոցիալական, օրինակ՝ պատերազմ, սակավաշարժություն, վնասակար սովորություններ, մարդու գործունեության հետևանքով առաջացած անբարենպաստ էկոլոգիական վիճակ և այլն, 5. խոսք, որի մասին է վկայում «յաթրոգեն» հիվանդությունների գոյությունը և այլն, 6. հոգեհուզական:

Մեծ թիվ են կազմում այն հիվանդությունները, որոնք կոչվում են **բազմագործոնային** (կամ ժառանգական նախատրամադրվածությամբ) **հիվանդություններ**, օրինակ՝ էսենցիալ հիպերտենզիան, ստամոքսի խոցային հիվանդությունը, քաղցկեղը, ալերգիան, աթերոսկլերոզը, շաքարային դիաբետը և այլն:

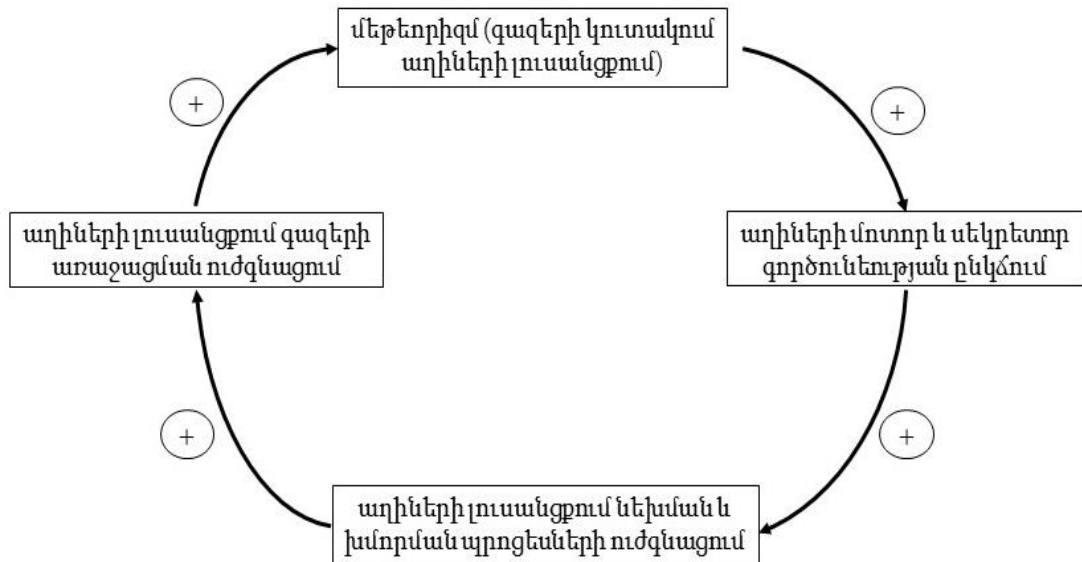
Բազմագործոնային հիվանդությունների դեպքում «պատճառ» և «պայման» եզրույթների փոխարեն կիրառվում է **«ռիսկի գործոն»** եզրույթը: Դա այն գործոնն է, որը մեծացնում է տվյալ հիվանդության առաջացման հավանականությունը: Անտիռիսկի գործոնն ունի հակառակ ազդեցությունը: Այսպես՝ մեր օրերում տարածված այնպիսի ախտ, ինչպիսին աթերոսկլերոզն է, ունի մի շարք ռիսկի գործոններ՝ ճարպակալումը, ծխելը, սակավաշարժությունը, սթրեսը, շաքարային դիաբետը: Անտիռիսկի գործոնները փոքրացնում են տվյալ հիվանդության զարգացման հավանականությունը:

Եթե էթիոլոգիան պատասխանում է այն հարցին, թե ինչն է հիվանդության պատճառը, ապա ախտաբանության մեկ ուրիշ բաժին՝ պաթոգենեզը (ախտածագումը), պատասխանում է այն հարցին, թե ինչպես է զարգանում հիվանդությունը:

1.3. ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ՊԱԹՈԳԵՆԵԶ

Ընդհանուր պաթոգենեզը (հունարեն՝ pathos - տառապանք, genesis – ծագում) ուսմունք է հիվանդությունների և կամ ախտաբանական պրոցեսների զարգացման մեխանիզմների մասին: Փաստորեն, պաթոգենեզը (ախտածագումը) բացահայտում է պատճառի ազդեցությունից հետո կատարվող գործընթացները: Վերջիններիս իրագործումը կատարվում է հիվանդության ախտածագումնային (պաթոգենետիկ)

գործոնների ազդեցությամբ: Դրանք ախտաբանական փոփոխություններ են, որոնք օրգանիզմում զարգանում են պատճառի ազդեցությանն ի պատասխան: Պաթոգենետիկ գործոնների միջև գործում են պատճառահետևանքային հարաբերություններ: Հարկ է նշել, որ այդ կապերի շղթայում մեկ տեղաշարժը մի նոր փոփոխության պատճառ է դառնում, սա՝ ուրիշի, և ստեղծվում է որոշակի պաթոգենետիկ կառույց:



Նկ. 1.3. Արատավոր շրջանի օրինակ:

Ախտաբանության կարևոր հասկացողություններից է *հետադարձ կապի սկզբունքը*: Նրա էությունը հետևյալն է. հետևանքը որոշակի հետադարձ ազդեցություն է թողնում իրեն առաջացնող պատճառի վրա: Կա հետադարձ կապի երկու տեսակ՝ դրական և բացասական: Բացասական հետադարձ կապի սկզբունքի համաձայն՝ հետևանքն ընկճում, ճնշում է իրեն առաջացնող պատճառը և, ըստ էության, ուղղված է հումեոստազի խանգարումը կանխարգելելուն, իսկ խաթարման դեպքում՝ այն վերականգնելուն: Օրինակ՝ արյան կորստի դեպքում մեծանում են սրտի կծկման ուժը և հաճախությունը, շնչառության հաճախությունը, երիկամներում ուժգնանում է նատրիումի և ջրի հետներծծումը: Այս փոփոխությունները հակազդում են ճնշման իջեցմանը և հիպօսիային:

Դրական հետադարձ կապի դեպքում հետևանքն ամրապնդում, սատարում է իրեն առաջացնող պատճառը՝ հանգեցնելով արատավոր շրջանի ձևավորման (նկ. 1.3) և դեկոմպենսացիայի: **Արատավոր շրջանը պատճառահետևանքային շրջանաձև կապի տեսակ է, երբ հետևանքը դրական հետադարձ կապի սկզբունքով ամրապնդում, խորացնում է իրեն առաջացնող պատճառը:**

Պաթոգենետիկ տարբեր օղակների, նրանց զարգացման մեխանիզմների իմացությունն օգնում է բժշկին կազմակերպելու համապատասխան բուժում, որն ուղղված է այս կամ այն օղակի կարգավորմանը: Այս դեպքում հարկավոր է շեշտել մի հանգամանք ևս: Պաթոգենետիկ ոչ բոլոր օղակներն են համարժեք. կան գլխավոր և երկրորդային օղակներ: **Պաթոգենետիկ հիմնական (գլխավոր) օղակն այն գործընթացն է, որը խիստ անհրաժեշտ է պաթոգենեզի բոլոր օղակների զարգացման համար և նախորդում է նրանց:** Օրինակ՝ շաքարային դիաբետի գլխավոր պաթոգենետիկ օղակն ինսուլինային անբավարարությունն է, որով էլ պայմանավորված են մնացած բոլոր

տեղաշարժերը, կամ զարկերակային գերարյունության դեպքում՝ զարկերակիկների լայնացումը:

1.4. ՀԻՎԱՆՂՈՒԹՅԱՆ ԲՈՒԺՄԱՆ ՄԿՁԲՈՒՆՔՆԵՐԸ

Հիվանդության բուժման սկզբունքներն են.

➤ *Էթիոտրոպ.* այս դեպքում բուժման թիրախը հիվանդության պատճառն է, ինչպես, օրինակ՝ հակաբիոտիկները բակտերիային վարակի, վիտամին D-ն՝ ռախիտի դեպքում և այլն:

➤ *Պաթոգենետիկ.* այս դեպքում բուժական միջոցներով ընդհատվում և կամ պաշարվում են հիվանդության զարգացման մեխանիզմները: Օրինակ՝ ճառագայթային բուժումը և քիմիաթերապիան ընկճում են քաղցկեղային բջիջների աճը, նպաստում նրանց ոչնչացմանը: Բուժումն ավելի արդյունավետ է, երբ թիրախավորվում է հիվանդության զարգացման գլխավոր պաթոգենետիկ օղակը, օրինակ՝ ինսուլինաթերապիան շաքարային դիաբետի դեպքում շտկում է ինսուլինի պակասուրդը: Պաթոգենետիկ բուժումն ակնկալում է հնարավորության դեպքում արատավոր շրջանի ընդհատում:

➤ *Միսպտոմատիկ (ախտանշանային).* այս դեպքում բուժումն ուղղված է հիվանդության ախտանիշի վերացմանը և կամ մեղմելուն, օրինակ՝ քաղցկեղի դեպքում ցավը մեղմելու համար օփիոիդային ցավազրկողների նշանակումը:

➤ *Սանոգենետիկ.* այս դեպքում տարբեր միջոցներով սատարվում են առողջածին մեխանիզմները: Սանոգենետիկ բուժման նպատակով կիրառվում են, օրինակ՝ լիարժեք սնունդ, վիտամիններ և այլն:

1.5. Իրադրական խնդիր

10 ամսական երեխան վերջին 3 օրվա ընթացքում ունեցել է արտահայտված լուծ: Նրա արտաթորանքում հայտնաբերվել է խոլերայի վիրբիոն: Նմանատիպ նշաններ ունեն ընտանիքի մյուս անդամները, բացի երեխայի հորից: Պարզվում է, որ արդեն մի քանի տարի է, որ վերջինս գանգատվում է այրոցքից և սոված ժամանակ վերորովայնային (էպիգաստրալ) ցավերից:



1. Ո՞րն է երեխայի հիվանդության պատճառը:

2. Կարո՞ղ է արդյոք ստամոքսի բարձր թթվայնությունը պաշտպանել խոլերայով վարակվելուց: Ո՞ր գործոնները կարող են նպաստել խոլերայով հիվանդանալուն:

3. Ներկայացրեք խոլերայի ախտաձագումնային շղթան: Ո՞րն է հիմնական ախտաձագումնային օղակը և ինչի՞ հետևանքով է այն զարգանում: Ի՞նչ հետևանքների այն կարող է հանգեցնել: Ուշադրություն դարձրեք, որ նկարում ներկայացված երեխայի մոտ որովայնի առաջային պատի մաշկը ծալք հավաքելուց հետո դժվար է հարթվում

(նորմայում մաշկային ծալքը թողնելուց հետո անմիջապես հարթվում է): Փորձեք բացատրել, թե ինչու :

4. Առաջարկեք էթիոտրոպ և պաթոգենետիկ բուժում խոլերայի դեպքում: Բավական է արդյո՞ք իրականացնել միայն էթիոտրոպ բուժում:

Պատասխաններ

1. Երեխայի մոտ զարգացել է խոլերա աղիքային ինֆեկցիան, որի պատճառը *Vibrio cholerae* Գրամ-բացասական բակտերիան է: Սովորաբար այն տարածվում է աղտոտված ջրի միջոցով:

2. Ստամոքսի բարձր թթվայնությունն ունի մանրէասպան ազդեցություն, ուստի խոլերայի դեպքում այն կասեցնող պայման է: Եվ հակառակը, ստամոքսի ցածր թթվայնությունը նպաստող պայման է: Նպաստող պայմաններ են նաև սոցիալական և սանիտարահիգիենիկ վատ պայմանները:

3. Մանրէի տոքսինի ազդեցությամբ զարգանում է ծանր լուծ, որի հետևանքով զարգանում է օրգանիզմի ջրազրկում: Ջրազրկման հետևանքով զարկերակային ճնշումն ընկնում է, արյունը խտանում է և դժվար է շրջանառում մազանոթներում, երիկամներում նվազում է ֆիլտրացիան, լորձաթաղանթները դառնում են չոր, մաշկում ջրի քանակի նվազման հետևանքով մաշկային ծալքը դժվար է հարթվում: Այսպիսով, խոլերայի գլխավոր ախտաձագումնային օղակը ջրազրկումն է:

4. Խոլերայի դեպքում էթիոտրոպ բուժումը՝ հակամանրէային դեղորայքն է (հակաբիոտիկները), իսկ պաթոգենետիկ բուժումը՝ ռեհիդրատացիան, այսինքն՝ աղային լուծույթների նշանակումը (օրինակ, ֆիզիոլոգիական լուծույթ ներերակային): Քանի որ հիվանդն արդեն խիստ ջրազրկված է, ուստի միայն էթիոտրոպ բուժումը բավարար չէ, և առաջնային է դառնում կորցրած ջրի և աղերի վերականգնումը:

ԳԼՈՒԽ 2. ԲԶՋԻ ՎՆԱՍՄԱՆ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

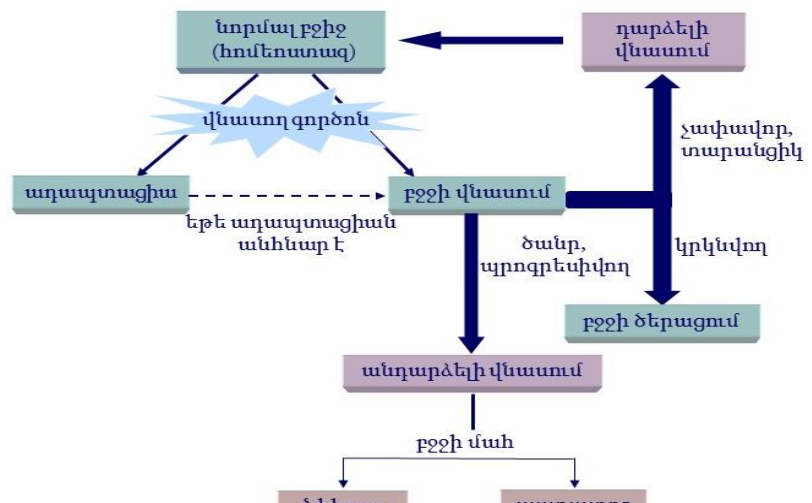
«Ամբողջ ախտաբանությունը
բջջի ախտաբանությունն է...»:
Ռուդոլֆ Վիրխով

Գիտության և արվեստի յուրաքանչյուր ոլորտ ունի ուսումնասիրման իր տարրական միավորը: Երաժշտության մեջ դա նոտան է, պարարվեստում՝ պան, ֆիզիկայում՝ ատոմը, քիմիայում՝ մոլեկուլը և այլն: Բժշկությունը և՛ արվեստ է, և՛ գիտություն: Որպես արվեստ՝ նրա տարրական միավորը միշտ եղել է բուժառուն (պացիենտը), իսկ որպես գիտություն՝ բջիջը:

Վնասումը հիվանդության ախտաձագման (պաթոգենեզի) սկզբնական օղակն է: Ախտածին գործոնների ազդեցությունը կարող է վնասում առաջացնել կենդանի օրգանիզմի կազմակերպման տարբեր մակարդակներում՝ մոլեկուլային, ենթաբջջային, բջջային, հյուսվածքային, օրգանային, համակարգային և օրգանիզմային: Հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ բջիջն օրգանիզմի կառուցվածքագործառության միավորն է, ցանկացած ախտի զարգացման հիմքում առկա է բջջի վնասումը:

Ախտածին գործոնի ազդեցությամբ զարգացող բջջի կառուցվածքի, նյութափոխանակության, ֆիզիկաքիմիական հատկությունների և գործառույթների այն փոփոխությունները, որոնք հանգեցնում են նրա կենսագործունեության խանգարմանը, կոչվում են բջջի վնասում:

Սահմանումից բխում է, որ ախտածին գործոնի ազդեցությունը պարտադիր չէ, որ հանգեցնի բջջի վնասման (նկ. 2.1): Հարմարվողական մեխանիզմների գործարկման շնորհիվ բջիջը որոշակի սահմաններում ունակ է պահպանելու ներբջջային հոմեոստազը: Այս առումով էական դեր ունի նաև բջջի խոցելիությունը տվյալ ազդակի հանդեպ: Օրինակ՝ թթվածնի անբավարար



Նկ. 2.1. Վնասող գործոնի ազդեցությամբ զարգացող սեղաշարժերը:

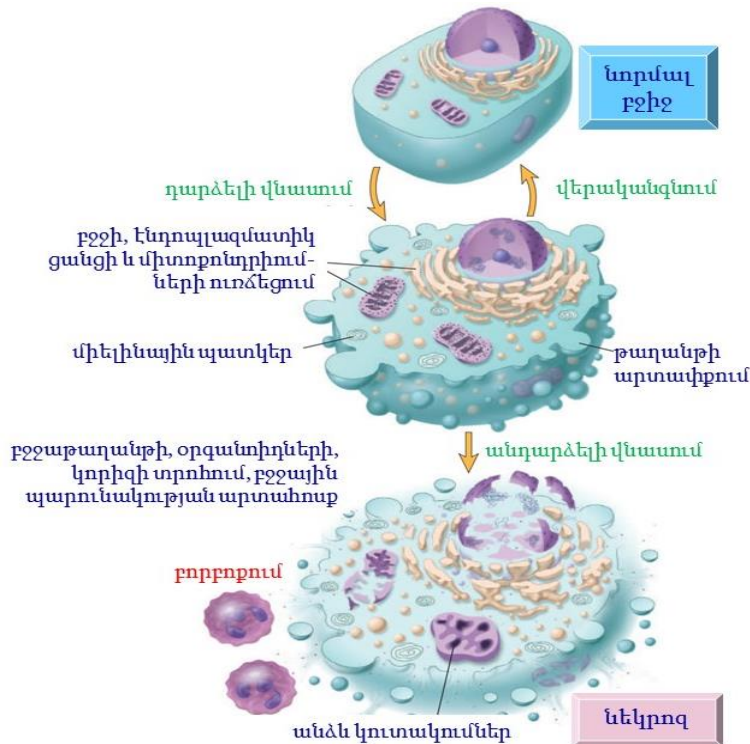
մատակարարումը կարող է մի քանի րոպեում ծանր վնասել նեյրոնները և սպանել դրանք, մինչդեռ կարդիոմիոցիտների վնասումը դեռ դարձելի է, իսկ ֆիբրոբլաստներն ընդհանրապես զգալիորեն դիմադրում են: Ախտածին ազդեցությունը կառաջացնի ադապտացիա, թե՛ վնասում՝ պայմանավորված է ազդակի բնույթով, ազդեցության ուժգնությամբ, տևականությամբ և բջջում գոյություն ունեցող ու նրա միկրոմիջավայրի շատ պայմաններով՝ հասունացման աստիճանով, արյունամատակարարմամբ, ջերմաստիճանով և այլն:

Ուսումնասիրությունները բացահայտում են հետևյալ ընդհանուր օրինաչափությունը. բջիջը որքան շատ է թթվածին օգտագործում և որքան արագ է բաժանվում, այնքան մեծ է նրա վնասման հավանականությունը: Օրինակ՝ հիպօքսիայի

հանդեպ ամենագայունը գլխուղեղի կեղևի բջիջներն են, իսկ իոնիզացնող ճառագայթման հանդեպ՝ մաշկը, լորձաթաղանթները, իմունային հյուսվածքը: Եթե ազդեցությունը չափազանց է կամ տևական, ապա բջջի պաշտպանական և վերականգնողական համակարգերը դառնում են անարդյունավետ, ու նա դատապարտված է անդարձելի վնասման, այսինքն՝ մահվան: «Մահ» տերմինը որպես անդարձելի վնասման հոմանիշ կարելի է կիրառել կենսաբանական կառույցների դեպքում՝ սկսած կազմակերպման բջջային մակարդակից:

Ախտածին գործոնի ազդեցության դեպքում բջիջներն ունակ են բավական լայն շրջանակներում շարունակելու կենսագործունեությունը՝ փոփոխելով իրենց նյութափոխանակությունը, չափը կամ ձևը: Օրինակ՝ թթվածնի անբավարար մատակարարման դեպքում բջիջները կարող են ԱԵՖ-ի սինթեզի համար օգտագործել անաերոբ գլիկոլիզը: Իհարկե, դա ունի իր սահմանափակումները և «գինը»: այս դեպքում 1 մոլեկուլ գլյուկոզից կառաջանա ընդամենը 2 մոլեկուլ ԱԵՖ (38-ի փոխարեն), և այդ ուղու արգասիքը՝ կաթնաթթուն, հանգեցնում է բջջում ացիդոզի զարգացման:

Ազդակի ազդեցությունը վերացնելու դեպքում բջիջն ունակ է վերականգնելու խաթարված հոմեոստազը և վերադառնալու ելքային վիճակին: Երբեմն այսպիսի փորձությունից հետո բջիջը տվյալ գործոնի հետագա ազդեցության հանդեպ դառնում է ավելի դիմացկուն: Այս երևույթը ստացել է **հորմեզիս** (հունարեն՝ *hormēsis*՝ արագ շարժում, պոթեկում) անվանումը: Այն հատկապես մեծ նշանակություն կարող է ստանալ մի շարք հիվանդություններ կանխարգելելու համար²:



Նկ. 2.2. Բջջի դարձելի և անդարձելի վնասումների ձևաբանական դրսևորումները:

² Համաձայն որոշ տվյալների՝ հորմեզիսի յուրատիպ տեսակ կիրառել է Տիգրան Մեծի աները՝ Միհրդատ VI Եվպատորը, որը վախենում էր, թե իրեն հոր նման կթունավորեն, և այդ պատճառով շարունակ փոքր դեղաչափերով թույներ էր ընդունում: Այդ պատճառով երևույթը ստացել է միհրդատիզմ անվանումը: Սակայն այս գաղափարով չի կարելի շատ հրապուրվել, քանի որ դրական ներգործության փոխարեն կարող է զարգանալ քրոնիկական թունավորում, և բջիջներն ի վերջո կմահանան:

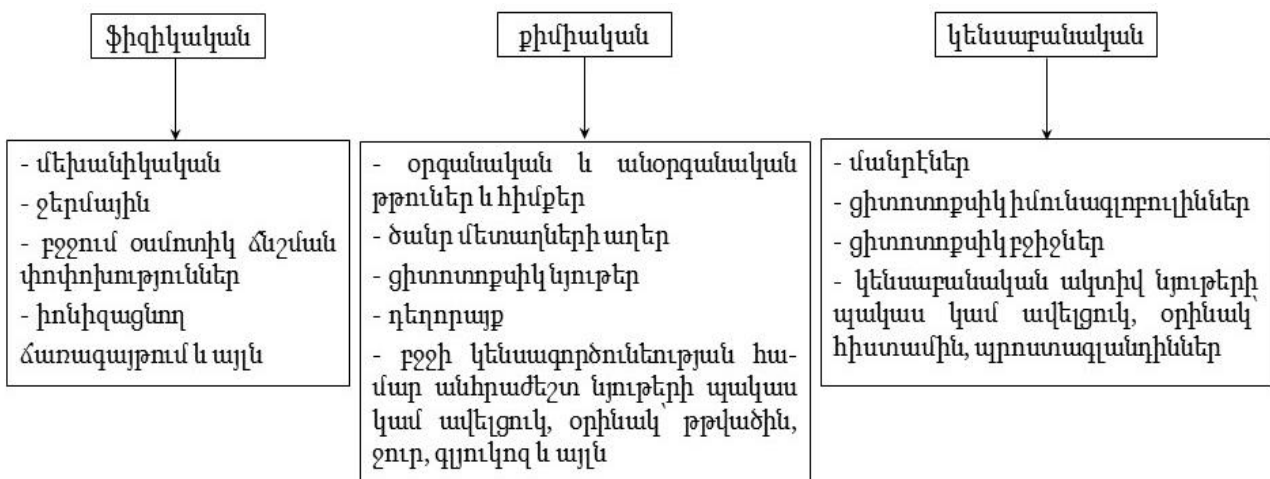
Եթե ազդակը վերացնելուց հետո բջիջը դեռ ի գորու է վերադառնալու ելքային վիճակին, ապա վնասումը **դարձելի է**, իսկ եթե ոչ՝ **անդարձելի**: Վերջին դեպքում կարելի է ասել, որ բջիջը սկսում է մահանալ՝ «ընտրելով» մահվան այն եղանակը, որն առավել «հարմար» է տվյալ պայմաններում: Բջջի մահվան եղանակներին կանոնադառնանք այս գլխի վերջում: Որոշ դեպքերում բջիջը, չնայած լիարժեք չի վերականգնում նախկին «առողջ» վիճակը, սակայն չի մահանում, այլ «իրավունք է ստանում» առանց կիսվելու ապրելու: Այս դեպքում բջիջը ծերացած է:

Վնասման դարձելիությունը մեծ մասամբ պայմանավորված է նաև բջջի տարբեր բաղադրիչների ախտահարման խորությամբ: Օրինակ՝ բջջի չափավոր հիպերհիդրատացիայի կամ էներգապակասության դեպքում վնասումը կարող է լինել դարձելի, եթե, իհարկե, ազդող գործոնը հեռացվի: Անդարձելի վնասման են հանգեցնում թաղանթի (պատռումը) և կորիզի (կարիուլիզ, կարիոռեքսիս՝ կորիզանյութի տրոհում և այլն) կոպիտ վնասումները, լիզոսոմային ֆերմենտների ձեռքազատումը և նրանց ակտիվացումը ցիտոպլազմում, կալցիումի իոնների զանգվածային մուտքը բջիջ և այլն (նկ. 2.2):

2.1. ԲՋՋԻ ՎՆԱՍՄԱՆ ԷԹԻՈԼՈԳԻԱՆ

Բջջի վնասում առաջացնող պատճառներն ըստ ծագման կարող են լինել արտաձին (Էկզոգեն) և ներձին (Էնդոգեն), ինֆեկցիոն և ոչ ինֆեկցիոն, իսկ ըստ բնույթի՝ ֆիզիկական, քիմիական, կենսաբանական (նկ. 2.3):

Նշված գործոնները բջջում հիմնականում ունեն թիրախները: Օրինակ՝ թթվածնի պակասությունը խաթարում է միտոքոնդրիումների գործառույթը, քիմիական նյութերի թիրախ հաճախ դառնում են սպիտակուցները, մեխանիկական գործոնն առաջին հերթին վնասում է բջջաթաղանթը, իսկ իոնիզացնող ճառագայթումը, ակտիվացնելով ազատ ռադիկալային գործընթացները, կարող է վնասել բջջի ֆոսֆոլիպիդային, սպիտակուցային և նուկլեինաթթվային բաղադրիչները:



Նկ. 2.3. Բջջի վնասման պատճառների դասակարգումն ըստ բնույթի:

2.2. ԲՋՋԻ ՎՆԱՍՄԱՆ ԱՆՏԱԾԱԳՈՒՄԸ (ՊԱԹՈԳԵՆԵԶԸ)

Անկախ վնասող գործոնի ծագումից և բնույթից՝ բջջի վնասման հիմնական մեխանիզմներն են՝

1. բջջի գործունեության էներգաապահովման խանգարումները,
2. բջջի թաղանթային և ֆերմենտային համակարգերի վնասումը,
3. բջջում իոնների և ջրի հաշվեկշռի խանգարումները,
4. բջջի ժառանգական ծրագրի և կամ նրա իրացման մեխանիզմների խանգարումները,
5. բջջի գործունեության կանոնավորման խանգարումները:

1. Բջջի գործունեության էներգաապահովման խանգարումներ: Դրանք հաճախ թողարկիչ մեխանիզմ են, հատկապես եթե բջիջների վնասման պատճառը հիպօքսիան է:

Հայտնի է, որ ԱԵՖ-ի մեծ մասը նորմալում սինթեզվում է միտոքոնդրիումներում օքսիդացիոն ֆոսֆորիլացման արդյունքում: Ըստ այդմ՝ ԱԵՖ-ի սինթեզի խանգարում կարող է զարգանալ թթվածնի և կամ էլանյութերի (հատկապես գլյուկոզի) անբավարարության, Կրեբսի ցիկլի ֆերմենտների ինակտիվացման, միտոքոնդրիումների վնասումների, օքսիդացիոն ֆոսֆորիլացման փեդեկման դեպքերում: Վերջինիս դեպքում օքսիդացման գործընթացի արդյունքում առաջացած էներգիան ուղղորդվում է ոչ թե ԱԿՖ-ի ֆոսֆորիլացմանը, այլ անջատվում է որպես ջերմային էներգիա: Օքսիդացիոն ֆոսֆորիլացման փեդեկիչներից են ճարպաթթուների ավելցուկը, 2,4-դինիտրոֆենոլը, թիրօքսինի ու կատեխոլամինների մեծ քանակները, կալցիումի իոնների ավելցուկը և այլն:

2. Բջջի թաղանթային և ֆերմենտային համակարգերի վնասումը զգալի դեր է կատարում բջջի կենսագործունեության խանգարման մեջ, և հատկապես կարևոր է նրա նշանակությունն անդարձելի վնասման գործընթացում: Վնասման այս մեխանիզմները պատկերացնելու համար հարկ է հիշել, որ բջջաթաղանթը կազմված է ֆոսֆոլիպիդային երկշերտից, որում ներդրված են սպիտակուցային մոլեկուլներ:

Բջջի թաղանթային համակարգը կարող է վնասվել հետևյալ մեխանիզմներով.

ա) Ազատ ռադիկալային (ԱՌՌ) և լիպիդների գերօքսիդացման ռեակցիաների ուժգնացում: Ազատ ռադիկալներն այն մոլեկուլներն են, որոնք արտաքին էլեկտրոնային շերտում ունեն չզույգված էլեկտրոն: Դա նրանց հաղորդում է բարձր ռեակտիվություն. նրանք իրենց էլեկտրոնը զույգելու համար էլեկտրոն են «խլում» այլ նյութերից (ֆոսֆոլիպիդներ, սպիտակուցներ, նուկլեինաթթուներ)՝ օքսիդացնելով, վնասելով դրանց: Բջջի նորմալ կենսագործունեության ընթացքում գոյանում են թթվածնի և ազոտի ազատ ռադիկալներ, որոնք որոշ գործընթացներում ունեն կարևոր նշանակություն՝ շնչառական ֆերմենտների շղթայում էլեկտրոնների տեղափոխում, պրոստագլանդինների և լեյկոտրիենների սինթեզ, բջիջների պրոլիֆերացիա ու հասունացում, ֆագոցիտոզ, կատեխոլամինների փոխանակություն, օտար նյութերի (քսենոբիոտիկների) ոչնչացում, ազդանշանում և այլն:

Թթվածնի ակտիվ տեսակների (ԹՄՏ) մեծ մասի գոյացումը պայմանավորված է միտոքոնդրիումներով. նորմալում թթվածնի շուրջ 2%-ը վերածվում է սուպերօքսիդ ռադիկալի: Այնուհետև դրանից գոյանում է մյուս ԹՄՏ-ը՝ ջրածնի գերօքսիդը (H_2O_2), ապա կարող է առաջանալ առավել ակտիվ ԹՄՏ՝ հիդրօքսիլ ռադիկալը: Ազատ ռադիկալների գոյացումը ուժգնացնում են պրոօքսիդանտները, որոնցից կարևոր են Fe^{2+} -ը, Cu^{+} -ը, հոմոցիստեինը: Fe^{2+} -ը Ֆենտոնի ռեակցիայի կարևոր մասնակիցն է: Ֆենտոնի ռեակցիայում ջրածնի գերօքսիդից գոյանում է առավել հզոր օքսիդիչ հատկություններով օժտված հիդրօքսիլ ռադիկալը՝ $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + OH^\cdot$: Սուպերօքսիդ ռադիկալի մեծ քանակների հասանելիության դեպքում (հաճախ զարգանում է միտոքոնդրիումի գործառույթի խանգարման դեպքում) գոյացող Fe^{3+} -ը կարող է կրկին վերականգնվել մինչև Fe^{2+} ՝ վերածվելով այս ռեակցիայի գլխավոր շարժիչ ուժի:

Պրոօքսիդանտներին և ազատ ռադիկալներին հակազդում են բջջի *հակաօքսիդանտային համակարգերը*, որոնք չեզոքացնում են ազատ ռադիկալները կամ մեղմում են դրանց ավելցուկի հետևանքով ծագած տեղաշարժերը: Հակաօքսիդանտները լինում են *ֆերմենտային* և *ոչ ֆերմենտային*: *Ֆերմենտային հակաօքսիդանտներ* են կատալազը, սուպերօքսիդիսմուտազը, գլուտաթիոնպերօքսիդազը և ռեդուկտազը, որոնք փոքրացնում են ազատ ռադիկալների քանակը: *Ոչ ֆերմենտային հակաօքսիդանտներ* են վիտամին E-ն (տոկոֆերոլը), ուբիքինոնը, էստրոգենները, ասկորբինաթթուն, սելենի միացությունները, ֆերիտինը և այլն: Վերջինս կապում է երկաթը, որն անհրաժեշտ է թթվածնի առավել թունավոր տեսակների առաջացման համար, որը Ֆենտոնի ռեակցիայի գլխավոր բացասական հետևանքն է:

Ազատ ռադիկալային հատկություն ունի նաև ազոտի օքսիդը՝ NO-ն, որն իր երկդիմի հատկությունների շնորհիվ ստացել է Յանուս մոլեկուլ մականունը: Յանուսը հռոմեական դիցաբանության մեջ ժամանակի, փոփոխությունների, դռների աստվածն էր: Նա սովորաբար պատկերվում էր երկու դեմքով. մեկը նայում էր անցյալին, մյուսը՝ ապագային: Այդ երկդիմությունը հուշեց գիտնականներին՝ NO-ն կոչելու Յանուս մոլեկուլ: Մի կողմից այն ակտիվացնում է գուանիլատցիկլազը, որի շնորհիվ իրագործում է ֆիզիոլոգիական և հարմարվողական մի շարք տեղաշարժեր. ակտիվացնում է որոշ պրոտեինկինազները, բջջից հեռացնում կալցիումի ավելցուկը, ակտիվացնում է ջերմային շոկի սպիտակուցների սինթեզը, ընկճում ապոպտոզը, լայնացնում անոթները և այլն: Սակայն սուպերօքսիդի հետ փոխազդելու դեպքում այն կարող է վերածվել պերօքսիհիտրիտի, որը չափազանց ագրեսիվ պրոօքսիդանտ է, կարող է առաջացնել ֆերմենտների ինակտիվացում, ԴՆԹ-ի վնասում, լիպիդների գերօքսիդացում, սպիտակուցների նիտրացում և օքսիդացում, ինչպես նաև մատրիքսային մետաղապրոտեինազների ակտիվացում:

Ազատ ռադիկալների ազդեցությամբ օքսիդանում են թաղանթային ֆոսֆոլիպիդները՝ առաջացնելով լիպիդային գերօքսիդներ: Այս գործընթացը կոչվում է **լիպիդների ազատ ռադիկալային գերօքսիդացում՝ ԼԱՌԳ**: ԼԱՌԳ-ի վերջնանյութերի կուտակումը հանգեցնում է նրանց խմբավորման՝ միցելագոյացման, որն ուղեկցվում է թափանցելիության մեծացմամբ և կլաստերների (թաղանթում կառուցվածքային թերություն) առաջացմամբ (նշվածը ստացել է ԼԱՌԳ-ի վերջնանյութերի դետերգենտ ազդեցություն անվանումը): Արդյունքում հնարավոր է առաջանա կատիոնների և այլ օրգանական ու անօրգանական նյութերի անվերահսկելի մուտք ու ելք բջիջ: Թաղանթային սպիտակուցների և ֆերմենտների թիոլային (-SH) խմբերի օքսիդացումը հանգեցնում է թիոլային կամրջակների ձևավորմանը, սպիտակուցների կոնֆորմացիոն փոփոխությունների առաջացմանը՝ ինակտիվացմանը:

Այսպիսով, ախտածին նշանակություն ունի ԱՌԴ-ի ուժգնացումը, որը պրոօքսիդանտային և հակաօքսիդանտային համակարգերի դինամիկ հավասարակշռության խախտման հետևանք է: Թթվածնի ակտիվ տեսակների ազդեցությամբ մակրոմոլեկուլների (և ամբողջությամբ բջջի) վնասումը կոչվում է **օքսիդատիվ սթրես**:

բ) Թաղանթի կազմում եղող բաղադրիչները կարող են վնասվել ակտիվացած մի շարք հիդրոլիտիկ ֆերմենտների ազդեցությամբ: Դրանց մեծ մասը բջջում ոչ ակտիվ վիճակում է: Բջջի վնասման դեպքում «ավերիչ» ֆոսֆոլիպազներն ու պրոտեազները կարող են ակտիվանալ: Այսպես՝ ցիտոպլազմում կալցիումի իոնների ավելցուկն ակտիվացնում է մի շարք ֆերմենտներ, այդ թվում՝ պրոտեազները (օրինակ՝ կալպաինները), ԱԵՖ-

ազները, ֆոսֆոլիպազները: Վերջիններից հատկապես էական է ֆոսֆոլիպազ A₂-ի ակտիվացումը, քանի որ նրա ազդեցությամբ թաղանթային ֆոսֆոլիպիդները ճեղքվում են՝ գոյացնելով արախիդոնաթթու, և գործարկում արախիդոնաթթվի կասկադը: Վերջինս ընթանում է երկու ուղիով՝ ցիկլօքսիգենազային (ՑՕԳ) և լիպօքսիգենազային (ԼՕԳ): ՑՕԳ-ի ազդեցությամբ առաջանում են պրոստագլանդիններ և թրոմբաքսան A₂, իսկ ԼՕԳ-ի ազդեցությամբ՝ լեյկոտրիեններ: Նշված նյութերը՝ էյկոզանոիդները, նաև վնասման միջնորդներ են՝ կարևոր դեր կատարելով բորբոքման, ալերգիայի, ցավի և այլնի ախտաձագման մեջ (կքննարկվի համապատասխան գլուխներում): Արդյունքում ոչ միայն խախտվում է բջջաթաղանթի ամբողջականությունը, այլև գործարկվում են մի շարք ախտածին մեխանիզմներ:

Թաղանթային ֆոսֆոլիպիդների տրոհումը նույնպես հանգեցնում է միջելագոյացման և կլաստերների ձևավորմանը:

գ) Լիզոսոմների հիդրոլիտիկ ֆերմենտների ակտիվացում: Ախտածին գործոնների ազդեցությամբ վնասվում են լիզոսոմների թաղանթները (ինչպես ցանկացած կենսաբանական թաղանթ) և մեծանում է նրանց թափանցելիությունը կամ նրանք քայքայվում են, որի հետևանքով ձերբազատվում և ակտիվանում են նրանցում պարփակված հիդրոլիտիկ ֆերմենտները: Լիզոսոմների թաղանթի վնասում կարող են առաջացնել ինչպես սպեցիֆիկ գործոնները, օրինակ՝ որովայնային տիֆի հարուցչի էնդոտոքսինը, ալմաստի փոշին, այնպես էլ ոչ սպեցիֆիկ տեղաշարժերը, ինչպես, օրինակ՝ ներբջջային ացիդոզը, ԹՄՏ-ը, լիպիդների գերօքսիդացումը և այլն: Արդյունքում ուժգին հիդրոլիզի են ենթարկվում բջջի մակրոմոլեկուլները, այդ թվում տարաբնույթ նշանակության պրոտեինները՝ ֆերմենտներ, կարգավորիչ ու բջջակմախքի սպիտակուցներ և այլն: Վերջինս ուղեկցվում է բջջաթաղանթի թափանցելիության զգալի մեծացմամբ, ֆերմենտների կինետիկ հատկությունների նվազմամբ, բջջային կառույցների քայքայմամբ: Ըստ էության՝ բջիջը տարրալուծվում է, և այն կոչվում է **աուտոլիզ**:

դ) Թաղանթում ամֆիֆիլ միացությունների ներդրում և նրանց դետերգենտ ազդեցություն: Վերոնշյալ գործընթացների ակտիվացման հետևանքով բջջում կուտակվում են ամֆիֆիլ (և՛ ջրալույծ, և՛ ճարպալույծ) միացություններ՝ լիպիդների հիդրոպերօքսիդներ, ազատ ճարպաթթուներ, լիզոֆոսֆոլիպիդներ, որոնք ունակ են թափանցելու և ամրանալու թաղանթի ինչպես հիդրոֆոբ, այնպես էլ հիդրոֆիլ հատվածներում, որը հանգեցնում է լայն կլաստերների ձևավորմանը և միկրոպատռվածքների:

ե) Թաղանթի վնասված կամ «մաշված» լիպիդային, սպիտակուցային բաղադրիչների վերականգնման արգելակում, ինչպես նաև նրանց *de novo* սինթեզի զգալի ընկճում: Այսպես՝ հիպօքսիկ վնասման դեպքում ԱԵՖ-ի պակասուրդը հանգեցնում է ֆոսֆոլիպիդների սինթեզի ընկճման: Արդյունքում պակասում է թաղանթների, այդ թվում և միտոքոնդրիումային, նորոգման արագությունը, որը կարող է խորացնել էներգետիկ ճգնաժամը:

զ) Մակրոմոլեկուլների նորմալ կոնֆորմացիայի փոփոխությունները զգալիորեն ազդում են բջջաթաղանթի ֆիզիկաքիմիական վիճակի վրա: Դա հատկապես վերաբերում է սպիտակուցների արտաբջջային դոմեններին, որոնք ընկալիչների դեր են կատարում: Կոնֆորմացիայի փոփոխությունները կարող են նվազեցնել ընկալիչների խնամակցությունը (աֆինությունը) իրենց լիգանդի հանդեպ՝ հանգեցնելով միջբջջային փոխազդեցության խանգարման, ինչպես նաև խանգարել թաղանթկապակցված ֆերմենտների ակտիվությունը:

է) Բջջի նյութափոխանակության խանգարման հետևանքով նրանում կուտակվում են **հիդրոֆիլ միացություններ**, օրինակ՝ կաթնաթթու և Na^+ իոններ, որոնք բջջում բարձրացնում են օսմոտիկ ճնշումը, որի հետևանքով զարգանում է **հիպերհիդրատացիա**: Արդյունքում թաղանթը գերձգվելով անջատվում է բջջակմախքից և պատռվում:

3. Վերոնշյալ երկու մեխանիզմների հետևանքով սովորաբար բջջում խախտվում է իոնների և ջրի հաշվեկշիռը: Հիմնականում դա վերաբերում է K^+ , H^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- իոններին, որոնք մասնակցում են կենսական կարևոր գործընթացներին՝ դրդում, գործողության պոտենցիալի հաղորդում և այլն: Մասնավորապես բջջում մեծանում է Na^+ , H^+ և Ca^{2+} իոնների կոնցենտրացիան և, ընդհակառակը, քանում են K^+ -ի ու Mg^{2+} -ի քանակությունները:

Ներբջջային նատրիումի քանակի մեծացման պատճառներն են.

✓ Էներգետիկ ճգնաժամը, որը հանգեցնում է Na-K -ական պոմպի գործունեության խանգարման:

✓ Բջջաթաղանթի վնասումը, որի հետևանքով ուժգնանում է արտաբջջային տարածությունից գրադիենտի ուղղությամբ նատրիումի իոնների մուտքը բջիջ:

Ներբջջային նատրիումի քանակի մեծացման հետևանքներն են.

✓ Ներբջջային օսմոտիկ ճնշման բարձրացումը, որը հանգեցնում է ջրի մուտքի ակտիվացման և բջջի հիպերհիդրատացիայի՝ ուռճացման: Արդյունքում թաղանթը գերձգվում և պատռվում է:

✓ Էլեկտրազենեզի խանգարումները (հանգստի և գործողության պոտենցիալների, ապարենոացման), որի արդյունքում առաջին հերթին կտուժեն դրդունակ հյուսվածքները:

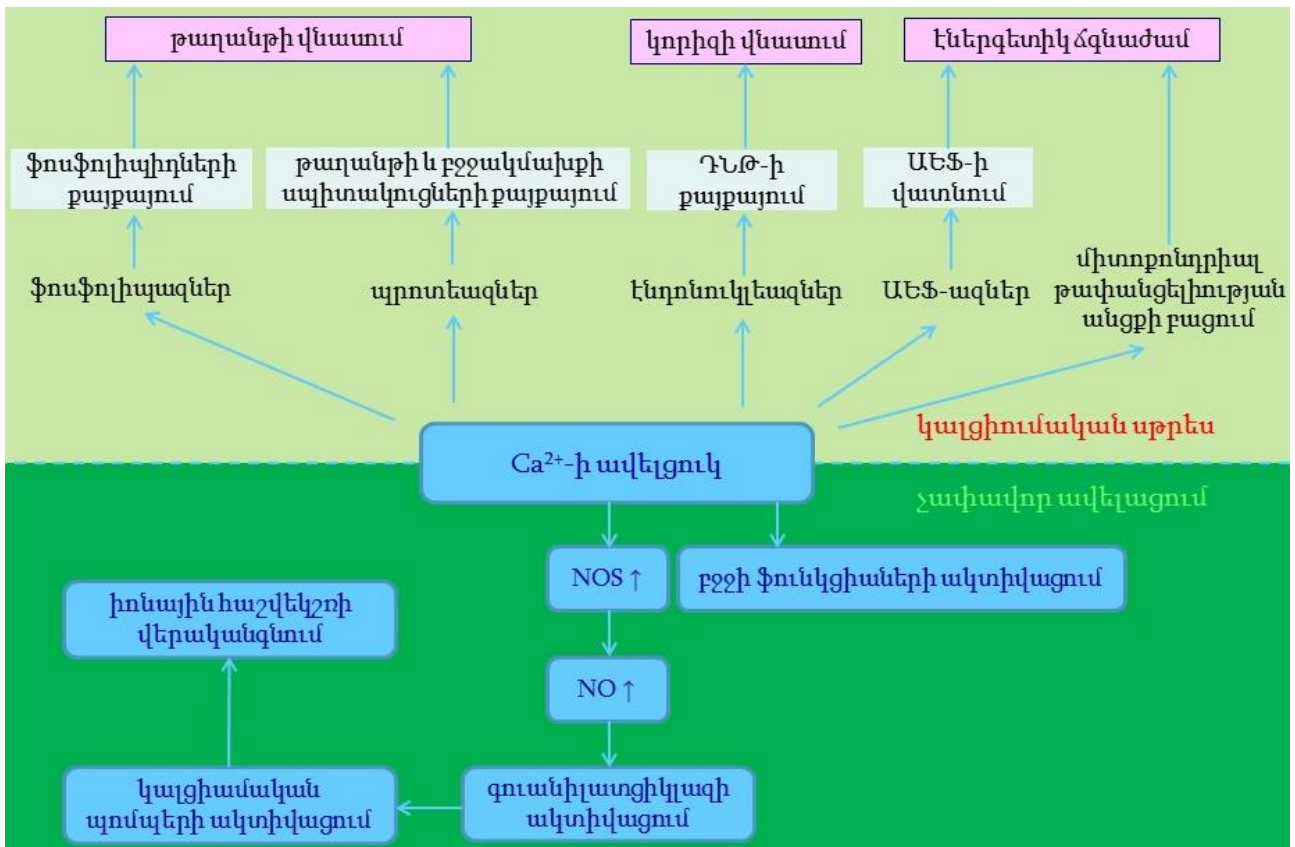
✓ $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ և $\text{Na}^+\text{-H}^+$ իոնափոխանակային մեխանիզմների խանգարումները, որոնք հանգեցնում են ցիտոպլազմում կալցիումի և ջրածնի իոնների կուտակման՝ իրենց հետևանքներով: Նորմայում նշված իոնափոխանակային մեխանիզմներն «աշխատում» են նատրիումական գրադիենտի ուղղությամբ (երկու Na^+ մտնում է բջիջ, փոխարենը մեկ Ca^{2+} հեռացվում է, կամ մեկ Na^+ մտնում է բջիջ, փոխարենը մեկ H^+ հեռացվում) և կարող են դառնալ բջիջը կալցիումի և ջրածնի ավելցուկից ազատելու հնարավորություն: Քանի որ բջջի վնասման դեպքում նատրիումական գրադիենտը մարում է, ուստի մարում է նաև նշված իոնափոխանակային մեխանիզմների շարժիչ ուժը:

Ca^{2+} -ը, լինելով ներբջջային ազդանշանման կարևոր անդամ, մասնակցում է բջջի գործառույթների իրագործմանը և կարգավորմանը, սակայն նրա քանակը ցիտոպլազմում պետք է խիստ վերահսկվի: Այս հարցում կարևոր են ներբջջային դեպոներում՝ միտոքոնդրիումներում և էնդոպլազմատիկ ցանցում, Ca^{2+} -ի կուտակումը, ցիտոպլազմատիկ թաղանթի հիդրոֆոբությունը (կանխում է արտաբջջային տարածությունից նրա մուտքը), $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ իոնափոխանակային մեխանիզմի անհրաժեշտ ակտիվությունը, բջջի նորմալ էներգաապահովումը, որի դեպքում կալցիումական պոմպը կկարողանա լիարժեք գործել՝ Ca^{2+} իոնները ցիտոպլազմից ներքաշելով դեպի ԷՊՑ:

Ցիտոպլազմում կալցիումի իոնների ավելացումը բջիջների մեծ մասում երկակի ազդեցություն ունի (նկ. 2.4):

Չափավոր մեծացման դեպքում հիմնականում դիտվում է բջջի գործառույթների խթանում՝ շնորհիվ կալցիում-կախյալ ֆերմենտային համակարգերի ակտիվացման: Կալցիումի իոններն անուղղակիորեն խթանում են նաև էներգետիկ գործընթացները, օրինակ՝ ակտիվացնում են Կրեբսի ցիկլի ֆերմենտները: Ca^{2+} -ի ազդեցությամբ նաև խթանվում է NO -ի սինթեզը, որը նպաստում է gGUS -ի գոյացման ուժգնացմանը, իսկ

վերջինս իր հերթին ակտիվացնում է կալցիումի իոնների ավելցուկի հեռացումը ցիտոպլազմից դեպի արտաբջջային տարածություն կամ ներբջջային պահեստներ:



Նկ. 2.4. Բջջում կալցիումի իոնների ավելցուկի երկակի ազդեցությունը:

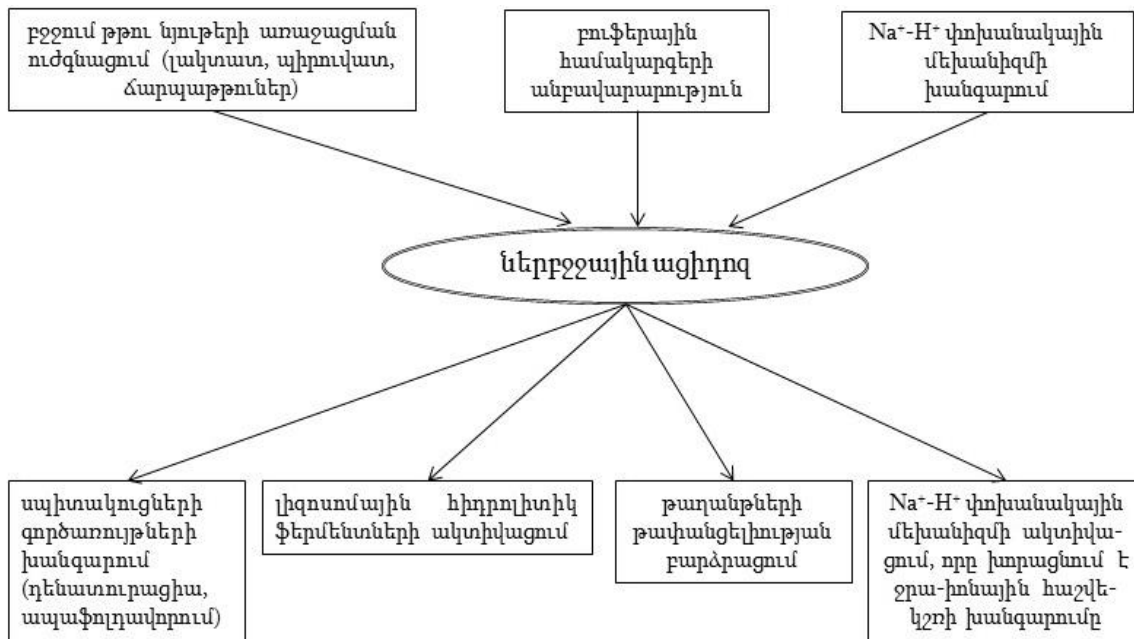
Բջջի վնասման դեպքում խանգարվում է միտոքոնդրիումների գործունեությունը, նվազում է միտոքոնդրիումային թաղանթային պոտենցիալը և դադարում է օքսիդացիոն ֆոսֆորիլացումը: Թաղանթային պոտենցիալի նվազման հետևանքով միտոքոնդրիումներում փոքրանում է Ca^{2+} -ի կուտակումը: Բջջում ԱԵՖ-ի մակարդակի նվազումը խաթարում է էնդոպլազմատիկ Ca^{2+} -ԱԵՖ-ազի գործունեությունը, իսկ Na^+ -ի կոնցենտրացիայի մեծացումն անջատում է Na^+ - Ca^{2+} փոխանակային համակարգը: Այս ամենը մեծացնում է ցիտոպլազմում Ca^{2+} -ի պարունակությունը, որը բջջի վնասման ոչ սպեցիֆիկ մոլեկուլային մեխանիզմներից գործարկում է **կալցիումական սթրեսը**: Ի դեպ, ցիտոպլազմում Ca^{2+} -ի պարունակությունը բջջի վնասման ցուցիչն է (մարկերը). որքան մեծ է այն, այնքան ծանր է վնասումը:

Կալցիումական սթրեսի մեխանիզմներն են.

- ✓ Ցիտոզոլում կալցիումի գերքանակներից պաշտպանվելու համար միտոքոնդրիումները և էնդոպլազմատիկ ցանցը զավթում են կալցիումի ավելցուկը: Սակայն վնասման դեպքում նրանք կարող են վատթարացնել վիճակը՝ իրենք իսկ դառնալով լրացուցիչ Ca^{2+} -ի աղբյուր և ձևավորելով արատավոր շրջաններ:
- ✓ Կալցիումի իոնների ավելցուկը կարող է խթանել լիպիդային գերօքսիդացման պրոցեսները:
- ✓ Էներգետիկ փոխանակությունը ևս խախտվում է. մի կողմից կալցիում-կախյալ ԱԵՖ-ազների գերակտիվացումը սպառում է ԱԵՖ-ը, իսկ մյուս կողմից՝ կալցիումի ավելցուկի

ազդեցությամբ կարող է բացվել միտոքոնդրիումների ներքին թաղանթում առկա ՄԹԱ-ն³, որի հետևանքով նվազում է ԱԵՖ-ի սինթեզի շարժիչ ուժը՝ թաղանթի երկու կողմերում պոտենցիալների տարբերությունը: Կալցիումի մեծ քանակները փեղեկում են նաև օքսիդացիոն ֆոսֆորիլացումը:

✓ Վերջապես, ցիտոպլազմում կալցիում կուտակվելու դեպքում ակտիվանում են աուտոկատալիտիկ գործընթացները. ակտիվանում են տարբեր ավերիչ ֆերմենտներ, որոնք կարող են քայքայել բջջի տարբեր բաղադրիչները: Օրինակ՝ այս դեպքում ակտիվացող ֆոսֆոլիպազ A_2 -ի ազդեցությամբ քայքայվում են թաղանթների ֆոսֆոլիպիդները, կալպահինները կազմաքանդում են բջջի տարբեր սպիտակուցները, էնդոնուկլեազները ճեղքում են նուկլեինաթթուները:



Նկ. 2.5. Ներբջջային ազդողի պատճառները և հետևանքները:

Բջջի նյութափոխանակության միջանկյալ և վերջնական արգասիքները (կաթնաթթու, պիրոլիսադոդաթթու և այլն) թթուներ են, սակայն բջջում pH-ը պետք է լինի հաստատուն, որովհետև նրանով է պայմանավորված բջջի հատկապես սպիտակուցային բաղադրիչների (ֆերմենտներ, անցուղիներ, պոմպերի պատեր, բջջակմախքի սպիտակուցներ և այլն) գործառույթային ակտիվությունը: Այդ իսկ պատճառով բջջին օժտված է թթվահիմնային հաշվեկշիռն անխախտ պահելու հնարավորություններով՝ ներբջջային բուֆերներով, Na^+-H^+ իոնափոխանակային մեխանիզմով և այլն:

Բջջի վնասման դեպքում մեծանում է ջրածնի իոնների ներբջջային պարունակությունը, այսինքն՝ զարգանում է *ներբջջային ազդող*: Նշենք, որ էական դեր

³ Միտոքոնդրիումների վնասման հետաքրքիր դրսևորում է միտոքոնդրիումային թափանցելիության անցքի (ՄԹԱ) բացումը: Վերջինս միտոքոնդրիումի թաղանթի ողջ հաստությամբ սպիտակուցներով ձևավորված խոշոր անցք է: Նրա առկայության դեպքում միտոքոնդրիումային լիցքն արագ գրոյանում է, և ԱԵՖ-ի սինթեզը դադարում է: Ցածրմոլեկուլային զանգվածով բազմաթիվ մոլեկուլներ, ներխուժելով միտոքոնդրիումի մատրիքս, իրենց հետևից տանում են ջուրը, և զարգանում է միտոքոնդրիումի ուռճացում: Եթե այսպիսի տեղաշարժ զարգանում է միտոքոնդրիումների զգալի մասում, ապա էներգետիկ ճգնաժամը հանգեցնում է բջջի մահվան:

ունի կաթնաթթվի կուտակումը, որի պատճառը հիմնականում օքսիդացիոն ֆոսֆորիլացման ընկճման զուգակցմամբ անատերոք գլիկոլիզի ակտիվացումն է: Վերջինս, ի սկզբանե էներգետիկ ճգնաժամի դեպքում բջջի ադապտացիա և ԱԵՖ-ի սինթեզի ուղի («ավելի լավ է քիչ, քան ոչինչ») լինելով, տևական և կամ արտահայտված լինելու դեպքում էականորեն խախտում է ներբջջային pH-ը: Այս դեպքում ևս մեկ անգամ համոզվում ենք, որ ցանկացած ադապտիվ գործընթաց պոտենցիալ ախտածին է: Ներբջջային ազդողի մնացած պատճառներն ու վնասակար հետևանքները նշված են նկար 2.5-ում:

4. Բջջի ժառանգական ծրագրի և կամ նրա իրացման մեխանիզմների խանգարումներ: Ժառանգական ծրագրի խանգարումներ կարող են ծագել հետևյալ դեպքերում.

ա) ԴՆԹ-ի վնասում: Ինչպես հայտնի է, գենումը պարունակում է օրգանիզմի բարդ կենսագործունեության համար անհրաժեշտ ողջ ինֆորմացիան և ենթարկվում է արտաքին և ներքին վնասող գործոնների անդադար ազդեցություններին: Ըստ որոշ հաշվարկների՝ ամեն օր մեր բջիջներից յուրաքանչյուրում առաջանում է ԴՆԹ-ի 100000 միկրովնասում: Նորմալ կենսագործունեություն պահպանելու համար միակ էլքն այդ վնասումների անդադար վերանորոգումն է:

ԴՆԹ-ի վերականգնողական համակարգն արագ արձագանքում է այդ վնասումներին և շտկում արատների ճնշող մեծամասնությունը: Մակայն եթե գենի վնասումը չի հաջողվում շտկել, ապա զարգանում է մուտացիա՝ գենի կայուն թռիչքաձև փոփոխություն: Այս դեպքում այդ գենով կոդավորած սպիտակուցն արատավոր է, և այդ իմաստով խախտվում է ժառանգական ծրագրի իրագործումն առաջին փուլում, այսինքն՝ խաթարվում է գենետիկ ծրագիրը: Նշենք նաև, որ երբեմն մուտացիան այնքան վտանգավոր է, որ բջիջը գործարկում է ինքնառնչացման ծրագիրը՝ ապոպտոզը:

բ) Գեների էքսպրեսիայի խանգարումներ: Գենային կոդի հիման վրա սպիտակուցի գոյացման բնական ընթացքը ենթադրում է մատրիքսային ՌՆԹ-ի սինթեզ, որը պետք է տեղափոխվի կորիզից ցիտոպլազմա՝ տրանսլյացիայի գործընթացում ռիբոսոմներում սպիտակուց սինթեզելու համար: Գեների էքսպրեսիայի խանգարումներ կարող են ծագել հետևյալ դեպքերում.

- Գենի լուեցում կամ գերէքսպրեսիա: Գենի լուեցման կարող է հանգեցնել քրոմոսոմի տվյալ մասում ԴՆԹ-ի մեթիլացումը կամ հիստոնների ագետիլացումը: Այդ դեպքում պարզապես իՌՆԹ սինթեզող համալիրը չի կապվում ԴՆԹ-ի հետ: Հիշենք, որ այս կարգավիճակը կանանց բջիջներում ունի X քրոմոսոմների մեծ մասը: Գործում է նաև հակառակ մեխանիզմը. որոշ գեների ուժգնացած էքսպրեսիան ևս կարող է վնասող նշանակություն ունենալ բջջի համար:

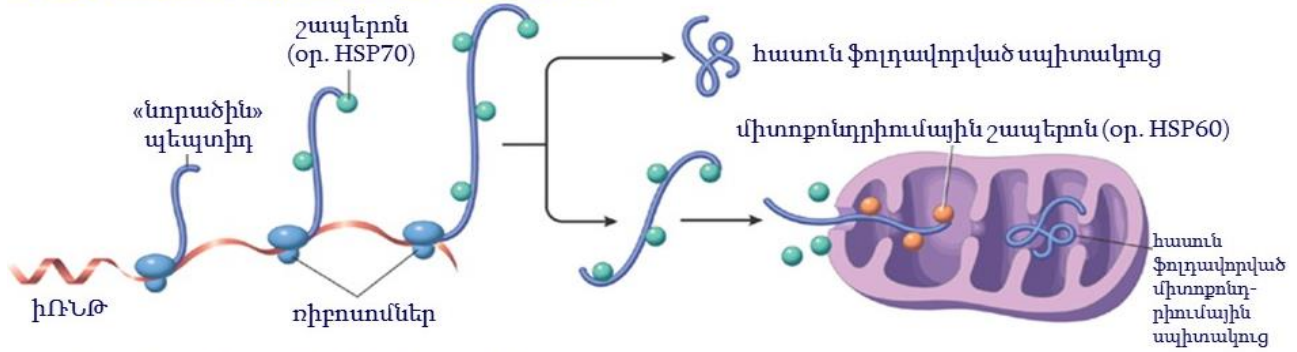
- Համապատասխան միՌՆԹ-ների⁴ գերարտադրությունը կամ թերարտադրությունը կարող է փոփոխել տվյալ գենի մՌՆԹ-ի քանակը, որի հետևանքով անբավարար կամ ավելցուկային է սինթեզվում տվյալ սպիտակուցը:

գ) Սպիտակուցի ֆոլդավորման խանգարումներ: Ժառանգական ծրագրի իրագործման վերջին կարևոր փուլը բուն սպիտակուցն է և նրա նորմալ գործունեության պահպանումը: Բջջի կենսագործունեության համար անհրաժեշտ սպիտակուցները ռիբոսոմներում սինթեզվելուց հետո պետք է ճիշտ փաթեթավորվեն (ֆոլդավորվեն): Ֆոլդինգի

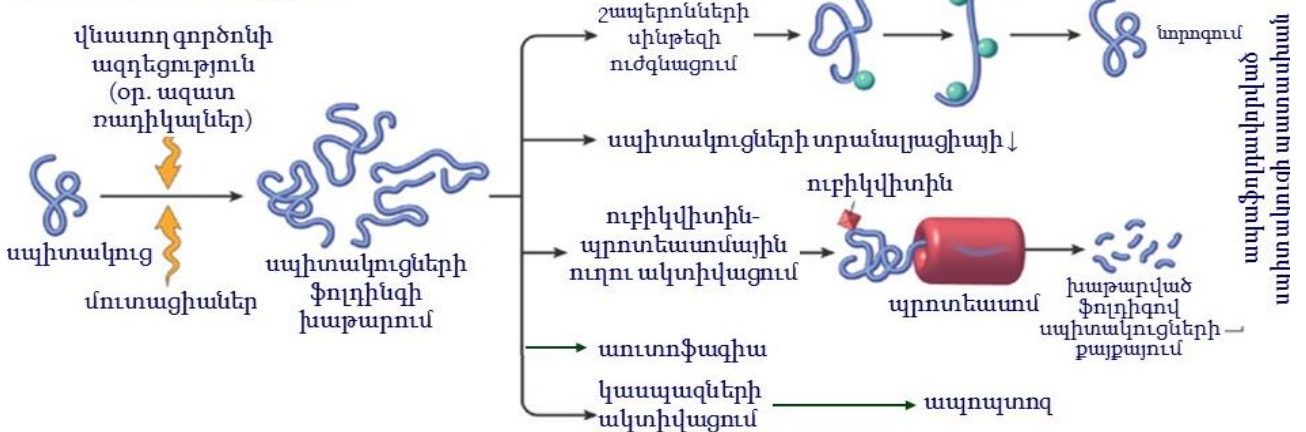
⁴ ՄիկրոՌՆԹ-երը (միՌՆԹ) շատ կարճ ՌՆԹ-եր են (ընդամենը 18-21 նուկլեոտիդ պարունակող), որոնք, կապվելով իրենց թիրախ իՌՆԹ-ին, կանխում են սպիտակուցի տրանսլյացիան: Այսօր հայտնի են 1000-ից ավելի միՌՆԹ-եր, որոնք ակտիվորեն հետազոտվում են բժշկագիտության տարբեր ասպարեզներում:

գործընթացում վճռական դեր ունեն շապերոնները, որոնք պատկանում են ջերմային շոկի սպիտակուցների ընտանիքին: Բջջի հետագա կյանքի ընթացքում սպիտակուցների ֆոլդինգը կարող է խանգարվել, որին նպաստում են տարաբնույթ գործոններ՝ ազատ ռադիկալները, ներբջջային pH-ի փոփոխությունները, ջերմաստիճանի բարձրացումը, օսմոտիկ գործոնները և այլն: Այս դեպքում սպիտակուցային հոմեոստազը (պրոտեոստազը) պահպանելու համար բջիջը դիմում է մի շարք հնարքների (նկ. 2.6):

ա) սպիտակուցի նորմալ գոյացում և ֆոլդինգ



բ) սպիտակուցի ֆոլդինգի խանգարման պատասխան ռեակցիան



Նկ. 2.6. Նորմալ սպիտակուցի ֆոլդավորումը և ֆոլդինգի խանգարման հետևանքով գործարկվող հարմարվողական տեղաշարժերը:

Ձգտելով նորոգել վնասված ապաֆոլդավորված սպիտակուցները, միաժամանակ սահմանափակելով այլ սպիտակուցների տրանսլյացիան՝ նախ խթանվում է շապերոնների սինթեզը: Եթե այս ճանապարհով խնդիրը չի լուծվում, ապա այդ սպիտակուցները կազմաքանդվում են: Խաթարված ֆոլդինգով սպիտակուցներին միանում է ուբիկվիտին կոչվող փոքրիկ սպիտակուցը: Ուբիկվիտինի հետ միացած սպիտակուցները ճանաչվում են և տարրալուծվում պրոտեասոմներում՝ պրոտեազներ պարունակող սպիտակուցային համալիրներում, իսկ գոյացած ամինաթթուները կարող են կրկին օգտագործվել: Ապաֆոլդավորված սպիտակուցները միմյանց կաշելու և ագրեգատներ գոյացնելու հակում ունեն: Վերջիններս հաճախ ոչ միայն աղբ են դառնում բջջի համար, այլև ունեն թունավոր ազդեցություն, օրինակ՝ Ալցհեյմերի հիվանդության դեպքում β-ամիլոիդի օլիգոմերները: Այս դեպքում բջիջը դիմում է առավել մեծ կազմաքանդող պոտենցիալ ունեցող մեխանիզմի՝ աուտոֆագիային: Այդ դեպքում ագրեգացված սպիտակուցները մղվում են հատուկ վակուոլի մեջ, ապա վերջինս ձուլվում է լիզոսոմի հետ՝ գոյացնելով աուտոֆագոլիզոսոմ: Այստեղ «թունավոր աղբը» տրոհվում է, և բջիջը նորից ստանում է էլքային սննդանյութերը: Եթե այս մեխանիզմներն

անբավարար են, ապա խախտվում է ոչ միայն տվյալ սպիտակուցի նորմալ գործառույթը, այլև վնասվում է բջիջը: Սպիտակուցային ագրեգատների վնասող ազդեցությունը բջջի վրա կոչվում է *պրոտեոտոքսիկություն*, իսկ ֆոլդինգի խանգարման հետևանքով բջջում զարգացող տեղաշարժերը կոչվում են **էնդոպլազմատիկ ցանցի սթրես**:

5. Բջջի գործունեության կանոնավորման խանգարումներ: Տեղեկատվական միջբջջային փոխազդեցությունները հաճախ նկարագրվում են «ազդանշան-պատասխան» կոնցեպտի շրջանակներում, որը կարելի է ներկայացնել հետևյալ կերպ՝ ազդանշան → ընկալիչ → երկրորդային միջնորդ → պատասխան:

Բջջից բջիջ ազդանշանների հաղորդումը կատարվում է ազդանշանային մոլեկուլների (կոչվում են նաև լիգանդներ կամ առաջին միջնորդներ) միջոցով, որոնք արտադրվում են այլ բջիջներում կամ գոյանում են արտաբջջային տարածությունում և յուրովի ազդում մյուսների թիրախ բջիջների վրա: Փաստորեն, ցանկացած նյութ ազդանշան է, եթե բջիջն ունի համապատասխան ընկալիչ:

Ազդանշանների դերում կարող են հանդես գալ.

- Հարևան բջիջների վնասումից գոյացող (օրինակ՝ արտաբջջային տարածությունում ԱԵՖ-ի կամ միզաթթվի աղերը) կամ տարաբնույթ մանրէների կողմից արտադրվող մոլեկուլները (օրինակ՝ Գրամ-բացասական մանրէների լիպոպոլիսախարիդը): Դրանք մանրամասն ներկայացված են «Բորբոքում» գլխում:

- Հպումը (կոնտակտը) հարևան բջիջների հետ: Այս ազդանշանը հատկապես կարևոր է էպիթելիային հյուսվածքի բջիջների համար: Այն հնարավորություն է տալիս իրագործելու հպումային արգելակումը, երբ հարևան բջջի հետ շփումն ընկճում է բջիջների բազմացումը: Այս մեխանիզմը խանգարվում է քաղցկեղի դեպքում:

- Հպումն արտաբջջային մատրիքսի հետ: Այս շփմանը «տիրապետում» են լեյկոցիտները, որոնք իրենց ինտեգրինների միջոցով արտաբջջային մատրիքսի հետ շփում են հաստատում և իրագործում նպատակային տեղաշարժ:

- Վերջապես, ազդանշանների մեծ խումբ են կազմում արտազատվող տարաբնույթ մոլեկուլները՝ հորմոնները, նեյրոտրանսմիտերները, ցիտոկինները, աճի գործոնները և կենսաբանորեն ակտիվ այլ նյութեր: Դրանց կանդրադառնանք համապատասխան գլուխներում:

Ազդանշանային մոլեկուլների ազդեցության յուրահատկությունն (սպեցիֆիկությունն) ապահովում են նաև թիրախ բջիջների ընկալիչները: Ըստ տեղակայման՝ ընկալիչները լինում են թաղանթային և կորիզային: Հիդրոֆոբ լիգանդները թափանցում են բջջի ներսը և արդեն այստեղ կապվում իրենց ընկալիչի հետ: Ներբջջային ընկալիչները կոչվում են նաև կորիզային, քանի որ դրանց կապումը հանգեցնում է տրանսկրիպցիոն գործոնների ակտիվացմանը, որն էլ հանգեցնում է կորիզային ապարատի անմիջական խթանման: Արդյունքում պահանջվող գեների էքսպրեսիան փոփոխվում է: Այդպես են ազդում, օրինակ, թիրեոիդ և ստերոիդ հորմոնները, վիտամին D-ն և այլն:

Ջրալույծ լիգանդները, չկարողանալով հաղթահարել ցիտոպլազմատիկ թաղանթի հիդրոֆոբ պատնեշը, ազդում են թաղանթային ընկալիչների միջոցով: Թաղանթային ընկալիչներն ազդանշանը դեպի բջջի ներս հաղորդում են ընկալիչի ներբջջային (ցիտոպլազմատիկ) հատվածի հատկությունների փոփոխության միջոցով: Օրինակ բջջի աճը և բազմացումը խթանող գործոնների մեծ մասը ազդանշանի հաղորդումն իրագործում է շնորհիվ ընկալիչի թիրոզինկինազային ակտիվության. լիգանդի հետ

կապումն ակտիվացնում է կինազային ֆերմենտների կասկադը: Վերջինիս շնորհիվ աճի ազդանշանը հասնում է կորիզին, և բջիջը կիսվում է:

Ընկալիչների մի խմբի դեպքում (շարունակ նվազող) ներծին լիզանդները դեռ հայտնի չեն: Դրանք կոչվում են «որբ» ընկալիչներ: Մակայն գիտության այս ոլորտի բուն զարգացումը նպաստում է համապատասխան «որբերի որդեգրմանը»՝ ընկալիչների ներծին լիզանդների հայտնաբերմանը:

Ներբջջային ազդանշանային մոլեկուլները (երկրորդ միջնորդներ կամ մեսենջերներ) տեղեկությունը թաղանթային ընկալիչներից հաղորդում են էֆեկտորներին (իրագործող մոլեկուլներ): Երկրորդ միջնորդները ներկայացված են տարբեր դասի միացություններով, օրինակ՝ ցիկլիկ նուկլեոտիդներ (gUՄՖ և gԳՄՖ), ինոզիտոլեոֆոսֆատ, դիացիլգլիցերոլ, Ca^{2+} , կալցիում-կալմոդուլին համալիր, պրոտեինկինազային կասկադ և այլն: Վերջիններս կարևոր դեր ունեն աճի ազդանշանի, ինսուլինի ազդեցությունների իրագործման և այլ գործընթացներում:

Այսպիսով, ներբջջային պրոցեսների կանոնավորումը կարող է խանգարվել հետևյալ մեկ կամ մի քանի մակարդակներում.

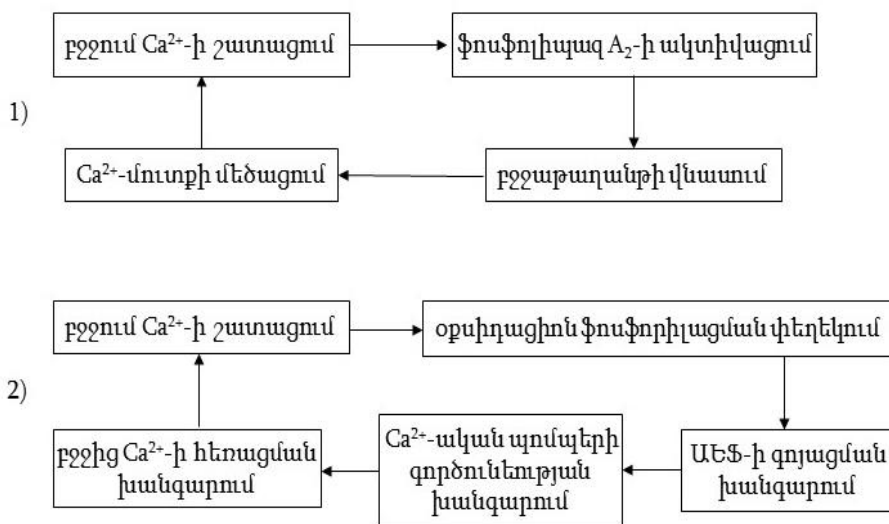
ա) Ազդանշան (լիզանդ): Խանգարումները կարող են պայմանավորված լինել ազդանշանի ավելցուկով, պակասուրդով (օրինակ՝ հորմոնների գերարտադրություն կամ թերարտադրություն) կամ միմիկրիայով (նմանակում): Վերջինիս դեպքում ընկալիչի հետ կապվում է ոչ թե նրա բնական ազդանշանը, այլ նմանակող որևէ նյութ (օրինակ՝ հակամարմին կամ դեղ), որի հետևանքով ընկալիչը պաշարվում կամ ակտիվանում է: Ազդանշանային միմիկրիայի դասական օրինակ է Գրեյվսի հիվանդության դեպքում LATS հակամարմիններով ԹՏՀ-ի ընկալիչների խթանումը, որի հետևանքով ուժգնանում է թիրեոիդ հորմոնների արտադրությունը:

բ) Ընկալիչ: Այս մակարդակում կարող են լինել նրա կառուցվածքային, կոնֆորմացիոն փոփոխություններ, որոնց արդյունքում փոխվում է ընկալիչի զգայունությունը լիզանդի հանդեպ: Օրինակ՝ II տիպի շաքարային դիաբետի հիմքում առկա է ինսուլինային ընկալիչների թերզգայունություն ինսուլինի հանդեպ: Կամ որոշ ուռուցքների ախտածագման մեջ կարևոր է աճի գործոնի ընկալիչի գենի մուտացիան, որի արդյունքում այն սինթեզվում և թաղանթի վրա ամրանում է արդեն ակտիվ կոնֆորմացիայով: Արդյունքում աճի ազդանշանումը կատարվում է առանց աճի գործոնի ազդեցության (ինքնադրդում), որը հանգեցնում է բջջի ավելցուկային կիսման: Կարող է լինել նաև ընկալիչի գենետիկ պակասուրդ:

գ) Ներբջջային ազդանշանում: Կանոնավորման այս մակարդակում (երկրորդ մեսենջերների մակարդակ) նույնպես հնարավոր է պաշարում կամ դրդում: Օրինակ՝ խոլերայի տոքսինն այս մեխանիզմով է լուծ առաջացնում՝ բարակ աղիքների էպիթելային բջիջներում խթանելով ադենիլատցիկլազը և իոնների ուժգնացած արտազատումը դեպի աղիքի լուսանցք:

դ) Պատասխանն իրագործող ապարատ: Վերջինս կարող են վնասել մուտացիաները, տրանսկրիպցիայի, տրանսլյացիայի և ֆերմենտների ակտիվության խանգարումները:

Ինչպես նկատեցինք բջջի վնասման ընդհանուր մեխանիզմները փոխկապակցված են: Բջջի վնասումը, պայմանավորված էթիոլոգիկ գործոնով, կարող է զարգանալ վերոնշյալ որևէ մեկ կամ մի քանի մեխանիզմներով, որոնք հետո գործարկում են մնացածները:



Ձևավորվում են բազմաթիվ արատավոր շրջաններ (նկ. 2.7), որի հետևանքով խորանում և պրոգրեսիվում է վնասումը: Եթե բջջի հարմարվողական հնարավորություններն անարդյունավետ են, ապա արատավոր շրջանները, ի վերջո, հանգեցնում են նրա մահվան:

Նկ. 2.7. Արատավոր շրջանների օրինակներ:

2.3. ԲՋՋԻ ՀԱՐՄԱՐՎՈՂԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄՆԵՐԸ

Բջջի վրա ախտածին գործոնների ազդեցությունն ուղեկցվում է տարբեր ներբջջային և միբջջային, ինչպես նաև համակարգային հարմարվողական ռեակցիաների և պրոցեսների ակտիվացմամբ (միացմամբ), որոնք ուղղված են վնասման և նրա հետևանքների վերացմանը կամ սահմանափակմանը, ինչպես նաև ապահովում են վնասող գործոնի հանդեպ բջջի կայունությունը: Այդ ռեակցիաների ամբողջությունն ապահովում է բջջի հարմարվողականությունը (ադապտացիան) կենսագործունեության փոփոխվող պայմաններում: Այս իրավիճակում բժշկի պարտականությունն է տարբեր միջոցներով (այդ թվում նաև դեղերի) խթանել բջջի պաշտպանական համակարգերը:

Ներբջջային հարմարվողական ռեակցիաներն իրագործվում են վնասված բջիջներում, իսկ միբջջայինը՝ չվնասված բջիջներով: Ներբջջային հարմարվողական մեխանիզմները համապատասխանում են բջջի վնասման քննարկված մեխանիզմներին՝ բջջի խանգարված էներգաապահովման փոխհատուցում, բջջի թաղանթի և ֆերմենտների պաշտպանություն, բջջում իոնների և ջրի հաշվեկշռի խանգարման վերացում կամ արտահայտվածության փոքրացում, բջջի ժառանգական ծրագրի և նրա իրացման մեխանիզմների արատների վերացում, ներբջջային պրոցեսների կանոնավորման խանգարված մեխանիզմների փոխհատուցում, բջջի գործառության ակտիվության նվազում, ներբջջային կառույցների ռեգեներացիա, հիպերտրոֆիա, հիպերպլազիա:

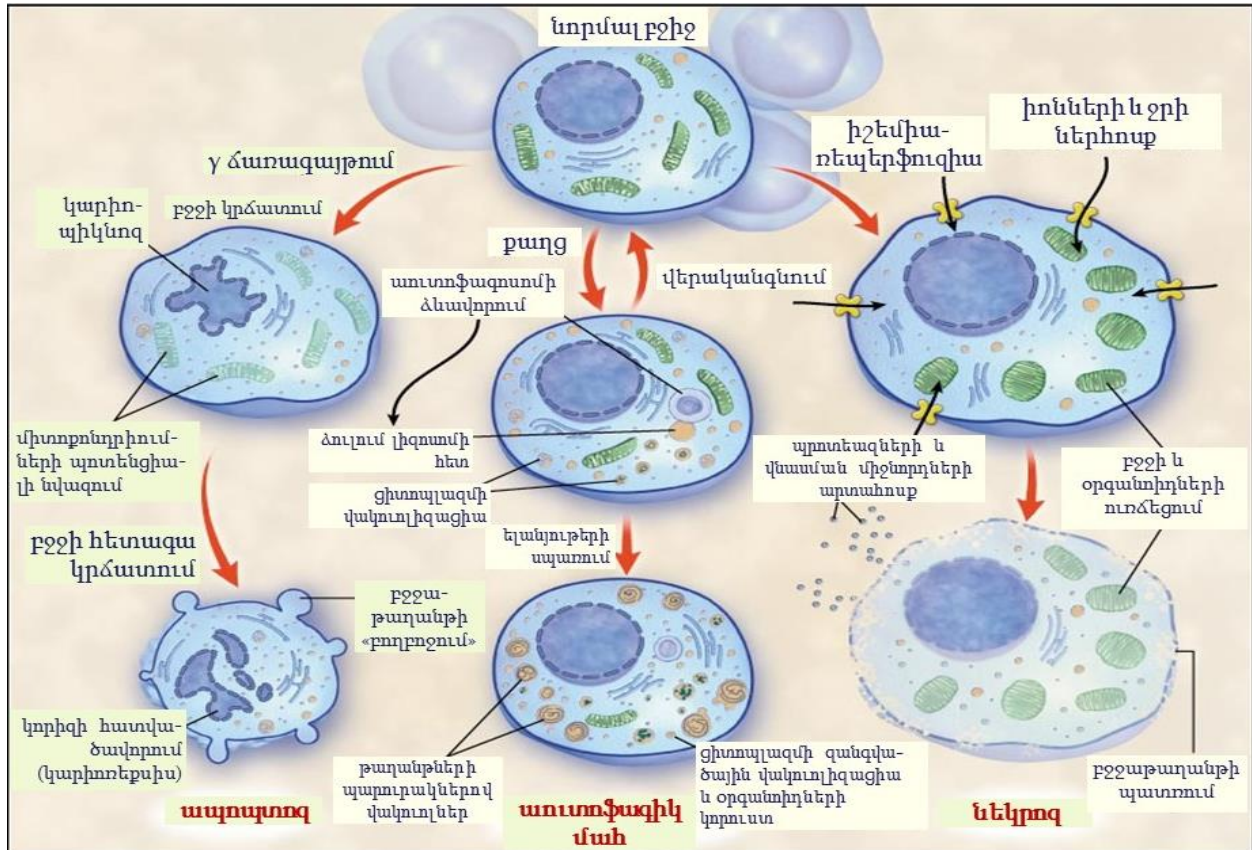
Բջիջների հարմարվողականությունը տարաբնույթ ախտածինների ազդեցության հանդեպ հասկանալու համար հարկ է հիշել փիլիսոփայության «հակասությունների միասնության և պայքարի օրենքը»։ Եթե ուժգնացած են ԱՌՌ-ն, ապա պետք է ակտիվանա դրանք զսպող հակաօքսիդանտային համակարգը, կալցիումական սթրեսին հակազդում են կալցիումը բջջից հեռացնող պոմպերը և այլն: Ընդ որում, յուրաքանչյուր գործոն հաճախ հենց ինքն է խթանում իր անտագոնիստին, օրինակ՝ ԹՄՏ-երը խթանում են հակաօքսիդանտային ֆերմենտների էքսպրեսիան:

Միբջջային և համակարգային հարմարվողականությունն իրագործվում է բջիջների փոխօգնության սկզբունքով: Այսպես, օրինակ՝ հիպօքսիան առաջին հերթին վնասում է գլխուղեղի բջիջները: Հիպօքսիան քեմարնակալիչների դրդման ճանապարհով

առաջացնում է ավելուլային գերօդահարություն, որն ուղղված է այդ վնասման սահմանափակմանը:

Հարմարվողական մեխանիզմների խափանման կամ անարդյունավետության դեպքում բջիջը հատում է դարձելի վնասման սահմանը և մահանում: Մահվան կոնկրետ եղանակը մեծապես պայմանավորված է ն՝ պատճառով, ն՝ գործարկվող մեխանիզմներով: Ավելին՝ բջիջն իր մահվան եղանակով շատ բան է «հուշում» իր հարևան բջիջներին, ամբողջ օրգանիզմին, իսկ երբեմն՝ նաև բժշկին, թե որն է վնասող գործոնը, և ինչ է պետք անել:

2.4. ԲՋՋԻ ՄԱՀՎԱՆ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ՏԵՍԱԿՆԵՐԸ (նկ. 2.8)



Նկ. 2.8. Բջիջների մահվան հիմնական տեսակները (նկարն ըստ՝ R.S. Hotchkiss, Cell Death, New England Journal of medicine, october 15, 2009):

Նեկրոզ: Նեկրոզը բջջի «բռնի» կամ պատահարային սուր մահն է: Այն զարգանում է ուժգին, սուր, արագ ազդեցության դեպքում: Հիմնական բնութագրիչներն են ցիտոպլազմի և օրգանոիդների այտուցը, բջջաթաղանթի պատռվածքը և ներբջջային պարունակության արտահոսքը, կարիոլիզը (քրոմատինի անկանոն հատվածավորում, լուծում): Նեկրոզի շուրջը ձևավորվում է բորբոքային գործընթաց:

Ապոպտոզ: Ապոպտոզը (հուն. apoptosis նշանակում է տերևաթափ) բջիջների գենետիկորեն ծրագրավորված մահվան տեսակներից է: Ապոպտոզի ճանապարհով բջջի մահվան իրականացման համար անհրաժեշտ է այն կազմաքանդել: Ընդ որում՝ դա պետք է անել առանց մեծ աղմուկ հանելու, որպեսզի «հարևանները չանհանգստանան»: Հետևաբար, պետք է «տանիքը և պատերը» ամբողջական մնան: Դա է պատճառը, որ ապոպտոտիկ մահվան դեպքում բջջի թաղանթը չի քայքայվում: Հակառակը, այն

օգտագործվում է մահացող բջջի պարունակության հարմար փաթեթավորման համար: Իսկ ինչպե՞ս կազմաքանդել բջիջը ներսից: Պետք է քանդել բջջակմախքը և կորիզանյութը: Դա կատարվում է կասպագներով և էնդոնուկլեագներով:

Կասպագները կազմաքանդում են բջջակմախքը, իսկ էնդոնուկլեագները քայքայում են բջջի ԴՆԹ-ն: Գոյացած ապոպտոտիկ մարմիններն իրենց պատում են «ախորժաբեր» կաչուն նյութերով (օրինակ՝ ֆոսֆատիդիլսերին, թրոմբասպոնդին, կոմպլեմենտի բաղադրիչներ, երբեմն, ի պատիվ Ալիսայի, սրանք կոչվում են «կե՛ր ինձ» ազդանշաններ) և հարակից հյուսվածքների մակրոֆագերին «հրավիրում ընթրիքի»: Մի քանի րոպեի ընթացքում ապոպտոտիկ մարմինները կարող են ֆագոցիտվել առանց որևէ հետքի: Զուգահեռաբար արտադրվում են իմունասուպրեսիվ նյութեր, որպեսզի «բջջի սպանության մեջ ոչ ոք չմեղադրվի», և հյուսվածքում բորբոքում չզարգանա:

Ապոպտոզի գլխավոր մորֆոլոգիական բնութագրիչներն են բջջի կլորավուն տեսքը, կեղծ ոտիկների ներքաշումը, բջջի և կորիզի ծավալի փոքրացումը (պիկնոզ), կորիզի կանոնավոր հատվածավորումը (կարիոռեքսիս), ցիտոպլազմատիկ օրգանոիդների աննշան փոփոխությունները, պլազմատիկ թաղանթի բշտիկավորումը, հարևան ֆագոցիտներով ապոպտոտիկ մարմինների կլանումը:

Աուտոֆագիա: Աուտոֆագիան բջջի սեփական բաղադրիչների լիզոսոմային մարսումն է. մեծ մասամբ այն հարմարվողական է, սակայն նույնպես կարող է հանգեցնել մահվան (աուտոֆագիկ մահ):

Աուտոֆագիան բնութագրվում է աուտոֆագոսոմներում ցիտոպլազմատիկ նյութի սեկվեստրացիայով⁵: Աուտոֆագոսոմները պարունակում են օրգանոիդներ ու ցիտոպլազմա: Աուտոֆագոսոմների և լիզոսոմների միաձուլումից զոյանում են աուտոֆագոլիզոսոմներ, որոնցում նրա պարունակությունը քայքայում են լիզոսոմների թթու հիդրոլազները: Արդյունքում սննդանյութերի պակասուրդի դեպքերում բջիջները հնարավորություն են ստանում վերապրելու, մինչև սննդանյութեր ստանան դրսից: Սննդանյութերի երկարատև պակասուրդի դեպքում աուտոֆագիան կարող է դառնալ բջջի մահվան եղանակ:

Ինչպես նշվեց, աուտոֆագիան նաև պրոտեինային ագրեգատների կուտակումից և վնասված օրգանոիդներից ազատվելու հարմար ուղի է: Աուտոֆագիկ մահվան բնութագրիչներ են քրոմատինի կոնդենսացիայի բացակայությունը, ցիտոպլազմի զանգվածային վակուոլիզացիան, աուտոֆագիկ բշտիկների կուտակումը:

Վերջին տարիներին նկարագրվել բջիջների ծրագրավորված մահվան այլ եղանակներ ևս, օրինակ՝ նեկրոպտոզ, պարթանատոս, պիրոպտոզ, նետոզ և այլն: Դրանց առանձնահատկություններն այժմ էլ շարունակվում են ուսումնասիրվել: Մենք կանդրադառնանք պիրոպտոզին և նետոզին «Բորբոքում» բաժնում:

2.5. ՆԵՐԲՁՁԱՅԻՆ ԿՈՒՏԱԿՈՒՄՆԵՐ

Բջջի վնասման մորֆոլոգիական դրսևորումներից են ներբջջային կուտակումները: Դրանք բջջի նյութափոխանակության խանգարումների հետևանք են: Այդ

⁵ Սեկվեստրացիա նշանակում է առանձնացում, անջատում, մեկուսացում: Այս տերմինը բավական հաճախ է օգտագործվում բժշկության մեջ՝ որոշակի իմաստային նրբերանգներով: Տվյալ դեպքում սեկվեստրացիան երկշերտ թաղանթով ցիտոպլազմի որոշակի հատվածի կամ օրգանոիդի մեկուսացումն է մնացած ցիտոպլազմիկ տարածքից, որը հնարավորություն է տալիս թիրախավորելու հետագա գործընթացը:

կուտակումները բջջի համար կարող են համեմատաբար անվտանգ լինել կամ վնասակար ազդեցություն ունենալ: Կուտակումները կարող են տեղակայվել ցիտոպլազմում, օրգանոիդներում (օրինակ՝ լիզոսոմներում) կամ կորիզում: Կուտակված նյութերը կարող են սինթեզված լինել բջջի կողմից կամ մուտք գործել արտաբջջային տարածությունից: Ըստ այդմ՝ տարբերում են աննորմալ կուտակումների գոյացման հետևյալ մեխանիզմները՝

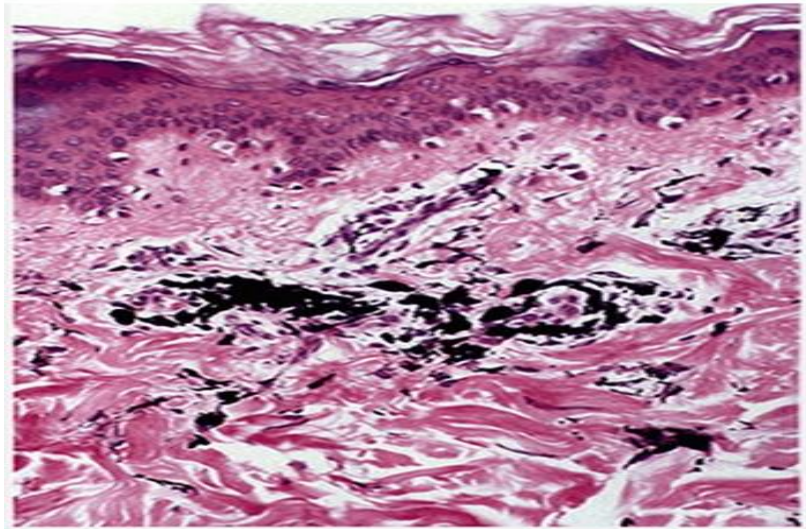
- նորմալ նյութերը բջջից հեռացնելու անընդունակություն, օրինակ՝ լյարդի ստեատոզի (ճարպի կաթիլների կուտակում հեպատոցիտներում) դեպքում հեպատոցիտը չի կարողանում արտահանել ճարպային բաղադրիչները դեպի արյուն,

- բջջում առաջացող աննորմալ նյութերից ազատվելու անընդունակություն, օրինակ՝ չֆոլդավորված սպիտակուցի կուտակումը,

- ֆերմենտատիվ արատի պատճառով բջջում կուտակված նորմալ նյութերը քայքայելու անընդունակություն

(դասական օրինակ են կուտակման հիվանդությունները, օրինակ՝ գլիկոգենոզները),

- բջջով կլանված արտածին նյութը քայքայելու անընդունակություն այն քայքայելու համար հարմար մեխանիզմ չունենալու կամ կլանված նյութը բջջի համապատասխան վայր տեղափոխելու



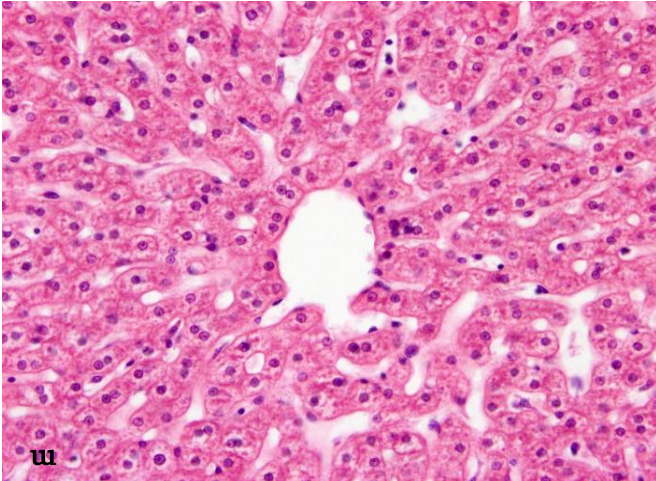
Նկ. 2.9. Դաջվածքով մարդու մաշկը: Երևում են մուգ ներկը կլանած մակրոֆագերը (նկարն ըստ՝ G. Majno, Cells, Tissues and Disease: Principles of General Pathology, Second Edition):

անկարողության պատճառով, օրինակ՝ դաջվածքային ներկի կուտակումը մակրոֆագերում (նկ. 2.9):

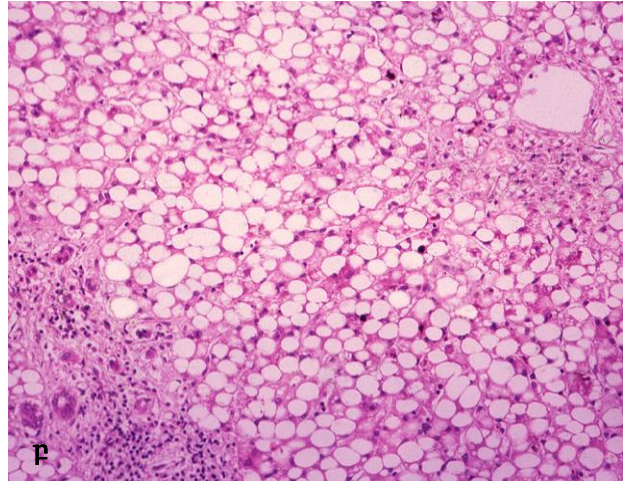
Ներբջջային կուտակումները կարող են առաջացնել դարձելի վնասում, իսկ ազդեցության տևականության դեպքում հանգեցնել ծանր վնասման, մինչև իսկ մահվան: Ներբջջային կուտակումները դասակարգվում են՝

- ըստ կուտակված նյութի բնույթի՝ ճարպային (ստեատոզ), սպիտակուցային, պիգմենտային և այլն,
- ըստ նյութի կուտակման տեղի՝ ներբջջային (պարենքիմային), արտաբջջային (անոթահենքային կամ ստրոմային) և խառը,
- ըստ տարածվածության՝ տեղային և համակարգային,
- ըստ էթիոլոգիայի՝ բնածին և ձեռքբերովի:

Ներբջջային կուտակումների բնորոշ օրինակ է լյարդի ստեատոզը, որը բնութագրվում է հեպատոցիտների ցիտոպլազմում ճարպի կաթիլների կուտակմամբ (նկ. 2.10): Հիմնական պատճառներից են ավոհոլի չարաշահումը, ճարպակալումը, շաքարային դիաբետը, տարբեր թույների և դեղերի (օրինակ՝ տետրացիկլինի) ազդեցությունը: Նշենք, որ ստեատոզը օրգան-յուրահատուկ չէ, այն կարող է դիտվել նաև սրտում, մկաններում, երիկամներում և այլն:



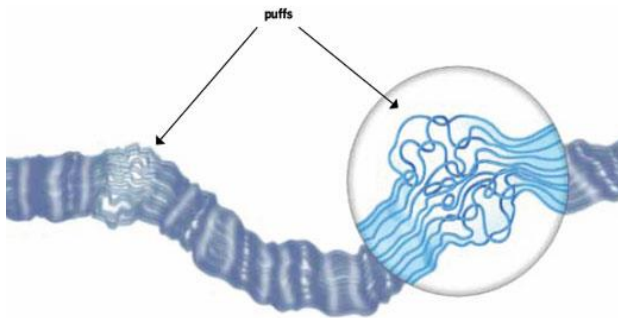
Նկ. 2.10.ա. Առողջ լյարդ: Նկարի աղբյուրը՝ Dr Mark Hill 2018, UNSW Embryology:



Նկ. 2.10.բ. Լյարդի ստեատոզ: Նկարի աղբյուրը՝ Medpics – UCSD School of Medicine:

2.6. Իրադրական խնդիրներ

1. Փորձի պայմաններում կարճ ժամանակով լարան է դրվել առնետի աջ ազդրային զարկերակի վրա: Զարգացել է այդ թաթի անցողիկ իշեմիա: Կենդանու թաթի մկանային բջիջներում ի՞նչ փոփոխություններ կզարգանան:



2. 1962թ. Նեապոլում բժիշկ Ֆերուչիո Ռիտոզան ուսումնասիրում էր դրոզոֆիլների թթագեղձերի հսկա քրոմոսոմները: Սովորաբար դրոզոֆիլները պահվում էին ինկուբատորում 25°C-ի պայմաններում: Սակայն երբ ջերմաստիճանը բարձրացել էր մինչև 30°C (դա կատարվել էր աշխատողներից մեկի անուշադրության պատճառով), Ռիտոզան

նկատել էր, որ երկու քրոմոսոմներում հայտնվում էին մշտապես նույն տեղակայումով փքված հատվածներ: Վերջինս նշանակում էր, որ այդ հատվածներում ԴՆԹ-ն ապապարուրվել է, և կատարվել է ինչ-որ սպիտակուց կողավորող գենի տրանսկրիպցիա: ա) Գիտնականին հետաքրքրել էր, թե բարձր ջերմաստիճանի ազդեցությամբ բջջում որ սպիտակուցի սինթեզն է ակտիվանում: Ո՞րն է այդ սպիտակուցի հնարավոր գործառույթը:

բ) Ուրիշ ի՞նչ պայմաններում բջիջները կակտիվացնեն այդ սպիտակուցի սինթեզը:

Պատասխաններ

1. Կարճատև իշեմիայի դեպքում բջիջներում հավանաբար կզարգանան դարձելի փոփոխություններ: Երբ թթվածնի մատակարարումը դադարում է, օքսիդային ֆոսֆորիլացումն ընկճվում է, և բջջում կուտակվում է ԱԵՖ-ի քայքայման արգասիք ԱՄՖ-ն: Դրա հետևանքով բջջում ակտիվանում է անաերոբ գլիկոլիզը: Արդյունքում արագ սպառվում է պահեստավորված գլիկոգենը: Բջջի pH-ը նվազում է կաթնաթթվի կուտակման հետևանքով: ԱԵՖ-ի անբավարարության պայմաններում ընկճվում է իոնային պոմպերի աշխատանքը, բջջում կուտակվում է Na^+ և ջուր, զարգանում է բջջի

ուռճացում: Ցիտոպլազմում կուտակվում է նաև Ca^{2+} -ը, սակայն կարճատև իշեմիայի դեպքում նրա կոնցենտրացիան չի հասնում այնպիսի մակարդակի, որ զարգանան անդարձելի փոփոխություններ:

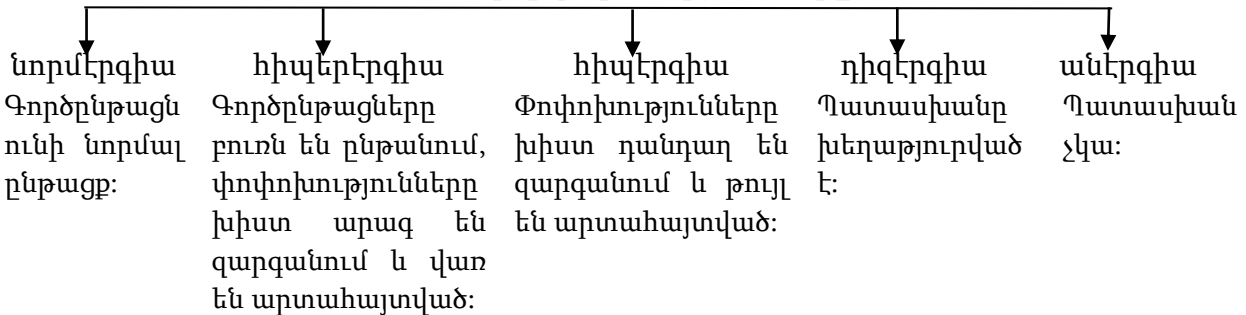
2. ա) Բարձր ջերմաստիճանի դեպքում բջիջներում սպիտակուցները բնափոխվում են: Դրանց ճիշտ ֆոլդավորումը վերականգնելու համար խթանվում է ջերմային շոկի սպիտակուցների (ահա թե որտեղից նրանք ստացան այս անվանումը) տրանսկրիպցիան և տրանսլյացիան:

բ) Ֆոլդինգի խանգարում կարող են առաջացնել նաև ազատ ռադիկալները, միջավայրի թթվահիմնային հավասարակշռության խանգարումները, սպիտակուցի գենի մուտացիան (սխալ կառուցվածքով սպիտակուցի սինթեզ), սպիտակուցների սինթեզի ուժգնացումը (խոտանի քանակի ավելացում): Բոլոր այս դեպքերում բջիջն ակտիվացնում է ջերմային շոկի սպիտակուցների սինթեզը:

ԳԼՈՒԽ 3. ՌԵԱԿՏԻՎԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ. ԴԵՐՆ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅԱՆ ՄԵՁ

Ռեակտիվականությունը (լատ. reactio - հակազդեցություն) միջավայրի տարբեր ներգործություններին օրգանիզմի կենսագործունեությունը փոխելու միջոցով պատասխանելու ունակությունն է: Ռեակտիվականությունը բնորոշ է բոլոր կենդանի օրգանիզմներին: Միջավայրի պայմաններին մարդու և կենդանիների օրգանիզմի հարմարվելու ունակությունը մեծապես պայմանավորված է ռեակտիվականությամբ: Ռեակտիվականությամբ է պայմանավորված հիվանդության առաջացման հավանականությունը և նրա զարգացման դեպքում ընթացքը: Նշվածով էլ փաստվում է ռեակտիվականության ուսումնասիրության կարևորությունը, քանի որ այն հնարավորություն է տալիս հասկանալու հիվանդությունների ախտաձագուճը և հնարավորության դեպքում կազմակերպելու թիրախավորված կանխարգելում ու բուժում: Ռեակտիվականությունը դասակարգվում է տարբեր չափորոշիչներով: Այսպես՝ միջավայրի ազդակների ազդեցության հանդեպ օրգանիզմի պատասխանի բնույթով պայմանավորված՝ ռեակտիվականության ձևերն են.

Ռեակտիվականության ձևերը



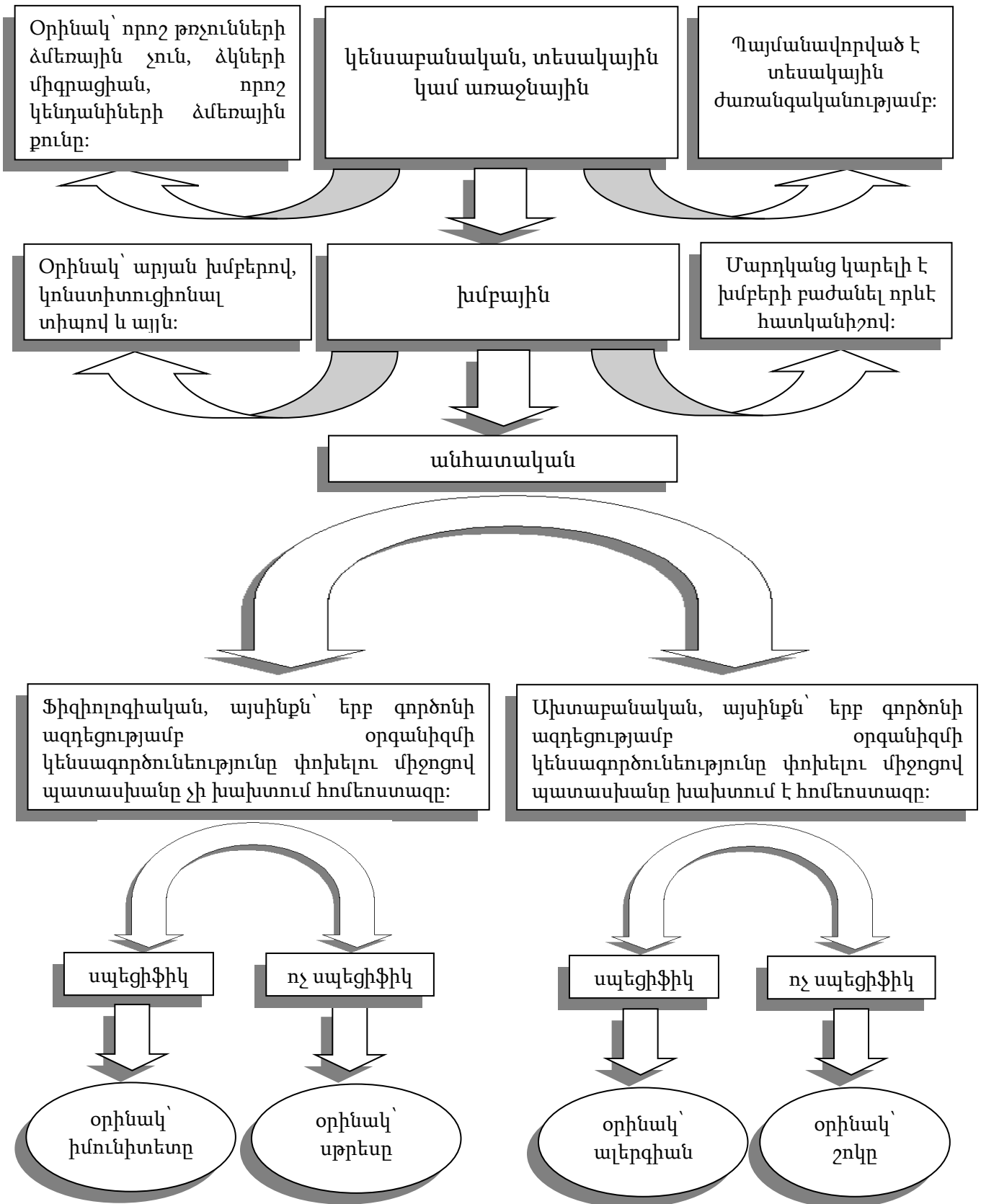
Ռեակտիվականության տեսակները ներկայացված են նկար 3.1-ում: *Կենսաբանական կամ տեսակային ռեակտիվականությունը* պայմանավորված է տեսակային ժառանգականությամբ և ուղղված է տեսակը պահպանելուն: Տեսակը պահպանելով՝ պահպանվում է նաև անհատը: Տեսակային ռեակտիվականության հիմքի վրա ձևավորվում են խմբայինը և անհատականը:

Տարբեր հատկանիշներով մարդկանց կարելի է բաժանել խմբերի: Առանձին խմբերում ընդգրկված մարդկանց ռեակտիվականությունը մեկ կամ մի քանի գործոնների հանդեպ տարբեր է: Այսպես՝ պարբերական միջերկրածովային տենդով հիվանդանում են միայն հայերը, հրեաները, արաբները, ասորիները և թուրքերը:

Ռեակտիվականությունը տարբեր է նաև արական և իգական սեռերի դեպքում: Կանանց ռեակտիվականությունը տղամարդու օրգանիզմի համեմատ ավելի բարձր է հիպոքսիայի, արյան կորստի, քաղցի, ճառագայթային գործոնի, արագացման նկատմամբ: Դա պայմանավորված է կնոջ կենսաբանական նշանակությունը սատարող կառուցվածքագործառությանին առանձնահատկություններով: Այսպես, օրինակ՝ հիպոքսիայի և արյան կորստի հանդեպ կնոջ օրգանիզմի ավելի բարձր ռեակտիվականությունը պայմանավորված է դաշտանային ցիկլի առկայությամբ: Միևնույն ժամանակ կնոջ ռեակտիվականությունը ցածր է, օրինակ՝ ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության նկատմամբ:

Ախտաֆիզիոլոգիական առումով առավել ուշագրավ է *անհատական ռեակտիվականությունը*: Նրա վրա ազդում են ժառանգականությունը, կոնստիտուցիան, սեռը, տարիքը, միջավայրի փոփոխությունները՝ սեզոնային, էկոլոգիական,

սոցիալական: Անհատական ռեակտիվականությունն առաջին հերթին պայմանավորված է անհատական ժառանգականությամբ, որը, բնականաբար, դուրս չի գալիս տեսակային ժառանգականության սահմաններից:



Նկ. 3.1. Ռեակտիվականության տեսակները:

Անհատական ռեակտիվականությունը, պահպանելով անհատին, դրանով իսկ պահպանում է տեսակը: Բոլոր դեպքերում ռեակտիվականության կենսաբանական նպատակը տեսակի և դրանով իսկ անհատի պահպանումն է:

Անհատական ռեակտիվականությունն իր հերթին լինում է ֆիզիոլոգիական և ախտաբանական: Ֆիզիոլոգիական ռեակտիվականության դեպքում գործոնի ազդեցությամբ օրգանիզմի կենսագործունեության փոփոխությունը չի խախտում հումեոստազը: Մինչդեռ ախտաբանականի դեպքում պատասխանը խախտում է հումեոստազը: Ե՛վ ֆիզիոլոգիական, և՛ ախտաբանական ռեակտիվականություններն իրենց հերթին լինում են սպեցիֆիկ ու ոչ սպեցիֆիկ: Առաջինն իրագործում է ադապտիվ իմունային համակարգը:

Ինչպես նշվեց, ռեակտիվականությունը պայմանավորված է նաև տարիքով: Տարիքային առումով լինում են.

ա) Վաղ մանկական տարիքի ռեակտիվականություն, որն ընդհանուր առմամբ ցածր է՝ պայմանավորված նյարդային, էնդոկրին, իմունային համակարգերի ոչ լիարժեք զարգացմամբ, օրգանիզմի պատնեշների անկատարությամբ:

բ) Պատանեկան տարիքի ռեակտիվականություն, որը նախորդի համեմատ բարձրացող է և իր գագաթնակետին է հասնում հասուն տարիքում:

գ) Հասուն տարիքում ռեակտիվականությունը բարձր է:

դ) Ծերունական տարիքում ռեակտիվականությունը կրկին նվազում է, քանի որ վերոհիշյալ պաշտպանական համակարգերը կյանքի ընթացքում ընկճվում, հյուծվում են:

Ռեակտիվականությանը սերտորեն առնչվում է «ռեզիստենտականություն» հասկացողությունը: Այն ռեակտիվականության հիմնական հետևանքներից և դրսևորումներից մեկն է: **Ռեզիստենտականությունը** (լատ. *resisteo*-դիմադրություն) **օրգանիզմի կայունությունն է արտաքին միջավայրի ախտածին գործոնների ազդեցության հանդեպ:** Ռեզիստենտության տեսակները ներկայացված են աղյուսակ 3.1-ում:

Աղյուսակ 3.1.

Ռեզիստենտականության տեսակները.

1. բնական կամ առաջնային	Ժառանգական է և նրա հիմքում առկա են օրգանիզմի կառուցվածքագործառուրթային առանձնահատկությունները:
2. ձեռքբերովի	Ձեռք է բերվում կյանքի ընթացքում:
3. ակտիվ	Հիմքում առկա է միջավայրի գործոնների ազդեցությամբ օրգանիզմի վերակառուցման ունակությունը, որն իրագործվում է հարմարվողականության էներգակիր ակտիվ մեխանիզմների շնորհիվ:
4. պասիվ	Պայմանավորված է օրգանիզմի պատնեշներով: Լինում են արտաքին (օրինակ՝ մաշկ, լորձաթաղանթ և այլն) և ներքին (օրինակ՝ հիստոհեմատիկ) պատնեշներ:
5. սպեցիֆիկ	Ապահովում է ադապտիվ իմունային համակարգը:
6. ոչ սպեցիֆիկ	Ապահովում է բնական իմունային համակարգը:
7. ընդհանուր	Ամբողջ օրգանիզմի կայունությունն է:
8. տեղային	Համակարգերի, օրգանների, նրա առանձին հատվածների կայունությունն է:

Ռեակտիվականությունն ու ռեզիստենտականությունը փոխկապակցված են, բայց ոչ միշտ համուղղված: Այսպես, օրինակ՝

Օրինակ	Ռեակտիվականություն	Ռեզիստենտականություն
6-12 ամսականում	↓	↓
ծեր տարիքում	↓	↓
հասուն տարիքում	↑	↑
ալերգիա	↑	↓
իմունապակասությունների վիճակ	↓	↓

ԳԼՈՒԽ 4. ԱՂԱՊՏԱՑԻԱ ԵՎ ՍԹՐԵՍ, ԴԵՐՆ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅԱՆ ՄԵՁ

Տարբեր գործոնների ազդեցությամբ օրգանիզմում առաջանում են տեղային և ընդհանուր (համակարգային) բնույթի փոփոխություններ: Այդ տեղաշարժերն ընդգրկում են երկու միմյանց հակառակ ուղղված փոփոխությունների համախումբ՝ վնասում (ըստ Պավլովի առաջնային «կոտրվածք») և նրա ազդեցությամբ գործարկվող պաշտպանողական-հարմարվողական մեխանիզմներ: Վերջիններս հնարավորություն են ընձեռում օրգանիզմին հարմարվելու (ադապտացվելու) արտաքին միջավայրի փոփոխվող պայմաններին: Ինչպես միշտ, այս դեպքում նույնպես գործում է «հակասությունների միասնության և պայքարի» փիլիսոփայական օրենքը:

Ադապտացիան տարաբնույթ ազդակների ազդեցությանն օրգանիզմի պատասխանն է, որն արտահայտվում է կենսագործունեության սպեցիֆիկ և ոչ սպեցիֆիկ փուլային փոփոխություններով, որոնց կենսաբանական նպատակն ազդեցության հանդեպ օրգանիզմի կայունության մեծացումն է:

Հարմարվողական գործընթացն ունի երկու բաղադրիչ: *Սպեցիֆիկ բաղադրիչն* ապահովում է օրգանիզմի հարմարվողականությունը կոնկրետ գործոնի հանդեպ, իսկ *ոչ սպեցիֆիկն* ընդհանուր է, պայմանավորված չէ գործոնի բնույթով: Այդ ոչ սպեցիֆիկ փոփոխությունների համախումբը Սելյեն անվանել է սթրես-ռեակցիա կամ սթրես (անգլերեն stress նշանակում է լարվածություն):

Հարմարվողական գործընթացն արդյունավետ իրագործելու դեպքում տվյալ ազդեցության հանդեպ (որոշ դեպքերում նաև այլ գործոնի հանդեպ և կոչվում է «խաչաձև ադապտացիայի» ֆենոմեն) բարձրանում է օրգանիզմի դիմադրողականությունը (ռեզիստենտականությունը):

Ներկայումս սթրեսն ամենահաճախ քննարկվող խնդիրներից է: Ինչպես սրամտորեն նշում էր Ռ. Լուֆտը, «սթրեսի վերաբերյալ գրականության ծավալն այնքան մեծ էր, որ այն կարող էր ցանկացածին զգել սթրեսի մեջ» (1965թ.): Այդ երևույթը թեպետ երկարատև և բավական լավ ուսումնասիրվել է, սակայն բազմաթիվ են անպատասխան հարցերը: Այս հասկացողությունն ակտիվորեն քննարկվում է ոչ միայն բժշկության, այլև տնտեսության, քաղաքականության, բիզնեսի և կրթության ասպարեզներում: Ավելին՝ կյանքի տարբեր ոլորտներում, ցավոք, նաև բժշկության մեջ այն երբեմն կիրառվում է սխալ իմաստով: Հաճախ շփոթում են «սթրես» և «սթրեսային ազդեցություն», «սթրես» և «սթրեսային վնասում» հասկացողությունները: Այս շփոթություններն ունեն ոչ միայն կիրառական, այլև գիտական հետևանքներ:

Դեռևս 1910թ. սրբ Ուիլյամ Օսլերն իր դասախոսություններում նկարագրում էր լարվածության և ստենոկարդիայի նոպայի միջև կապը: Օսլերից մոտավորապես 15 տարի անց Ուոլտեր Քենոնը սկսեց օգտագործել «սթրես» բառը «պայքարի և փախուստի» («fight or flight») ռեակցիաներն ուսումնասիրելիս: Գրեթե միևնույն ժամանակ այս խնդրով սկսեց զբաղվել նաև կանադացի գիտնական Հանս Սելյեն: Նա սթրեսի տեսության հեղինակն է: 1935թ. Հ. Սելյեն և Տ. Մակ-Կոունն առաջին անգամ օգտագործեցին «սթրես» եզրույթը: Սելյեյի կողմից սթրեսի «հայտնաբերման» կոնկրետ ամսաթիվը 1936-ի հուլիսի 4-ն է, երբ «Nature» ամսագրում լույս տեսավ նրա «Վնասող տարբեր ազդեցություններից առաջացող համախտանիշ» հոդվածը: Հետագայում նա այդ երևույթը բնութագրեց որպես «Ընդհանուր ադապտացիոն համախտանիշ» և ըստ Սելյեյի՝ «Սթրեսը կամ ընդհանուր ադապտացիոն համախտանիշն օրգանիզմի ընդհանուր ոչ սպեցիֆիկ ներքոհումորալ ռեակցիան է՝ նրան ներկայացված ցանկացած պահանջի հանդեպ»: Հիմք ընդունելով Հանս Սելյեյի և այլ հեղինակների բնորոշումները՝ մենք այդ երևույթը բնութագրում ենք

հետևյալ կերպ. «Հումեռստազը խաթարող կամ նրան սպառնացող գործոնների ազդեցությամբ օրգանիզմի ընդհանուր ոչ սպեցիֆիկ ռեակցիաների ամբողջությունը կոչվում է սթրես կամ սթրես-ռեակցիա, որի կենսաբանական նպատակը գործոնի ազդեցությանը դիմագրավելն է մինչև կայուն ադապտացիայի զարգացումը»:

Մթրեսն ընդհանուր կենսաբանական բարդ երևույթ է և անբաժանելի է կյանքից: Ինչպե՛ս կարելի է ապրել առանց սթրեսի, եթե ապրելն իսկ նշանակում է հարաբերվել արտաքին միջավայրի գործոններին, հարմարվել ներքին և արտաքին ազդակների ազդեցությանը: Ինչպես Մեյլեն էր ասում, «սթրեսը կյանքն է, և կյանքը սթրես է»:

Կյանքի ամբողջ ընթացքում օրգանիզմն ամեն կերպ փորձում է պահպանել իր ներքին միջավայրի կայունությունը կամ հումեռստազը, որն ըստ Կլոդ Բեռնարի, «ազատ և անկախ կյանքի պարտադիր պայմանն է»: Հայտնի է, որ օրգանիզմն «աշխատում» է հետևյալ կերպ՝ աֆերենտ ազդանշան - ընկալում - էֆերենտ ազդանշան - փոփոխություններ: Նշվածը հաշվի առնելով՝ օրգանիզմի հումեռստազ պահպանելուն ուղղված գործընթացները կարելի է արտահայտել նկար 4.1-ում արտացոլված հաջորդականությամբ:

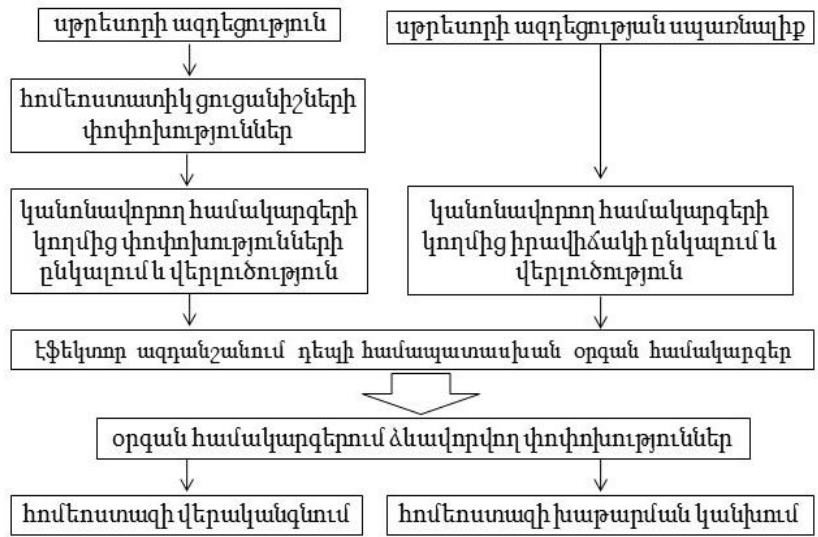
Ուսումնասիրելով սթրեսի դեպքում օրգանիզմում առաջացող փոփոխությունները, նրանց կենսաբանական նշանակությունը՝ հիշում ես հայտնի մաթեմատիկոս Ուիլյամ Էշբիի օրենքները.

1. Ցանկացած համակարգ ձգտում է պահպանել հումեռստազը:
2. ո տարրերից բաղկացած համակարգում մեկի անկայունությունն ապակայունացնում է ամբողջ համակարգը:

3. Հումեռստազի ձգտող համակարգը կա՛մ անկայուն տարրը վերածում է կայունի, կա՛մ հեռացնում է այն:

Ճիշտ այդպես է վարվում օրգանիզմ-կենսաբանական համակարգն իր ներքին միջավայրի կայունությունը՝ հումեռստազը, պահպանելիս. մինչև իսկ «գոհաբերել» մասը՝ ամբողջը պաշտպանելու նպատակով:

Մթրեսը բնութագրվում է ոչ սպեցիֆիկ փուլային փոփոխություններով, և ըստ Մեյլեի՝ տարբերում են նրա հետևյալ շրջանները: Անմիջապես սթրեսորի ազդեցությունից հետո զարգանում է **տագնապի շրջանը**՝ իր *շոկային* (բնութագրվում է հիպոտոնիայով, հիպոգլիկեմիայով, ԿՆՀ-ի դեպրեսիայով և այլն) և *հակաշոկային* (բնութագրվում է հիպերտոնիայով, հիպերգլիկեմիայով, ԿՆՀ-ի ակտիվացմամբ և այլն) *փուլերով*: Վերջինս հնարավորություն է տալիս օրգանիզմին ապրելու սթրեսորի ազդեցության պայմաններում և ապահովում երկրորդ՝ կայունության կամ ռեզիստենտության շրջանի զարգացումը: Եթե սթրեսորը շարունակում է ազդել, իսկ նրա ուժգնությունը պահպանվում կամ աճում է, ապա ընդհանուր պաշտպանության և հարմարվողականության մեխանիզմները դառնում են անբավարար, և զարգանում է



Նկ. 4.1. Օրգանիզմի հումեռստազը պահպանելուն ուղղված գործընթացները:

սթրես-ռեակցիայի հաջորդ՝ հյուծման շրջանը: Հարկ է նշել, որ եթե սթրեսոր-օրգանիզմի հարմարվողական հնարավորություններ գույգում առաջինը խիստ գերակայող է, ապա ռեզիստենտության փոխարեն տագնապի շրջանի շոկային փուլին անմիջապես հաջորդում է հյուծումը: Այս դեպքում ընդհանուր ադապտացիոն համախտանիշ չի զարգանում, և սթրես-ռեակցիան փոխվում է շոկի:

4.1. ՍԹՐԵՍԻ ԷԹԻՈԼՈԳԻԱՆ

Սթրես առաջացնող գործոնները կոչվում են **սթրեսորներ**: Սթրեսորի կարգավիճակ են ստանում ոչ միայն հոմեոստազը խախտող գործոնները, այլև նրանք, որոնք սպառնում են հոմեոստազին: Սթրեսորի ազդեցությունից մարդը փորձում է խուսափել, իսկ եթե խուսափելն անհնար է, ապա փորձում է դիմագրավել և հարմարվել նրա ազդեցությանը:

Սթրեսորները, ըստ «վտանգավորության», պայմանականորեն կարելի է բաժանել հետևյալ խմբերի.

1. Հոմեոստազը վնասող գործոններ, օրինակ՝ ցավ, հիպօքսիա, քաղց և այլն:

2. Հոմեոստազին սպառնացող, պոտենցիալ վտանգավոր գործոններ, օրինակ՝ մի քանի մետրի վրա օձ տեսնելը: Եթե մոտ հեռավորության վրա տեսնում ենք վտանգի աղբյուր, ապա մեզանում գործարկվում է սթրես-ռեակցիա: Առանցքային է այն հանգամանքը, որ գործոնը մարդու կողմից գնահատվի վտանգավոր, քանի որ այլ դեպքում սթրես-ռեակցիա չի զարգանում: Իսկ գործոնը վտանգավոր կարող է գնահատվել՝ ըստ նրա բնութագրիչների, օրինակ՝ ահռելի չափեր, սահմոկեցուցիչ տեսք և այլն, ըստ նրա վտանգավորության վերաբերյալ տեղեկատվության, օրինակ՝ կենսափորձ, ֆիլմեր, գրքեր և այլն: Նշվածը փաստվում է հետևյալ օրինակով. մանուկը կարող է հանգիստ, «խիզախորեն» ձեռքը մտցնել վագրի վանդակը: Այս դեպքում նրանում սթրես-ռեակցիա չի գործարկվում, սակայն այն ակնթարթորեն զարգանում է ականատես մեծահասակների և առաջին հերթին ծնողների մեջ:

3. Գործոնն իրականում կարող է վտանգավոր չլինել, սակայն նա ձեռք է բերում սթրեսորի կարգավիճակ ազդեցության հանկարծակիության շնորհիվ: Այս խմբի սթրեսորի օրինակ է անհաջող կատակը. երբ Ձեր ընկերը, քույրը կամ եղբայրը հանկարծակի բարձր ձայնով հետևից փակում են Ձեր աչքերը: Թեպետ կատակողի նպատակը Ձեր հոմեոստազը խախտելը չէ, սակայն տվյալ անձի դեպքում զարգանում է սթրես-ռեակցիա:

Գործոնը դառնում է սթրեսոր, եթե ծագում է կոնֆլիկտ մի կողմից գործոնի պահանջների, մյուս կողմից՝ անհատի հնարավորությունների միջև: Հոգեհուզական սթրեսորների կարգավիճակ հաճախ ստանում են տարբեր կոնֆլիկտները, որոնք լինում են ներծին և արտածին: Ներծին կոնֆլիկտներ կարող են առաջանալ մոտիվացիաների, հույզերի ավելցուկի հետևանքով: Հնարավոր են հետևյալ տարբերակները.

1. Երբ անհրաժեշտ է ընտրել երկու «լավերի» միջև: Օրինակ՝ Բուրիդանի էշը պետք է ընտրեր խոտի երկու դեզերից մեկը և չկարողանալով կողմնորոշվել՝ սովամահ եղավ:

2. Ավելի դժվար է, երկու «չարերի» միջև ընտրությունը, երբ անհատը դժվարանում է ընտրել «չարյաց փոքրագույնը»՝ տատանվելով Սցիլլայի ու Խարիբդայի⁶ միջև:

3. Վերջապես, հաճախակի ընտրությունը (հիշե՛ք Գոգոլի հերոսներից Կորոբոչկային, երբ «и хочется, и колется») պարունակում է միաժամանակ և՛ լավ, և՛ վատ կողմեր: Նշված կոնֆլիկտը որոշ մասնագետների կարծիքով առավել սթրեսաձին է:

⁶ Սցիլլան և Խարիբդան հին հունական դիցաբանության ծովային հրեշներ էին:

Արտածին կոնֆլիկտները ծագում են որպես ֆրուստրացիայի դրսևորում: Ֆրուստրացիան բացասական հոգեվիճակ է՝ պայմանավորված այս կամ այն պահանջը բավարարելու անհնարինությամբ, երբ նպատակին հասնելու համար ծագում են անհաղթահարելի դժվարություններ, կամ առկա է ժամանակի անբավարարություն (ցեյտնոտ), ինչպես նաև տեղեկատվության ու ռեսուրսների անբավարարության դեպքում:

4.2. ՍԹՐԵՍ-ՀԱՄԱԿԱՐԳ

Սթրեսորի ազդեցությամբ հոմեոստատիկ ցուցանիշների փոփոխությունները կարող են ընկալվել համապատասխան ընկալիչներով և ակտիվացնել դրանք (օրինակ՝ հիպոթեզամիան դրդում է քեմաընկալիչները, ցավածին ազդակը՝ նոցիցեպտորը և այլն): Արդյունքում վերջիններիս ազդեցությամբ ակտիվանում է սթրես-համակարգը, որը միավորում է նյարդային և էնդոկրին համակարգերի որոշ բաժիններ: Այս կերպ զարգանում է *սոմատիկ սթրեսը*: Մինչդեռ *հոգեհուզական սթրեսի* թողարկումը պայմանավորված է սթրեսորի ազդեցությամբ լիմբիկ համակարգի⁷ ակտիվացմամբ:

Սթրես-համակարգը բարդ կանոնավորող համալիր է, որը բաղկացած է կենտրոնական օղակից և երկու ծայրամասային ճյուղերից (նկ. 4.2): Վերջիններս իրագործում են կապը կենտրոնական օղակի և ամբողջ օրգանիզմի միջև: Կենտրոնական օղակը տեղակայված է գլխուղեղում՝ ենթատեսաթմբում (հիպոթալամուսում) և ուղեղաբնի այլ հատվածներում:

Սթրես-համակարգի կենտրոնական օղակը բաղկացած է նեյրոնների երեք հիմնական խմբերից՝

1. պարավենտրիկուլային կորիզի ԿՌՀ (կորտիկոտրոպին ռիլիզինգ հորմոն) նեյրոններ. արտադրում են կորտիկոլիբերին,

2. պարավենտրիկուլային կորիզի ԱՎ (արգինին-վազոպրեսին) նեյրոններ. արտադրում են արգինին-վազոպրեսին,

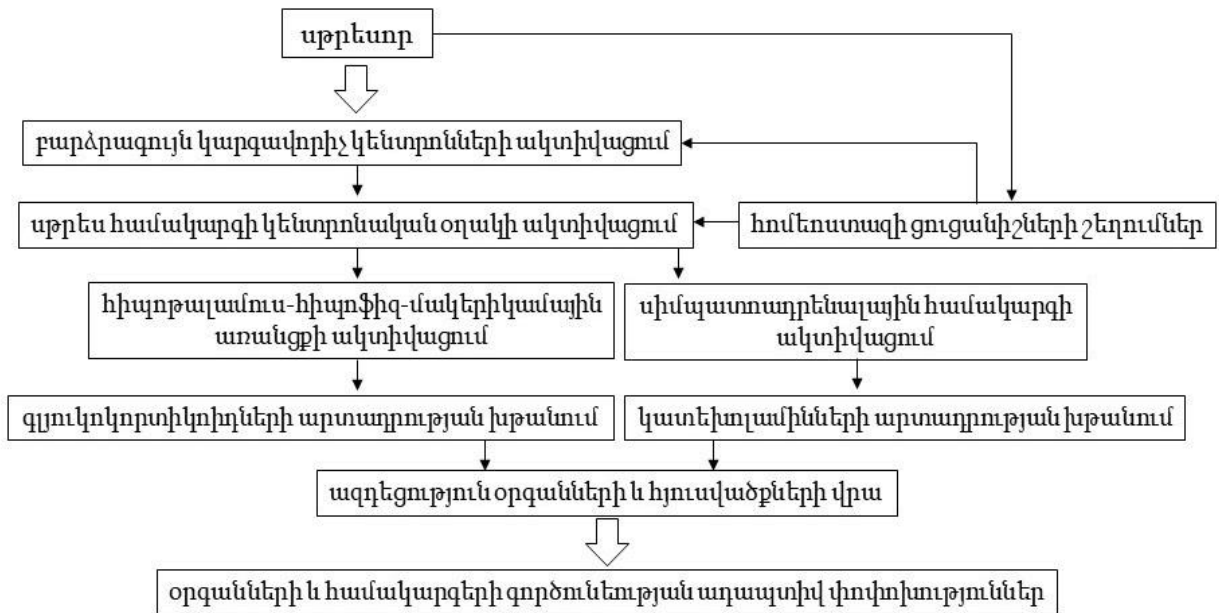
3. ենթատեսաթմբի և ուղեղաբնի այլ բաժինների, հատկապես կապույտ բժի ՆԱ նեյրոններ. արտադրում են կատեխոլամիններ, գլխավորապես նորադրենալին:

Սթրես-համակարգի ծայրամասային ճյուղերն են (նկ. 4.2).

ա) Հիպոթալամուս-հիպոֆիզ-մակերիկամային առանցքը՝ ԿՌՀ-ի ազդեցությամբ հիպոֆիզի առաջային բլթից ձերբագատվող ադրենակորտիկոտրոպ հորմոնը (ԱԿՏՀ) մակերիկամի կեղևի խրձային շերտում խթանում է գլյուկոկորտիկոիդների արտադրությունը:

⁷ Լիմբիկ համակարգը գլխուղեղի մեծ կիսագնդերի, միջանկյալ և միջին ուղեղի մի քանի գոյացություններից կազմված գործառությանի ամբողջությունն է, որի գլխավոր գործառույթներն են էմոցիաների (օրինակ՝ վախ, գայրայթ), մոտիվացիայի, հիշողության ձևավորումը: Դրա հետ մեկտեղ, այստեղ են ձևավորվում հաճույքի և բավարարվածության զգացողությունները: Այս համակարգի մեջ են մտնում հոտառական կոճղեզը, հիպոկամպը, աստամավոր և պարահիպոկամպային գալարները, նշաձև կորիզը (amygdala), ենթատեսաթմբի պտկաձև մարմինները, միջին ուղեղի ցանցանման գոյացությունը, տեսաթմբի առաջային կորիզը, ինչպես նաև կեղևի ճակատային բիլթը: Այս բոլոր գոյացությունները գտնվում են գլխուղեղի մեծ կիսագնդերի և ուղեղաբնի միջև, դրանց «սահմանին»: Այդտեղից էլ ծագել է այս համալիրի անվանումը (լատիներեն՝ limbus - սահման, եզր):

բ) Միմպաթոադրենալային համակարգը, որը բաղկացած է սիմպաթիկ նյարդային համակարգից և մակերիկամների միջուկային նյութից, որոնց ակտիվացման վերջնանյութ են նորադրենալինը և ադրենալինը:



Նկ. 4.2. Սթրես-համակարգ:

Այսպիսով, սթրեսորի ազդեցությամբ ակտիվանում է սթրես-համակարգի կենտրոնական օղակը՝ գործարկելով երկու ծայրամասային առանցքները: Արդյունքում ձեռքբազատվում են սթրես-հորմոններ (կորտիկոլիբերին, վազոպրեսին, կորտիկոտրոպին, կատեխոլամիններ, գլյուկոկորտիկոիդներ և այլն), որոնք օրգանիզմում մակածում են հոմեոստազի պահպանմանը կամ վերականգնմանն ուղղված փոփոխությունները (աղյուսակ 4.1):

Աղյուսակ 4.1.

Սթրես-հորմոնների արտադրության վայրը և ազդեցությունները.

Սթրես-հորմոններ	Հորմոնների աղբյուրը	Ազդեցությունները
կորտիկոլիբերին կամ կորտիկոտրոպին ռիլիզինգ հորմոն	հիպոթալամուս	Խթանում է ԱԿՏՀ-ի ձեռքբազատումը ադենոհիպոֆիզից և մեծացնում կատեխոլամիններ արտադրող կապուլտրի նեյրոնների ակտիվությունը:
ադրենալկորտիկոտրոպ հորմոն	ադենոհիպոֆիզ	Խթանում է գլյուկոկորտիկոիդների արտադրությունը: Աճի գործոն է հիպոկամպի և լիմբիկ համակարգի նեյրոնների համար, մասնակցում է սինապտիկ կապերի գոյացմանը: Վերջիններիս միջոցով մասնակցում է հիշողության ձևավորմանը: Օժտված է վարքագծային ազդեցություններով՝ <ul style="list-style-type: none"> • նպաստում է կարճատև հիշողության ձևավորմանը,

		<ul style="list-style-type: none"> • ուժգնացնում է տազնապի զգացումը, • ընկճում է սեռական վարքը, • նպաստում է կողմնորոշման ռեֆլեքսի ձևավորմանը:
վազոպրեսին կամ անտիդիուրետիկ հորմոն	հիպոթալամուս	<p>ԱԿՏՀ-ի ձերբազատման խթանիչն է: Մեծացնում է սիմպաթիկ նյարդային համակարգի ակտիվությունը և կենտրոնական մակարդակում մասնակցում է «պաշտպանական» ազդեցիվ վարքի ձևավորմանը:</p> <p>Ուժգնացնում է ջրի հետներծծումը երիկամներում, մաշկի և մկանների անոթների հզոր անոթասեղմիչ է (մեծ քանակությամբ՝ նաև կորոնար անոթների):</p>
կատեխոլամիններ	կապույտ բիծ, մակերիկամների միջուկային շերտ	<p>Քենոնի կողմից «առյուծի» հորմոն կոչված նորադրենալինը մասնակցում է կողմնորոշման ռեակցիաների զարգացմանը, ուժգնացնում է հույզերի դրսևորումները և նպաստում տազնապի, զայրության ու մոլեգնության զարգացմանը, ազդեցիվ վարքին:</p> <p>Ադրենալինը Քենոնն անվանել է «նապաստակի» հորմոն՝ հաշվի առնելով դրա մասնակցությունը վախի ձևավորմանը:</p> <p>β1-ադրենալնկալիչներով սրտում մեծացնում են կծկումների հաճախականությունը, կծկման ուժը, զրգիռի հաղորդման արագությունը:</p> <p>Ուղղակի (անոթների հարթ մկանների վրա β-ադդեցություն) և միջնորդված (ադենոզինի տեղային ձերբազատման ուժգնացմամբ) լայնացնում է պսակաձև զարկերակները (ադրենալին):</p> <p>α-ընկալիչներով առաջացնում են ծայրամասային անոթասեղմում (վազոկոնստրիկցիա):</p> <p>Մեծացնում են շնչառության հաճախությունը և խորությունը: β2-ընկալիչներով լայնացնում է բրոնխները (ադրենալին):</p> <p>Կմախքային մկաններում, լյարդում ուժգնացնում է գլիկոգենոլիզը (ադրենալին): α-ընկալիչներով ընկճում</p>

		են ինսուլինի ձերբագատումը: Խթանում է գլյուկագոնի սինթեզը (ադրենալին): β ₃ -ընկալիչներով խթանում են լիպոլիզը ճարպային դեպոներում:
գլյուկոկորտիկոիդներ	մակերիկամների կեղև	Օժտված են արտահայտված հակաբորբոքային և իմունաճնշիչ (հատկապես ընկճում են բջջային իմունիտետը) ազդեցությամբ: Մեծ քանակներով ունեն միներալակորտիկոիդներին բնորոշ հատկություններ երիկամներում (Na ⁺ -ի և ջրի հետներծծում, K ⁺ -ի արտագատում): Լյարդում խթանում են գլյուկոնեոգենեզը և գլյուկագոնի սինթեզը: Ինսուլին-կախյալ հյուսվածքներում խթանում են պրոտեոլիզը, իսկ ինսուլին-անկախ հյուսվածքներում, ընդհակառակը, ուժգնացնում ՌՆԹ-ի և սպիտակուցների սինթեզը: Առաջացնում են հիպերգլյուկագոնեմիա: Մասնակցում են կատեխոլամինների սինթեզին և նրանց հանդեպ ունեն պերմիսիվ ազդեցություն (օպտիմալ պայմաններ են ապահովում կատեխոլամինների ազդեցության համար), խթանում են ՍՏՀ-ի սինթեզը:

Սթրես-համակարգի գործունեության կարգավորումը: Սթրես-համակարգի ակտիվությունը կարգավորվում է երկու հիմնական մեխանիզմներով՝ ինքնականոնավորմամբ և արտաքին կանոնավորմամբ:

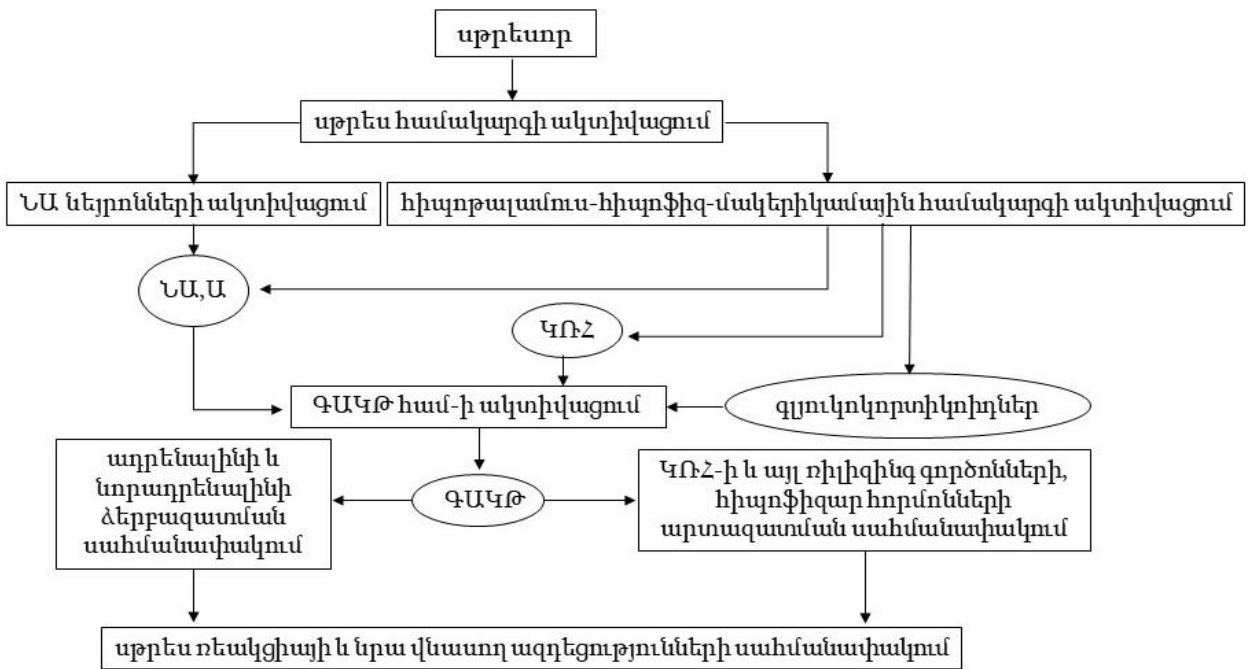
Ինքնականոնավորման մեխանիզմն իրականացվում է համակարգի տարբեր բաղադրիչների միմյանց վրա ազդելու միջոցով: Այսպես՝ ԿՌՀ և ՆԱ նեյրոնների միջև կան փոխադարձ ակտիվացնող նյարդային կապեր:

Համակարգում արտադրվող հորմոնների սինթեզը կարգավորվում է նաև հետադարձ բացասական կապով: Հետադարձ բացասական կապի սկզբունքը ներգատիչ գեղձերի գործունեության ինքնականոնավորման պարտադիր օղակն է: Այսպես, օրինակ՝ արյան մեջ կորտիզոլի կոնցենտրացիայի մեծացումն արգելակում է կորտիկոլիբերին արտագատող հիպոթալամիկ կենտրոնի ակտիվությունը: Արդյունքում նվազում է կորտիկոտրոպ հորմոնի առաջացումը, հետևաբար նաև կորտիզոլի արտադրությունը:

Արտաքին կանոնավորման մեխանիզմն իրագործվում է մոդուլյատորային կարգավորող համակարգերով, որոնք չեն մտնում սթրես-համակարգի մեջ, բայց սերտորեն կապված են նրա հետ: Դրանք սթրես-սահմանափակող համակարգերն են, որոնք ունակ են սահմանափակելու սթրես-համակարգի ակտիվությունը և սթրես-

ռեակցիայի չափազանց ակտիվացումը կանոնավորման կենտրոնական ու ծայրամասային մակարդակներում:

Կենտրոնական սթրես-սահմանափակող համակարգերից են ԳԱԿԹ-երգիկը (ակտիվանալիս ձերբազատվում է գամմա-ամինակարազաթթու), օփիատերգիկը (ՕՓ՝ ակտիվանալիս ձերբազատվում են օփիատներ՝ էնդորֆիններ և էնկեֆալիններ), սերոտոնիներգիկը (ակտիվանալիս ձերբազատվում է սերոտոնին) և դոֆամիներգիկը (ակտիվանալիս ձերբազատվում է դոֆամին): Սթրես-համակարգի ակտիվացման դեպքում արտազատված նորադրենալինը, կորտիկոլիբերինը և վազոպրեսինը խթանում են սթրես-սահմանափակող համակարգերի գործունեությունը, որոնք, արտազատելով համապատասխան միջնորդներ, իրենց հերթին սահմանափակում են սթրես-համակարգի ակտիվությունն ամբողջությամբ: ԿՌՀ, ԱՎ և ՆԱ նեյրոնները փոխկապված են ԳԱԿԹ և ՕՓ-նեյրոնների հետ (նկ. 4.3):



Նկ. 4.3. Սթրես և ԳԱԿԹ-երգիկ համակարգերի փոխազդեցությունը (ըստ Ֆ.Ձ. Մեերսոնի և Մ.Գ. Պշենիկովայի):

Սթրես-համակարգի գործունեությունն օրգանների և հյուսվածքների մակարդակում սահմանափակում են տեղային սթրես-սահմանափակող համակարգերը: Դրանցից են պրոստագլանդինային, ադենոզինային, ՕՓ-ային, անտիօքսիդանտային և այլ համակարգերը:

Վերջերս ստացված տվյալները հնարավորություն են տալիս սթրես-սահմանափակող համակարգերի շարքում դասելու նաև ազոտի օքսիդը: Այս հանգամանքը խիստ կարևոր է, եթե հաշվի առնենք, որ NO-ի ընկալիչներով ապահովված են սթրես-համակարգի կենտրոնական և ծայրամասային օղակները: NO-ն ակտիվացնում է ջերմային շոկի HSP70 ընտանիքի կամ «սթրես սպիտակուցների» սինթեզը, որոնք սթրեսային վնասումներից բջիջները պաշտպանող կարևոր համակարգեր են: Նշվածից զատ NO-ն E խմբի պրոստագլանդինների և պրոստացիկլինի հետ ընկճում է մակերիկամներից ու նյարդային վերջույթներից կատեխոլամինների ձերբազատումը, թողնում անոթալայնիչ և հակաթրոմբոտիկ ազդեցություն: NO-ն սահմանափակում է ԱՌՌ-ի ակտիվությունը և մեծացնում հակաօքսիդանտային ֆերմենտների ակտիվությունը:

Այսպիսով, սթրես-ռեակցիայի դեպքում թողարկվող բազմաբնույթ գործընթացները, նրա դրսևորումները և հետևանքները, սթրեսային վնասումների նկատմամբ կայունությունը և վերջապես սթրես-վնասումների ծավալն ու արտահայտվածությունը որոշվում են սթրես և սթրես-սահմանափակող համակարգերի փոխհարաբերությամբ:

Սթրես-ռեակցիայի դեպքում համանուն համակարգի ակտիվացման հետևանքով կազմակերպման տարբեր մակարդակներում գործարկվում են հետևյալ հարմարվողական մեխանիզմները.

1. Օրգանների և հյուսվածքների գործառույթների մոբիլիզացում: Այն իրագործվում է «հին» ազդանշանային համակարգի՝ ցիտոպլազմում Ca^{2+} -ի կոնցենտրացիան մեծացնելու միջոցով: Սթրես-ռեակցիայի դեպքում կատեխոլամինների և այլ սթրես-հորմոնների արտանետումը մեծացնելու հետևանքով ակտիվանում են դեպի ցիտոպլազմ Ca^{2+} -ի մուտքն ապահովող մեխանիզմները: Ca^{2+} -ը բջջում միանում է կալմոդուլինի հետ և ակտիվացնում կալմոդուլին-կախյալ պրոտեինկինազը, որը խթանում է բջջի գործունեությունը: Նրանք սեկրետոր բջիջներում ակտիվացնում են համապատասխան սեկրետի արտազատումը, մկանային բջիջներում՝ կծկումը, միտոքոնդրիումներում՝ էներգագոյացումը և այլն: Պրոտեինկինազները մասնակցում են նաև բջջի գենետիկ ապարատի ակտիվացմանը, դրանով իսկ նախադրյալներ ստեղծում գործառույթային համակարգի ձևավորման և կայուն ադապտացիայի զարգացման համար:

Սակայն չափազանց ուժգին և կամ տևական սթրես-ռեակցիայի հետևանքով Ca^{2+} -ի կուտակումը բջջում գործարկում է կալցիումական սթրեսը (տե՛ս «Բջջի վնասման ախտաբանությունը»):

2. Սթրեսային հորմոններն անմիջականորեն կամ միջնորդված ակտիվացնում են լիպազները, ֆոսֆոլիպազները և մեծացնում են ազատ ռադիկալային գերօքսիդացման ուժգնությունը: Այս հարմարվողական ազդեցությունը նաև ցիտոպլազմում Ca^{2+} -ի պարունակության մեծացման հետևանք է: Արդյունքում բջջում շատանում է ազատ ճարպաթթուների, ազատ ռադիկալային օքսիդացման վերջնանյութերի, լիզոֆոսֆոլիպիդների պարունակությունը: Սթրես-ռեակցիայի լիպոտրոպ ազդեցությունը փոխում է կառուցվածքային կազմակերպումը, թաղանթի ֆոսֆոլիպիդային և ճարպաթթվային կազմն ու դրանով իսկ փոխում թաղանթ-կախյալ գործառույթային սպիտակուցների՝ ֆերմենտների, ընկալիչների և այլնի լիպիդային միջավայրը (շրջապատը): Արդյունքում նվազում է թաղանթի խտությունը և մեծանում «հոսունությունը»: Հեշտանում է տրանսմեմբրանային գործընթացների (փոխանակության ելանյութերի և վերջնանյութերի, իոնների, թթվածնի և այլնի փոխադրումը) իրագործումը, փոխվում են ընկալիչների զգայունությունը և քանակը:

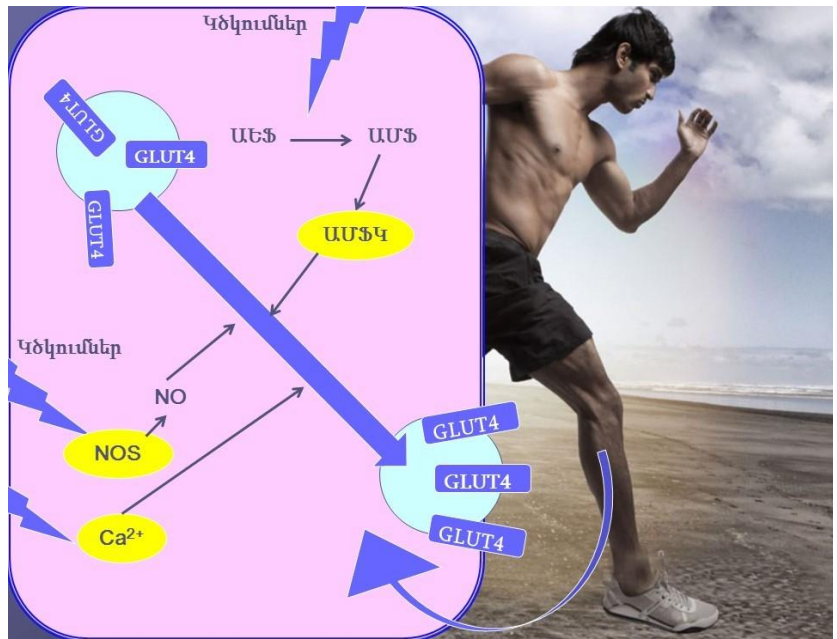
Սակայն ինչպես և նախորդի դեպքում, սթրես-ռեակցիայի լիպոտրոպ ազդեցության չափազանց ուժգնացումը կարող է հարմարվողական գործընթացը վերածել ախտածին գործոնի: Այսպես՝ բջիջները գերբեռնվում են Ca^{2+} -ով՝ իրենց բոլոր հետևանքներով, ազատ ճարպաթթուների, լիզոֆոսֆոլիպիդների դետերգենտ ազդեցության հետևանքով վնասվում են բջջաթաղանթները, խաթարվում են բջիջների կառուցվածքը և գործառույթները:

3. Օրգանիզմի էներգետիկ և կառուցվածքային ռեսուրսների մոբիլիզացիա: Սթրես-հորմոնների և առաջին հերթին կատեխոլամինների ու գլյուկոկորտիկոիդների ազդեցության հետևանքով արյան մեջ մեծանում է գլյուկոզի, ճարպաթթուների, ամինաթթուների կոնցենտրացիան:

Գլյուկոկորտիկոիդները և կատեխոլամինները (հասկապես ադրենալինը) թուլացնում են ինսուլինի ազդեցությունը՝ ընկճելով նրա ձերբագատումը, որը հանգեցնում է ինսուլին-կախյալ օրգանների և հյուսվածքների կողմից գլյուկոզի օգտագործման թուլացման: Նրանց այս ազդեցությանը «սաստարում» են նաև գլյուկագոնը և սոմատոտրոպ հորմոնը, որոնց կոնցենտրացիան սթրեսի ժամանակ մեծանում է: Սա կարելի է բնութագրել որպես նյութափոխանակության որոշ կողմերի սուր դարձելի դիաբետանման վերակառուցում, որի նպաստակը սուր վտանգից պաշտպանվելն է: Իսկ դա ակնկալում է կենսական կարևոր օրգանների և հյուսվածքների գլյուկոզով լիարժեք ապահովվածություն: Վերջիններս են ԿՆՀ-ն, մակերիկամները, էրիթրոցիտները (ինսուլին-անկախ են), կարդիոմիոցիտները, հեպատոցիտները, էրիկամների բջիջները (օգտագործում են և՛, և՛ տարբերակը): Միննույն ժամանակ մի շարք օրգաններ և հյուսվածքներ, ինչպես, օրինակ՝ իմունային համակարգը և անոթների պատերը, գլյուկոզային քաղցի պայմաններում են: Բայց եթե մարդու վրա վազը է հարձակվել, ապա դժվար թե նրան փրկի ֆագոցիտոզը: Մինչ հակավազրային հակամարմինների սինթեզը վազը մարդուն ֆագոցիտոզի կենթարկի:

Սթրեսի դեպքում կատեխոլամինների ու գլյուկոկորտիկոիդների ավելցուկի և ինսուլինի նվազման պայմաններում մկաններին անհրաժեշտ գլյուկոզի ներմուծումը կատարվում է «ով աշխատի, նա կուտի» սկզբունքով: Ինսուլինի քիչ քանակները հնարավորություն չեն տալիս, որ հիպերգլիկեմիայից «օգտվեն» ճարպային հյուսվածքը և չաշխատող մկանները: Իսկ գործառության ին համակարգի ձևավորմանը մասնակցող կմախքային մկաններում

կծկման պրոցեսը մակաձում է մի շարք մոլեկուլային մեխանիզմներ, որոնք հանգեցնում են դեպի թաղանթ GLUT4 տեղափոխիչներ պարունակող վեզիկուլների տեղափոխմանն ու նպաստում գլյուկոզի ներթափանցմանը (նկ. 4.4): Այդ մեխանիզմներից են ադենոզինմոնոֆոսֆատ-կախյալ կինազի ակտիվացումը, ազոտի օքսիդի ուժգնացած գոյացումը և կալցիում-կալմոդուլին-կախյալ մեխանիզմը: Դրանք ոչ միայն նպաստում են դեպի բջջաթաղանթ GLUT4-երի տեղափոխմանը, այլև ակտիվացնում են տեղափոխիչների գեների էքսպրեսիան:



Նկ. 4.4. Աշխատող մկանների ապահովումը գլյուկոզով: Ծանոթություն. ԱՄՖԿ՝ ԱՄՖ-կախյալ կինազ (բջջի էներգետիկ վիճակի ունիվերսալ սենսոր), NOS՝ NO սինթետազ, GLUT՝ գլյուկոզի տեղափոխիչ:

Վերոնշյալ դարձելի վերաբաշխական փոփոխություններ են կատարվում նաև փոխանակության մյուս օղակներում: Ազատ ճարպաթթուները, անցնելով արյուն, զավթվում են սրտի և կմախքային մկանների միոցիտներով ու օգտագործվում որպես օքսիդացման էլանյութ: Իսկ լյարդում կորտիզոլի ավելցուկի պայմաններում նրանցից

ուժգնացած է կետոնային մարմինների սինթեզը, որոնք գլյուկոզի հետ որպես էներգետիկ էլանյութ օգտագործվում են գլխուղեղի նեյրոններում ու կարդիոմիոցիտներում:

Փաստորեն, սթրես-համակարգի ակտիվացման հետևանքով լուծվում է հիմնական խնդիրը. կարճ ժամանակով սրտամկանի և գլխուղեղի բջիջներում կանխել հնարավոր էներգետիկ անբավարարության զարգացումը: Օրգանների և հյուսվածքների մեծամասնությունում ուժգնացած է պրոտեոլիզը, ու սահմանափակված նրանց սինթեզը: Մինչդեռ լյարդում, ԿՆՀ-ում և սրտում, ընդհակառակը: Սակայն այս գեներալիզացված երևույթները դժվար թե հարմարվողական դեր կատարեն, եթե չլիներ չորրորդ հարմարվողական ազդեցությունը:

Այս գործընթացները ևս ուժգին և կամ տևական սթրես-ռեակցիայի դեպքում, երբ չի ձևավորվում «ադապտացիայի կառուցվածքային հետքը», վերածվում են օրգանիզմի հարմարվողական հնարավորությունները և էներգետիկ ռեսուրսները հյուծող ախտածին մեխանիզմների: Այդ պատճառով այս ազդեցությունը երբեմն կոչվում է կատաբոլիկ:

4. Էներգետիկ և կառուցվածքային ռեսուրսների ուղղորդված տեղաշարժ դեպի ձևավորվող գործառության համակարգ: Սթրես-համակարգի ակտիվանալու հետևանքով ուժգնանում է կատեխոլամինների, գլյուկոկորտիկոիդների և վազոպրեսինի ձերբագատումը: Առաջիններն առաջացնում են «արյան շրջանառության կենտրոնացման» ֆենոմեն. բազմաթիվ օրգանների արյունամատակարարման վատթարացման (երիկամներ, աղիքներ, լյարդ, ենթաստամոքսային գեղձ, մաշկ և այլն)՝ իշեմիայի հաշվին ուժգնանում է կենսական կարևոր օրգանների արյունամատակարարումը (գլխուղեղ, սիրտ): Երիկամների իշեմիան ակտիվացնում է ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոն համակարգը: Ծայրամասային անոթային դիմադրության և սրտի կծկողականության ուժգնացումը հաճախասրտության հետ բարձրացնում են զարկերակային ճնշումը և բարելավում հեմոդինամիկ ցուցանիշները: Այս տեղաշարժերի զարգացման հետևանքով օքսիդացման էլանյութերով և կառուցվածքային ռեսուրսներով հարուստ արյունը թիրախային ուղղորդվում է կենսական կարևոր օրգաններ, որի հետևանքով մի կողմից օրգանիզմը սթրեսորից փրկվելու, իսկ մյուս կողմից կայուն հարմարվողականություն ապահովող գործառության համակարգ ձևավորելու հնարավորություն է ստանում:

Ուժգին և կամ տևական սթրես-ռեակցիայի դեպքում նշված հարմարվողական մեխանիզմները նույնպես կարող են վերածվել ախտածագումնային գործոնների: Այսպես՝ «մերժված խնամիների» կարգավիճակում եղող վերոնշյալ օրգաններում տևական իշեմիան հանգեցնում է նրանց հիպօքսիկ վնասման: Նրանցում առաջանում է էներգետիկ ճգնաժամ, անատերոք գլիկոլիզի գործարկման հետևանքով զարգանում է ներբջջային ացիդոզ՝ իր բոլոր հետևանքներով, ուժգնանում են վնասման միջնորդների առաջացումն ու ձերբագատումը: Վերջիններս ոչ միայն վնասում են այդ օրգանները, այլև թողնում են գեներալիզացված վնասող ազդեցություն: Քանի որ նշված նյութերը գերազանցապես օժտված են անոթալայնիչ և անոթապատի թափանցելիությունը մեծացնող հատկություններով, ուստի նրանց ազդեցությամբ խաթարվում է տարբեր օրգանների, այդ թվում նաև կենսական կարևոր օրգանների՝ գլխուղեղի ու սրտամկանի արյունամատակարարումը: Փաստորեն, նրանց ազդեցությամբ վերանում է «արյան շրջանառության կենտրոնացման» ֆենոմենը, և բնականաբար խանգարվում է այդ օրգանների գործունեությունը: Այս ամենի հետևանքով բազմաթիվ օրգաններում զարգանում է ընդհանուր շրջանառու հիպօքսիա:

Արյան մեջ ադրենալինի և վազոպրեսինի մեծ կոնցենտրացիաները կարող են հանգեցնել β-ադրենարնկալիչների դեսենսիտիզացիայի (զգայունության նվազման), և

այդ դեպքում առաջնային են դառնում α -ադրենարնկալիչները և մյուս կայցիում-մոբիլիզացնող ընկալիչները, որոնք խթանում են կորոնարոսպազմը:

5. Տեսական «անաբոլիկ փուլի» իրագործում: Նկարագրված սթրես-ռեակցիայի «կատաբոլիկ փուլին» հաջորդում է զգալի ավելի տեսական «անաբոլիկ փուլը»: Այն արտահայտվում է նուկլեինաթթուների և սպիտակուցների սինթեզի գեներալիզացված ակտիվացմամբ, որը նպաստում է կատաբոլիկ փուլում տուժած կառույցների վերականգնմանը և կառուցվածքային «հետքի» ձևավորմանն ու կայուն ադապտացիայի զարգացմանը:

Վերոնշյալ հարմարվողական ազդեցություններն ապահովում են կայուն հարմարվողականության կամ ռեզիստենտության շրջանի զարգացումը, որը բնութագրվում է՝

- օրգանիզմի սպեցիֆիկ ռեզիստենտության ձևավորմամբ,
- գործառությանին համակարգի ձևավորմամբ, նրա բաղադրիչների հզորության և հուսալիության մեծացմամբ. նրանցում դիտվում է կառուցվածքային տարրերի քանակի (հիպերպլազիա) և կամ զանգվածի մեծացում (հիպերտրոֆիա),
- «ավելորդ» են դառնում և վերանում են սթրես-ռեակցիայի դրսևորումները:

Այսպիսով, արտակարգ իրավիճակներում սթրես-համակարգը մեծացնում է օրգանիզմի գործունեության հզորությունը, որը լուծում է հիմնական խնդիրը. «պայքարի կամ փախուստի» միջոցով պատասխանել սթրեսորի ազդեցությանը, հավաքագրել բոլոր կենսական ռեսուրսները, ինչպես նաև պատրաստվել ակնկալվող վնասվածք ստանալուն: Եվ չնայած պատասխանը ոչ սպեցիֆիկ է, անկատար, ունի բարձր էներգետիկ և սուբստրատային «զին», սակայն օրգանիզմը հնարավորություն է ստանում դիմագրավելու ազդակի ազդեցությանը և ձևավորելու կայուն հարմարվողականություն:

Եթե սթրեսորը շարունակում է ազդել, իսկ նրա ուժգնությունը պահպանվում և կամ աճում է, ապա ընդհանուր պաշտպանության, հարմարվողականության և փոխհաստոցման վերոնշյալ մեխանիզմները դառնում են անբավարար, և զարգանում է սթրես-ռեակցիայի հաջորդ՝ հյուծման կամ հարմարվողականության ճեղքման շրջանը: Այս շրջանի կայացմանը, ինչպես նշվեց վերևում, մասնակցում են նույն հարմարվողական մեխանիզմները: Փաստորեն, ինչպես բազմիցս նշվել է, հարմարվողականության մեխանիզմներն այդ առումով նման են երկծայր փայտի. սկզբում սատարում են, իսկ հետո վերածվում ախտածին գործոնի:

Հյուծման շրջանում դիտվում է կորտիկոստերոիդային անբավարարություն: Սիմպաթիկ նյարդային վերջույթներում հյուծվում են կատեխոլամինների պաշարները, և են նվազում օրգանիզմի պահեստային հնարավորությունները:

4.3. ԱԴԱՊՏԱՑԻԱՅԻ ԿԱՄ ՍԹՐԵՍ-ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

Վերջին հարյուրամյակում հիվանդացության և մահացության կառուցվածքը զարգացած երկրներում սկզբունքորեն փոխվել է: Ինֆեկցիոն հիվանդությունները, բացառությամբ որոշ վիրուսային հիվանդությունների, զիջում են իրենց տեղը սրտի իշեմիկ հիվանդությանը, քաղցկեղին, էսենցիալ հիպերտենզիային և այլն: Այդ ներծին կամ ոչ ինֆեկցիոն հիվանդությունների բազմազանության դեպքում, նրանց առաջացման էթիոլոգիայում և պաթոգենեզում կան ընդհանուր գծեր: Համաճարակաբանական և փորձարարական հետազոտությունների տվյալները վկայում են, որ այդ հիվանդությունների զարգացման գործում վերջին տեղը չի զբաղեցնում (երբեմն ունի որոշիչ նշանակություն) հասկապես հոգեհուզական սթրեսը:

Այն հիվանդությունները, որոնց առաջացման և ծանր ընթացքի հավանականությունը սթրեսի պայմաններում մեծանում է, Մեյեն անվանել է «ադապտացիայի կամ սթրես-հիվանդություններ», իսկ որոշ աշխատանքներում՝ «քաղաքակրթության հիվանդություններ»:

Այդ ախտերը հիմնականում զարգանում են ինսուլին-կախյալ օրգաններում և հյուսվածքներում, որոնք սթրեսի դեպքում հայտնվում են «մերժված խնամիների» դերում, ինչպես նաև գերծանրաբեռնված օրգաններում: Դրանցից են սրտի իշեմիկ հիվանդությունը, էսենցիալ հիպերտենզիան, իմունադեպրեսիան, ճարպակալումը, աթերոսկլերոզը և այլն:

Սթրեսի անբարենպաստ հետևանքները հիմնականում պայմանավորված են նրանով, որ օրգանիզմը հաճախ սթրեսորի ազդեցությանը «պայքարի կամ փախուստի» ռեակցիայով պատասխանել չի կարողանում, թեպետ օրգանիզմում կատարվող փոփոխություններն ուղղված են դրան:

4.4. Իրադրական խնդիր

Փորձարարական կենդանիների վրա տարբեր սթրեսորներով ազդելով՝ Հանս Մեյեն նկարագրեց զարգացող փոփոխությունների եռյակ՝ 1) մակերիկամների գերաճ, 2) ուրցագեղձի և ավշահանգույցների չափերի փոքրացում, 3) ստամոքսի լորձաթաղանթի խոցոտում: Փորձե ք բացատրել յուրաքանչյուրի զարգացման մեխանիզմը:

Պատասխան

Մակերիկամների գերաճը պայմանավորված է ԱԿՏՀ-ի ազդեցությամբ: ԱԿՏՀ-ն առավելապես ազդում է մակերիկամի կեղևի խրձային գոտու վրա՝ խթանելով ոչ միայն կորտիզոլի արտադրությունը, այլև բջիջների պրոլիֆերացիան:

Ուրցագեղձի և ավշահանգույցների չափերի փոքրացումը գլյուկոկորտիկոիդների ազդեցությամբ զարգացող լիմֆոցիտների ապոպտոզի հետևանքն է:

Ստամոքսի լորձաթաղանթի խոցոտումը գլխավորապես պայմանավորված է ՄՆՀ-միջնորդված ծայրամասային անոթների սպազմով, որն առաջացնում է լորձաթաղանթի իշեմիկ վնասում:

ԳԼՈՒԽ 5. ԾԱՅՐԱՄԱՍԱՅԻՆ ԱՐՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

Արյան շրջանառության համակարգը գործառության հատմով պայմանականորեն բաժանվում է երկու օղակի՝ համակարգային կամ կենտրոնական և ծայրամասային կամ տեղային:

Կենտրոնական արյան շրջանառությունը կատարվում է սրտում և խոշոր անոթներում: Այն ապահովում է արյան հոսքի անընդհատությունը, ուղղությունն ու համակարգային զարկերակային ճնշումը: Կենտրոնական արյան շրջանառության խանգարումների հիմնական տեսակները կներկայացվեն «Սրտի ախտաբանություն» և «Զարկերակային հիպերտենզիաների ախտաբանություն» գլուխներում:

Ծայրամասային արյան շրջանառությունը կատարվում է օրգանների կամ մարմնի առանձին մասերի փոքր անոթներում՝ փոքր զարկերակներում և երակներում, մազանոթներում, զարկերակ-երակային բերանակցումներում:

Ծայրամասային արյան շրջանառության շնորհիվ հյուսվածքներին մատակարարվում են թթվածին, էներգետիկ և սինթետիկ էլանյութեր, հեռացվում են փոխանակության անպիտան վերջնանյութերը, իսկ մաշկում ջերմատվությունը փոփոխելու միջոցով կատարվում է ջերմակարգավորում: Բնականաբար, միկրոշրջանառության խանգարումներն ուղեկցվում են նշված գործընթացների խաթարումներով:

Ծայրամասային արյան շրջանառության խանգարումների հիմնական տեսակներն են՝

1. զարկերակային գերարյունությունը,
2. երակային գերարյունությունը,
3. իշեմիան,
4. ստազը,
5. էմբոլիան,
6. թրոմբոզը:

5.1. ԶԱՐԿԵՐԱԿԱՅԻՆ ԳԵՐԱՐՅՈՒՆՈՒԹՅՈՒՆ

Զարկերակային գերարյունությունն օրգանի կամ հյուսվածքի գերարյունացումն է, որը պայմանավորված է բերող զարկերակների լայնացմամբ:

Զարկերակային գերարյունությունը լինում է **ֆիզիոլոգիական** և **ախտաբանական**: Ֆիզիոլոգիական է կոչվում նաև գործառության զարկերակային գերարյունությունը, որը զարգանում է հյուսվածքների փոխանակային պահանջների մեծացման դեպքում: Օրինակ՝ աշխատող մկանում կամ աղիքներում մարսողության ժամանակ առաջանում է բանվորական կամ աշխատանքային գերարյունություն:

Ախտաբանական զարկերակային գերարյունությունը ծագում է տարբեր ախտաբանական պրոցեսների դեպքում: Այն լինում է բորբոքային (կքննարկվի «Բորբոքում» գլխում), հետիշեմիկ կամ հետկոմպրեսիոն և վակատային (հուն. *vacuus*՝ դատարկ):

Հետիշեմիկ կամ հետկոմպրեսիոն զարկերակային գերարյունություն զարգանում է այն դեպքում, երբ զարկերակը ճնշող գործոնը (լարան, ուռուցք, կուտակված հեղուկ) արագ հեռացվում է: Այս դեպքում հիմնական ախտածին մեխանիզմը իշեմիան է, որի հետևանքով իշեմիկ հյուսվածքում կուտակվում են մեծ քանակությամբ անոթալայնիչ

ազդեցությամբ օժտված վնասման միջնորդներ: Իշեմիկ գործոնն արագ հեռացնելու դեպքում անոթալայնիչ գործոնները հնարավորություն են ստանում իրագործելու իրենց ազդեցությունը:

Վակաստային զարկերակային գերարյունություն զարգանում է բարոմետրիկ ճնշման ընդհանուր կամ տեղային փոքրացման դեպքում:

Ինչպես երևում է վերոհիշյալ բնորոշումից, զարկերակային գերարյունության գլխավոր ախտաձագումային օղակը բերող զարկերակների լայնացումն է: Այն կարող է զարգանալ տարբեր մեխանիզմներով: Ըստ այդմ՝ զարկերակային գերարյունության ախտաձագումային տեսակներն են.

1. Նեյրոգեն (նյարդածին) զարկերակային գերարյունությունը: Չարգացման հիմքում զարկերակիկների պատի տոնուսի նյարդային կանոնավորման խանգարումներն են: Նեյրոգեն զարկերակային գերարյունությունը լինում է *նեյրոտոնիկ* և *նեյրոպարալիտիկ*:

Նեյրոտոնիկ զարկերակային գերարյունություն զարգանում է անոթալայնիչ նյարդերի ակտիվացման հետևանքով՝ պարասիմպաթիկ, սիմպաթիկ խոլիներգիկ (օրինակ՝ կմախքային մկաններում), սիմպաթիկ ադրեներգիկ՝ β_2 -ընկալիչներ ունեցող անոթներում (օրինակ՝ սրտի պսակաձև զարկերակներում): Այս մեխանիզմով զարկերակային գերարյունություն է զարգանում թքագեղձերում՝ մարսողության, սրտում՝ սթրեսի դեպքում:

Նեյրոպարալիտիկ զարկերակային գերարյունություն զարգանում է սիմպաթիկ անոթասեղմիչ իմպուլսացիայի թուլացման կամ անոթների նյարդա-մկանային սինապսների ադրենաոեակտիվ հատկությունների փոքրացման հետևանքով: Նման վիճակ նկատվում է, օրինակ, մաշկում սիմպաթիկ նյարդերի հատման դեպքում:

2. Հումորալ կամ նյութափոխանակային զարկերակային գերարյունություն: Սա ամենահաճախադեպ մեխանիզմն է, քանի որ մանր զարկերակներում գերակշռում է միոգեն տոնուսը: Կարող է զարգանալ անոթալայնիչ ազդեցություն ունեցող նյութերի (պրոստագլանդիններ A, E₂, I₂, կինիններ, հիստամին, NO, ադենոզին) քանակը մեծանալու կամ դրանց նկատմամբ անոթների պատի զգայունությունը բարձրանալու հետևանքով (օրինակ՝ արտաբջջային K⁺-ի քանակը շատանալու դեպքում):

Չարկերակային գերարյունության դրսևորումները: Չարկերակային գերարյունությունը դրսևորվում է հետևյալ նշաններով (աղյուսակ 5.1):

Աղյուսակ 5.1.

Չարկերակային գերարյունության դրսևորումները.

Նշան	Չարգացման մեխանիզմ
1. Մեծանում է օրգանի կամ հյուսվածքի ծավալը:	Պայմանավորված է գործող մազանոթների քանակի և լուսանցքի, ինչպես նաև հյուսվածքային հեղուկի քանակի մեծացմամբ:
2. Օրգանի կամ հյուսվածքի գույնն ալ կարմիր է:	Առաջին հերթին պայմանավորված է արյան հոսքի գծային արագության մեծացմամբ, որի հետևանքով երակային արյան մեջ օքսիհեմոգլոբինի քանակը շատ է, իսկ մյուս կողմից՝ գործող մազանոթների քանակի շատացմամբ և լուսանցքի մեծացմամբ:
3. Բարձրանում է մակերեսային տեղակայված օրգանի կամ հյուսվածքի ջերմաստիճանը:	Պայմանավորված է դեպի օրգան կամ հյուսվածք տաք արյան ներհոսքի ուժգնացմամբ: Վերջինս իր հերթին խթանում է նաև օքսիդացման գործընթացները, որն էլ ավելի է բարձրացնում ջերմաստիճանը:

4. Բարձրանում է օրգանի կամ հյուսվածքի լարվածությունը (տուրգորը):	Պայմանավորված է միկրոշրջանառային հունի անոթների գերարյունալցմամբ և հյուսվածքային հեղուկի քանակի շատացմամբ:
5. Օրգանում կամ հյուսվածքում դիտվում է զարկերակների պուլսացիա:	Պայմանավորված է ներանոթային ճնշման բարձրացմամբ:

Զարկերակային գերարյունության դեպքում միկրոշրջանառային հունի փոփոխությունները ներկայացված են աղյուսակ 5.2-ում:

Աղյուսակ 5.2.

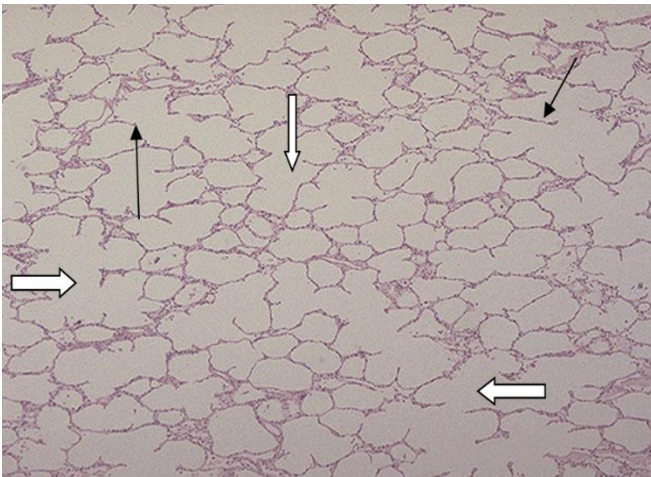
Արյան շրջանառության տեղային խանգարումների դեպքում դիտվող միկրոշրջանառային հունի փոփոխությունները (ըստ Վ.Վ. Վորոնինի, Գ.Ի. Մչեդլիշվիլիի, հեղինակների փոփոխություններով)։

Չափանիշ	Զարկերակային գերարյունություն	Երակային գերարյունություն	Իշեմիա
արյան ներհոսք	+	=, -	-
արյան արտահոսք	+ (հավասար է ներհոսքին)	- (փոքր է ներհոսքից)	-
զարկերակիկների տրամագիծ	+	=	-
երակիկների տրամագիծ	+	++	-
գործող մազանոթներ	+	+	-
զարկերակիկներում ճնշում	++	=	-
երակիկներում ճնշում	+	+	-
ըստ ճնշման՝ զարկերակ-երակային տարբերություն	+	-	-
ծավալային արագություն	++	-	-
զծային արագություն	+	-	-
արյան հոսք	Լամինար, առանցքային և պլազմատիկ հոսքերի բաժանումն ընդգծված է:	Անհետանում է առանցքային և պլազմատիկ հոսքերի բաժանումը:	Անհետանում է առանցքային և պլազմատիկ հոսքերի բաժանումը:
հյուսվածքներում Po ₂	+	-	-
հյուսվածքներում pH	+ (նորմալացում, եթե ցածր է եղել)	-	-
հյուսվածքային հեղուկի առաջացում	+	++	-
ավշաարտահոսք	+	+ կամ -	-

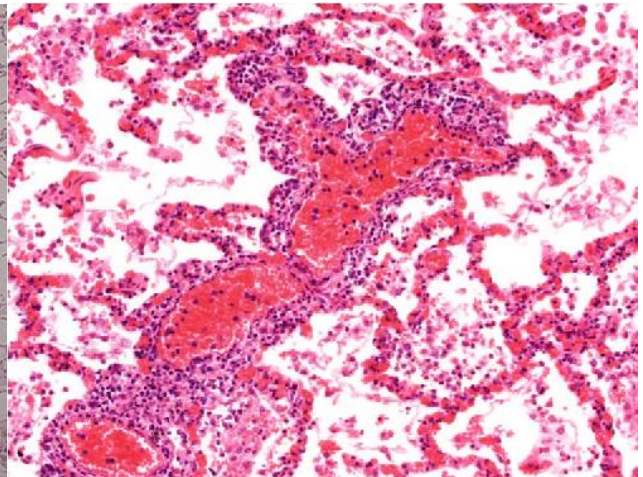
Ծանոթություն. «+»-ով նշված է մեծացումը կամ ուժգնացումը, «-»-ով, ընդհակառակը, իսկ «=»-ով անփոփոխը:

Զարկերակային գերարյունության նշանակությունը: Այն կարող է ունենալ ինչպես դրական, այնպես էլ բացասական նշանակություն: Զարկերակային գերարյունության

դեպքում ակտիվանում են հյուսվածքի սպեցիֆիկ և ոչ սպեցիֆիկ գործառույթները, բարձրանում՝ տեղային իմունիտետը:



Նկ. 5.1.ա. Թոքային հյուսվածք առանց ախտաբանական փոփոխությունների: Ալվեոլների պատերը նուրբ են, բարակ (բարակ սլաքներ), ալվեոլային խոռոչները լցված են օդով և լուսավոր են (հաստ սլաքներ), H&E, x10:



Նկ. 5.1.բ. Թոքաբորբի դեպքում ալվեոլային խոռոցները գերարյունացված են, առկա է էլեկոցիտային ներսփռանք (H&E, x20):

Տեսականության դեպքում զարկերակային գերարյունությունը մակածում է հյուսվածքի կառուցվածքային տարրերի հիպերտրոֆիայի և հիպերպլազիայի գործընթացները: Փաստորեն այն, հարմարվողականության կարևոր անհրաժեշտ օղակ է:

Ինչպես նշվեց, զարկերակային գերարյունությունը կարող է ունենալ նաև ախտածին նշանակություն: Այսպես՝ այն, գերլարելով անոթների պատերը, կարող է հանգեցնել վերջիններիս վնասման և պատռման: Արդյունքում զարգանում են միկրոարյունազեղումներ և մակրոարյունազեղումներ, ներքին և արտաքին արյունահոսություններ:

Զարկերակային գերարյունության նշանակությունը պայմանավորված է նաև նրա տեղակայմամբ: Եթե այն զարգանում է գլխուղեղում, ապա կարող է բարձրանալ ներգանգային ճնշումը՝ հանգեցնելով մի շարք անցանկալի հետևանքների:

Զարկերակային գերարյունության ձևաբանությունը: Ինչպես արդեն նշվել է, զարկերակային գերարյունությունը դրսևորվում է օրգանի և հյուսվածքի գերարյունացմամբ, որը մանրադիտակով տեսանելի է (նկ. 5.1):

5.2. ԵՐԱԿԱՅԻՆ ԳԵՐԱՐՅՈՒՆՈՒԹՅՈՒՆ

Երակային կամ կանգային գերարյունությունն օրգանի կամ հյուսվածքի գերարյունացումն է, որը պայմանավորված է երակներով արյան արտահոսքի դժվարացմամբ:

Տեղային արյան շրջանառության այս խանգարման պատճառ կարող է լինել արյան արտահոսքի խոչընդոտումը կամ կոլատերալ արտահոսքի անբավարարությունը:

Արյան արտահոսքը կարող են խոչընդոտել հետևյալ գործոնները՝

- ա) երակների թրոմբոզը, էմբոլիան (խցանումային (օբտուրացիոն) գերարյունություն),
- բ) երակների ճնշումն ուռուցքով, սպիով, լարանով, մեծացած արգանդով (կոմպրեսիոն գերարյունություն),

զ) հիդրոստատիկ ճնշման բարձրացումը, օրինակ՝ սրտային անբավարարության պատճառով,

դ) երակների էլաստիկ կառույցների կոնստիտուցիոնալ թուլությունը, հարթ մկանների, փականների անբավարար զարգացածությունը կամ ախտահարումը, օրինակ՝ վարիկոզ հիվանդության դեպքում,

ե) ոտքի վրա տևական կանգնած լինելու անհրաժեշտությունը:

Երակային գերարյունության դրսևորումները: Երակային գերարյունությունը դրսևորվում է հետևյալ նշաններով (աղյուսակ 5.3):

Աղյուսակ 5.3.

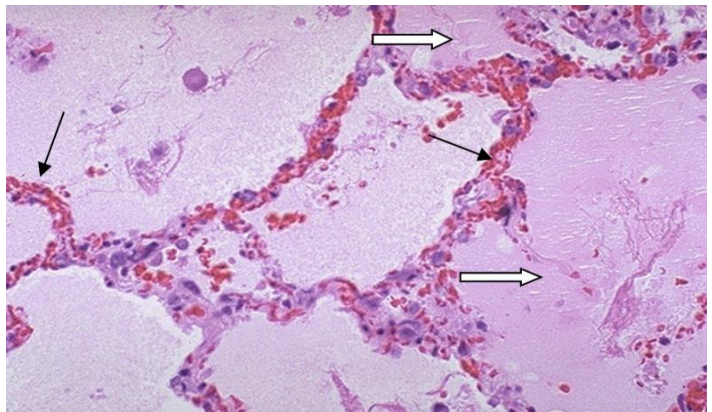
Երակային գերարյունության դրսևորումները.

Նշան	Զարգացման մեխանիզմ
1. Մեծանում է օրգանի կամ հյուսվածքի ծավալը:	Պայմանավորված է արյունալցման ուժգնացմամբ և այտուցի առաջացմամբ:
2. Օրգանի կամ հյուսվածքի գույնը կարմրակապտավուն է (ցիանոտիկ):	Պայմանավորված է արյան հոսքի գծային արագության փոքրացմամբ, որի հետևանքով երակային արյան մեջ մեծանում է վերականգնված հեմոգլոբինի քանակը:
3. Իջնում է մակերեսային տեղակայված օրգանի կամ հյուսվածքի ջերմաստիճանը:	Պայմանավորված է արյան կանգով և ջերմատվության ուժգնացմամբ, ինչպես նաև դեպի օրգան կամ հյուսվածք արյան ներհոսքի թուլացմամբ: Հիպօքսիայի հետևանքով ընկճվում են նաև օքսիդացման գործընթացները:

Երակային գերարյունության դեպքում միկրոշրջանառային հունի փոփոխությունները ներկայացված են աղյուսակ 5.2-ում:

Երակային գերարյունության նշանակությունը: Այն կարող է դրական նշանակություն ունենալ՝ օրինակ, բորբոքման դեպքում սահմանափակելով վնասման օջախը:

Երակային գերարյունությունը գերազանցապես ունի ախտածին նշանակություն: Առաջացնում է տեղային շրջանառու հիպօքսիա, հյուսվածքների այտուց, երբեմն արյունազեղումներ և արյունահոսություններ, նպաստում թրոմբոզին: Երակային գերարյունությունն ընկճում է հյուսվածքի սպեցիֆիկ և ոչ սպեցիֆիկ գործառույթները, փոքրացնում պարենխիմի բջիջների չափերը (աստրոֆիա), առաջացնում նրանց մահ, և փոխարենը՝ շարակցական հյուսվածքի գերած:

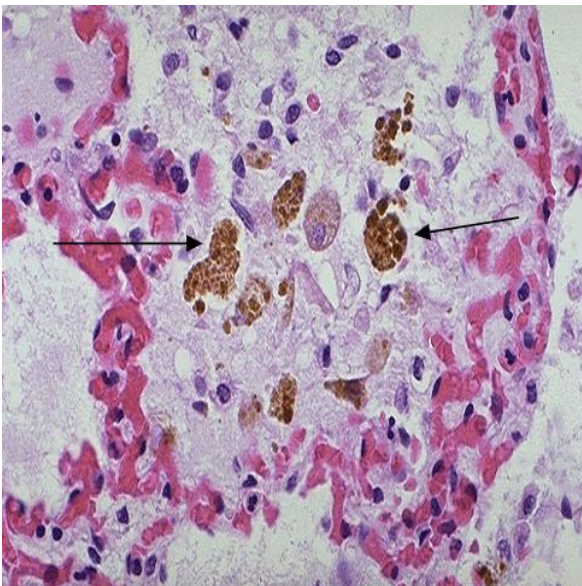


Սկ. 5.2. Թոքային հյուսվածքի գերարյունություն սուր սրտային անբավարարության դեպքում: Միջավելուային միջնապատերում անոթները գերարյունացված են (բարակ սլաքներ), ավելուների խոռոչները լցված են բաց վարդագույն՝ էոզինոֆիլ այտուցային հեղուկով (հաստ սլաքներ), H&E, x20:

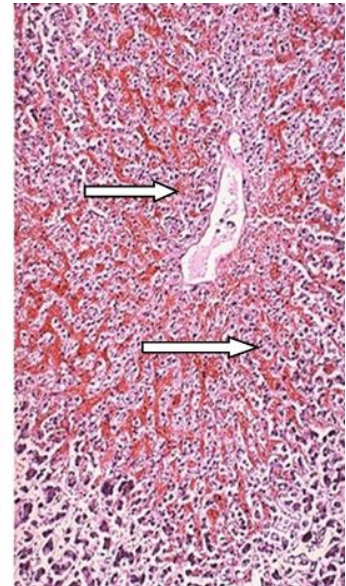
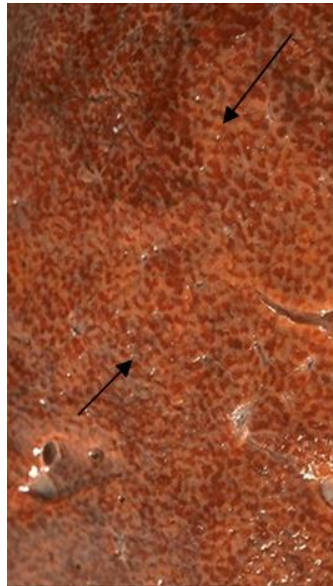
Երակային գերարյունության ձևաբանությունը: Թոքերում կանգային

գերարյունություն կարող է զարգանալ սուր ձախ փորոքային անբավարարության հետևանքով (նկ. 5.2): Երակային գերարյունության ձևաբանությունը ցայտուն

դրսևորվում է քրոնիկական սրտային անբավարարության դեպքում, երբ երակներով արյան արտահոսքի երկարատև և համակարգային դժվարացմամբ պայմանավորված օրգաններում զարգանում են բնորոշ փոփոխություններ: Առավել ուշագրավ են «թոքերի գորշ պնդացումը» և «մուսկատային լյարդը»:



Նկ. 5.3. Քրոնիկական սրտային անբավարարության դեպքում թոքային հյուսվածքի գորշ պնդացում: Ալվեոլային խոռոչներում առկա են գորշ պիգմենտ՝ հեմոսիդերին, պարունակող մակրոֆագեր՝ սիդերոֆագեր (սլաքներ), H&E, x20:



Նկ. 5.4. «Մուսկատային լյարդ» քրոնիկական սրտային անբավարարության դեպքում: Լյարդային հյուսվածքը մակրոսկոպիկ խայտաբղետ է (բարակ սլաքներ), մանրադիտակով կենտրոնական երակի շուրջ տեսանելի են գերարյունություն և արյունազեղումներ (հաստ սլաքներ), H&E, x20:

Թոքային հյուսվածքում, երակային գերարյունությամբ պայմանավորված, թափանցելիությունը մեծանալու հետևանքով երիթրոցիտները դուրս են գալիս անոթային հունից: Հայտնվելով անոթից դուրս՝ դրանք քայքայվում են, որի հետևանքով թոքային հյուսվածքում կուտակվում է գորշ պիգմենտ՝ հեմոսիդերին՝ պայմանավորելով թոքերի ընդհանուր «գորշ» երանգը: Հեմոսիդերինը կարող է կլանվել մակրոֆագերով, որոնք այդ դեպքում կոչվում են սիդերոֆագեր կամ, ֆոնային հիվանդությամբ պայմանավորված, «սրտային անբավարարության բջիջներ»:



Նկ. 5.5. «Մուսկատային» ընկույզ (մշկընկույզ):

Զուգահեռաբար զարգացող հիպօքսիան խթանում է ֆիբրոպլազիան, որի հետևանքով թոքերում դիտվում է ֆիբրոզ հյուսվածքի գերաճ, որն էլ այտուցի հետ պայմանավորում է «պնդացումը» (նկ. 5.3):

Լյարդի երակային գերարյունության դեպքում կանգ է դիտվում կենտրոնական երակում, որը կարող է ուղեկցվել արյունազեղումներով (կարմիր երանգ), հանգեցնել բլթակի կենտրոնական հեպատոցիտների մեռուկի: Բլթակի ծայրամասային հեպատոցիտներում դիտվում են ճարպային ներբջջային կուտակումներ (դեղին երանգ): Կարմիրի (երակային գերարյունություն, արյունազեղում) և դեղինի (ստեատոզ) ողջ

յարդով անընդմեջ բաշխմամբ ստեղծում է խայտաբղետ պատկեր, որի հետևանքով յարդային հյուսվածքի կտրվածքի մակերեսը հիշեցնում է «մուսկատային» ընկույզ (նկ. 5.4 և 5.5): Հետագայում սրա զուգակցմամբ զարգանում են յարդի սրտածին (կարդիոգեն) կամ մուսկատային ֆիբրոզ և ցիռոզ:

5.3. ԻՇԵՄԻԱ

Իշեմիան օրգանի կամ հյուսվածքի թերարյունացումն է, որը պայմանավորված է զարկերակային արյան ներհոսքի թուլացմամբ:

Իշեմիայի զարգացման հիմքում արյան հոսքի հանդեպ դիմադրության զգալի մեծացումն է և տվյալ անոթային ավազանում կոլատերալ⁸ արյան ներհոսքի բացակայությունը կամ անբավարարությունը: Ջարկերակներում դիմադրության մեծացումը գերազանցապես պայմանավորված է նրանց լուսանցքի փոքրացմամբ: Իհարկե, զգալի նշանակություն ունի նաև արյան խտացումը, որը, սակայն, նույնպես մեծացնում է արյան հոսքի հանդեպ դիմադրությունը:

Ըստ առաջացնող պատճառների և զարգացման մեխանիզմների՝ իշեմիան լինում է.

1. **Կոմպրեսիոն կամ ճնշումային**, որը զարգանում է, երբ զարկերակը որևէ գործոնով ճնշվում է դրսից, օրինակ՝ սպիով, ուռուցքով և այլն:

2. **Օբստրացիոն կամ խցանումային**, որը զարգանում է, երբ զարկերակը որևէ գործոնով խցանվում է ներսից, օրինակ՝ թրոմբով, էմբոլով և այլն:

3. **Անգիոսպաստիկ**, որի զարգացման անմիջական պատճառը անոթների պատի հարթ մկանների կծկումն է (սպազմ): Անոթասեղմում կարող են առաջացնել կատեխոլամինները (α_1 -ադրենալնկալիչներով), անգիոտենզին II-ը, վազոպրեսինը, պրոստագլանդին $F_{2\alpha}$ -ն, էնդոթելին 1-ը, թրոմբաքսան A_2 -ը և այլն:

4. **Վերաբաշխական**, որը զարգանում է, երբ մարմնի որևէ հատվածի գերարյունացման հետևանքով մյուսների արյունամատակարարումը թուլանում է: Այսպես, օրինակ՝ սացիտային հեղուկը միանվազ մեծաքանակ հեռացնելու դեպքում որովայնի խոռոչի օրգաններում զարգանում է հետիշեմիկ զարկերակային գերարյունություն, իսկ գլխուղեղում՝ վերաբաշխական իշեմիա:

Իշեմիայի դրսևորումները: Իշեմիան դրսևորվում է հետևյալ նշաններով (աղյուսակ 5.4).

Աղյուսակ 5.4.

Իշեմիայի դրսևորումները.

Նշան	Ջարգացման մեխանիզմ
1. Փոքրանում է օրգանի կամ հյուսվածքի ծավալը:	Պայմանավորված է գործող մազանոթների քանակի և լուսանցքի, ինչպես նաև հյուսվածքային հեղուկի քանակի քչացմամբ:
2. Օրգանը կամ հյուսվածքը գունատվում է (կարող է ունենալ կապտավուն երանգ):	Պայմանավորված է գործող մազանոթների քանակի քչացմամբ և մակերեսային անոթների նեղացմամբ:

⁸ Կոլատերալ (լատիներեն co+lateral՝ կողքից միացող)՝ տվյալ տեղամասի համար ոչ հիմնական, «կողքից օգնող» անոթներով արյան հոսք:

	Կապտավուն երանգը պայմանավորված է դեօքսիհեմոգլոբինի քանակի շատացմամբ:
3. Իջնում է մակերեսային տեղակայված օրգանի կամ հյուսվածքի ջերմաստիճանը:	Պայմանավորված է դեպի օրգան կամ հյուսվածք արյան ներհոսքի թուլացմամբ: Արդյունքում շրջակա միջավայրին տրվող ջերմությունը գերազանցում է արյունով բերվող ջերմությանը: Հիպօքսիայի հետևանքով ընկճվում են նաև օքսիդացման գործընթացները:
4. Իջնում է օրգանի կամ հյուսվածքի տուրգորը:	Պայմանավորված է հյուսվածքային հեղուկի քանակի քչացմամբ:
5. Դիտվում են ցավ, պարէսթեզիաներ:	Պայմանավորված է տարբեր նյութերի ազդեցությամբ՝ հիստամին, H ⁺ , K ⁺ իոններ, կաթնաթթու և այլն, որոնց քանակն իշեմիկ օջախում մեծանում է:
6. Թուլանում է օրգանում կամ հյուսվածքում զարկերակների պուլսացիան:	Պայմանավորված է ներանոթային ճնշման իջեցմամբ:

Իշեմիայի դեպքում միկրոշրջանառային հունի փոփոխությունները ներկայացված են աղյուսակ 5.2-ում:

Իշեմիայի նշանակությունը: Որքան էլ տարօրինակ լինի, իշեմիան նույնպես կարող է ունենալ դրական նշանակություն: Այսպես՝ անգիոսպաստիկ իշեմիան հեմոստազի գործոն է, կանխում է արյան կորուստն անոթի վնասման դեպքում: Այն որոշ դեպքերում, օրինակ՝ սթրեսի ժամանակ նպաստում է արյան շրջանառության վերաբաշխմանը՝ դրանով իսկ կենսական կարևոր օրգաններն ապահովելով անհրաժեշտ արյունամատակարարմամբ: Իշեմիան ունի նաև ջերմականոնավորիչ նշանակություն. շրջապատի ցածր ջերմաստիճանի պայմաններում մաշկի զարկերակների սպազմը նվազեցնում է ջերմության կորուստը:

Իշեմիան ունի նաև բացասական, ախտածին նշանակություն: Այն առաջացնում է արտահայտված տեղային շրջանառու հիպօքսիա, իշեմիկ ստագ, նեկրոզ, հյուսվածքի ապաճում (ատրոֆիա): Բնականաբար, իշեմիայի պայմաններում սահմանափակվում են հյուսվածքների գործառությանը հնարավորությունները:

5.4. USUՁ

Արյան հոսքի տեղային կանգն անոթներում և գլխավորապես մազանոթներում կոչվում է ստագ:

Ըստ առաջացնող պատճառների և զարգացման մեխանիզմների՝ ստագը լինում է.

1. **Իշեմիկ**, որի զարգացման հիմքում զարկերակներից դեպի մազանոթներ արյան հոսքի դադարն է: Այսինքն՝ ստագի այս տեսակն իշեմիայի հետևանք է, երբ փոքրանում է ճնշման զարկերակ-երակային տարբերությունը, կտրուկ իջնում արյան հոսքի արագությունը և դիտվում արյան ձևավոր տարրերի ագրեգացիա:

2. **Կանգային կամ երակային**, որի զարգացման հիմքում մազանոթներից դեպի երակներ արյան հոսքի դադարն է: Այսինքն՝ ստագի այս տեսակը երակային գերարյունության հետևանք է, երբ փոքրանում է ճնշման զարկերակ-երակային տարբերությունը, իջնում՝ արյան հոսքի արագությունը, մեծանում՝ արյան մածուցիկությունը, և դիտվում է արյան ձևավոր տարրերի ագրեգացիա:

Ստազի իշեմիկ և կանգային տեսակները կոչվում են *կեղծկամ երկրորդային ստազ*: Իշեմիկ և երակային ստազը տևական լինելու դեպքում կարող է առաջացնել իրական մազանոթային ստազ:

3. Իսկական կամ իրական մազանոթային: Այն կոչվում է նաև *առաջնային ստազ*, քանի որ նրա զարգացումը պայմանավորված է էրիթրոցիտների ներմազանոթային առաջնային ազդեցացիայով:

Իրական մազանոթային ստազի պատճառները տարբեր են: Այն կարող է առաջանալ ֆիզիկական (բարձր, ցածր ջերմություն, տրավմա), քիմիական (տարաբնույթ թույլներ) և կենսաբանական (տոքսիններ, միկրոօրգանիզմներ) որոշ գործոնների ներգործությամբ:

Իսկական մազանոթային ստազի գլխավոր ախտաձագումային օղակը էրիթրոցիտների ներմազանոթային ազդեցացիան է: Էրիթրոցիտների ազդեցացվելու հատկությունը բնականոն գործընթաց է, սակայն վերը նշված գործոնների ազդեցությամբ ազդեցացիան զգալիորեն ուժգնանում է: Ստազի պատճառներն առաջացնում են էրիթրոցիտների մակերևութային հատկությունների և նրանց շրջապատող միջավայրի փոփոխություններ: Ստազ առաջացնող գործոնների ազդեցության հիմքում առկա են.

- Արյան մեջ պրոագրեգանտների հայտնվելը, օրինակ՝ թրոմբաքսան A₂, P_gF, ԱԿՖ և այլն:

- Էրիթրոցիտների բացասական լիցքի փոքրացումը կամ նույնիսկ վերալիցքավորումը, որը կարող է լինել որոշ իոնների՝ K⁺, Na⁺, Ca²⁺ ազդեցությամբ կամ արյան բջիջների վրա սպիտակուցների, մասնավորապես իմունագլոբուլինների, ֆիբրինոգենի ադսորբցիայի հետևանքով:

- Մազանոթների պատի թափանցելիության մեծացումը, որի հետևանքով ուժգնանում է էլեկտրոլիտների, ցածր մոլեկուլային զանգվածով սպիտակուցների (ալբումին), պլազմայի գտումը (ֆիլտրացիան): Արդյունքում արյան մեջ մեծանում է գլոբուլինների, ֆիբրինոգենի կոնցենտրացիան: Վերջիններս փոքրացնում են չվնասված բջիջների մակերևութային լիցքը (դրական լիցքավորված ամինախմբերի միջոցով փոխազդում են բջիջների բացասական լիցքավորված մակերեսի հետ) և պոտենցում արյան ձևավոր տարրերի ազդեցացիան: Ախտաձագումային առումով կարևոր նշանակություն ունի նաև արյան խտացման հետևանքով անոթներում հոսքի դանդաղումը:

Ստազի հետևանքները: Եթե ստազը կարճատև է, ապա այն դարձելի է, և պատճառը վերացնելուց հետո որևէ հետևանք չի առաջանում: Մինչդեռ տևական ստազի դեպքում էրիթրոցիտներում և անոթներում առաջանում են խոր խանգարումներ, որոնք այն դարձնում են անդարձելի: Ստազի վտանգը նրա թրոմբագենությունն է: Արդյունքում համապատասխան հյուսվածքներում կզարգանա շրջանառու հիպօքսիա, որը կարող է ավարտվել մեռուկով (նեկրոզով):

Ախտաձագումային առումով խիստ վտանգավոր է ստազի զարգացումը գլխուղեղի, սրտի և երիկամների մազանոթներում:

Ստազն ունի նաև դրական նշանակություն: Բորբոքման դեպքում այն սահմանափակում է բորբոքման օջախը և նպաստում լեյկոցիտների արտագաղթին:

5.5. ԹՐՈՄԲՈԶ

Կյանքի ընթացքում անոթների լուսանցքում կամ սրտի խոռոչում արյան մակարդման պրոցեսը և գոյացած թրոմբներով լուսանցքի մասնակի կամ լրիվ խցանումը կոչվում է թրոմբոզ:

Վերլուծելով նշված բնորոշումը, անհրաժեշտ է ուշադրություն դարձնել այն հանգամանքին, որ թրոմբոզը կյանքի ընթացքում կատարվող գործընթաց է, և այն սկզբունքորեն տարբերվում է մահից հետո զարգացող արյան մակարդման գործընթացից: Մահվան դեպքում արյան մակարդուկն ազատ է անոթի լուսանցքում, և այն հեշտությամբ կարելի է հեռացնել: Այս հանգամանքը կարևոր նշանակություն ունի դատաբժշկական փորձաքննության տեսանկյունից, երբ անհրաժեշտ է պարզել մահվան պատճառը:

Ըստ կառուցվածքի՝ թրոմբը լինում է *սպիտակ, կարմիր և խառը*:

Զարկերակներում արյան հոսքի մեծ արագության դեպքում առաջանում է խառը թրոմբ, որը հիմնականում կազմված է թրոմբոցիտներից («սպիտակ գլխիկ»), քիչ քանակով էրիթրոցիտներից և լեյկոցիտներից («կարմիր պոչ»): Երակային համակարգում արյան հոսքի համեմատաբար ցածր արագության հետևանքով արագ ձևավորվում է կարմիր թրոմբ, որը հիմնականում բաղկացած է էրիթրոցիտներից, լեյկոցիտներից, ֆիբրինից և քիչ քանակով թրոմբոցիտներից: Զարկերակներում արյան հոսքի մեծ արագության հետևանքով առաջանում է սպիտակ թրոմբ, որը ձևավորվում է դանդաղ և բաղկացած է թրոմբոցիտներից, ֆիբրինից և լեյկոցիտներից:

Թրոմբոզի զարգացումը կարող են մակաձել սիրտ-անոթային, շնչառական, արյունաստեղծ, մարսողական և միզասեռական համակարգերի հիվանդությունները, նյարդային, հորմոնալ և իմունային կանոնավորման խանգարումները, բորբոքումը, շոկը, օրգանիզմի վրա բակտերիային և քիմիական թույների, իոնիզացնող ճառագայթների, մթնոլորտային ճնշման ազդեցությունները և այլն:

Թրոմբազոյացման մեխանիզմները մանրամասն ներկայացված են «Հեմոստազի ախտաբանություն» գլխում:

Թրոմբազոյացման մեխանիզմում առանցքային նշանակություն ունի Վիրխովի ախտածին եռյակը.

1. *Անոթի պատի վնասում*. Էնդոթելի վնասումը կարող է ունենալ ինչպես վնասվածքային, այնպես էլ նյութափոխանակային բնույթ:

2. *Արյան և անոթերի մակարդիչ, հակամակարդիչ և ֆիբրինոլիտիկ համակարգերի ակտիվության խանգարում*. խանգարվում է «Հակասությունների միասնության և պայքարի» սկզբունքով գործող այդ համակարգերի դինամիկ հավասարակշռությունը հոգուտ մակարդիչի:

3. *Արյան հոսքի խանգարում՝ հոսքի դանդաղում կամ տուրբուլենտ հոսքի առաջացում*: Դանդաղ հոսքը բացատրում է, թե ինչու երակներում թրոմբներ հինգ անգամ ավելի շատ են գոյանում, քան զարկերակներում: Տուրբուլենտ հոսքը հատկապես կարևոր է զարկերակներում թրոմբոզի զարգացման համար:

Թրոմբոզի նշանակությունը: Թրոմբոզն արյունահոսությամբ ուղեկցվող վիճակներում ունի դրական, հարմարվողական նշանակություն, քանի որ ուղղված է արյան կորուստը կանխելուն: Մինչդեռ նրա զարգացումը տարբեր հիվանդությունների՝ աթերոսկլերոզի, խցանող էնդարտերիտի, շաքարային դիաբետի և այլնի դեպքում ունի բացասական, ախտածին նշանակություն, քանի որ հանգեցնում է արյան շրջանառության խանգարումների, թրոմբաէմբոլիաների և այլ բարդությունների զարգացման: Իսկ վերջիններս էլ ավելի են ծանրացնում այդ հիվանդությունների ընթացքը: Թրոմբոզի վերջնական հետևանքը, երբ անբավարար են կոլատերալները, թրոմբոզի ենթարկված անոթի ավազանում նեկրոզի զարգացումն է:

Թրոմբոզի հետևանքով օրգանում առաջացող խանգարումները պայմանավորված են նրա էլքով, որը կարող է լինել.

1. *Ասեպտիկ կամ ֆերմենտատիվ կամ աուտոլիտիկ քայքայում:* Այս դեպքում արյան շրջանառությունը վերականգնվում է, և առաջացող խանգարումները պայմանավորված են գործընթացի տևողությամբ:

2. *Կազմակերպում կամ օրգանիզացիա,* այսինքն՝ ներառում է շարակցական հյուսվածք: Այս դեպքում արյան շրջանառության խանգարումների աստիճանը պայմանավորված է թրոմբի և անոթի չափերի փոխհարաբերությամբ: Բոլոր դեպքերում արյան շրջանառությունը տվյալ անոթում խանգարվում է: Օրգանիզացիայի տեսակ է թրոմբի պետրիֆիկացիան⁹, երբ առաջացած թրոմբում նստում են կալցիումի աղեր:

3. *Խողովակի ձևավորում:* Եթե թրոմբը փխրուն է, իսկ արյան հոսքը՝ ուժգին, ապա վերջինս խողովակ է ձևավորում թրոմբի հաստության մեջ: Այս դեպքում արյան շրջանառությունը մասնակի կամ լրիվ վերականգնվում է:

4. *Մեպտիկ կամ թարախային քայքայում:* Այս դեպքում թրոմբը քայքայվում է միկրոօրգանիզմներով կամ լեյկոցիտներով արտադրվող պրոտեոլիտիկ ֆերմենտների միջոցով: Սա խիստ վտանգավոր էլք է, քանի որ կարող է հանգեցնել թրոմբաէմբոլիայի զարգացման և վարակի տարածման: Բացի էմբոլիա զարգանալուց, տարբեր օրգաններում կարող են առաջանալ թարախակույտեր (աբսցեսներ):

5.6. ԷՄԲՈԼԻԱ

Արյան մեջ նորմալում չհանդիպող, նրանում չլուծվող մասնիկների շրջապտույտը և դրանցով անոթների լուսանցքի խցանումը կոչվում է էմբոլիա (հուն. emballein - ներս նետել), իսկ այդ մասնիկները՝ էմբոլներ:

Աղյուսակ 5.5.

Էմբոլիայի դասակարգումը.

Դասակարգման սկզբունքը	Տեսակները և հակիրճ բնութագիրը
1. ըստ տեղակայման	1. արյան մեծ շրջանառության 2. արյան փոքր շրջանառության 3. դոներակային համակարգի
2. ըստ էմբոլի քանակի	1. եզակի 2. բազմակի
3. ըստ էմբոլի շարժման ուղղության	1. Օրթոգրադ. էմբոլը շարժվում է արյան հոսքի ուղղությամբ: 2. Ռետրոգրադ. էմբոլը շարժվում է արյան հոսքին հակառակ, օրինակ՝ երբ էմբոլը «ծանր» է (օտար մարմին) կամ թուլացած է կրծքավանդակի «ծծող» հատկությունը: 3. Պարադոքսային, երբ էմբոլն արյան մեծ շրջանառության երակներից կամ սրտի աջ կեսից անցնում է սրտի ձախ կես և արյան մեծ շրջանառության զարկերակներ՝ շրջանցելով արյան փոքր շրջանառությունը (օրինակ՝ երբ միջնախասրտային կամ միջփորոքային միջնապատում կա անցք):

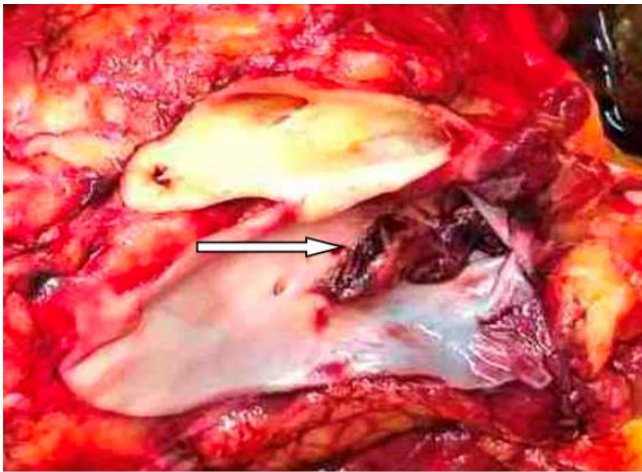
⁹ Լատիներեն petra բառից, որը նշանակում է ժայռ, ապառաժ:

4. ըստ էմբոլի ծագման	1. արտածին 2. ներծին
5. ըստ էմբոլի բնույթի	<p>1. Թրոմբաէմբոլիա. էմբոլիայի ամենահաճախադեպ տեսակն է, առաջանում է անոթի պատից թրոմբի պոկվելու պատճառով (նկ. 5.6):</p> <p>2. Գազային. առաջանում է մթնոլորտային ճնշման կտրուկ իջեցման դեպքում, երբ նվազում է գազերի լուծելիությունը:</p> <p>3. Պինդ օտար մարմնով. հաճախ լինում է հրազենային վնասվածքների և բժշկական ինվազիվ միջամտությունների դեպքում:</p> <p>4. Աթերոմատոզ. էմբոլն աթերոսկլերոտիկ վահանիկից պոկված կտորն է:</p> <p>5. Մակաբուծային</p> <p>6. Օդային. առաջանում է վերին սիներակի համակարգի խոշոր երակների, օրինակ՝ ենթանրակային, գլխուղեղի ծոցերի վնասման դեպքում, որը պայմանավորված է նրանցում առկա բացասական ճնշումով և պատերի նեղացման գործընթացի անբավարարությամբ:</p> <p>7. Ճարպային. զարգանում է ներծին լիպոպրոտեիդային մասնիկներով, քիլոմիկրոնների ագրեգացիայի արգասիքներով կամ հազվադեպ՝ արտածին՝ անոթները ճարպային էմուլսիաներով խցանվելու դեպքերում: Ճարպային էմբոլիա հաճախ զարգանում է երկար խողովակավոր ոսկրերի կոտրվածքների և ճարպաբջջանքի սալջարդի դեպքում (նկ. 5.7 և 5.8):</p> <p>8. Հյուսվածքային. կարող է զարգանալ առանձին հյուսվածքների վնասման, սալջարդի դեպքում, օրինակ՝ մկանային: Որպես էմբոլ կարող են հանդես գալ ուռուցքային բջիջները, հարպտոդային ջրերը և այլն:</p>

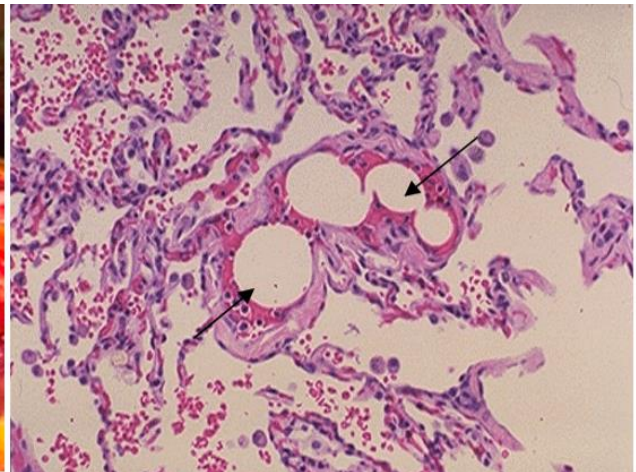
Էմբոլիայի հետևանքները պայմանավորված են նրանով, թե որ անոթն է խցանվում: Մակայն էմբոլիայի ախտածնությունը միայն անոթի լուսանցքի մեխանիկական փակումը չէ: Այսպես՝ թոքային զարկերակացողունի բիֆուրկացիայի (աջ և ձախ թոքային զարկերակների ճյուղավորման տեղամաս) խցանման դեպքում առաջանում է սուր սրտային անբավարարություն, որը հանգեցնում է համակարգային զարկերակային ճնշման արագ իջեցման:

Էմբոլիայի հետևանքները պայմանավորված են նրանով, թե որ անոթն է խցանվում: Մակայն էմբոլիայի ախտածնությունը միայն անոթի լուսանցքի մեխանիկական փակումը չէ: Այսպես՝ թոքային զարկերակացողունի բիֆուրկացիայի (աջ և ձախ թոքային զարկերակների ճյուղավորման տեղամաս) խցանման դեպքում առաջանում է սուր

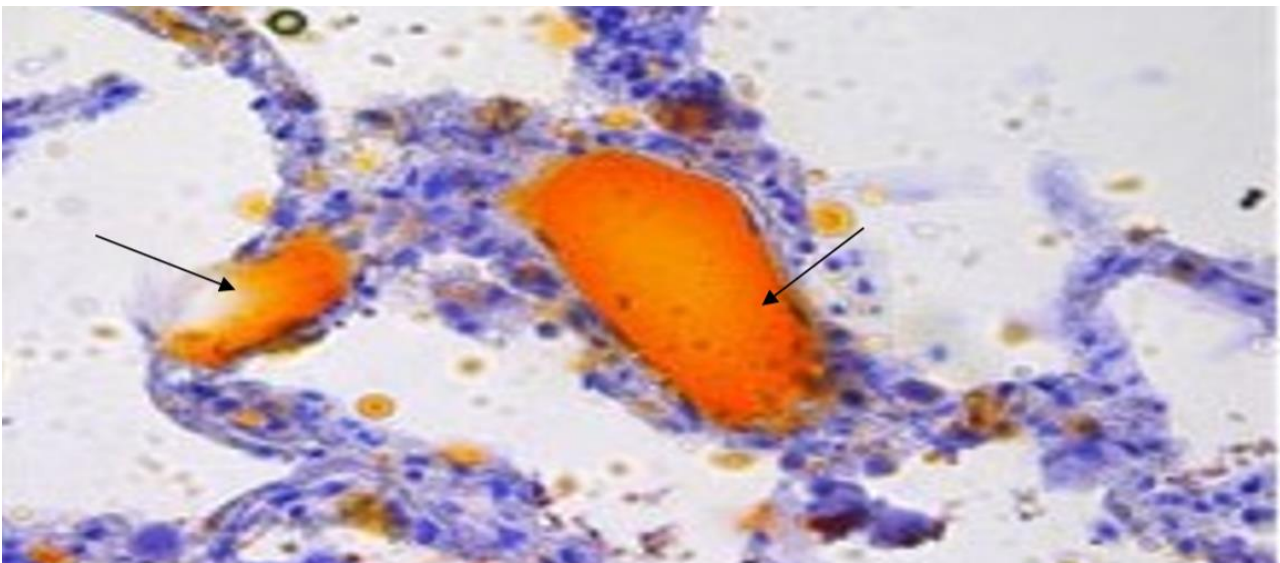
սրտային անբավարարություն, որը հանգեցնում է համակարգային զարկերակային ճնշման արագ իջեցման:



Նկ. 5.6. Թրոմբաւերոլիա: Ստորին սիներակի լուսանցքում առկա է խառը թրոմբ պոկված ստորին վերջույթների խորանիստ երակից (սլաք):



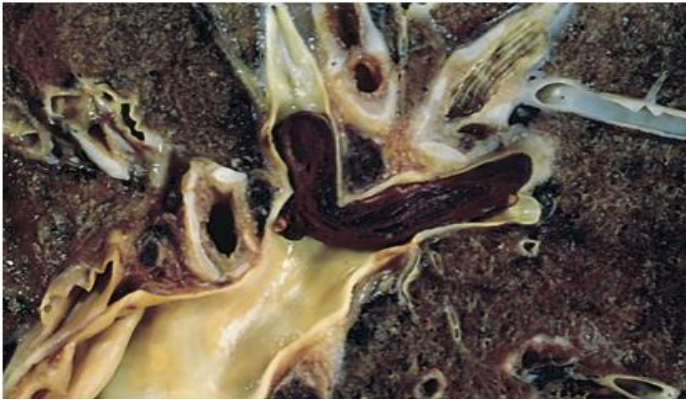
Նկ. 5.7. Թոքային մագանոթների ճարպային էմբոլիա: Մագանոթներում ի հայտ են գալիս կլոր, օպտիկապես դատարկ տարածություններ, քանի որ ճարպը լուծվում է հյուսվածքները սպիրտով մշակելիս (սլաք), H&E, x20:



Նկ. 5.8. Թոքային մագանոթների ճարպային էմբոլիա, ներկումը՝ սուդան-III, x40: Ճարպը հայտնաբերելու համար հյուսվածքները մշակում են սառեցման եղանակով, ներկում սուդան III-ով, և ճարպային կաթիլները ներկվում են կարմրանարնջագույն:

5.7. Իրադրական խնդիրներ

1. 59 տարեկան կինը նշում է, որ վերջին ամիսների ընթացքում նկատել է ցավ աջ սրունքում՝ 200-300 մետրից ավել քայլելու դեպքում: Չնման ժամանակ աջ սրունքը և ոտնաթաթը սառն են, գունատ, այտուց և կարմրություն չկան, մակերեսային զարկերակների պուլսացիան չի շոշափվում: Հիվանդը ծխող է, նրա արյան մեջ բարձր է ՑԽԼ-ի մակարդակը: Անոթային ի՞նչ ախտ է զարգացել հիվանդի դեպքում:



Նկարի աղբյուրը՝ Robbins and Cotran Review of Pathology, 4th edition:

2. 81 տարեկան կնոջ դեպքում հանկարծակի առաջացել են շնչահեղձություն, սրտխփոց և ցավ կրծքավանդակում: Հետազոտությունը պարզել է արյունամատակարարման խաթարում աջ թոքային զարկերակի ճյուղերում (տե՛ս նկարը): Մի քանի օր առաջ նա վիրահատվել էր (կատարվել էր լեղապարկի հեռացում), և այսօր առաջին անգամ է վերկացել և քայլել: Ի՞նչը կարող էր առաջացնել նման վիճակ:

Պատասխաններ

1. Գունատությունը, սառնությունը, մակերեսային զարկերակների պուլսացիայի բացակայությունը բնորոշ են իշեմիային: Նեղացած զարկերակով արյան ներհոսքը դեպի սրունք և ոտնաթաթ թուլացած է, ուստի հիպօքսիկ պայմաններում մկանային աշխատանքի դեպքում կուտակվում է կաթնաթթու և առաջացնում է ցավ: Իշեմիայի հաճախադեպ պատճառներից է աթերոսկլերոզը:

2. Հիվանդի դեպքում զարգացել է թոքային զարկերակի թրոմբոէմբոլիա: Թրոմբի գոյացման ամենից հավանական վայրը ստորին վերջույթի երակներն են: Թրոմբոզի զարգացմանը նպաստում է ստազը, որն առաջացել է երկարատև անշարժ դիրքից: Ուստի նման դեպքերում ցուցված է հակամակարդիչ դեղերի կանխարգելիչ նշանակումը:

ԳԼՈՒԽ 6. ՀԻՊՕՔՍԻԱ

Հիպօքսիան բջիջների վնասման ամենահաճախադեպ պատճառն է: Այս գլխում ներկայացվում են հիպօքսիայի վերաբերյալ հիմնադրույթները, իսկ գործընթացի առանձնահատկությունները և դրսևորումները տարբեր օրգան-համակարգերում ներկայացվում են համապատասխան գլուխներում:

«Հիպօքսիա» (Hypoxia) տերմինը երկակի է մեկնաբանվում.

1. Եթե «oxy» վերջնարմատը ծագում է «oxygenium» բառից, ապա հիպօքսիան կարելի է մեկնաբանել որպես թթվածնի պակաս, անբավարարություն, թերթթվածնություն:

2. Մեկ այլ տրամաբանությամբ «oxy» վերջնարմատը ծագում է «oxydation» բառից: Այս դեպքում հիպօքսիան ավելի լայն մեկնաբանություն է ստանում՝ կենսաբանական թթվեցման (օքսիդացման) անբավարարություն:

Այսպիսով, **հիպօքսիան տիպիկ ախտաբանական գործընթաց է, որը զարգանում է կենսաբանական օքսիդացման անբավարարության հետևանքով և բնութագրվում է էներգաապահովման խաթարումով:**

Դասակարգումը: Հիպօքսիան դասակարգվում է հետևյալ չափորոշիչներով՝

I) ըստ ծագման՝ արտածին և ներծին,

II) ըստ տարածվածության՝ տեղային և ընդհանուր,

III) ըստ զարգացման արագության և տևողության՝ կայծակնային, սուր, ենթասուր և քրոնիկական,

IV) ըստ ծանրության աստիճանի՝ թեթև, չափավոր (միջին ծանրության), ծանր և կրիտիկական, մահացու (լետալ),

V) ըստ էթիոլոգիայի և պայթոզենեզի՝ լինում են՝

1. արտածին կամ հիպօքսիկ հիպօքսիա, որն իրեն հերթին լինում է՝

- նորմոբարիկ,
- հիպոբարիկ,

2. ներծին հիպօքսիա, որն իրեն հերթին լինում է՝

- շնչառական (ռեսպիրատոր),
- արյունային (հեմիկ),
- սիրտ-անոթային կամ շրջանառու (ցիրկուլատոր),
- առաջնային հյուսվածքային,
- ելանյութային (սուբստրատային),
- գերծանրաբեռնվածության,
- խառը:

6.1. ՀԻՊՕՔՍԻԿ ՀԻՊՕՔՍԻԱ

Հիպօքսիկ (արտածին) հիպօքսիան զարգանում է մթնոլորտում թթվածնի ցածր պարցիալ ճնշման ($p_{\text{atm}}\text{O}_2$) դեպքում: Արդյունքում թոքերում փոքրանում է թթվածնի դիֆուզիան ավելույամազանոթային թաղանթով, զարկերակային արյան մեջ իջնում է թթվածնի պարցիալ լարվածությունը ($p_a\text{O}_2$), այսինքն՝ զարգանում է հիպօքսեմիա (թերթթվածնարյունություն): Բնականաբար, փոքրանում է թթվածնով հյուսվածքների մատակարարումը, միտոքոնդրիումներում ընկճվում է օքսիդացիոն ֆոսֆորիլացումը, և զարգանում է էներգապակասուրդ:

Հիպօքսիկ հիպօքսիան լինում է երկու տեսակի՝ **հիպոբարիկ և նորմոբարիկ:**

Հիպոբարիկ հիպոքսիան զարգանում է լեռներում, բարձունքներում: Այս վայրերում ցածր է մթնոլորտային ճնշումը, որի հետևանքով իջնում է նաև թթվածնի պարցիալ ճնշումը: Հիպոբարիկ հիպոքսիայի դեպքում առաջատար ախտածին գործոնը զարկերակային հիպոքսեմիան է: Այն աորտային մարմնիկի քեմաընկալիչների խթանման միջոցով դրդում է շնչառական կենտրոնը, որի հետևանքով զարգանում է կոմպենսատոր ավելուլային գերօդահարություն: Վերջինս հանգեցնում է ածխաթթու գազի ավելցուկային հեռացման և արյան մեջ նրա պարունակության նվազման՝ հիպոկապնիայի: Քանի որ ածխաթթուն բիկարբոնատային բուֆերի թթվային բաղադրիչն է, ուստի նրա ավելցուկային կորուստն առաջացնում է ալկալոզ: Վերջինս տվյալ դեպքում ընդունված է անվանել շնչառական ալկալոզ, քանի որ նրա զարգացման պատճառը գերօդահարությունն է: Այդ երկու տեղաշարժերը՝ հիպոկապնիան և գազային ալկալոզը, լրացուցիչ ախտածին գործոններ են, ու նրանց ազդեցությամբ ընկճվում է շնչառական կենտրոնը: Հիպոկապնիան և ալկալոզը, «Բորի էֆեկտի» համաձայն, մեծացնում են հեմոգլոբինի խնամակցությունը թթվածնի հանդեպ, և թթվածնով հեմոգլոբինի հագեցվածության կորը տեղաշարժվում է դեպի ձախ: Նշված էֆեկտի շնորհիվ թոքերում մեծանում է հեմոգլոբինի թթվածին կապելու, իսկ մյուս կողմից՝ վատթարանում հյուսվածքներին թթվածին տալու ունակությունը: Հիպոկապնիան ունի նաև այլ ախտածին ազդեցություններ. այն առաջացնում է համակարգային զարկերակային հիպոտենզիա և հյուսվածքների հիպոպերֆուզիա: Ածխաթթու գազի պարցիալ լարվածության նվազման հետևանքով զարգանում են գլխուղեղի և սրտի անոթների կծկանք ու անգիոսպաստիկ իշեմիա: Այսպիսով, արտածին հիպոբարիկ հիպոքսիային բնորոշ են արյան գազային կազմի և pH-ի հետևյալ տեղաշարժերը՝

1. զարկերակային հիպոքսեմիան ($p_aO_2 \downarrow$),
2. հիպոկապնիան ($p_aCO_2 \downarrow$),
3. գազային ալկալոզը ($pH \uparrow$):

Նորմոբարիկ հիպոքսիան զարգանում է, երբ նորմալ մթնոլորտային ճնշման պայմաններում ներշնչվող օդում փոքրանում է թթվածնի պարցիալ ճնշումը: Նման վիճակ կարող է դիտվել փոքր ծավալով վատ օդափոխվող տարածքներում տևական լինելու դեպքում, օրինակ՝ հանքերում աշխատողների շրջանում և այլն: Նշված դեպքերում մթնոլորտային ճնշումը նորմալ է, սակայն փոխվում է ներշնչվող օդի գազային կազմը. թթվածնի պարցիալ ճնշումն իջնում է, իսկ ածխաթթու գազինը բարձրանում: Այսպիսով, նորմոբարիկ հիպոքսիային բնորոշ են արյան գազային կազմի և pH-ի հետևյալ տեղաշարժերը՝

1. զարկերակային հիպոքսեմիան ($p_aO_2 \downarrow$),
2. հիպերկապնիան ($p_aCO_2 \uparrow$),
3. շնչառական ացիդոզը ($pH \downarrow$):

Ի տարբերություն հիպոբարիկ հիպոքսիայի՝ այս դեպքում հիպերկապնիան առաջացնում է գլխուղեղի և սրտամկանի անոթների լայնացում ու թթվածնի հանդեպ հեմոգլոբինի խնամակցության նվազում:

6.2. ՆԵՐՄԻՆ ՀԻՊՕՔՍԻԱՆԵՐ

6.2.1. Շնչառական (ռեսպիրատոր) հիպոքսիա

Շնչառական հիպոքսիայի առաջատար ախտածին գործոնը թոքերի գազափոխանակային գործունեության անբավարարությունն է, որի հետևանքով զարգանում են զարկերակային հիպոքսեմիա ($p_aO_2 \downarrow$) և սովորաբար (ոչ միշտ)

հիպերկապնիա ($p_aCO_2\uparrow$) ու գազային ացիդոզ: Հիպօքսեմիան առաջացնում է միտոքոնդրիումների գործառույթի երկրորդային խանգարում և էներգապակասուրդ: Շնչառական հիպօքսիայի զարգացման հիմքում առկա են հետևյալ խանգարումները՝

- ալվեոլային թերօդահարություն,
- ալվեոլային հիպոպերֆուզիա,
- վենտիլյացիոն-պերֆուզիոն փոխհարաբերության խանգարում,
- ալվեոլ-մազանոթային թաղանթով գազերի դիֆուզիայի խանգարում:

Փաստորեն, շնչառական հիպօքսիա զարգանում է շնչառության անբավարարության դեպքում:

Ալվեոլային թերօդահարությունը շնչառության խանգարման տեսակ է, երբ ալվեոլային օդահարության ընդհանուր ծավալը չի ապահովում օրգանիզմի նյութափոխանակային պահանջները: Ալվեոլային թերօդահարության հիմնական պատճառներն են.

1. Արտաքին շնչառության կանոնավորման խանգարումները, որոնք հետևանք են՝

- շնչառական կենտրոնի վնասման (արյունազեղում, այտուց, բորբոքում, ուռուցք և այլն),
- կանոնավորման աֆերենտ, էֆերենտ օղակների վնասման,
- սինապտիկ հաղորդման խանգարումների:

2. Արտաքին շնչառության կենսամեխանիկայի խանգարումները, որոնք հետևանք են՝

• շնչուղիների անցանելիության խաթարման (օբստրուկտիվ խանգարումներ՝ լատիներեն obstructio - արգելք, խոչընդոտ), օրինակ՝ բորբոքման (բրոնխիտ, տրախեիտ), ուռուցքի, կծկանքի (սպազմի) և այլ դեպքերում,

• թոքերի հարթվելու հատկության խաթարման (ռեստրիկտիվ խանգարումներ՝ լատիներեն restrictio - սահմանափակում, քչացում), օրինակ՝ թոքերի ֆիբրոզի, ուռուցքի, պլերիտի և այլ դեպքերում:

Ալվեոլային պերֆուզիայի (ընդհանուր թոքերով անցնող արյան ծավալի) **խանգարումներ**, օրինակ թոքային զարկերակի թրոմբաէմբոլիայի դեպքում:

Վենտիլյացիոն-պերֆուզիոն փոխհարաբերության խանգարումներ: Թոքերի նորմալ գազափոխանակային գործունեությունն ակնկալում է ալվեոլային օդահարության և պերֆուզիայի օպտիմալ փոխհարաբերություն: Նորմալում պետք է օդահարվեն այն ալվեոլները, որոնցում կա պերֆուզիա և հակառակը: Ալվեոլային օդահարության և պերֆուզիայի փոխհարաբերության խանգարումը շնչառական հիպօքսիայի զարգացման կարևոր ախտածին գործոն է:

Ալվեոլա-մազանոթային թաղանթով գազերի (O_2 և CO_2) դիֆուզիայի խանգարման հիմնական ախտածին գործոնը նրա դիֆուզիոն հատկության նվազումն է, որը թաղանթի հաստացման կամ կարծրացման հետևանք է (թոքերի ինտերստիցիայի այտուց, ֆիբրոզ, կալցիֆիկացիա և այլն):

Շնչառական հիպօքսիային բնորոշ են արյան գազային կազմի և pH-ի հետևյալ տեղաշարժերը՝

1. զարկերակային հիպօքսեմիան ($p_aO_2\downarrow$),
2. հիպերկապնիան ($p_aCO_2\uparrow$) հատկապես թերօդահարության դեպքում,
3. շնչառական ացիդոզը (pH \downarrow):

6.2.2. Արյունային (հեմիկ) հիպօքսիա

Արյունային հիպօքսիայի գլխավոր ախտածին գործոնն արյան արդյունավետ թթվածնային տարողության¹⁰ նվազումն է: Հեմիկ հիպօքսիայի պատճառներն են՝

- անեմիան (արյան միավոր ծավալում հեմոգլոբինի քանակի նվազումը),

- հեմոգլոբինի տրանսպորտային հատկությունների ժառանգական խանգարումները: Դրանք դիտվում են տարբեր հեմոգլոբինապաթիաների դեպքում: Եթե ախտաբանական հեմոգլոբինի խնամակցությունը թթվածնի հանդեպ նվազած է (օրինակ՝ Hb^{Կանգաս}), ապա թոքերում նրա թթվածին կապելու ունակությունը փոքրանում է, և զարգանում է հիպօքսեմիա: Այս դեպքում օքսիհեմոգլոբինի դիսոցման կորը թեքվում է դեպի աջ, և արյան մեջ մեծանում է վերականգնված հեմոգլոբինի պարունակությունը: Իսկ եթե ախտաբանական հեմոգլոբինի խնամակցությունը թթվածնի հանդեպ մեծանում է, ապա օքսիհեմոգլոբինի դիսոցումը հյուսվածքներում ընկճվում է, և դիսոցման կորը թեքվում է դեպի ձախ (օրինակ՝ York Hb):

- Ներշնչվող օդում շնուլ գազի (CO՝ ածխածնի մոնօքսիդ) պարգիալ ճնշման բարձրացումը: Շնուլ գազի խնամակցությունը հեմոգլոբինի հանդեպ 250 անգամ գերազանցում է թթվածնի նույն հատկությանը: Այդ իսկ պատճառով շնուլ գազն ավելի արագ է կապվում հեմոգլոբինի և այլ հեմոպրոտեինների՝ միոգլոբինի, կատալազի, պերօքսիդազի, ցիտոքրոմ P-450-ի, ցիտոքրոմօքսիդազի հետ: Շնուլ գազով թունավորման դեպքում գործառությանը դրսևորումները պայմանավորված են կարբօքսիհեմոգլոբինի քանակով: Ներշնչվող օդում շնուլ գազի անգամ 0,1%-ը վտանգավոր է կյանքի համար. այդ դեպքում հեմոգլոբինի 50%-ը կապվում է ոչ թե թթվածնի, այլ CO-ի հետ:

- Մեթեմոգլոբինի քանակի մեծացումը (1%-ից ավելի): Մեթեմոգլոբինում երկաթի օքսիդացման աստիճանը 3+ է, ուստի նա թթվածին տեղափոխել չի կարող, որի հետևանքով արյան թթվածնային տարողությունը նվազում է: Մեթեմոգլոբինեմիան լինում է ժառանգական և ձեռքբերովի: Ժառանգականի դեպքում հեմոգլոբինի մոլեկուլում կամ մեթեմոգլոբինը վերականգնող ֆերմենտներում առկա են գենետիկ արատներ: Մեթեմոգլոբինեմիայի ձեռքբերովի տեսակների զարգացումը պայմանավորված է օրգանիզմի վրա օքսիդիչ նյութերի՝ նիտրիտների, անիլինի, քինոնների, գերօքսիդների և որոշ դեղերի (սուլֆանիլամիդներ, նիտրոզլիցերին) ազդեցությամբ:

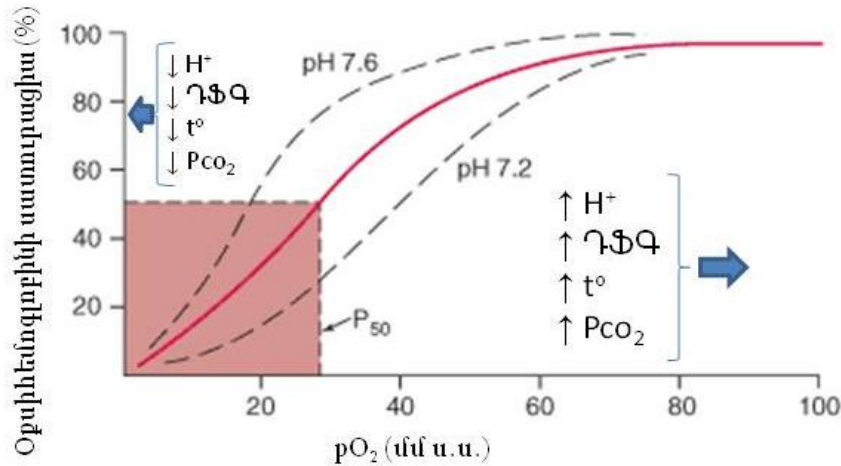
Հեմոգլոբինի տրանսպորտային գործունեությունը խանգարվում է նաև pH-ի, էրիթրոցիտներում 2,3-դիֆոսֆոգլիցերատի¹¹ (ԴՖԳ) պարունակության փոփոխությունների և այլ դեպքերում: Ացիդոզը, հիպերկապնիան, մարմնի ջերմաստիճանի բարձրացումը, էրիթրոցիտներում 2,3-դիֆոսֆոգլիցերատի քանակի մեծացումը փոքրացնում են թթվածնի խնամակցությունը հեմոգլոբինի հանդեպ, և օքսիհեմոգլոբինի դիսոցման կորը թեքվում է դեպի աջ (նկ. 6.1): Իսկ ալկալոզի, հիպոկապնիայի, մարմնի ջերմաստիճանի իջեցման, էրիթրոցիտներում 2,3-դիֆոսֆոգլիցերատի քանակի փոքրացման դեպքում օքսիհեմոգլոբինի դիսոցման կորը թեքվում է դեպի ձախ:

¹⁰ Թթվածնային տարողությունը արյան միավոր ծավալում թթվածնի քանակն է, որը իրենից ներկայացնում է հեմոգլոբինի հետ կապված թթվածնի և արյան մեջ լուծված թթվածնի գումարը:

¹¹ 2,3-ԴՖԳ-ը գլիկոլիզի միջանկյալ արգասիք է, ուստի նրա քանակը շատանում է գլիկոլիզի ակտիվացման դեպքում, որը զարգանում է հիպօքսիայի տարբեր տեսակների, հիպերթիրեոզի և այլ դեպքերում: Հետաքրքիր է նշել, որ ֆետալ հեմոգլոբինի մեծ խնամակցությունը թթվածնի հանդեպ հենց ԴՖԳ-ի հետ չկապվելու հետևանք է:

Արյունային հիպօքսիային բնորոշ են արյան գազային կազմի և pH-ի հետևյալ տեղաշարժերը՝

1. զարկերակային արյան մեջ թթվածնի ծավալային պարունակության նվազումը,
2. զարկերակային արյան մեջ թթվածնի պարգիալ լարվածության (p_aO_2) պահպանումը,
3. երակային արյան մեջ թթվածնի պարգիալ լարվածության և ծավալային պարունակության նվազումը,
4. նյութափոխանակային (մետաբոլիկ) ացիդոզը, որը հյուսվածքներում կաթնաթթվի կուտակման հետևանք է:



Նկ. 6.1. Օքսիհեմոգլոբինի դիսոցման կորի տեղաշարժերը տարբեր պայմաններում:

6.2.3. Շրջանառու (ցիրկուլյատոր) հիպօքսիա

Շրջանառու հիպօքսիա զարգանում է արյան շրջանառության խանգարման հետևանքով: Այս դեպքում հյուսվածքները և օրգաններն անբավարար թթվածին ու փոխանակության էլանյութեր են ստանում, որի պատճառով խաթարվում է կենսաբանական օքսիդացումը: Շրջանառու հիպօքսիան կարող է լինել **ընդհանուր և տեղային**:

Ընդհանուր շրջանառու հիպօքսիայի զարգացման պատճառներն են.

- Ընդհանուր հիպովոլեմիան (շրջանառող արյան ծավալի փոքրացում), որը զարգանում է սուր արյունահոսության, օրգանիզմի ջրազրկման և այլ դեպքերում:
- Սրտային անբավարարությունը, որը զարգանում է սրտամկանի ախտահարման, գերժանրաբեռնվածության և այլ դեպքերում:
- Անոթային անբավարարությունը, որը զարգանում է անոթների տոնուսի նվազման գեներալիզացված տեսակների, ադրեներգիկ ներգործությունների նվազման և այլ դեպքերում:

Տեղային շրջանառու հիպօքսիայի զարգացման պատճառներն են արյան շրջանառության տեղային խանգարումները՝ իշեմիան, երակային գերարյունությունը և ստազը:

Շրջանառու հիպօքսիային բնորոշ են արյան գազային կազմի և pH-ի ցուցանիշների հետևյալ փոփոխությունները՝

1. երակային հիպօքսեմիան (p_vO_2 -ի նվազում),
2. զարկերակային արյան մեջ թթվածնի պարգիալ լարվածությունը (p_aO_2) սովորաբար նորմալ է, իսկ առանձին դեպքերում կարող է նվազած լինել,
3. ըստ թթվածնի՝ զարկերակ-երակային տարբերությունը մեծացած է,
4. նյութափոխանակային ացիդոզը:

6.2.4. Հյուսվածքային (առաջնային հյուսվածքային) հիպօքսիա

Առաջնային հյուսվածքային հիպօքսիա զարգանում է բջիջների, հյուսվածքների՝ թթվածնով նորմալ մատակարարման դեպքում, սակայն խաթարված է նրանցով թթվածնի յուրացումը: Արդյունքում պակասում է կենսաբանական օքսիդացման արդյունավետությունը: Այսինքն՝ առաջնային հյուսվածքային հիպօքսիայի զարգացման հիմքում առկա է միտոքոնդրիումային գործառույթի առաջնային խանգարումը:

Պետք է նշել, որ ցանկացած հիպօքսիայի դեպքում թթվածնի անբավարարությունը խաթարում է միտոքոնդրիումների նորմալ գործունեությունը (միտոքոնդրիումային դիսֆունկցիա) և կարող է հանգեցնել անգամ նրանց կազմալուծման (տե՛ս «Բջջի վնասման ախտաբանություն» գլուխը): Սակայն անհրաժեշտ է հիշել, որ նշված դեպքերում այն երկրորդային է:

Առաջնային հյուսվածքային հիպօքսիայի զարգացման հիմնական ախտածին գործոնները և նրանց առաջացման պատճառներն են.

- Կենսաբանական օքսիդացման ֆերմենտների սինթեզի խանգարումները, օրինակ՝ միտոքոնդրիումային գեների մուտացիայի դեպքում: Միտոքոնդրիումային ԴԼԹ-ն առավել խոցելի է, քանի որ այդ օրգանոիդում վերականգնող համակարգի ակտիվությունը ցածր է, մյուս կողմից էլ ԹՄՏ-ի առաջացման արագությունն է մեծ:

- Կենսաբանական օքսիդացման ֆերմենտների ինակտիվացումը, օրինակ՝ ցիանիդներով ցիտոքրոմօքսիդազի պաշարման, բարբիտուրատներով, ծանր մետաղներով թունավորման դեպքում:

- Օքսիդացիոն ֆոսֆորիլացման փեղեկումը: Այս դեպքում հյուսվածքների կողմից թթվածնի յուրացումն ուժգնանում է, սակայն առաջացած էներգիայի մեծ մասը չի օգտագործվում ԱԵՖ-ի սինթեզի համար, այլ անջատվում է որպես ջերմություն: Հյուսվածքային շնչառության արդյունավետությունը նվազում է: Փեղեկիչ ազդեցությամբ օժտված են Ca^{2+} -ը, 2,4 դիինիտրոֆենոլը, ազատ ճարպաթթուները, ադրենալինի մեծ քանակները, թիրօքսինը և այլն:

- Ֆերմենտների ակտիվության վրա ազդեցություն ունեցող հյուսվածքների ֆիզիկաքիմիական գործոնների փոփոխությունները (pH, ջերմաստիճան, ազատ ռադիկալների, էլեկտրոլիտների կոնցենտրացիա և այլն):

- Միտոքոնդրիումների վնասումն ազատ ռադիկալներով, ֆոսֆոլիպազներով, Ca^{2+} -ի ավելցուկով և այլն:

- Հիպովիտամինոզները (B₁, B₂, PP) և միկրոէլեմենտների պակասությունը (Fe, Cu):

Առաջնային հյուսվածքային հիպօքսիային բնորոշ են արյան զագային կազմի և pH-ի հետևյալ տեղաշարժերը.

1. Երակային արյան մեջ թթվածնի պարցիալ լարվածության մեծացումը ($p\cdot O_2 \uparrow$):
2. Երակային արյան մեջ թթվածնի ծավալային պարունակության մեծացումը ($V\cdot O_2 \uparrow$):
3. Զարկերակային արյան մեջ թթվածնի պարցիալ ճնշման, ծավալային պարունակության նորմալ ցուցանիշները:
4. Ըստ թթվածնի՝ զարկերակ-երակային տարբերության հիմնականում փոքրացումը. քանի որ թթվածինը չի յուրացվում, ուստի երակային արյան մեջ նրա քանակը մոտ է զարկերակայինին: Բացառություն է փեղեկիչներով թունավորումը, երբ թթվածնի օգտագործումն ուժգնանում է, ուստի երակային արյան մեջ նրա պարունակությունը նվազում է, իսկ տարբերությունը՝ մեծանում:

5. Տիպիկ դեպքերում առաջանում է նյութափոխանակային ացիդոզ:

6.2.5. Գերծանրաբեռնվածության հիպօքսիա

Գերծանրաբեռնվածության հիպօքսիա զարգանում է ուժգին աշխատող հյուսվածքում և օրգանում: Այս դեպքում արյունով, թթվածնով, նյութափոխանակության ելանյութերով նրանց մատակարարումը մեծացած է, սակայն պահանջն ավելի մեծ է, այսինքն՝ առաջանում է պահանջարկի և առաջարկի անհամապատասխանություն: Հիպօքսիայի այս տեսակը զարգանում է կմախքային մկաններում ծանր ֆիզիկական աշխատանքի դեպքում, սրտամկանում, երբ սրտին ներկայացվող պահանջները գերազանցում են նրա հնարավորությունները, այսինքն՝ զարգանում է հարաբերական կորոնար անբավարարություն և տեղային հիպօքսիա: Գերծանրաբեռնվածության հիպօքսիա զարգանում է նաև էպիլեպտիկ ակտիվության օջախի նեյրոններում, որտեղ արյան հոսքը 4-6 անգամ մեծանում է, սակայն չի ապահովում գերակտիվացած նեյրոնների փոխանակային պահանջները:

Գերծանրաբեռնվածության հիպօքսիային բնորոշ են արյան գազային կազմի և pH-ի հետևյալ տեղաշարժերը՝

1. երակային արյան մեջ թթվածնի պարցիալ լարվածության նվազումը ($P_{vO_2} \downarrow$, երակային հիպօքսեմիա),
2. երակային արյան մեջ ածխաթթու գազի պարցիալ լարվածության մեծացումը ($P_{vCO_2} \uparrow$, երակային հիպերկապնիա),
3. ըստ թթվածնի՝ զարկերակ-երակային տարբերության մեծացումը,
4. նյութափոխանակային ացիդոզը:

6.2.6. Ելանյութային (սուբստրատային) հիպօքսիա

Հիպօքսիաների զարգացումը մեծ մասամբ պայմանավորված է թթվածնի անբավարար փոխադրման կամ հյուսվածքներով նրա յուրացման խանգարումներով: Սակայն որոշ դեպքերում կենսաբանական օքսիդացման խաթարումը կարող է պայմանավորված լինել ելանյութերի (առաջին հերթին գլյուկոզի, նաև ճարպերի) պակասով: Չնայած այդ ելանյութերի պաշարներն առողջ օրգանիզմում բավարար են և էապես գերազանցում են թթվածնինը, այդուհանդերձ որոշ դեպքերում կենսաբանական օքսիդացման անբավարարությունը զարգանում է նրանց առաջնային անբավարարության պատճառով: Այդպիսի հիպօքսիան կոչվում է ելանյութային: Ելանյութային հիպօքսիա զարգանում է ինսուլին-կախյալ օրգաններում շաքարային դիաբետի, տևական քաղցի դեպքում, սրտամկանում ճարպաթթուների պակասի պատճառով, գլխուղեղում հիպոգլիկեմիկ վիճակների դեպքում և այլն: Ի դեպ, գիտափորձում գլխուղեղին գլյուկոզի մատակարարումը դադարեցնելուց արդեն 5-8 րոպե անց զարգանում է կեղևի նեյրոնների նեկրոզ:

Ելանյութային հիպօքսիային բնորոշ են արյան գազային կազմի և pH-ի հետևյալ տեղաշարժերը՝

1. երակային արյան մեջ թթվածնի պարցիալ լարվածության մեծացումը ($P_{vO_2} \uparrow$),
2. երակային արյան մեջ թթվածնի ծավալային պարունակության մեծացումը ($V_{vO_2} \uparrow$),
3. զարկերակային արյան մեջ թթվածնի պարցիալ լարվածությունը, ծավալային պարունակությունը նորմալի սահմաններում են,
4. ըստ թթվածնի՝ զարկերակ-երակային տարբերության փոքրացումը,
5. նյութափոխանակային ացիդոզը (կետոնային մարմինների կուտակվելու հետևանքով):

6.2.7. Խառը հիպոքսիա

Վերևում ներկայացված հիպոքսիաները «մաքուր» վիճակում համեմատաբար հազվադեպ են: Հաճախադեպ են տարբեր համակցություններով հիպոքսիաները, որոնք կոչվում են խառը: Ցանկացած տեսակի հիպոքսիայի հետևանքով զարգանում է միտոքոնդրիումային գործառույթի երկրորդային խանգարում, այսինքն՝ առաջանում է երկրորդային հյուսվածքային հիպոքսիա: Այլ կերպ ասած, ձևավորվում է խառը հիպոքսիա: Հիպոքսիաները կարող են «խառնվել» նաև այլ տեսակների հետ, եթե նրանց ախտածին օղակները պատճառահետևանքային կապերով ընդգրկեն և վնասեն թթվածնի, էներգիայի ելանյութերի փոխադրման և կենսաբանական օքսիդացման մեխանիզմները: Օրինակ՝ ձախ սրտային անբավարարության դեպքում զարգանում է ընդհանուր շրջանառու հիպոքսիա: Ձախ փորոքի պոմպային գործունեության խաթարման հետևանքով զարգանում է թոքերի կանգային այտուց, որի հետևանքով խանգարվում է գազափոխանակությունը, և առաջանում է շնչառական հիպոքսիա: Սրտի գերձանրաբեռնվածության հետևանքով կարող է զարգանալ հարաբերական կորոնար անբավարարություն, իսկ սրտամկանում՝ տեղային շրջանառու հիպոքսիա, ավելի ուշ՝ նաև ընդհանուր երկրորդային շրջանառու հիպոքսիա:

Հիպոքսիան խառը կարող է լինել ի սկզբանե, եթե պատճառը միաժամանակ գործարկում է երկու և ավելի ախտածին գործոններ: Օրինակ՝ բարբիտուրատները (ինչպես նշված էր վերևում) մի կողմից ընկճում են շնչառական շղթայի ֆերմենտները, իսկ մյուս կողմից մեծ չափաբաժիններով՝ շնչառական կենտրոնի նեյրոնների գործունեությունը, այսինքն՝ միաժամանակ զարգանում են և՛ առաջնային հյուսվածքային, և՛ շնչառական հիպոքսիաներ:

Անհրաժեշտ է նշել, որ ցանկացած տեսակի արտահայտված առաջնային հիպոքսիա սովորաբար առաջացնում է կենսաբանական օքսիդացումն ապահովող օրգանների, նրանց համակարգերի գործունեության խաթարում և համապատասխան տեսակների հիպոքսիաների զարգացում:

6.3. ՀԻՊՕՔՍԻԱՅԻ ՀԵՏԵՎԱՆՔՈՎ ՉԱՐԳԱՑՈՂ ՆՅՈՒԹԱՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԸ

Ցանկացած տեսակի հիպոքսիայի դեպքում միտոքոնդրիումներում ընկճվում են օքսիդացման պրոցեսների արագությունը և օքսիդացիոն ֆոսֆորիլացումը: Արդյունքում ընկճվում է ԱԵՖ-ի սինթեզը, մեծանում՝ ԱԿՖ-ի և ԱՄՖ-ի պարունակությունը, փոքրանում է ԱԵՖ/ԱԿՖ+ԱՄՖ գործակիցը, ակտիվանում է ֆոսֆոֆրուկտոկինազը (անաերոբ գլիկոլիզի առանցքային ֆերմենտ): Անաերոբ գլիկոլիզի ակտիվացումն այս դեպքում պետք է դիտել որպես հարմարվողական տեղաշարժ, չնայած նրա արդյունավետությունն ավելի ցածր է (1 մոլեկուլ գլյուկոզից առաջանում է 2 մոլեկուլ ԱԵՖ), քան գլյուկոզի թթվածնային ճեղքման արդյունավետությունը (1 մոլեկուլ գլյուկոզից՝ 38 մոլեկուլ ԱԵՖ): Անաերոբ գլիկոլիզի հետևանքով կուտակվող կաթնաթթուն առաջացնում է ներբջջային ացիդոզ, ֆոսֆոֆրուկտոկինազի ինակտիվացում և անաերոբ գլիկոլիզի ընկճում: Առաջանում է ԱԵՖ-ի ծանր անբավարարություն, և ավելի են խորանում բջջի վնասման գործընթացները ընդհուպ մահ:

Հիպոքսիկ վնասման զարգացման մեխանիզմները: ԱԵՖ-ի հարաճուն պակասի հետևանքով բջջում ընկճվում է առավել էներգատար ֆերմենտի՝ $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ԱԵՖ}$ -ազի ակտիվությունը, խաթարվում՝ $\text{Na}^+\text{-K}^+$ իոնային պոմպի աշխատանքը: Արդյունքում

մեծանում է արտաբջջային K^+ -ի խտությունը, իսկ ցիտոզոլում կուտակվում են Na^+ , Ca^{2+} և ջուր: K^+-Na^+ գրադիենտի կորստի հետևանքով նվազում է թաղանթային պոտենցիալը, խանգարվում են էլեկտրագենեզի պրոցեսները: Զարգանում է «կալցիումական սթրես» ընդհուպ «կալցիումական մահ» (տե՛ս «Բջջի վնասման ախտաբանություն» գլուխը):

6.4. ՀԻՊՕՔՍԻԱՅԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ ԳՈՐԾԱՐԿՎՈՂ ՀԱՐՄԱՐՎՈՂԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄՆԵՐԸ

Ցանկացած հիպօքսիկ գործոն օրգանիզմի վրա ազդելիս գործարկում է երկու միմյանց հակառակ ուղղված գործընթացների համախումբ՝

- կենսաբանական օքսիդացման անբավարարության զարգացում, նրանով պայմանավորված ախտածին մեխանիզմների գործարկում, այսինքն՝ հիպօքսիայի բուն ախտածագումը,

- առաջինով գործարկվող հարմարվողական գործընթացներ՝ ուղղված կենսաբանական թթվեցման անբավարարության մեղմացմանը և կամ վերացմանն ու հոմեոստազի վերականգնմանը:

Անհրաժեշտ է նշել, որ վերոնշյալների ամբողջությունը ձևավորում է օրգանիզմի ամփոփ պատասխանը հիպօքսիկ գործոնի ազդեցությանը:

Հիպօքսիայի պայմաններում գործարկվող հարմարվողականության մեխանիզմները, ըստ գործարկման արագության և հուսալիության, բաժանվում են երկու խմբերի՝

- հրատապ կամ սեղմածամկետ հարմարվողականություն (ադապտացիա),

- կայուն կամ երկարաժամկետ հարմարվողականություն (ադապտացիա):

Այս մեխանիզմների կենսաբանական նպատակն է խթանել թթվածնի, էներգիայի ելանյութերի փոխադրումը դեպի հյուսվածքներ, նրանց ընդգրկումը կենսաբանական օքսիդացման և ԱԵՖ-ի սինթեզի ռեակցիաներում:

Հրատապ կամ սեղմածամկետ հարմարվողականություն: Այն ապահովվում է օրգանիզմում նախապես գոյություն ունեցող պաշտպանողական, փոխհատուցողական (կոմպենսատոր) և հարմարվողական ռեակցիաների մոբիլիզացման շնորհիվ:

Թթվածնի պակասն առրտային մարմնիկի և սինոկարոտիդային քեմարնկալիչների միջոցով դրդում է ցանցանման գոյացությունը, ակտիվացնում ուղեղաբնի, ողնուղեղի, կեղևի կենսական կարևոր կենտրոնները և մոբիլիզացնում օրգանիզմի համապատասխան համակարգերի գործառույթները, այսինքն՝ գործարկվում է սթրես-ռեակցիա:

Շնչառական համակարգ: Դիտվում են շնչառական կենտրոնների նեյրոնների դրդում, շնչառության հաճախացում և խորացում, գործող ավելուների քանակի շատացում, օդահարության ծավալի մեծացում:

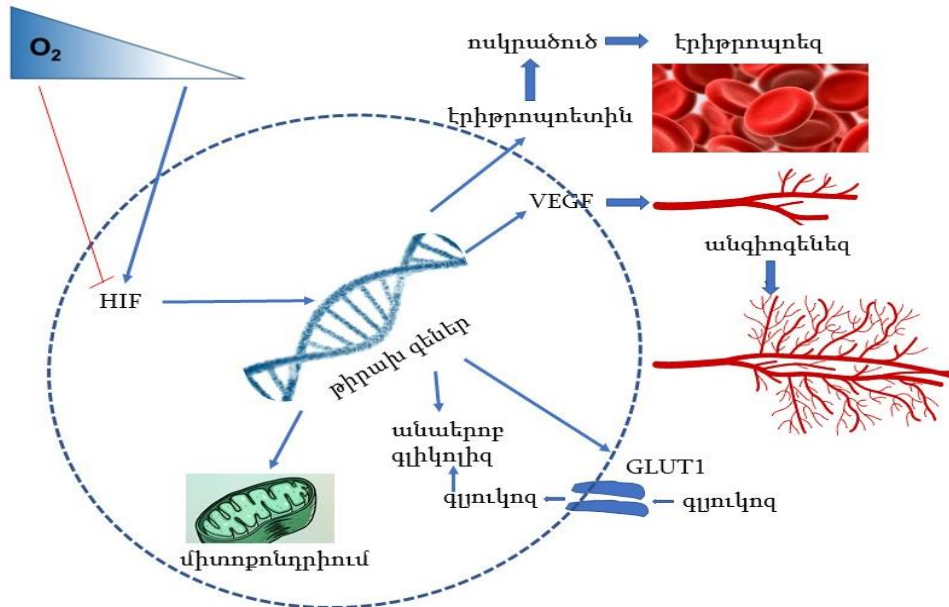
Արյան շրջանառության համակարգ: Դիտվում են կարդիովազոմոտոր կենտրոնի նեյրոնների դրդում, սրտի կծկումների ուժգնացում և հաճախացում, սիստոլիկ և րոպեական ծավալների մեծացում, արյան ճնշման բարձրացում, արյան հոսքի արագացում, ծայրամասային անոթների սեղմում և արյան վերաբաշխում դեպի կենսական կարևոր օրգաններ՝ գլխուղեղ, սիրտ:

Արյան համակարգ: Պահեստավորված արյան հաշվին մեծանում է շրջանառող արյան ծավալը, ոսկրածուծից դուրս գալու հաշվին ավելանում է էրիթրոցիտների քանակը, էրիթրոցիտներում մեծանում է 2,3-դիֆոսֆոգլիցերատի պարունակությունը:

Հյուսվածքներում: Ակտիվանում է անաերոբ գլիկոլիզը:

Երկարաժամկետ կամ կայուն հարմարվողականություն:

Այս հարմարվողականությունը զարգանում է թթվածնի, էներգիայի ելանյութերի տրանսպորտը, յուրացումն ապահովող համակարգերի հզորության մեծացման շնորհիվ: Բջջերում ակտիվանում է այն գեների էքսպրեսիան, որոնք կողմնորոշում են թթվածնի, էներգիայի ելանյութերի տեղափոխումը, յուրացումն ապահովող սպիտակուցների սինթեզը: Համապատասխան կառույցների հիպերտրոֆիայի և հիպերպլազիայի հաշվին մեծանում է նրանց հզորությունը:



Նկ. 6.2. HIF-ի ազդեցության մեխանիզմները:

Երկարաժամկետ հարմարվողականության գործընթացում շատ կարևոր դեր ունի հիպոքսիայով մակաձվող գործոնը՝ HIF-ը (hypoxia-inducible factor) (նկ. 6.2): Թթվածնի առկայությամբ այն քայքայվում է, իսկ հիպոքսիայի պայմաններում՝ ոչ: Արդյունքում այն տեղափոխվում է կորիզ և խթանում հարյուրավոր գեների էքսպրեսիան, մասնավորապես՝

- Երիկամներում էրիթրոպոետինի (խթանում է էրիթրոպոեզը),
- VEGF-ի (անոթների աճի գործոն, խթանում է անոթազնայնացումը),
- գլյուկոզի տեղափոխիչների (GLUT-եր),
- գլիկոլիտիկ ֆերմենտների և այլն:

Շնչառական համակարգ: Չարգանում է ավելուների գերաճ, թոքերում՝ անոթազնայնացում խթանում, շնչառական մկանների հիպերտրոֆիա:

Արյան շրջանառության համակարգ: Չարգանում է սրտամկանի հիպերտրոֆիա, նրանում խթանվում է անոթազնայնացումը, մեծանում է սրտի աղբյուրների կանոնավորման հզորությունը:

Արյան համակարգ: Երիթրոպոեզի խթանման հետևանքով զարգանում է բացարձակ էրիթրոցիտոզ, մեծանում է արյան թթվածնային տարողությունը:

Հյուսվածքներ: Ուժգնանում է գլիկոլիտիկ ֆերմենտների սինթեզը, խթանվում՝ միտոքոնդրիումների առաջացումը, զարգանում են միտոքոնդրիումների հիպերպլազիա, հիպերտրոֆիա, ակտիվանում են նուկլեինաթթուների, սպիտակուցների սինթեզը:

6.5. Իրադրական խնդիր

Ցուրտ ձմռանը տարեց ամուսիններին գտան մահացած իրենց բնակարանում: Բնակարանի բոլոր պատուհանները փակ էին, իսկ ծխատար խողովակը՝ խցանված: Վառարանում հայտնաբերվեցին թերայրված փայտի կտորներ: Ո՞րն է նրանց մահվան հավանական պատճառը:

Պատասխան

Ամենայն հավանականությամբ, նրանք մահացել են շմոլ գազով թունավորումից: Թերայրման հետևանքով գոյացող այս գազը չի ընկալվում մեր զգայարանների կողմից, քանի որ չունի հոտ, համ և գույն: CO-ն թթվածնի համեմատ ունի մոտ 250 անգամ ավելի մեծ խնամակցություն հեմոգլոբինի հանդեպ, ուստի գրավում է թթվածնի տեղը հեմոգլոբինի մոլեկուլում: Իսկ հեմոգլոբինի մնացած թթվածնով կապված մասերում դժվարանում է թթվածնի անջատումը (կորի ձախ թեքում): Արդյունքում հյուսվածքների մատակարարումը թթվածնով խիստ նվազում է (արյունային հիպօքսիա): Մյուս կողմից՝ շնչառական շղթայի ցիտոքրոմօքսիդազը պաշարելով՝ CO-ն խաթարում է նաև թթվածնի յուրացումը:

ԳԼՈՒԽ 7. ԲՈՐԲՈՔՈՒՄ

«Բորբոքում» թեմայով մուտք ենք գործում կյանքի իրական դրամայի մեջ, որն ավանդաբար մեկնաբանվում է որպես իրական կամ թվացյալ զավթիչների դեմ ծավալվող ռազմական գործողությունների միկրոսկոպիկ էկվիվալենտ՝ իր բջջային «հերոսներով», «չարագործներով», «տուժածներով» ու «գոհերով», «ինքնասպանություններով», «քիմիական զենքով» և նույնիսկ յուրայինների ուղղությամբ «կրակահերթերով»:

Բորբոքումն այն ախտաբանական պրոցեսներից է, որի շուրջ հետաքրքրությունը չի մարում՝ սկսած առաջին անգամ նկարագրելու պահից, այսինքն՝ շուրջ երկու հազար տարի: Եվ դա բնական է, քանի որ վնասմանը դիմակայելը, միկրոօրգանիզմների հարձակումներին դիմագրավելը և վնասված հյուսվածքների վերականգնումը պայմանավորված է բորբոքային ռեակցիայով: Բորբոքումը բժշկակենսաբանական այն ֆենոմեններից է, որի էության վերաբերյալ վիճաբանությունները շարունակվում են մինչև օրս: Սակայն առ այսօր կենսաբանության, բժշկության և ախտաբանության մեջ միատեսակ պատկերացում չկա դրա տեղի վերաբերյալ:

Դիտարկելով բորբոքումը՝ որպես ընդհանուր ախտաբանական գործընթաց՝ անհրաժեշտ է ընդգծել նրա ոչ միանշանակությունը: Մի կողմից նրան բնորոշ են տիպիկ ախտաբանական գործընթացների բոլոր առանձնահատկությունները, իսկ մյուս կողմից՝ բորբոքումը բազմաթիվ հիվանդությունների ախտածին հիմքն է, օրինակ՝ աթերոսկլերոզի, Ալցհեյմերի հիվանդության, շաքարային դիաբետի և այլն: Ինչպես նկատեցիք, ներկայացված օրինակներում չկան բորբոքային հիվանդությունների «դասական» դեպքեր:

Վերոնշյալով է բացատրվում այն փաստը, որ ցայսօր բացակայում է այդ պրոցեսի համընդհանուր ընդունված սահմանումը: Առավել ընդունվածներից է Վ. Կումարի բնորոշումը, որի համաձայն՝ **«բորբոքումը վնասման հանդեպ օրգանիզմի տեղային անոթային և շարակցահյուսվածքային ռեակցիան է»:** Մեր կարծիքով բորբոքումն առավել հաջողված սահմանվել է 1975թ. Գ. Ջ. Մովետի կողմից. **«Բորբոքումը վնասման հանդեպ կենդանի հյուսվածքի ռեակցիան է, որն արտահայտվում է ծայրամասային անոթային հունի, արյան, շարակցական հյուսվածքի որոշակի փոփոխություններով, որոնք ուղղված են վնասում առաջացնող գործոնի ոչնչացմանը և վնասված հյուսվածքների վերականգնմանը»:**

Բորբոքումը պաշտպանական-հարմարվողական գործընթաց է, որովհետև՝

- սահմանափակում է վնասման օջախը,
- վնասազերծում է ախտածին գործոնը,
- մոբիլիզացնում է օրգանիզմի առողջածին մեխանիզմները,
- վերականգնում է վնասված հյուսվածքները:

Բորբոքման որպես հարմարվողական-պաշտպանողական, հոմեոստատիկ գործընթացի ձևավորմանը փոխհամաձայնեցված մասնակցում են իմունային, էնդոկրին և նյարդային ինտեգրատիվ համակարգերը: Եվ ինչպես նշում է ականավոր գիտնական Ի. Ի. Մեչնիկովը, բորբոքումը ոչ թե տեղային, այլ «տեղային ընթացող» գործընթաց է, որը ձևավորվում է ամբողջ օրգանիզմի կողմից:

Բորբոքումը՝ պայմանավորված զարգացման ուժգնությամբ, կարող է ունենալ նաև ախտածին նշանակություն, որովհետև այդ դեպքում նա զրկվում է իր վերոնշյալ «կենսաբանական նպատակից»: Գերուժեղ կամ չափից թույլ բորբոքումն ախտածին գործընթաց է:

Սովորաբար որևէ օրգանի կամ հյուսվածքի բորբոքումը նշելու համար կիրառվում է նրա լատիներեն կամ հունարեն անվանումը՝ ավելացնելով «-իտ» վերջածանցը, օրինակ՝ մաշկի բորբոքում՝ դերմատիտ, լյարդի՝ հեպատիտ, երիկամների՝ նեֆրիտ և այլն:

Ըստ էթիոլոգիայի, պաթոգենեզի, ընթացքի, հյուսվածքաբանական բնութագրի առանձնահատկությունների և էվոլյուցիոն նշանակության՝ բորբոքումը լինում է սուր և քրոնիկական:

Սուր բորբոքումը սկսվում է արագ (մի քանի բույների ընթացքում) և կարճատև է (մի քանի ժամ կամ օր): Այն բնութագրվում է տեղային և ընդհանուր փոփոխություններով: Հոմեոստազի բժիշկ Ցելսը նկարագրել է վնասման հանդեպ տեղային ռեակցիան և բորբոքման հիմնական չորս նշանները: Մեր թվարկության 2-րդ դարում հույն բժիշկ Գալենն ավելացրեց 5-րդ նշանը՝ գործառույթի խանգարումը: Այսպիսով, բորբոքման տեղային նշանները հայտնի են Ցելս-Գալենի հնգյակ կամ պենտադա անունով: Դրանք առավել արտահայտված են մակերեսային հյուսվածքների բորբոքման դեպքում.

➤ *Calor՝ ջերմության տեղային բարձրացում*, որը պայմանավորված է բորբոքման օջախում զարկերակային գերարյունության զարգացմամբ:

➤ *Rubor՝ կարմրություն*, որը պայմանավորված է բորբոքման օջախում զարկերակային գերարյունության զարգացմամբ:

➤ *Dolor՝ ցավ*, որը պայմանավորված է բորբոքման միջնորդներով և էքսուդատով նոցիցեպտորների¹² դրդմամբ:

➤ *Tumor այտուց*, որը պայմանավորված է էքսուդացիայով:

➤ *Functio laesa՝ գործառույթի խանգարում*:

Եթե մակերեսային հյուսվածքների բորբոքման դեպքում այդ նշանների առկայությունը պարտադիր է, ապա ներքին օրգանների բորբոքման դեպքում այդ հնգյակի առանձին բաղադրիչներ կարող են բացակայել: Այսպես՝ թոքերի բորբոքումը ցավ չի առաջացնում այնքան ժամանակ, քանի դեռ գործընթացում չի ներգրավվում թոքամիզը, որում տեղակայված են նոցիցեպտորները:

Բորբոքումն առաջացնում է նաև ընդհանուր կամ համակարգային նշաններ, որոնց ամբողջությունը կոչվում է **սուր փուլի պատասխան (ՄՓՊ)**: Դրանց զարգացումը պայմանավորված է բորբոքման միջնորդների ազդեցությամբ, որոնց արտադրությունը խթանում են բորբոքածինները: Լյարդում փոխվում է սպիտակուցների սինթեզը. C-ռեակտիվ սպիտակուցի, ֆիբրինոգենի, մակարդիչ այլ գործոնների սինթեզն ուժգնանում է, իսկ ալբումինի և տրանսֆերինի սինթեզը՝ նվազում: Ալբումինների նվազման և գլոբուլինների ու ֆիբրինոգենի ավելացման հետևանքով զարգանում է դիսպրոտեինեմիա և ԷՆԱ-ի մեծացում: ՄՓՊ-ի դեպքում ակտիվանում է լեյկոպոեզը, հատկապես գրանուլոպոեզը և զարգանում է կորիզային ձախ թեքումով նեյտրոֆիլային լեյկոցիտոզ: Կարևոր փոփոխություններ են զարգանում գլխուղեղում: Առաջանում է քնկոտություն, նվազում է աշխատունակությունը, ջերմակարգավորման և ախորժակի կենտրոնների վերակառուցման հետևանքով դիտվում է տենդ և ախորժակի անկում՝ անօրեքսիա: Խթանվում է ԿՌՀ-ի, ԱԿՏՀ-ի և վազոպրեսինի արտադրությունը, որոնք

⁸ Նոցիցեպտորներն ազատ չպատիճավորված նյարդային վերջավորություններ են և ակտիվանում են ուժգին մեխանիկական կամ ջերմային դրդմամբ, ինչպես նաև տարբեր քիմիական նյութերի՝ ցավածինների (ալգոգենների) ազդեցությամբ՝ պայմանավորելով ցավի առաջացումը:

առաջացնում են սթրես-ռեակցիա: Ուժգնանում են կատարովի գործընթացները: Այսպիսով, բորբոքման ընդհանուր կամ համակարգային նշաններն են՝

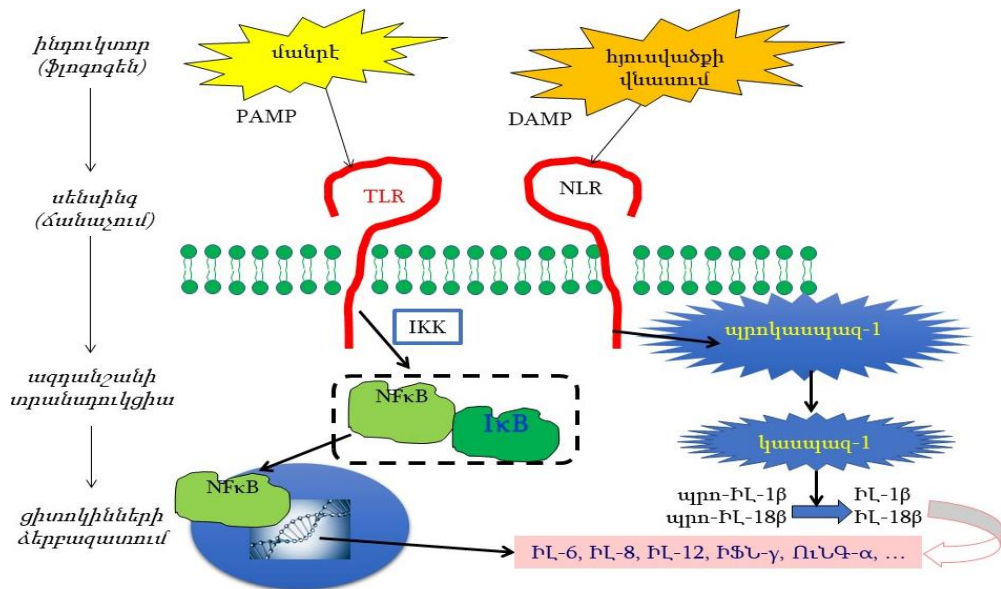
- լեյկոցիտոզը,
- տենդը,
- արյան սպիտակուցային կազմի փոփոխությունները,
- արյան հորմոնային կազմի փոփոխությունները,
- էրիթրոցիտների նստեցման արագության (ԷՆԱ) մեծացումը,
- օրգանիզմի իմունային ռեակտիվականության փոփոխությունը,
- նյութափոխանակության արագացումը:

7.1. ՍՈՒՐ ԲՈՐԲՈՔՄԱՆ ԷԹԻՈԼՈԳԻԱՆ

Յուրաքանչյուր գործոն, որն առաջացնում է հյուսվածքի վնասում, մակաձուլ է բորբոքային գործընթաց: Բորբոքում առաջացնող գործոնը կոչվում է **բորբոքածին (ֆլոզոզեն)**: Բորբոքում առաջացնող գործոնները ինֆորմացիոն հոսքի տեսակետից երբեմն կոչում են **բորբոքման ինդուկտորներ**: Ինդուկտորները կարող են լինել արտածին և ներծին: Արտածին ինդուկտորներից են (PAMP: Pathogen-associated molecular pattern) մանրէները, դրանցով արտադրված վիրուլենտության գործոնները, ինչպես նաև ոչ մանրէային գործոնները, օրինակ՝ տարաբնույթ թույները, օտար մարմինները, ֆիզիկական գործոնները և այլն: Հատկապես հետաքրքիր է ընդգծել ներծին ինդուկտորների գոյությունը: «Վտանգի» այդ ազդանշանները (DAMP: Damage-associated molecular pattern) «խաղաղ» պայմաններում բջիջներում առկա նյութերն են, որոնք նրանց վնասման դեպքում դուրս են գալիս բջիջներից՝ ԱԵՖ-ը, ջերմային շոկի սպիտակուցները, K⁺ իոնները, նուկլեինաթթուները և դրանց քայքայման արգասիքները, օրինակ՝ միզաթթուն: Ներծին վնասողներից են տեղային արյան շրջանառության խանգարումները, օրինակ՝ իշեմիան, իմունային ռեակցիաները և այլն: Մարդը բորբոքային պատասխան է տալիս այն նյութերի հանդեպ, որոնք վկայում են սեփական հյուսվածքների վնասման մասին: Փաստորեն, ներծին ինդուկտորների առաջացումը կարող է պայմանավորված լինել նաև արտածին ինդուկտորների ազդեցությամբ:

Բորբոքման ինդուկտորների ազդեցությունն ընկալվում է էֆեկտոր բջիջներով: Վերջիններս (նեյտրոֆիլ, մակրոֆագ, դենդրիտային բջիջ, պարարտ բջիջ և այլն) օժտված են ընկալիչներով՝ սենսորներով, որոնցով ճանաչում են ինդուկտորներին: Տարաբնույթ ինֆեկցիոն գործոնների հետ ասոցացված մոլեկուլների (PAMP-ի) ընկալիչներից ամենաուսումնասիրվածը TLR (Toll-like receptor) սենսորներն են, իսկ DAMP ճանաչող ընկալիչներից՝ NLR-ը (NOD-like receptor): Հյուսվածքներում այդպիսի սենսորների առկայությունը հնարավորություն է տալիս վաղ արձագանքելու վնասող գործոնների ազդեցությանը:

PAMP և DAMP մոլեկուլների ճանաչմանը հաջորդում է ներբջջային ազդանշանային կասկադի ակտիվացումը, որն ի վերջո հանգեցնում է բորբոքամետ տրանսկրիպցիոն գործոնի՝ NFκB-ի և կասպազ-1-ի ակտիվացմանը: Արդյունքում արտադրվում են բորբոքամետ ցիտոկիններ (ԻԼ-1β, ԻԼ-18β, ԻԼ-6, ԻԼ-8, ՈԻՆԳ-α և այլն), որոնք գործարկում են բորբոքային գործընթացը (նկ. 7.1):



Նկ. 7.1. Վնասման ընկալման մեխանիզմները: Ծանոթություն. IκB-ն՝ NF-κB-ի ինհիբիտորն է (inhibitor of kappa B), IKK-ն՝ IκB-ի կինազն է (IκB kinase):

Հարկ է նշել, որ բջջի մահվան տեսակներից բորբոքային պատասխանն առավել հրահրող են նեկրոզը և պիրոպտոզը: Վերջինիս անվանումը (pyros՝ կրակ) ընդգծում է նրա բորբոքամետ լինելը: Ի հավելումն նեկրոզի դեպքում դեպի արտաբջջային տարածություն ծորող վնասման ազդանշանների՝ մահվան այս տարբերակում ներառվում է կասպազ-1-ը, որի հետևանքով բջջում ԻԼ-1-ի և ԻԼ-18-ի նախորդներից մասնակի պրոտեոլիզի պատճառով գոյանում են ԻԼ-1 և ԻԼ-18, որոնք հզորացնում են բորբոքային ռեակցիան:

7.2. ՍՈՒՐ ԲՈՐԲՈՔՄԱՆ ԱԽՏԱԾԱԳՈՒՄԸ

Բորբոքման ախտաձագումային (պաթոգենետիկ) հիմքը նրա երեք բաղադրիչներն են՝ ալտերացիան, ծայրամասային անոթային հունի խանգարումները, որոնք ուղեկցվում են էքսուդացիայով ու լեյկոցիտների արտագաղթով, և պրոլիֆերացիան: Եթե բորբոքումը հարմարվողական-պաշտպանողական գործընթաց է, ապա նրա ախտաձագումային բաղադրիչները նույնպես պետք է ունենան նույն կենսաբանական նշանակությունը: Ստորև հնարավորության սահմաններում կմեկնաբանենք յուրաքանչյուրը:

Ալտերացիա: Այն վնասումն արտացոլող փոխանակային, ֆիզիկաքիմիական, կառուցվածքագործառութային փոփոխությունների հանրագումարն է: Ալտերացիան բորբոքման սկզբնական, թողարկիչ շրջանն է, որը բնորոշվում է հյուսվածքների վնասումով: Այն լինում է *առաջնային* և *երկրորդային*: Խիստ առումով առաջնային ալտերացիան բորբոքման բաղադրիչ չէ, որովհետև բորբոքումը ռեակցիա է վնասման, այսինքն՝ առաջնային ալտերացիայի հանդեպ: Մյուս կողմից՝ գործնականում առաջնային և երկրորդային ալտերացիաները դժվար է միմյանցից տարանջատելը:

Առաջնային ալտերացիան բորբոքածնի վնասող ազդեցության հետևանք է, իսկ *երկրորդայինի*՝ զարգացման համար դրա ներգործության շարունակության անհրաժեշտությունը չկա, որովհետև վերջինս առաջանում է առաջնային ալտերացիայի գործոնների և առաջին հերթին լիզոսոմային ֆերմենտների ու թթվածնի ակտիվ տեսակների ազդեցությամբ: Փաստորեն, կարելի է ասել, որ առաջնային ալտերացիան դրսից վնասումն է, իսկ երկրորդայինը՝ ինքնավնասումը:

Ալտերացիան արտահայտվում է հետևյալ խանգարումներով (մանրամասները տե՛ս «Բջջի վնասման ախտաբանություն» գլխում)

- ✓ հյուսվածքի քայքայումով,
- ✓ կատարելի գործընթացների ուժգնացումով,
- ✓ ացիդոզով,
- ✓ օսմոտիկ ճնշման բարձրացումով,
- ✓ օնկոտիկ ճնշման բարձրացումով և այլն:

Ալտերացիայի զարգացման կենսաբանական «նպատակը» սեփական հյուսվածքները վնասելու ճանապարհով «ագրեսորի» կենսագործունեության համար անբարենպաստ պայմաններ ստեղծելն է կամ նրան վնասելը: Խոսքն առաջին հերթին վերաբերում է հարուցիչներին: Մյուս կողմից՝ ալտերացիան նպաստում է բորբոքման միջնորդների ձեռքագատմանը և կամ սինթեզին:

Ծայրամասային անոթային հունի խանգարումներ, որոնք ուղեկցվում են էքսուդացիայով ու լեյկոցիտների արտագաղթով: Ալտերացիայի զարգացմանը գրեթե զուգահեռ անմիջապես բորբոքածնի ազդեցությունից հետո զարգանում են ծայրամասային արյան շրջանառության խանգարումները:

Անմիջապես բորբոքածին ազդեցությունից հետո բոլոր երեք մեխանիզմներով՝ նեյրոտոնիկ (աքսոն ռեֆլեքս¹³), նեյրոպարալիտիկ և հումորալ, զարգանում է բորբոքային զարկերակային գերարյունություն¹⁴: Անհրաժեշտ է նշել, որ առաջատարը հումորալն է. զարկերակային գերարյունության զարգացումը պայմանավորված է բորբոքման միջնորդներով, H⁺ և K⁺ հիպերիոնիայով: Անոթալայնիչ ազդեցություն ունեցող բորբոքման միջնորդներից, օրինակ՝ հիստամինը և բրադիկինինը, ուղղակի անոթալայնիչ ազդեցությունից զատ, էնդոթելոցիտների ընկալիչների հետ փոխազդելով, ձեռքագատում են NO և անոթալայնիչ այլ նյութեր:

Զարկերակային գերարյունության հետևանքով բորբոքման օջախ են հասնում մեծ քանակությամբ բնական իմունային համակարգի ներկայացուցիչներ, օրինակ՝ նեյտրոֆիլներ և, որ հատկապես կարևոր է, թթվածին: Վերջինս խթանում է ազատ ռադիկալային գերօքսիդացման գործընթացները: Արդյունքում մեծանում է սեփական բջիջների ու բորբոքածին գործոնի վնասման և կամ ոչնչացման հավանականությունը:

Զարկերակային գերարյունությունն աստիճանաբար *խառը գերարյունության* միջոցով վերածվում է *երակայինի*: Վերջինիս զարգացումը պայմանավորված է

¹³ Աքսոն ռեֆլեքսը տեղային անոթալայնիչ ռեֆլեքս է, որը զարգանում է C խմբի միելինազուրկ, աֆերենտ բարակ թելերի վերջույթների գրգռման դեպքում և իրագործվում է առանց կենտրոնական նյարդային համակարգի մասնակցության: C խմբի աֆերենտ թելերը (ցավային զգացողության հաղորդիչներ) ծայրամասում լայնորեն ճյուղավորվում են: Ընդ որում, որևէ զգացող թելի ճյուղերից մեկի վերջույթն ազատ տեղակայված է հյուսվածքներում, իսկ միևնույն թելի այլ ճյուղերի վերջավորությունները սերտորեն շփվում են միկրոշրջանառու հունի անոթների հետ: Այդպիսի աֆերենտ թելի առանձին ճյուղերի գրգռման (տարբեր վնասող ազդանշաններով) դեպքում առաջացող նյարդային իմպուլսը տարածվում է այլ ճյուղերի վրա ևս: Հասնելով C խմբի աֆերենտ թելերի անոթային վերջույթներ՝ դրանցից ձեռքագատվում են անոթալայնիչ պեպտիդներ՝ P նյութ, նեյրոպեպտիդ Y և այլն: Վերջիններս բացի ուղղակի ազդեցությունից, առաջացնում են նյարդային վերջույթներին մոտ եղող պարարտ բջիջների դեգրանուլյացիա: Աքսոն ռեֆլեքսի գործարկումը բորբոքման դեպքում զգալի մեծացնում է գերարյունության գոտին:

¹⁴ Եթե բորբոքածնի ազդեցությամբ վնասվում է անոթը, ապա առաջանում է արտերիոլների կծկանք (սպազմ), որին հաջորդում է թրոմբոզացումը: Արտերիոլների կծկանքի զարգացմանը մասնակցում են վնասված թրոմբոցիտներից և էնդոթելոցիտներից ձեռքագատված էնդոթելինները, կատեխոլամիններն ու լեյկոտրիենները:

ներանոթային, անոթապատի և շուրջանոթային գործոններով: Ներանոթային գործոններից են միկրոթրոմբների առաջացումը, էրիթրոցիտների սլաջավորումը և լեյկոցիտների առպատային դասավորությունը: Շուրջանոթային գործոններից հսկայական նշանակություն ունի հյուսվածքի այտուցը, որը զարգանում է էքսուդացիայի հետևանքով: Առաջացած էքսուդատը ճնշում է անոթների և առաջին հերթին վենուլների ու փոքր երակների, ավշային անոթների պատերը: Արդյունքում արյան արտահոսքը հյուսվածքից կտրուկ փոքրանում է, ու զարգանում է կանգային գերարյունություն: Ինչպես նշվեց, երակային գերարյունության զարգացումը պայմանավորված է նաև անոթապատի գործոններով. անոթների մկանային բջիջներում փոխանակային պրոցեսների խանգարման և միջբջջային տարածությունում ֆիզիկաքիմիական տեղաշարժերի (բորբոքային միջավայր) հետևանքով նյարդային ազդեցությունն անոթների վրա թուլանում է, նրանց տոնուսն ընկնում է, և զարգանում է նրանց մկանային բջիջների կաթվածային (պարետիկ) թուլացում: Մկանային տոնուսի անկմանը հանգեցնում է նաև մակրոֆագերի և նեյտրոֆիլների լիզոսոմային ֆերմենտների միջոցով կոլագենային, էլաստինային թելերի, ինչպես նաև հիմքային թաղանթի քայքայումը: Եվ վերջապես անոթապատի գործոն է նաև էնդոթելային բջիջների այտուցը, որի հետևանքով փոքրանում է անոթների լուսանցքը:

Երակային գերարյունությունը սահմանափակում է օջախից սեփական հյուսվածքների և բորբոքածին գործոնների վնասման արգասիքների հեռացումը: Մյուս կողմից՝ զարկերակային գերարյունությամբ օջախ մուտք գործած պաշտպանական ուժերն իրենց գործը կատարելու համար տևական ժամանակ են ունենում: Հարկ է նշել, որ երակային գերարյունությամբ սահմանափակվում է վնասման օջախը, և վերջնականապես ձևավորվում է բորբոքման օջախը: Բորբոքային երակային գերարյունությունը նպաստում է բորբոքման միջնորդների տեղային բարձր կոնցենտրացիայի համալրմանը: Այս դեպքում նույնպես անբարենպաստ պայմաններ են ստեղծվում մանրէների կենսագործունեության համար: Նրանց և սեփական վնասված հյուսվածքների քայքայման արգասիքները, թափանցելով ավիշ, հասնում են ավշահանգույցներ՝ դրանք ներգրավելով պաշտպանական գործառույթներում (բնական և ադապտիվ իմունային համակարգերի համագործակցության մանրամասները տե՛ս «Իմունային համակարգի ախտաբանություն» գլխում):

Երակային գերարյունությունը նախականգային (պրեստատիկ)՝ հրոցանման և ճոճանակաձև¹⁵ շարժումների միջոցով վերածվում է *կանգի (ստագի)*: Ստագն ամրացնում

¹⁵ Հայտնի է, որ անոթներով արյան շարժն ապահովող հիմնական գործոնը զարկերակներում և երակներում ճնշումների տարբերությունն է: Այսպես՝ կանգային գերարյունության պայմաններում, երբ զարկերակներում սիստոլիկ ճնշումը գերազանցում է երակներում սիստոլիկ ճնշմանը, արյունը շարժվում է օրթոգրադ: Իսկ երբ դիաստոլիկ ճնշումը զարկերակներում և երակներում հավասարվում է, արյունը կանգ է առնում, այսինքն՝ զարգանում է արյան հրոցանման շարժում: Երակներում արյան կուտակման հետևանքով առաջանում է մի պահ, երբ սիստոլայի ժամանակ արյան ճնշումը զարկերակներում գերազանցում է երակներում ճնշմանը, և արյունը շարժվում է օրթոգրադ, բայց դիաստոլայի ժամանակ ճնշումը երակներում ավելի բարձր է, քան զարկերակներում, ու արյունը շարժվում է ռետրոգրադ, այսինքն՝ ձևավորվում է ճոճանակաձև շարժում: Արյան կուտակումը երակներում ի վերջո հանգեցնում է նրան, որ և՛ սիստոլիկ, և՛ դիաստոլիկ ճնշումները զարկերակներում ու երակներում հավասարվում են: Արդյունքում արյունը կանգ է առնում, այսինքն՝ զարգանում է իրական ստագ: Նշված շարժումները և ընդհանրապես բորբոքման օջախում ծայրամասային արյան շրջանառության խանգարումները լավագույնս երևում են Կոնհեյմի դասական փորձում:

է երակային գերայունության հետևանքով կատարվող վերոնշյալ գործընթացները: Ավելին՝ պայմաններ են ստեղծվում արյան կայուն կանգի ձևավորման, բորբոքման օջախի սահմանափակման և հեմոստազի համակարգի ակտիվացման համար:

Վերջում նշենք, որ անոթային հունի տեղաշարժերն ավելի արտահայտված են վնասման օջախի շուրջը: Բուն օջախում ակտիվ հիպերեմիայի փոխարեն հնարավոր է նույնիսկ արյան հոսքի կանգ:

Բորբոքման օջախում մեծանում է անոթների պատի թափանցելիությունը, որը էքսուդացիայի և լեյկոցիտների արտագաղթի զարգացման կարևոր գործոնն է: Երակների և մազանոթների պատի թափանցելիության մեծացումը պայմանավորող մեխանիզմների հիմնական թողարկիչները բորբոքման միջնորդներն են, օրինակ՝ կենսածին (բիոգեն) ամինները (հատկապես հիստամինը), կինինները (բրադիկինին), նեյտրոֆիլների պրոտեոլիտիկ ֆերմենտները, ագիդոզը, PGE₂-ը, լեյկոտրիեններ C₄-ը, D₄-ը, E₄-ը և այլն:

Էքսուդացիա: Արյան հեղուկ մասի, էլեկտրոլիտների, սպիտակուցների և ձևավոր տարրերի անցումն անոթային հունից դեպի հյուսվածքներ կոչվում է էքսուդացիա, իսկ դուրս եկած հեղուկը՝ էքսուդատ:

Էքսուդացիային հանգեցնում են անոթների պատի թափանցելիության մեծացումը, արյան հիդրոստատիկ ճնշման, բորբոքման օջախում օնկոտիկ (հիպերօնկիա) և օսմոտիկ (հիպերօսմիա) ճնշումների բարձրացումը: Էքսուդացիան կատարվում է միմյանց լրացնող և համակցված երկու ճանապարհներով՝ միջէնդոթելային (միջէնդոթելային ճեղքերով) ու տրանսէնդոթելային (միկրովեզիկուլային ճանապարհ): Պայմանավորված բորբոքածնի բնույթով, մասնիկների, մակրոմոլեկուլների հատկություններով և անոթի առանձնահատկություններով՝ կարող է գերակշռել տրանսպորտի այս կամ այն տեսակը:

Ըստ բաղադրության՝ էքսուդատը լինում է.

1. *Սերոզ*. պարունակում է սպիտակուցներ (հարուստ է ալբումինով, լեյկոցիտներից՝ լիմֆոցիտներով):

2. *Կատառալ*. առաջանում է լորձաթաղանթների բորբոքման դեպքում, բացի ալբումինից պարունակում է մուկոպոլիսախարիդներ, լիզոցիմ, սեկրետոր IgA (S-IgA):

3. *Ֆիբրինոզ*. պարունակում է զգալի քանակությամբ ֆիբրին:

4. *Թարախային*. պարունակում է մեծ քանակությամբ լեյկոցիտներ, հիմնականում՝ մահացած նեյտրոֆիլներ:

5. *Հեմոռագիկ*. պարունակում է նաև էրիթրոցիտներ:

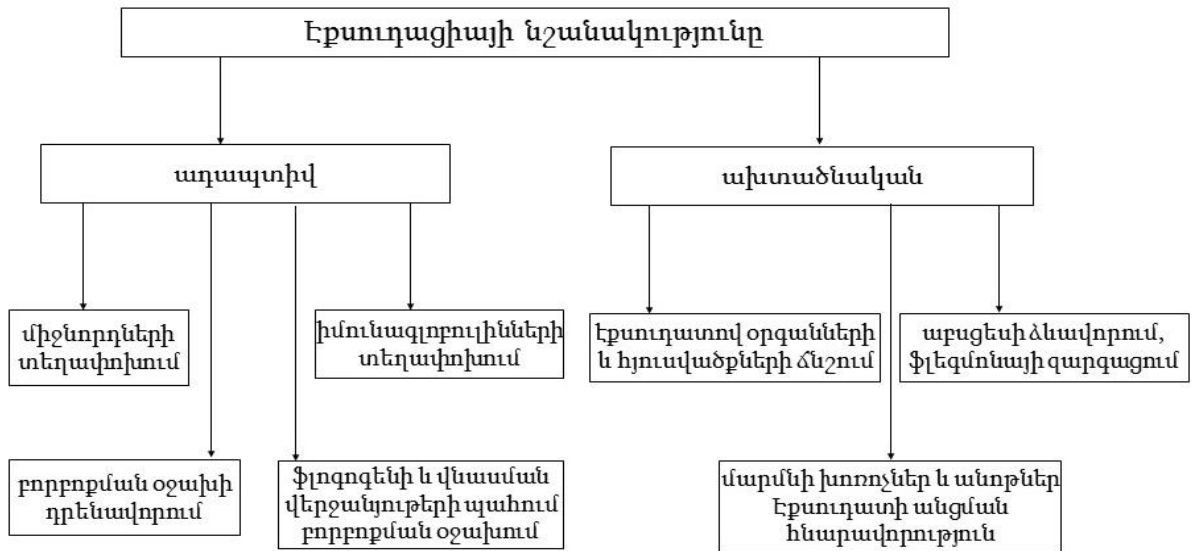
6. *Նեխական*. պարունակում է նեխական միկրոֆլորա:

Էքսուդացիան կարող է ունենալ հարմարվողական և ախտածին նշանակություն (նկ. 7.2):

Լեյկոցիտների արտագաղթը կամ էմիգրացիան (լատ. e-migrare՝ վերաբնակվել) էնդոթելոցիտների ադհեզիվ հատկությունների աճով պայմանավորված, լեյկոցիտների ակտիվ, ուղղորդված շարժումն է դեպի քեմատրակտանտների¹⁶ բարձր գրադիենտի գոտի:

Բորբոքման օջախում առաջացած անոթային փոփոխությունները պայմանավորված են արյան հոսքով և նրա ձևավոր տարրերի վարքի տեղաշարժերով: Երակային գերարյունության զարգացման սկզբում վենուլներում դիտվում է առանցքային հոսքի լայնացում, բայց արյան բջիջները դեռ պահպանում են իրենց կենտրոնական դիրքն անոթներում: Հետագայում արյան հոսքի դանդաղելուն զուգընթաց լեյկոցիտները

¹⁶ Chemo+attract բառերից՝ քիմիական նյութ, որը գրավում է շարժունակ բջիջներին, ուղղորդում նրանց շարժումը:



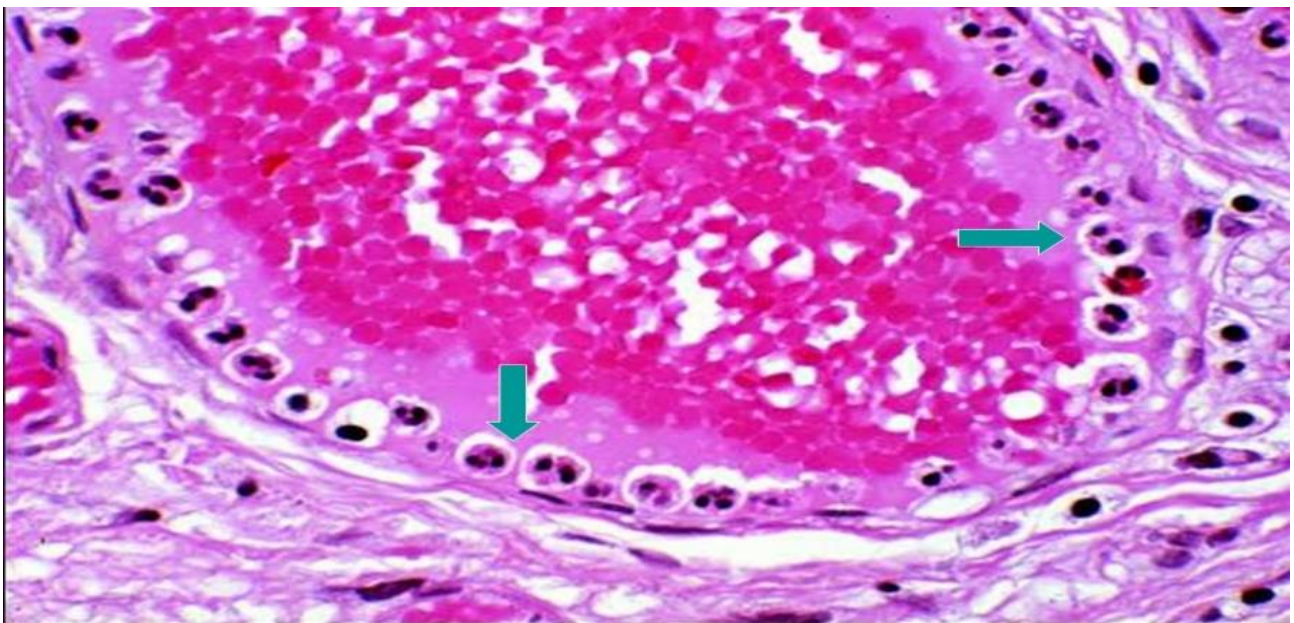
Նկ. 7.2. Էքսուդացիայի նշանակությունը:

մոտենում են անոթի պատին, ընդունում առպատային դասավորություն և սկսում ամրանալ նրան (նկ. 7.3): Բնական իմունային համակարգի էֆեկտոր բջիջների անոթապատին կպչելու և ակտիվացման գործընթացներն իրագործում են միջբջջային ադիեզիայի մոլեկուլների երեք ընտանիքները՝ սելեկտինները, ինտեգրինները և իմունազոբուլինների ընտանիքի մոլեկուլները:

Լեյկոցիտ-էնդոթելոցիտ ադիեզիվ կասկադը բաժանվում է միմյանց հաջորդող երեք շրջանների, որոնցից յուրաքանչյուրը կանոնավորվում է ադիեզիայի մոլեկուլների որոշակի հավաքակազմով.

1. *Անոթի էնդոթելի երկարությամբ լեյկոցիտների գլորում (ռոլինգ), կապում և դարձելի ադիեզիա:* Այս գործընթացները միջնորդված են էնդոթելային սելեկտինների E և P դասերով ու L դասի լեյկոցիտային սելեկտիններով:

Լեյկոցիտների ադիեզիայի գործում հավանաբար նշանակություն ունի նաև էնդոթելոցիտների բացասական լիցքի փոքրացումը (պայմանավորված է դրանց վնասմամբ, օջախում H^+ և K^+ իոնների կուտակմամբ):

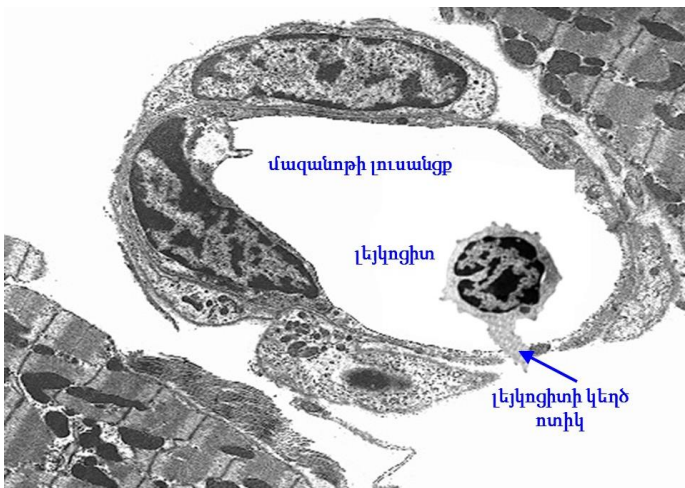


Նկ. 7.3. Նեյտրոֆիլների առպատային դասավորությունը: Սլաքներով ցույց են տրված նեյտրոֆիլները:

2. *Լեյկոցիտների ակտիվացում, շարժողական «ձերբակալում» և կայուն ադիեզիա:* Լեյկոցիտի ակտիվացման թողարկիչ պահը նրա թաղանթային ընկալիչների փոխազդեցությունն է քեմոտրակտանտների (քեմոտակտիկ գործոններ) հետ: Վերջիններս կարող են ձերբագատվել միկրոտրոպանիզմներից, ֆագոցիտներից և սեփական հյուսվածքներից: Կարևոր քեմոտրակտանտներ են կոմպլեմենտի բաղադրիչներից C3a-ն, C5a-ն, Գրամ-բացասական մանրէների LՊՄ-ն, արախիդոնաթթվի ածանցյալներից լեյկոտրինեն B₄-ը, քեմոկինները¹⁷ և այլն:

Նեյտրոֆիլների ակտիվացումն ուղեկցվում է ինտեգրիններ պարունակող սեկրետոր բջտերի մոբիլիզացմամբ, որոնք մոտենում են բջիջների մակերևույթին: Ցիտոպլազմատիկ թաղանթի հետ սերտաճելուց հետո այդ սեկրետոր բջտերի պարունակությունը՝ ինտեգրինները հայտնվում են լեյկոցիտների մակերեսին և փոխազդում ենդոթելի վրա առկա լիգանդների հետ: Վերջիններիս դերում հանդես են գալիս իմունազլոբուլինների մոլեկուլների ընտանիքից ICAM-1 (intercell adhesion molecule-1), ICAM-2, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) մոլեկուլները: Արդյունքում կատարվում է լեյկոցիտների շարժողական «ձերբակալում» և կայուն ադիեզիա:

3. *Լեյկոցիտների արտազաղթ դեպի բորբոքման օջախ:* Լեյկոցիտների արտազաղթը գերազանցապես կատարվում է միջէնդոթելային ճանապարհով (նկ. 7.4):



Նկ. 7.4. Լեյկոցիտի անցումն անոթապատով:

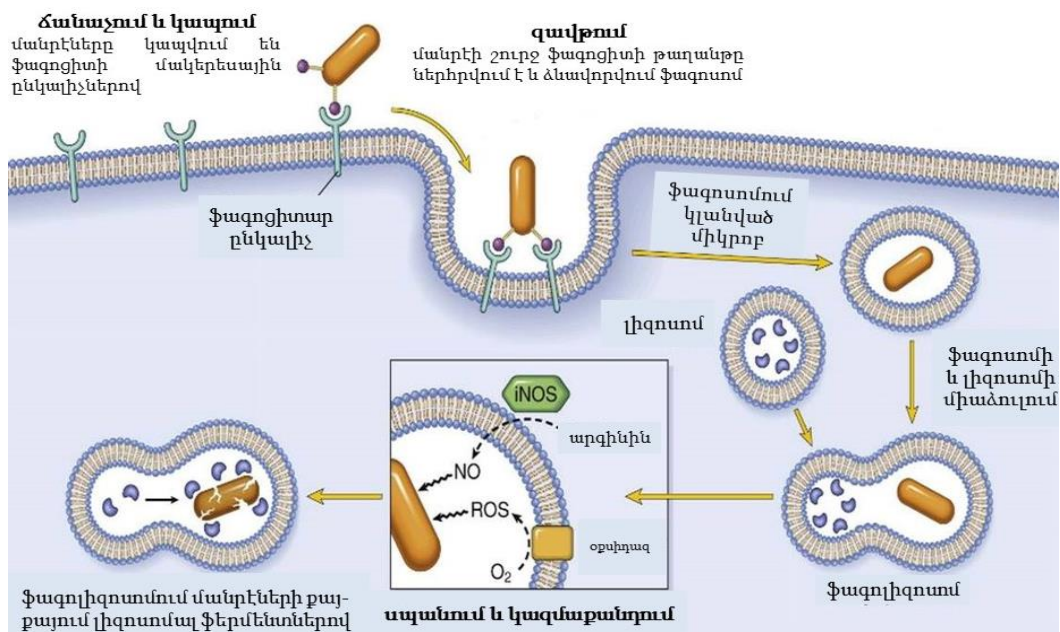
Քեմոտրակտանտների ազդեցությամբ լեյկոցիտների ցիտոպլազմում մեծանում է իոնիզացված Ca-ի կոնցենտրացիան, որն ակտիվացնում է միկրոտուբուլային համակարգը (ձևավորում է բջջակմախքը), ակտինային և միոզինային միկրոֆիլամենտները, փոխվում է ցիտոպլազմի առանձին հատվածների կոտիդային վիճակը (գելից դարձելի անցում գոլի): Այս փոփոխությունների արդյունքում հայտնվում են բջջի ձևի յուրօրինակ փոփոխություններ՝ կեղծ ոտիկներ

(պսևդոպոդիաներ), որոնց միջոցով լեյկոցիտներն անցնում են միջէնդոթելային տարածություններով: Լեյկոցիտները անոթապատի հիմքային թաղանթը «հաղթահարում» են լիզոսոմային ֆերմենտների միջոցով: Լիմֆոցիտները, բացի արտազաղթի նշված ճանապարհից ունակ են անցնելու անոթի պատի կենդանի բջիջների ցիտոպլազմով՝ առանց վնասելու նրանց:

¹⁷ Քեմոտաքտիկ հատկություններով օժտված ցիտոկինները կոչվում են քեմոկիններ: Վերջիններս նաև մեծացնում են լեյկոցիտային ինտեգրինների խնամակցությունը ենդոթելային լիգանդների հանդեպ: Քեմոկինների վառ ներկայացուցիչը ԻԼ-8-ն է, որը ձերբագատվում է բորբոքման վաղ շրջաններում և նպաստում է հատկապես նեյտրոֆիլների ակտիվացմանը, ինտեգրինների աֆինության մեծացմանը և արտազաղթին: Մեկ այլ «հայտնի» քեմոկին է մոնոցիտների քեմոտրակտանտային սպիտակուցը (MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1), որը նպաստում է մոնոցիտների արտազաղթին և դրանց տարբերակմանը մակրոֆագերի:

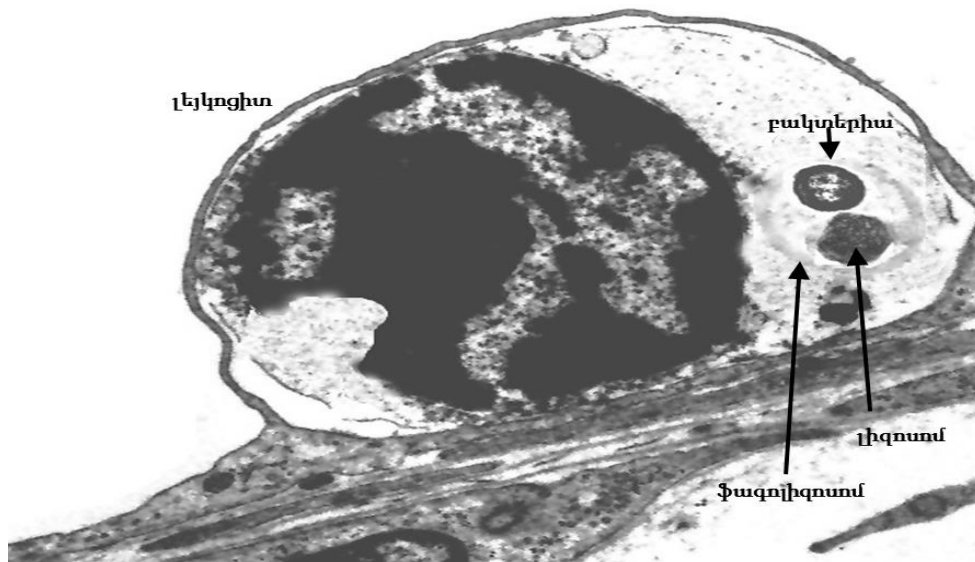
Սկզբում սուր բորբոքման օջախ արտագաղթում են նեյտրոֆիլները, ապա մոնոցիտները, իսկ ավելի ուշ՝ լիմֆոցիտները: Հարկ է նշել, որ ակտիվացած և արտագաղթած նեյտրոֆիլներն այլևս անոթներ չեն վերադառնում:

Լեյկոցիտների արտագաղթի հիմնական կենսաբանական նպատակը ագրեսորին և սեփական վնասված բջիջները ոչնչացնելն է: Վերջինիս ուղիներից է ֆագոցիտոզը: Ֆագոցիտոզի ընթացքը պայմանականորեն բաժանվում է մի քանի փուլերի (նկ. 7.5)՝ ֆագոցիտոզի օբյեկտի (օրինակ՝ բակտերիա) կապում լեյկոցիտի թաղանթային ընկալիչով, ֆագոցիտային վակուոլի միաձուլում լիզոսոմների հետ, որին հաջորդում է ֆագոլիզոսոմներում կլանված մասնիկների կազմաքանդումը լիզոսոմային ֆերմենտներով և թթվածնի ու ազոտի ակտիվ տեսակներով: Սուպերօքսիդից առաջացած միկրոբացիդ արգասիքներ են հիպոքլորիդը (HOCl-) և հիդրօքսիլ ռադիկալը, իսկ ազոտի օքսիդից առաջանում է պերօքսիհիտրիտ (նկ. 7.5): Ֆագոցիտոզի ընթացքում գրանուլների պարունակությունը կարող է ձերբազատվել դեպի արտաբջջային տարածություն:



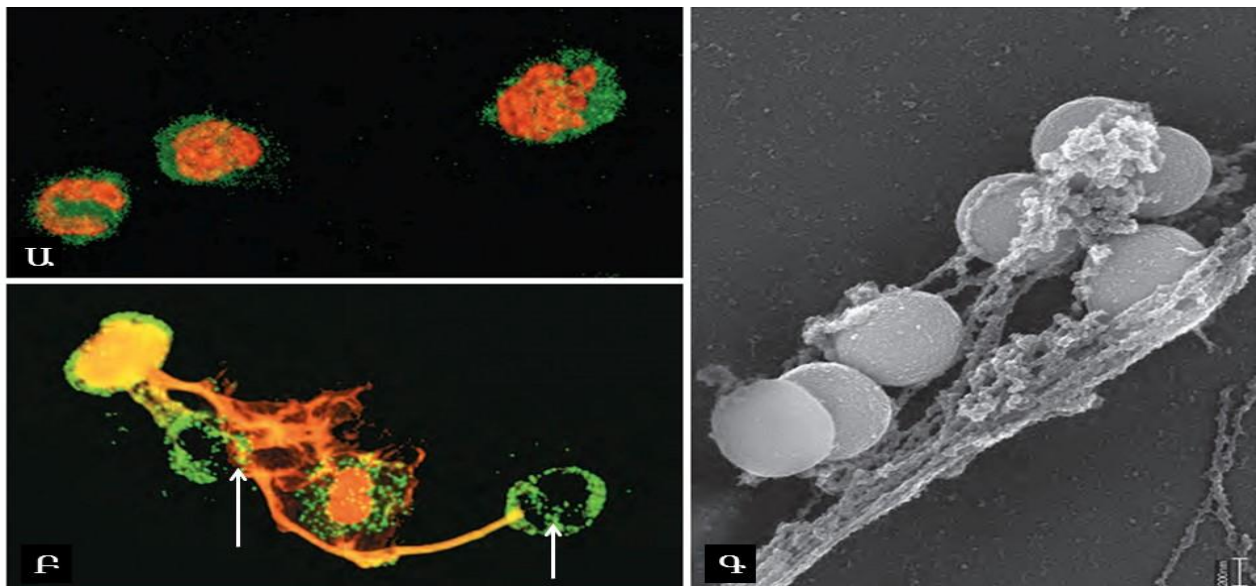
Նկ. 7-5. Ֆագոցիտոզի փուլերը: Հապավումներ. iNOS-ը՝ ինդուկցված NO-սինթետազ, ROS-ը (reactive oxygen species)՝ թթվածնի ակտիվ տեսակներ:

Ֆագոցիտոզի արդյունավետությունը մեծապես աճում է, երբ մանրէները (կամ ֆագոցիտոզի ենթարկվող այլ մասնիկներ) պատվում են հատուկ նյութերով՝ օպտոնիններով (հունարեն *opsōneîn* բառից, նշանակում է պատրաստել ուտելու համար), որոնք հեշտացնում են ֆագոցիտոզը: Օպտոնիններ են IgG-ն, կոմպլեմենտի C3b ֆրակցիան, C-ռեակտիվ սպիտակուցը: Դրանք մի կողմից կապվում են մանրէին, մյուս կողմից՝ ֆագոցիտի թաղանթին առկա ընկալիչին (օրինակ՝ IgG-ն Fab ֆրագմենտով կապվում է մանրէի անտիգենի հետ, իսկ Fc ֆրագմենտով՝ ֆագոցիտի մակերեսին առկա Fcγ ընկալիչներին): Արդյունքում մակաձված երկրորդային ազդանշանումը հանգեցնում է ֆագոցիտի ակտիվացման և մանրէի կլանման: Ֆագոցիտոզ լեյկոցիտներում դեգրանուլացիան հասնում է այն աստիճանի, որ նրանցում անհետանում են գրանուլները, գոյանում են մեծ քանակությամբ «վերամշակող» վակուոլներ՝ ֆագոլիզոսոմներ (նկ. 7.6): Լեյկոցիտը մահանում է, ցիտոպլազմը դառնում՝ ջրային, գրեթե զուրկ գլիկոգենից, կորիզը հոմոգենիզացվում է և կնճռոտվում: Այդպիսի լեյկոցիտը կոչվում է **թարախային մարմնիկ**:



Նկ. 7.6. Բակտերիաների մարսումը լեյկոցիտով:

Երբեմն, երբ ֆագոցիտոզը քիչ արդյունավետ է, նեյտրոֆիլները դիմում են մանրէների սպանության մեկ այլ «անձնագոհ» եղանակի՝ *նեյտոզի* (նկ. 7.7): Այս դեպքում նեյտրոֆիլները դուրս են նետում սեփական կորիզանյութը՝ շաղախված գրանուլների մանրէասպան պարունակությամբ: «Նեյտոզ» բառը մի քանի իմաստ ունի. մի կողմից, անգլերեն *net* բառը նշանակում է ցանց, մյուս կողմից՝ այն հնչյուններով հիշեցնում է «նեկրոզ» բառը՝ ցույց տալով, որ սա նաև մահվան եղանակ է: Եվ վերջապես NET-ը նաև Neutrophil Extracellular Traps բառակապակցության հապավումն է, որը կարելի է թարգմանել որպես նեյտրոֆիլների արտաբջջային թակարդներ: Դրանք նեյտրոֆիլներից դեպի արտաբջջային տարածություն նետված ֆիբրիլային ցանցեր են, որոնք ոչ միայն մեխանիկորեն «որսում են» բակտերիաները, այլև ստեղծում ինֆեկցիայի վայրում



Նկ. 7.7. Նեյտոզ. բջջի ալտրուիստիկ ծրագրավորված մահվան ևս մի եղանակ (ըստ Brinkmann և Zychinski)

- Ա) առողջ նեյտրոֆիլներ. կորիզները ներկված են կարմիր, իսկ ցիտոպլազմը՝ կանաչ,
- Բ) նեյտրոֆիլների արտաբջջային թակարդների ձևավորում (սլաքներով ցույց են տրված կորիզները կորցրած երկու նեյտրոֆիլներ),
- Գ) նեյտրոֆիլների ձևավորման թակարդների մեջ «բռնված» ստաֆիլոկոկեր:

հակամանրէային նյութերի մեծ խտություն: Արդյունքում մանրէները ոչնչանում են, նրանց տարածումը՝ կանխվում:

Այսպիսով, արտազաղթած լեյկոցիտները ոչնչացնում են մանրէները, կլանում և քայքայում են մահացած բջիջները՝ մաքրելով վնասված հյուսվածքը, նախապատրաստում են նրա վերականգնումը:

Պրոլիֆերացիա: Բորբոքման ախտածագումային վերջին բաղադրիչը պրոլիֆերացիան է (լատ. proliferatio-բազմացում): **Այն բնութագրվում է ստրոմալ և սովորաբար պարենխիմային բջիջների քանակի մեծացմամբ, ինչպես նաև բորբոքման օջախում միջբջջային նյութի գոյացմամբ:** Ճիշտ է, ապաքինման (պրոլիֆերատիվ) գործընթացները սկսում են բորբոքածին ազդեցությունից գրեթե անմիջապես հետո, սակայն դրանք ամբողջ ուժով ծավալվում են ալտերացիայի և էքսուդացիայի մարումից հետո:

Նեյտրոֆիլներին փոխարինելու եկած մակրոֆագերն իրենց արտադրած աճի գործոններով մեծապես նպաստում են պրոլիֆերացիային:

Օրգանասպեցիֆիկ բջիջների բազմացման (պրոլիֆերացիայի) տեսակը և աստիճանը տարբեր է ու որոշվում է բջջային պոպուլյացիաների բնույթով: Այդ առումով լինում են՝

- ✓ պրոլիֆերատիվ մեծ ակտիվություն ունեցողներ (մաշկ, ՍՍՏ և այլն),
- ✓ սահմանափակ պրոլիֆերատիվ ակտիվություն ունեցողներ (ջլեր, աճառներ և այլն),
- ✓ պրոլիֆերատիվ ակտիվությունից զուրկ (կարդիոմիոցիտներ, նեյրոններ):

Վնասված հյուսվածքը կարող է փոխարինվել սեփական պարենխիմային բջիջներով, և այդ պրոցեսը կոչվում է *ռեգեներացիա* (լրիվ վերականգնում): Սակայն նրանց խոր վնասումը կամ պրոլիֆերատիվ ակտիվությունից զուրկ հյուսվածքների վնասումն ավարտվում է ֆիբրոզ հյուսվածքի աճով, և այդ գործընթացը կոչվում է *ռեպարացիա* (սպիի գոյացում): Հարկ է նշել, որ սովորաբար այդ երկու գործընթացները համակցվում են:

Ֆիբրոզ հյուսվածքի աճի առանցքային բջիջներ են ֆիբրոբլաստները, որոնք կիսվում և արտադրում են շարակցական հյուսվածքի սպիտակուցներ (գերազանցապես կոլագեն): Այս գործընթացներն ակտիվանում են մակրոֆագերով արտադրվող թրոմբոցիտ-ածանցյալ աճի գործոնով (PDGF: platelet-derived growth factor) և տրանսֆորմացնող աճի գործոնով (TGF-β: transforming growth factor-β): Աճի այս գործոնները նպաստում են նաև արյունից դեպի հյուսվածք ցողունային բջիջների անցմանը, որոնք մասնակցում են ռեգեներացիային և ռեպարացիային:

Օրգանիզմում կան նաև բորբոքման ընթացքում շարակցական հյուսվածքի գերաճը կանխող գործընթացներ: Այսպես՝ մակրոֆագերը և ֆիբրոբլաստներն արտազատում են կոլագենազ, որը քայքայում է ավելցուկային ֆիբրոզ հյուսվածքը: Սրանով է պայմանավորված ժամանակի ընթացքում սպիների «նրբացումը»:

7.3. ԲՈՐԲՈՔՄԱՆ ՄԻՋՆՈՐՂՆԵՐ

Բորբոքման բաղադրիչների օրինաչափ զարգացումը գլխավորապես պայմանավորված է բորբոքման միջնորդներով: Դրանք պայմանականորեն բաժանվում են երկու խմբերի՝ բորբոքամետ և հակաբորբոքային, որոնք գործում են՝ «հակասությունների միասնության և պայքարի» փիլիսոփայական օրենքի համաձայն: Բորբոքման միջնորդների ամբողջությունը փոխկապված «միասնական կանոնավորող

համակարգ» է, որով որոշվում է բորբոքային գործընթացի առաջացումը, զարգացումն ու ընդհատումը: Բորբոքամետ միջնորդները դասակարգվում են հետևյալ չափանիշներով.

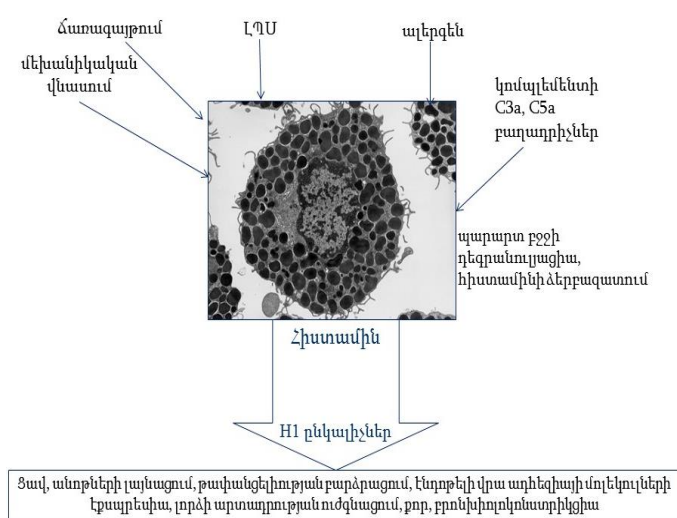
1. *Ըստ քիմիական կառուցվածքի՝* լինում են՝

- ✓ կենսաձին ամիններ, օրինակ՝ հիստամին¹⁸ (նկ. 7.8), սերոտոնին,
- ✓ պեպտիդներ, օրինակ՝ բրադիկինին, կալիդին (նկ. 7.9),
- ✓ սպիտակուցներ, օրինակ՝ կոմպլեմենտի բաղադրիչներ, լիզոսոմային ֆերմենտներ, ցիտոկիններ (ԻԼ-1, ԻԼ-6, ԻԼ-8, ՈւՆԳ և այլն),
- ✓ արախիդոնաթթվի ածանցյալներ, օրինակ՝ պրոստագլանդիններ, լեյկոտրիեններ (նկ. 7.10):

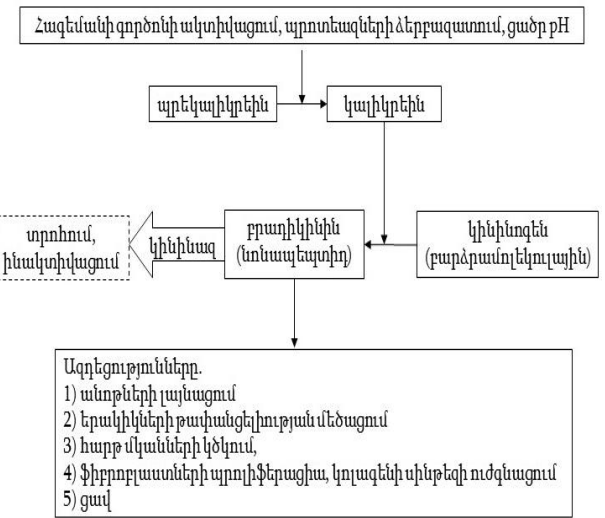
2. *Ըստ ծագման՝* լինում են.

✓ Բջջային կամ հյուսվածքային միջնորդներ: Դրանք գոյանում են վնասված հյուսվածքի բջիջներում: Դրանց մի մասը նախապես սինթեզվում և ձերբագատվում է վնասման ազդանշանի կամ բորբոքման այլ միջնորդների ազդեցությամբ: Նրանք ներբջջային գրանուլներում են և ազդանշանման դեպքում արագ ձերբագատվում են (օրինակ՝ պարարտ բջիջների գրանուլներից՝ հիստամին) կամ de novo գոյանում (օրինակ՝ պրոստագլանդիններ, ցիտոկիններ):

✓ Պլազմային միջնորդներ: Դրանց նախորդները սինթեզվելուց հետո արյան պլազմայում շրջանառում են ոչ ակտիվ վիճակում և ակտիվանում են բորբոքման օջախում, հիմնականում մասնակի պրոտեոլիզի եղանակով: Այդպես են գոյանում կինինները, կոմպլեմենտի, արյան մակարդիչ համակարգի ակտիվ բաղադրիչները:

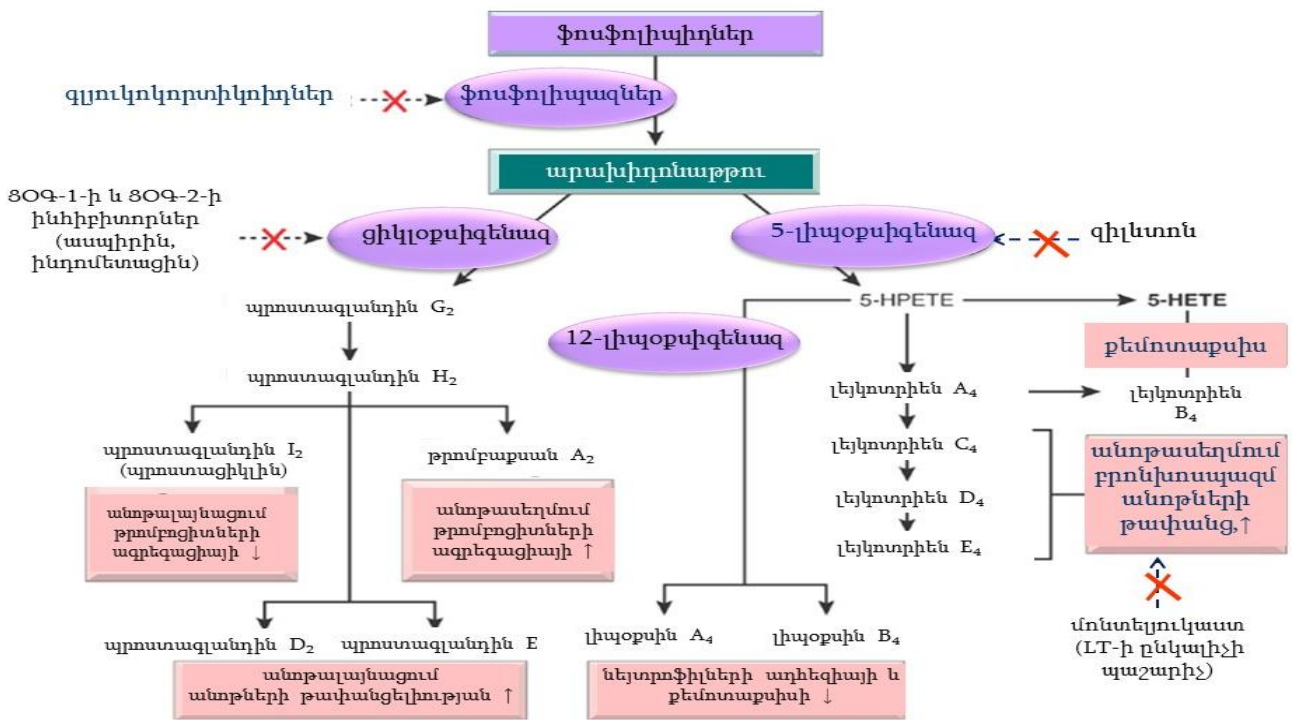


Նկ. 7.8. Հիստամինի առաջացումը և ազդեցությունները:



Նկ. 7.9. Կինինների գոյացումը և նրանց ազդեցությունները:

¹⁸ Հիստամինն առաջին անգամ (1910թ.) միջնորդն է: Տարբեր կենդանիների և մարդու դեպքում հիստամինը պարարտ բջիջներում է (մաստոցիտներում), բազոֆիլներում և թրոմբոցիտներում: Ձերբագատումից հետո այն շատ արագ քայքայվում է հիստամինազի ազդեցությամբ: Հիստամինի ձերբագատումը վնասված հյուսվածքի առաջին ռեակցիաներից է: Այդ միջնորդի ազդեցությունը դրսևորվում է վնասումից մի քանի վայրկյան անց, որի հետևանքով շատ արագ զարգանում է վազոդիլատացիա, և հայտնվում է միկրոանոթների պատի թափանցելիության մեծացման առաջին պիքը: Հիստամինի արագ քայքայման հետևանքով նրա ազդեցությունը շուտով ընդհատվում է, և միկրոշրջանառության փոփոխություններն ամրապնդվում են բորբոքման այլ միջնորդներով:



Նկ. 7.10. Արախիդոնաթթվի կասկադ:

Ինչպես նշվեց, բորբոքամետ ցիտոկինների գործունեության և բորբոքման բաղադրիչների զսպման գործընթացն իրագործում են հակաբորբոքային միջնորդները: Նրանցից են հիստամինազը, որը քայքայում է հիստամինը, կարբօքսիպեպտիդազը քայքայում է կինինները, կոմպլեմենտի համակարգի ինհիբիտորները, ՍՕՂ-ը և կատալազն ինակտիվացնում են թթվածի ռադիկալները և այլն: Հզորագույն հակաբորբոքային հատկություններով են օժտված գլյուկոկորտիկոիդները. թուլացնում են բորբոքային օջախում անոթային ռեակցիան, կայունացնում են կենսաթաղանթները (այդ թվում նաև լիզոսոմային), թուլացնում են էքսուդացիան, լեյկոցիտների արտագաղթը և ֆագոցիտոզը, ընկճում են ֆուսֆուլիպազ A₂-ը, թուլացնում են հիստամինի առաջացումը և ազատազրույթը, ընկճում են կինինների և պրոստագլանդինների առաջացումը:

7.4. ՍՈՒՐ ԲՈՐԲՈՔՄԱՆ ԵԼՔԵՐԸ

Բորբոքային գործընթացի վրա կարող են ազդել բազմաթիվ գործոններ՝ ներառյալ վնասման բնույթը և ուժգնությունը, օրգանիզմի ռեակտիվականությունը և այլն: Բայց բոլոր դեպքերում սովորաբար սուր բորբոքումն ավարտվում է ներքոնշյալ երեք ելքերից որևէ մեկով՝

- «հաղթական» կամ լիարժեք ավարտ,
- քրոնիկացում,
- համակարգային բորբոքային ռեակցիայի կամ համակարգային բորբոքային պատասխանի համախտանիշի զարգացում: Համակարգային բորբոքումը կարող է լինել սուր և քրոնիկական («մեղմ» կամ «հանդարտ» բորբոքում):

Սուր համակարգային բորբոքումը զարգանում է արագ և բոլոր այն դեպքերում, երբ օրգանիզմին չի հաջողվում ավարտել բորբոքումը, այսինքն՝ ոչնչացնել բորբոքածինը և վերականգնել վնասումը, կամ երբ վնասումը և կամ բորբոքային ռեակցիան լինում են

խիստ արտահայտված: Սուր համակարգային բորբոքումը սեպսիսի, շոկերի զարգացման հիմքում է:

«Մեղմ» համակարգային բորբոքումը մետաբոլիկ համախտանիշի, էսենցիալ հիպերտենզիայի, ճարպակալման, շաքարային դիաբետի և այլ ախտերի զարգացման հիմքում է: Այս դեպքում ախտածին գործոնի ազդեցությամբ «թիրախային» օրգանում կամ հյուսվածքում գործարկվում է «հանդարտ» բորբոքային ռեակցիա, որը, ըստ էության, ձևավորում է տվյալ ախտի ամբողջ ախտածագումը:

Եթե սուր բորբոքումն արդյունավետ է, այսինքն՝ նրա շնորհիվ «ազրեատրը» ոչնչացվում է, ապա գործընթացն ավարտվում է վնասված հյուսվածքների վերականգնմամբ: Անարդյունավետության դեպքում վնասող գործոնը հարատևում է հյուսվածքներում, և բորբոքումը վերածվում է քրոնիկականի:

7.5. ՔՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ԲՈՐԲՈՔՈՒՄ

Այն ուղղված է օրգանիզմ թափանցած հարատևող վիրուսների, ներբջջային բակտերիաների (ֆագոցիտոզի ընթացքում դրանք չեն ոչնչանում և շարունակում են ապրել ու բազմանալ, օրինակ՝ տուբերկուլոզի միկոբակտերիա, խլամիդիա, միկոպլազմա, դժգույն տրեպոնեմ և այլն), հելմինթների և ախտածին սնկերի ոչնչացմանը: Անավարտ ֆագոցիտոզը պայմանավորված է կա՛մ բակտերիաների առանձնահատկություններով (օրինակ՝ ունեն պատիճ), կա՛մ ֆագոցիտի բակտերիասպան համակարգերի արատներով (բնածին կամ ձեռքբերովի իմունապակասությամբ, օրինակ՝ սովի, շաքարային դիաբետի, գլյուկոկորտիկոիդների ավելցուկի դեպքում և այլն): Քրոնիկական բորբոքման օրինակ է նաև աուտոիմունային բորբոքումը, երբ օրգանիզմն արտադրում է հակամարմիններ սեփական հյուսվածքների նկատմամբ, որը հանգեցնում է վերջիններիս երկարատև և մնայուն վնասմանը:

Քրոնիկական բորբոքումը տևական ընթացքով գործընթաց է, երբ ալտերացիան, ծայրամասային արյան շրջանառության խանգարումները և պրոլիֆերացիան ընթանում են միաժամանակ տարբեր համակցումներով: Քրոնիկական բորբոքումը ոչ թե սկսվում է միկրոշրջանառության խանգարումներով, այլ ակտիվացած (դրդված) մակրոֆագերի կրիտիկական կուտակումով: Ի տարբերություն սուր բորբոքման՝ քրոնիկականը բնութագրվում է՝

1. մոնոնուկլեար ինֆիլտրացիայով՝ մակրոֆագեր, լիմֆոցիտներ (այդ թվում նաև պլազմատիկ բջիջներ),
2. բորբոքման օջախում մակրոֆագերի տեղային պրոլիֆերացիայով և նրանց կյանքի տևողության երկարացմամբ,
3. սենսիբիլիզացված լիմֆոցիտների կլոնային պրոլիֆերացիայով, բորբոքման օջախ նրանց արտագաղթով և էֆեկտոր իմունային ազդեցությամբ,
4. նեկրոզի, ոչ լիարժեք ռեգեներացիայի և ֆիբրոզի հետևանքով օրգանների կառուցվածքային փոփոխությունների առաջացմամբ: Օրգանիզմը ձեռնարկում է վնասված հյուսվածքն ապաքինելու փորձեր և այդ նպատակով մակաժում է ֆիբրոզ հյուսվածքի աճը: Միևնույն ժամանակ մակրոֆագերով և էնդոթելային բջիջներով արտադրվող աճի գործոնների ազդեցությամբ հաճախ խթանվում է արյունատար և ավշային անոթների պրոլիֆերացիան (անգիոգենեզը):

Քրոնիկական բորբոքմանը մասնակցող գլխավոր բջիջը մակրոֆագն է: Ակտիվացած մակրոֆագերի (նրանք ակտիվանում են տարբեր խթանիչներով, ներառյալ միկրոբների TLR և այլ բջջային ընկալիչներն ակտիվացնող արգասիքները) ցիտոկինները,

հիմնականում ՈւՆԳ-ն, ԻԼ-1-ը և քեմոկիններն ուժգնացնում են լեյկոցիտների մոբիլիզացիան՝ թողարկելով բորբոքային ռեակցիայի հարաստումը: Լիմֆոցիտների ու մակրոֆագերի փոխադարձ ակտիվացումը կարևոր դեր է կատարում քրոնիկական բորբոքման զարգացման գործում:

7.6. ԲՈՐԲՈՔՄԱՆ ՁԵՎԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ըստ անոթահյուսվածքային ռեակցիայի բնույթի՝ բորբոքումը լինում է.

1. **Էքսուդատիվ բորբոքում.** բնութագրվում է շրջանառության խանգարումների գերակշռությամբ և էքսուդատի արտահայտված կուտակմամբ:

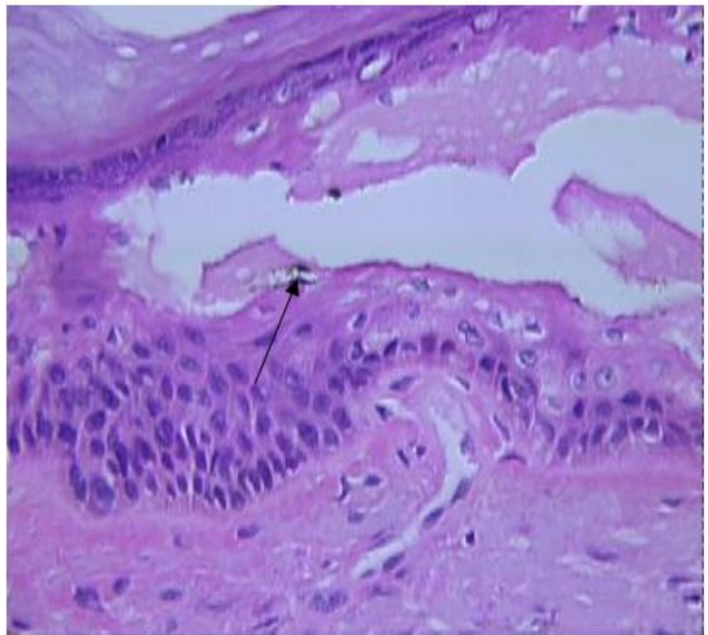
2. **Պրոլիֆերատիվ բորբոքում.** բնութագրվում է բջիջների բազմացման և շարակցական հյուսվածքի աճի գերակշռությամբ:

Սուր բորբոքումն ընդհանուր առմամբ ձևաբանորեն բնութագրվում է անոթային փոփոխություններով և լեյկոցիտային ներսփռանքով: Պայմանավորված ախտահարված հյուսվածքի բնույթով, բորբոքային ռեակցիայի արտահայտվածության աստիճանով, բորբոքածիններով և այլն՝ այն ունի որոշակի առանձնահատկություններ:

Ըստ այդմ՝ սուր բորբոքման ձևաբանական տեսակներն են.

Շճային բորբոքում:

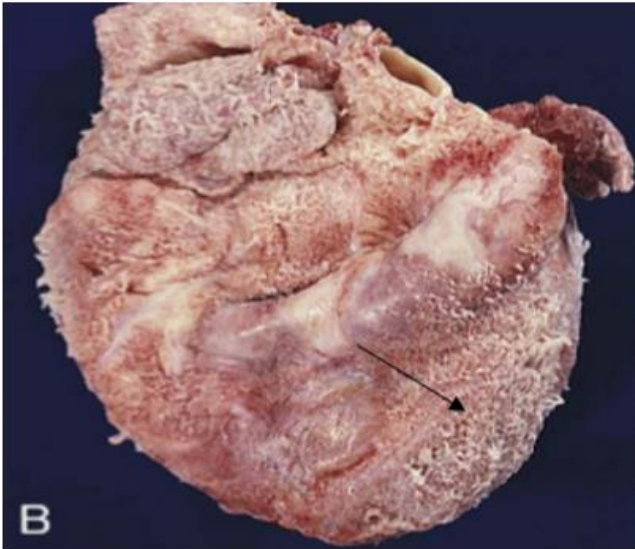
Հիմնականում զարգանում է շճաթաղանթներում, գլխուղեղի թաղանթներում և լորձաթաղանթներում, հազվադեպ՝ մաշկում ու ներքին օրգաններում (նկ. 7.11): Այս դեպքում շճային խոռոչներում (թոքամզի, սրտապարկի, որովայնի) կուտակվում է պղտոր, ոչ մածուցիկ հեղուկ՝ շճային էքսուդատ, որը սինթեզվում է մեզոթելային բջիջներով կամ արյան պլազմայի թափանցման արդյունք է: Բջջաբանորեն հայտնաբերվում են պոկված մեզոթելային բջիջներ, սակավաթիվ նեյտրոֆիլներ և մինչև 2% սպիտակուց: Շճային բորբոքման ելքը բարենպաստ է, սովորաբար ավարտվում է էքսուդատի լրիվ ներծծմամբ:



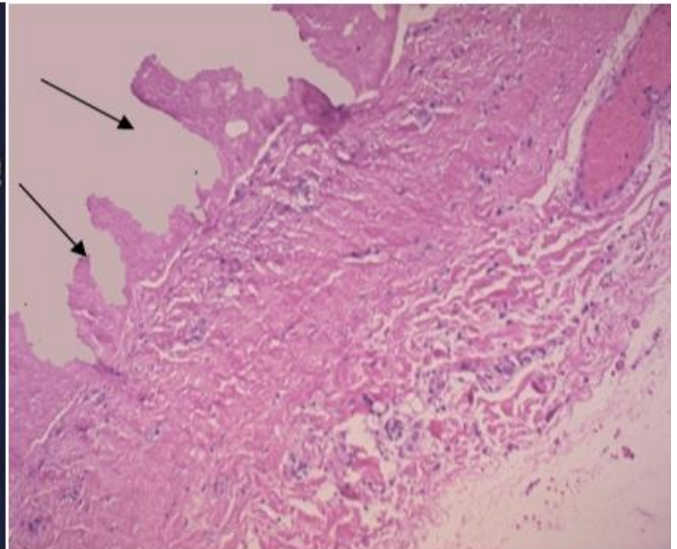
Նկ. 7.11. Շճային բորբոքման օրինակ է բշտերի առկայությունը էպիդերմիսի հաստության մեջ (նշված է սլաքով):

Ֆիբրինոզ բորբոքում: Անոթապատի թափանցելիության շարունակվող մեծացման հետևանքով արյունատար հունից դեպի միջբջջային տարածություն է անցնում նաև ֆիբրինոզենը, որն այնուհետև վերածվում է ֆիբրինի: Վերջինս առավելապես տեղակայվում է լորձաթաղանթներում և շճաթաղանթներում, հազվադեպ՝ օրգանի հաստության մեջ (նկ. 7.12 և նկ. 7.13): Ձևավորվում է սպիտակամոխրավուն փառ, որը ենթադիր հյուսվածքին կպած է թույլ կամ ամուր: Եթե փառը թույլ է կպած, ապա կոչվում է *կրուպոզ*: Այն հեշտ է պոկվում՝ տեղում առաջացնելով մակերեսային արատներ: Ամուր կպած փառեր առաջանում են հյուսվածքների խոր մեռուկի և մեռուկային զանգվածների՝

Ֆիբրինոլ ներծծման դեպքում: Այս դեպքում փառը դժվարությամբ է պոկվում՝ առաջացնելով խոր արատներ՝ խոցեր, և բորբոքումը կոչվում է *դիֆթերիտիկ*:



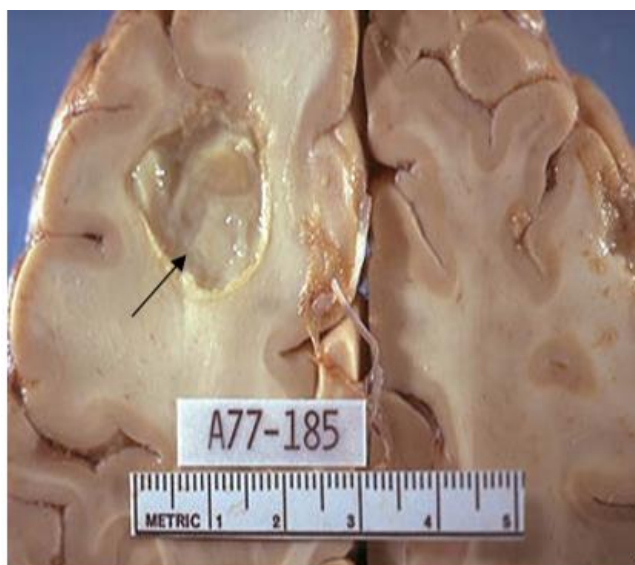
Նկ. 7.12. Ֆիբրինոլ պերիկարդիտ. Ֆիբրինի կուտակումներ պերիկարդի վրա (նշված է սլաքով):



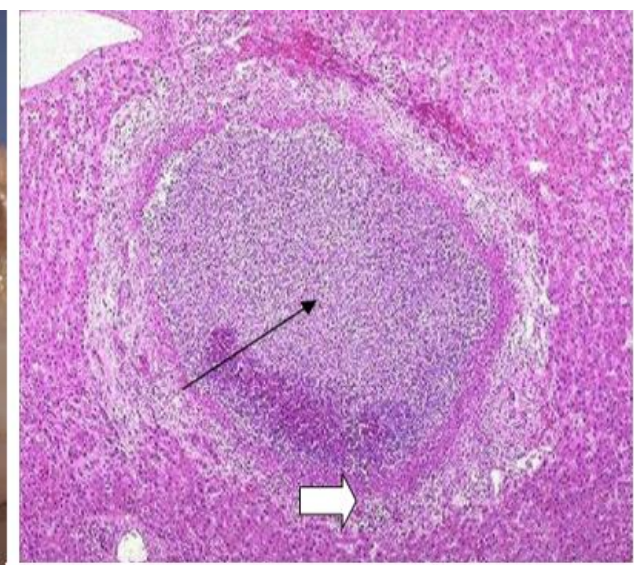
Նկ. 7.13. Ֆիբրինի թելիկները պերիկարդի մակերեսին, ներկումը՝ հեմատոքսիլին-էոզինով, x160: Հեմատոքսիլին-էոզինով ներկելիս ֆիբրինը երևում է որպես վարդագույն թելիկներ:

Թարախային բորբոքում: Բնորոշվում է թարախի (թարախային էքսուդատի) առաջացումով, որը կազմված է նեյտրոֆիլներից, մահացած բջիջներից և այտուցային հեղուկից: Այն տիպիկ հոտով դեղին, մածուցիկ զանգված է: Գործընթացի տարածվածությամբ պայմանավորված՝ թարախային բորբոքումը լինում է երկու տեսակ.

Աբսցես կամ թարախակույտ: Այն օջախով թարախի կուտակումն է, և բնութագրվում է թարախով լցված խոռոչի առկայությամբ (նկ. 7.14): Թարախակույտը շրջակա հյուսվածքներից սահմանազատվում է մազանոթներով հարուստ գրանուլացիոն հյուսվածքով: Աբսցեսն արտաքինից պատված է շարակցահյուսվածքային «պատով», իսկ ներսում՝ գրանուլյացիոն հյուսվածք է և թարախ (նկ. 7.15):



Նկ. 7.14. Թարախակույտ գլխուղեղում (նշված է սլաքով):



Նկ. 7.15. Թարախակույտ լյարդում: Բարակ սլաքով նշված է թարախը խոռոչում, իսկ հաստով՝ պատը, որով նա սահմանազատվում է շրջակա առողջ հյուսվածքից:

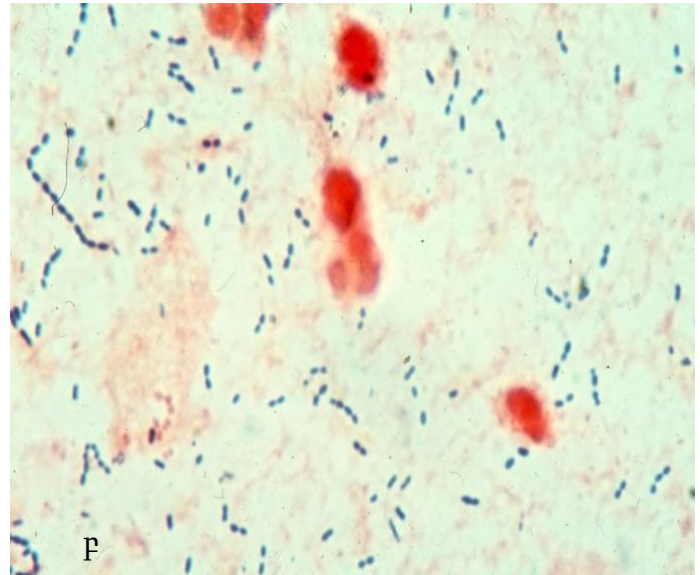
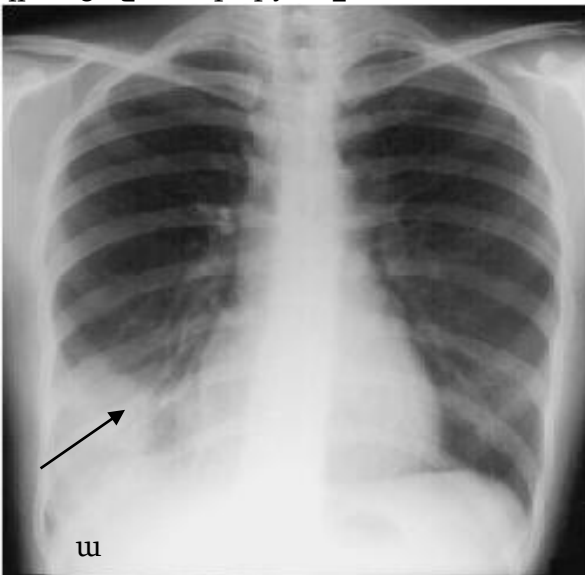
Ֆլեզմոնա: Այն տարածուն թարախային բորբոքում է, ընդ որում՝ տարածվում է փոքր դիմադրության մասերում, օրինակ՝ միջմկանային փակեղների, նյարդանոթային ցողունի ուղղությամբ և այլն:

Թարախային բորբոքման ելքերը տարբեր են: Թարախակույտերը բացվում են ինքնուրույն կամ հեռացվում վիրահատական միջամտությամբ: Նրանց տեղում առաջանում է սպի: Հնարավոր է ձևավորվեն խուղակներ, իսկ վատթարագույն դեպքում կարող է զարգանալ սեպսիս:

7.7. Իրադրական խնդիր

45 տարեկան հիվանդն ընդունվել է հիվանդանոց տենդի ($38,2^{\circ}\text{C}$) և խորխարտադրությամբ ուղեկցվող հազի պատճառով: Օբյեկտիվ հետազոտության տվյալները (թոքերի պերկուսիա, աուսկուլտացիա, ռենտգեն-քննություն) ցույց են տալիս աջակողմյան ստորին բլթային թոքաբորբ: Արյան ընդհանուր քննությամբ հայտնաբերվել է ձախ թեքումով նեյտրոֆիլիա (ցուպիկակորիզավոր նեյտրոֆիլների քանակի ավելացում) և ԷՆԱ-ի մեծացում: Խորխում հայտնաբերվել է *Streptococcus pneumoniae*: Հիվանդը չունի ուղեկցող հիվանդություններ:

1. Ո՞ր բջիջներն են առաջինը ճանաչում թոքային հյուսվածք ներթափանցած մանրէները: Մանրէների դեմ պայքարի համար ո՞ր բջիջներին են նրանք ներգրավում և ինչպե՞ս: Միկրոշրջանառությամբ ինչպիսի՞ տեղաշարժեր են զարգանում: Ո՞րն է դրանց նշանակությունը:



ա) Սլաքով ցույց է տրված աջ թոքի ստորին բլթի ախտահարումը, ընդ որում՝ էքսուդացիայի հետևանքով նշված բիլթը դարձել է սակավ օդակիր և իր խտությամբ մոտեցել է ոչ օդակիր հյուսվածքներին սրտին և լյարդին:

բ) *Streptococcus pneumoniae* Գրամ-դրական հարուցիչը խորխում (1200X):

2. Ինչպե՞ս կարելի է տեղեկացնել մյուս օրգաններին թոքերում մանրէների «հայտարարած պատերազմի» մասին: Ինչո՞վ տարբեր օրգաններ կարող են օգնել թոքերին՝ հաղթելու «պատերազմը»: Ձախ թեքումով նեյտրոֆիլիան ինչի՞ մասին է վկայում, և ո՞րն է նրա զարգացման մեխանիզմը: Ինչու՞ է բարձրացել հիվանդի ԷՆԱ-ն: Արդյոք դա կուժգնացնի՞ պաշտպանությունը մանրէների դեմ:

Պատասխաններ

1. Առաջինը թոքային հյուսվածք ներթափանցած մանրէները ճանաչում են հյուսվածքային մակրոֆագերը, երբ նրանց TLR ընկալիչներն ակտիվանում են մանրէի PAMP-երի ազդեցությամբ: Պայքարի համար միայն տեղային ուժերն անբավարար են, հատկապես որ մանրէներն արագ բազմանում են: Բարեբախտաբար, արյան մեջ շրջանառում են մեծաթիվ նեյտրոֆիլներ, որոնք լավ զինված են մանրէները ոչնչացնելու համար: Բորբոքման օջախում զարգացող զարկերակային գերարյունության շնորհիվ ուժգնանում է արյան ներհոսքը: Խնդիրը նեյտրոֆիլներին արյունատար անոթներից հյուսվածք բերելն է: Մակրոֆագերի արտադրած ցիտոկինները (ԻԼ-1, ՈԻՆԳ և այլն) էնդոթելը դարձնում են կաչուն (հիշե՛ք դարձելի և կայուն ադիեզիայի մոլեկուլները), և ստազի պայմաններում առպատային դասավորված լեյկոցիտները «սոսնձվում են» էնդոթելին, անցնում նրա միջով և արտագաղթում հյուսվածք: Դրանց ճիշտ շարժվելուն ուղղորդում են քեմատրակտանտները: Հյուսվածքում նեյտրոֆիլներն «անձնագոհաբար» պայքարում են մանրէների դեմ:

2. Բորբոքման օջախում արտադրվող ցիտոկինների մի մասն ունի համակարգային նշանակություն: Առաջին հերթին խոսքը ԻԼ-1-ի, ԻԼ-6-ի, ՈԻՆԳ-ի մասին է: Նրանք, անցնելով արյուն, տեղեկացնում են մյուս օրգաններին և հյուսվածքներին «պատերազմական վիճակի» մասին: Ամեն մի օրգան օգնում է, ինչով որ կարող է: Ոսկրածուծը սկսում է ավելի շատ լեյկոցիտ արտադրել: Արյան մեջ շատանում են նեյտրոֆիլների երիտասարդ (չհատվածավորված կորիզ ունեցող) տեսակները (արյան քննության տվյալներում դա նկարագրվում է որպես կորիզային ձախ թեքում): Լյարդն «աշխատում է» արյան պլազմայի սպիտակուցային կազմը «բարեփոխելու» ուղղությամբ. ուժգնանում է C-ռեակտիվ սպիտակուցի, ֆիբրինոգենի, մակարդիչ այլ գործոնների, կոմպլեմենտի համակարգի բաղադրիչների սինթեզը: Այս սպիտակուցների մի մասն ընկճում է մանրէների բազմացումը, մյուսներն օպսոնին են, մակարդիչ գործոնները, փուխը թրոմբեր առաջացնելով, սահմանափակում են արյան արտահոսքը բորբոքային օջախից՝ կանխելով մանրէների տարածումը: Ալբումինների նվազման և գլոբուլինների ու ֆիբրինոգենի ավելացման հետևանքով զարգանում են դիսպրոտեինեմիա և ԷՆԱ-ի մեծացում:

ԳԼՈՒԽ 8. ՏԵՆԴ

Բորբոքման ընդհանուր նշաններից առաջինն ուշադրություն է գրավել նրա առավել վառ և ցուցադրական բնորոշ դրսևորումը՝ տենդը:

Դեռ հնագույն ժամանակներում տենդը (febris – լատիներեն, pyrexia – հունարեն) հայտնի էր մարդկությանը որպես հիվանդության նշան կամ որպես առանձին հիվանդություն: Մխիթար Հեռացու «Ջերմանց մխիթարություն» աշխատության մեջ ևս քննարկվում են տենդով ուղեկցվող ինֆեկցիոն հիվանդությունները:

Տենդը տիպիկ ախտաբանական պրոցես է, որն առաջանում է ջերմաձինների ազդեցությամբ, երբ վերակառուցվում է ջերմականոնավորման կենտրոնի գործունեությունը և ժամանակավոր բարձրանում մարմնի ջերմաստիճանը:



Ինչպես մյուս տիպիկ ախտաբանական պրոցեսների, այնպես էլ տենդի դեպքում համատեղվում են պաշտպանական և ախտաբանական տեղաշարժերը: Ջերմելու ունակություն ունեն միայն տաքարյուն (հոմոյոթերմ) օրգանիզմները, որոնց հատուկ է ենթատեսաթմբում ջերմականոնավորման կենտրոնի առկայությունը: Տենդի դեպքում կենտրոնական ջերմականոնավորման վերակառուցման հետևանքով փոխվում է ջերմազոյացման և ջերմատվության միջև եղած հարաբերությունը:

Հետաքրքիր է, որ սառնարյուն (պոլյկիլոթերմ) կենդանիներն ունեն իրենց «ջերմելու» եղանակը: Մոդեսների վրա արված փորձերը ցույց են տվել, որ բակտերիային լիպոպոլիսախարիդի ներարկումն առաջացնում է վարքային ռեակցիա. նրանք պառկում են արևի տակ կամ վանդակի ամենատաք մասում:

Էթիոլոգիան: Տենդ առաջացնող գործոնները կոչվում են տենդաձիններ (պիրոգեններ), որոնք ջերմաստիճանային հոմեոստազի կանոնավորումը փոփոխելու հատկությամբ օժտված նյութեր են:

Ըստ ծագման՝ ջերմաձինները լինում են *ինֆեկցիոն* և *ոչ ինֆեկցիոն, արտաձին* և *ներձին*:

Արտաձին ջերմաձիններ են՝

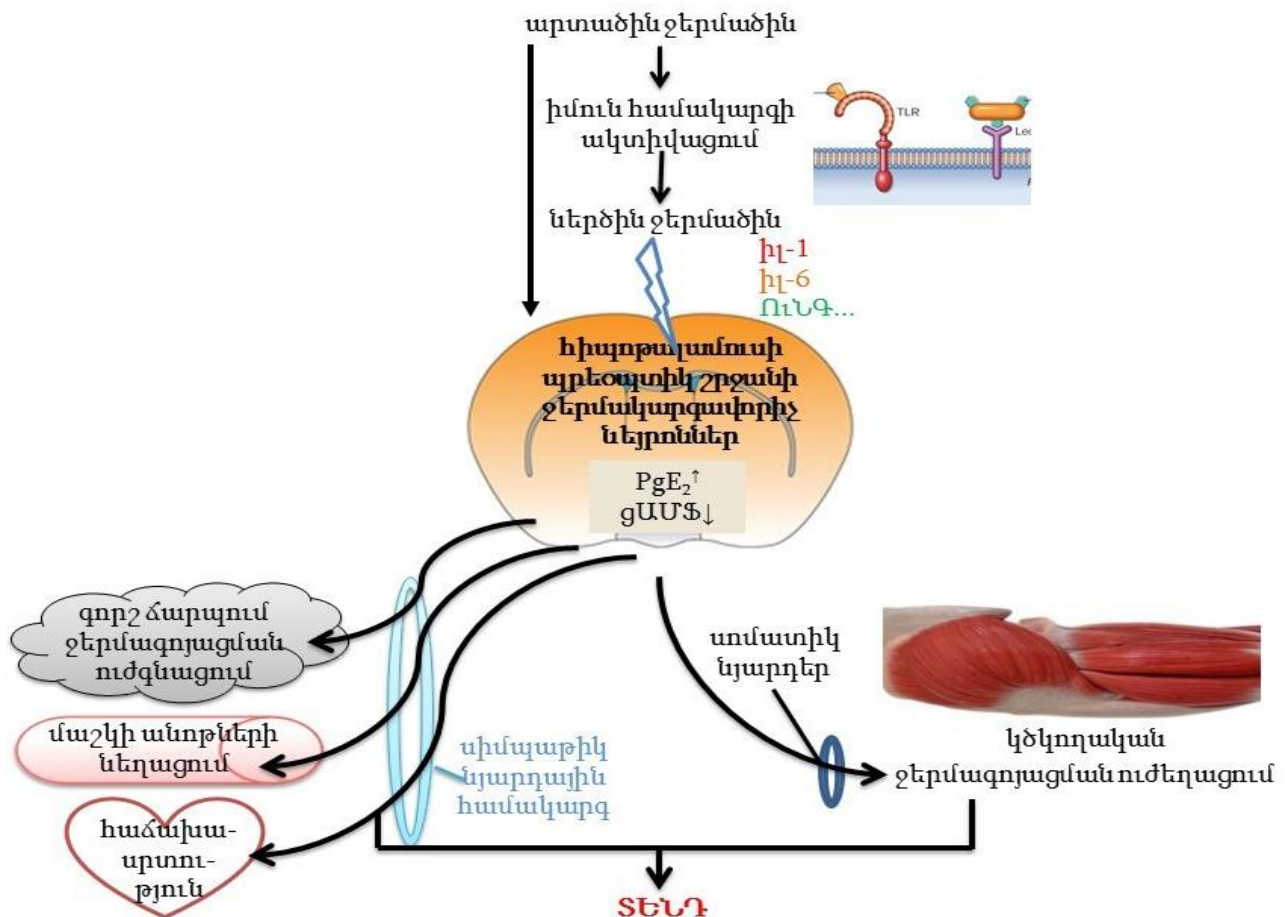
- ա) բակտերիաները և նրանց տոքսինները,
- բ) վիրուսները, ռիկետսիաները, սպիրոխետները,
- գ) քիմիական եղանակով միկրոբներից ստացված պիրոգենները (պիրեքսալ, պիրոգենալ),
- դ) օտար սպիտակուց պարունակող արյան պատրաստուկները:

Ներձին տենդաձիններն առաջանում են օրգանիզմում: Դրանցից են բորբոքային պատասխանում ընդգրկված հայտնի ցիտոկինները՝ ԻԼ-1, ԻԼ-6, ՈւՆԳ, ԻՆՖ- γ : Ներձին պիրոգենների գլխավոր արտադրողներն են բորբոքային պրոցեսում ներգրավված մակրոֆագերը, նեյտրոֆիլները, ինչպես նաև լիմֆոցիտները, էնդոթելոցիտները և աստրոգլիոցիտները: Նշվածներից առավել արտահայտված ջերմաձին ակտիվությամբ է օժտված ԻԼ-1-ը:

Ինֆեկցիոն ծագման տենդի դեպքում ներձին պիրոգենների սինթեզը խթանվում է մանրէների ազդեցությամբ: Ոչ ինֆեկցիոն ծագման տենդի դեպքում նույն այս ներձին ջերմաձիններն առաջանում են սեփական վնասված բջիջներից ձերբազատված DAMP-երի

ազդեցությամբ, օրինակ՝ սրտամկանի ինֆարկտի, պարբերական հիվանդության, ուռուցքների և այլնի դեպքում:

Պաթոզենեզը: Տենդի գլխավոր ախտածին օղակն օրգանիզմի ջերմականոնավորման վերակառուցումն է: Չնայած կենտրոնական նյարդային համակարգի տարբեր բաժինները՝ սկսած ողնուղեղից, վերջացրած կեղևով, մասնակցում են ջերմականոնավորմանը, սակայն գլխավոր կենտրոնն առաջային ենթատեսաթմբի պրեօպտիկ շրջանում է: Հաստատված է, որ ջերմազգաց ընկալիչները («ջերմային» և «ցրտային») տեղակայված են ինչպես մարմնի ծայրամասում, այնպես էլ ջերմականոնավորման կենտրոնում (այստեղ հատկապես ներկայացված են «ջերմային» ընկալիչները): Դրանց միջոցով մարմնի ջերմաստիճանի վերաբերյալ տեղեկությունը կենտրոնին հաղորդվում է և՛ նեյրոռեֆլեկտոր ճանապարհով, և՛ անմիջական ազդեցությամբ: Կենտրոնի դերը ջերմագոյացման և ջերմատվության գործընթացների կարգավորման միջոցով ջերմաստիճանային հոմեոստազի պահպանումն է: Դա իրագործվում է շնորհիվ այն բանի, որ կենտրոնն աշխատում է որպես որոշակի հաստատված ցուցումով հիմնակետ ունեցող կիբերնետիկ սարք:



Նկ. 8.1. Տենդի ախտածագումը:

Ջերմածիններն ազդում են առաջային ենթատեսաթմբի պրեօպտիկ շրջանում տեղակայված ջերմականոնավորող նեյրոնների վրա և մակաձում ջերմականոնավորման վերակառուցումը, որի հետևանքով փոխվում է ջերմային հոմեոստազի հիմնակետը (“set point”-ը). այն էլքայինից բարձրանում է (նկ. 8.1): Այսպես՝ ԻԼ-1-ը, ԻԼ-6-ը և այլ տենդածիններն ակտիվացնում են ֆոսֆոլիպազ A₂-ին, որի ազդեցությամբ նեյրոնների թաղանթային ֆոսֆոլիպիդներից ձերբազատվում է արախիդոնաթթու, ինչպես նաև

ցիկլոօքսիդենազին՝ ուժգնացնելով պրոստագլանդինների և առաջին հերթին PGE₂-ի սինթեզը: PGE₂-ը, կապվելով պրեօպտիկ շրջանի ջերմակարգավորիչ նեյրոնների ինհիբիտորային ակտիվությամբ օժտված EP3 կամ PTGER3 (PGE₂ Receptor, որոնք G-սպիտակուց կապված ընկալիչներ են) ընկալիչներին, ընկճում է ադենիլատցիկլազային համակարգը, նվազում է gԱՄՖ-ի քանակը և այդ նեյրոնների դրդունակությունը: Պարզված է, որ վերջիններս ԳԱԿԹ-երգիկ նեյրոններ են: Արդյունքում փոխվում է ջերմականոնավորիչ նեյրոնների զգայունությունը ցրտային և ջերմային ազդակների նկատմամբ. ցածր ջերմաստիճանի հանդեպ զգայունությունը մեծանում է, իսկ տաքի նկատմամբ՝ նվազում: Վերոհիշյալ մեխանիզմներն առաջացնում են ջերմաստիճանային հոմեոստազն ապահովող ջերմականոնավորման կենտրոնի հիմնակետի փոփոխություն: Ջերմային հոմեոստազի հիմնակետի բարձրացման հետևանքով առկա ջերմաստիճանն ընկալվում է որպես ցածր, և օրգանիզմը սկսում է «մրսել»: Կենտրոնով կառավարվելով՝ ջերմաստվության և ջեմագոյացման մեխանիզմների դինամիկ հավասարակշռությունն այնպես է տեղաշարժվում, որ բարձրանա մարմնի ջերմաստիճանը:

Պրեօպտիկ շրջանի ջերմակարգավորիչ («ջերմային») նեյրոնների դրդունակության իջեցման հետևանքով նվազում է նրանց ընկճող ազդեցությունը ջերմաստիճանը բարձրացնող էֆեկտոր օղակների վրա. ապարգելակվում են սիմպաթիկ նյարդային համակարգը (հանգեցնելով մաշկի անոթների նեղացման և գորշ ճարպային հյուսվածքում ջերմագոյացման ակտիվացման) և կմախքային մկանների տոնուսն ու կծկողականությունը կարգավորող վայրէջ նյարդային ուղիները: Ծայրամասային անոթները նեղացնելու միջոցով սահմանափակվում է ջերմաստվությունը, իսկ մկանների կծկումներն ու գորշ ճարպային հյուսվածքի լիպոլիզն ակտիվացնելու միջոցով խթանվում է ջերմագոյացումը (նկ. 8.1):

Անհրաժեշտ է նշել, որ տենդի ախտաձագման մեջ կան բազմաթիվ անհայտ հարցեր և վիճելի դրույթներ: Առաջին հերթին դա վերաբերում է լեյկոցիտային պիրոգենի՝ ԻԼ-1-ի, ենթատեսաթմբի ջերմազգաց նեյրոնների վրա ազդեցության մեխանիզմին: Չկան ուղղակի տվյալներ, որ ԻԼ-1-ն ունակ է թափանցելու հեմատոէնգեֆալիկ պատնեշով, և այդ պատճառով մասնագիտական գրականության մեջ քննարկվում են մի քանի տեսակետներ: Առաջինի համաձայն՝ ԻԼ-1-ն առաջանում է ծայրամասում, արյան միջոցով հասնում գլխուղեղին և անցնում ուղեղային հյուսվածք գիրկումվենտրիկուլային գոյացությունների շրջանում, որտեղ հեմատոէնգեֆալիկ պատնեշն առավել թափանցելի է: Մյուս տեսակետի համաձայն՝ ԻԼ-1-ը սինթեզվում է հենց ուղեղային հյուսվածքում, համենայն դեպս ցույց է տրված, որ *in vitro* կուլտիվացրած աստրոցիտները և միկրոգլիայի բջիջները բակտերիաների պիրոգենների ազդեցությամբ առաջացնում են ԻԼ-1-ի նման նյութեր:

Պարզվել է նաև, որ բակտերիային լիպոպոլիսախարիդն «անձամբ» կարող է տենդ առաջացնել՝ կապվելով ենթատեսաթմբում TLR-4 ընկալիչների հետ և խթանելով PGE₂-ի արտադրությունը: Տեսակետ կա նաև, որ ջերմաստիճանի բարձրացման առաջին ժամերին տենդի գլխավոր միջնորդ PGE₂-ի սինթեզն իրագործում են նաև լյարդի մակրոֆագերը՝ Կուպֆերյան բջիջները և թոքերի մակրոֆագերը: Գիտափորձի ընթացքում ԼՊՄ-ի ներարկումից հաշված թույլենք անց, նրանով ակտիվացած կոմպլեմենտի համակարգի բաղադրիչներից C5a-ն Կուպֆերյան բջիջներում արագ խթանում է PGE₂-ի գոյացումը, որն այնուհետ ենթատեսաթմբում նպաստում է արդեն նկարագրված մեխանիզմով ջերմաստիճանի բարձրացմանը: Այս տեսակետից լյարդի Կուպֆերյան բջիջների ակտիվացումը ջերմաստիճանի բարձրացման «առավել վաղ ծիծեռնակն» է:

Մյուս կողմից՝ տենդի մակաձման գործընթացում որոշակի դեր կարող են ունենալ նյարդային աֆերենտ ազդեցությունները: Դրանք հաղորդվում են ԿՆՀ լյարդի թափառող նյարդի սենսոր թելերով: Դրանց դրդումը կարող է իրագործել Կուպֆերյան բջիջներով արտադրվող PGE₂-ը: Ավելին՝ Կուպֆերյան բջիջները մանրէների նետած մարտահրավերին արձագանքող առաջատարներից են:

Տենդի ընթացքում արտադրվում են նաև արգինին-վազոպրեսին, մելանոցիտ-խթանիչ, կորտիկոտրոպին ռիլիզինգ հորմոններ, որոնք, լինելով ներծին կրիոգեններ («սառեցնողներ»), նվազեցնում են տենդային պատասխանը: Գլյուկոկորտիկոիդներն ընկճում են լեյկոցիտներում ջերմաձինների առաջացումը, որը հանգեցնում է տենդի զարգացման արգելակմանը:

Նշենք, որ ջերմականոնավորման կենտրոնի հիմնակետը բարձրացած է մնում այնքան ժամանակ, քանի դեռ օրգանիզմում առկա են ջերմաձիններ:

Տենդի զարգացման շրջանները: Տենդի ընթացքը բաժանվում է երեք շրջանների.

1. Ջերմության բարձրացման շրջան (stadium incrementi – “set point”-ը բարձրացած է): Այս շրջանում ջերմականոնավորման վերակառուցումն ընթանում է այնպես, որ ջերմազոյացումը գերակշռում է ջերմատվությանը: Ջերմությունը կարող է բարձրանալ աստիճանաբար մի քանի օրվա ընթացքում (օրինակ՝ կարմրուկի, որովայնային տիֆի դեպքում), և կտրուկ՝ մի քանի ժամում (օրինակ՝ գրիպի դեպքում): Տվյալ շրջանում ջերմատվության նվազումը կատարվում է ծայրամասային անոթների նեղացման (սիմպաթիկ ազդեցություն), դեպի մաշկ տաք արյան ներհոսքի թուլացման, քրտնարտադրության արգելակման, «սագի մաշկի» առաջացման (կենդանիների մազերը ցցվում են՝ դրանով մեծացնելով ջերմամեկուսացումը) պատճառով: Իսկ ջերմազոյացման ուժգնացումը պայմանավորված է զարգացող մկանային դողով (ջերմաստիճանի կտրուկ բարձրացման դեպքերում): Վերջինս առաջանում է հետևյալ մեխանիզմով. ջերմականոնավորման կենտրոնի ԳԱԿԹ-երգիկ նեյրոնների ընկճման հետևանքով ապարգելակվում է մկանային դող առաջացնող նյարդային ուղին, դրան նպաստում է նաև ծայրամասային անոթների նեղացման հետևանքով մաշկի ջերմաստիճանի իջեցումը և ծայրամասային ցրտազգաց ընկալիչների դրդումը (առաջանում է սարսուռ): Առաջացած մկանային դողն ուղեկցվում է ջերմային էներգիայի անջատումով (*կծկողական ջերմազոյացում*): Միաժամանակ լյարդում, գորշ ճարպային բջջանքում, թոքերում և մյուս օրգաններում ուժգնանում են օքսիդացման գործընթացները, որոնք ևս խթանում են ջերմազոյացումը (*նյութափոխանակային ջերմազոյացում*): Հատկապես հարկ է առանձնացնել գորշ ճարպային հյուսվածքում լիպոլիզի ակտիվացումը, քանի որ այստեղ օքսիդացիոն ֆոսֆորիլացումը փեղեկված է, անջատվող էներգիան գրեթե ամբողջությամբ վերածվում է ջերմային էներգիայի: Երկար ժամանակ համարվում էր, որ գորշ ճարպային հյուսվածք ունեն միայն երեխաները: Սակայն վերջերս այդ թյուր կարծիքը հերքվել է. հետազոտման զգայուն եղանակներով ապացուցվել է, որ մեծահասակների օրգանիզմում նույնպես առկա է գորշ ճարպային հյուսվածք:

Այսպիսով, նշված տեղաշարժերի արդյունքում ջերմազոյացումը գերազանցում է ջերմատվությանը, և մարմնի ջերմաստիճանը սկսում է բարձրանալ:

2. Բարձր ջերմության պահպանման շրջան (stadium fastigii – “set point”-ը պահվում է բարձր մակարդակում): Այս շրջանում բարձրացած ջերմազոյացմանը միանում է ուժգնացած ջերմատվությունը: Ջերմությունն այլևս չի բարձրանում՝ պահպանվելով բարձր ցուցանիշներով (անշուշտ, լինում են առավոտյան և երեկոյան ջերմաստիճանային տատանումներ): Ջերմատվության ուժգնացումը կատարվում է ծայրամասային անոթների լայնացման պատճառով: Մաշկի գունատությունն ու սառնությունը

փոխարինվում են կարմրությամբ և տաքացումով: Երկրորդ շրջանում, ըստ ջերմաստիճանի բարձրացման մակարդակի, տարբերում են *սուբֆերրիլ* (մինչև 38°C), *չափավոր* (38-39°C), *բարձր* (39-41°C), *գերբարձր* կամ *հիպերպիրետիկ* (41°C-ից բարձր) տենդեր:

3. Ջերմության իջեցման շրջան (stadium decrementi - “set point”-ն իջնում է մինչև ելքային մակարդակ): Այս շրջանում ջերմաստվությունը գերազանցում է ջերմագոյացմանը: Այն զարգանում է ջերմաձինների սինթեզի նվազման դեպքում: Մկանների տոնուսն ընկնում է, ուժգնանում է քրտնարտադրությունը, շնչառությունը հաճախանում է, ծայրամասային անոթները լայնանում են: Ջերմությունը կարող է իջնել դանդաղ, աստիճանաբար, որը կոչվում է *լիտիկ իջեցում*, կամ արագ, կտրուկ, որը կոչվում է *կրիտիկ իջեցում*: Վերջինս վտանգավոր է նրանով, որ անոթների տոնուսի կտրուկ անկման հետևանքով կարող է առաջանալ զարկերակային ճնշման անկում և գիտակցության կորուստ (սինկոպե) կամ նույնիսկ սրտի կանգ: Վերոհիշյալ բարդությունները պայմանավորված են սիմպաթիկ նյարդային համակարգի կտրուկ ընկճմամբ, որի հետևանքով ընկնում են սինուսային հանգույցի գրգռականությունը և անոթերի տոնուսը: Այս երկու գործոններն իրենց հերթին պայմանավորում են զարկերակային ճնշման կտրուկ իջեցումը:

Տենդի տարբեր շրջաններում ջերմային հաշվեկշռի բնութագիրը պայմանավորված է ոչ միայն էթիոլոգիկ գործոնով, այլև օրգանիզմի վիճակով, նրա ռեակտիվականությամբ, նյութափոխանակության պրոցեսների ուժգնությամբ: Տենդն իր հերթին ազդում է օրգանիզմի նյութափոխանակության, տարբեր օրգան-համակարգերի գործունեության վրա:

Նյութափոխանակությունը տենդի դեպքում: Տենդի դեպքում նյութափոխանակության տարբեր օղակներում որոշակի տեղաշարժեր են դիտվում: Ուժգնանում է հիմնական փոխանակությունը, ածխաջրերի օքսիդացումը, շնչառական գործակիցը 1-ի սահմաններում է, հետագայում, երբ ածխաջրերը ծախսված են, յուրացվում են ճարպերը, որոնց թթվեցումը մինչև վերջ չհասնելու պատճառով կուտակվում են կետոնային մարմիններ, և մեզի մեջ հայտնվում է ագետոն: Ասվածը ենթադրում է, որ ջերմող հիվանդի համար կարևոր նշանակություն ունի ոչ միայն ջերմաստվության ուղիները խթանող դեղի նշանակումը, այլև բավարար քանակությամբ ածխաջրերի ընդունումը:

Ածխաջրային փոխանակության կողմից դիտվում են՝

- ա) լյարդում գլիկոգենի պաշարների նվազում,
- բ) հիպերգլիկեմիա, որոնք սիմպաթիկ ազդեցության և հիպերադրենալինեմիայի հետևանք են:

Սպիտակուցային փոխանակության կողմից ևս դիտվում են որոշակի տեղաշարժեր: Բնորոշ է բացասական ազոտային հաշվեկշիռը, որը վկայում է սպիտակուցների ուժգնացած կատաբոլիզմի մասին, մեզում շատանում են ազոտական միացությունները, մասնավորապես միզանյութը:

Օրգան-համակարգերի վիճակը տենդի դեպքում: Տենդի դեպքում փոփոխություններ են դիտվում նաև տարբեր օրգան-համակարգերի գործունեության մեջ:

Արյան շրջանառության համակարգ: Չարգանում է հաճախասրտություն: Ըստ Լիբերմայստերի կանոնի՝ ջերմության բարձրացումը մեկ աստիճանով ուղեկցվում է մեկ րոպեում սրտի զարկերի հաճախացումով միջինը 8-ով, ընդ որում՝ հասուն մարդկանց շրջանում հաճախ քիչ, երեխաների շրջանում՝ ավելի շատ: Այն սինուսային հանգույցի անմիջական «ջերմացման», ինչպես նաև սիմպաթիկուսի տոնուսի բարձրացման

հետևանք է: Սրտի հարվածային և րոպեական ծավալները մեծանում են: Տենդի երկրորդ շրջանում արյան ճնշումը երբեմն բարձրանում է, իսկ երրորդ շրջանում հնարավոր է նույնիսկ սինկոպեի զարգացում: Որոշ ինֆեկցիոն հիվանդությունների, ինչպես, օրինակ՝ որովայնային տիֆի դեպքում հաճախասարտության փոխարեն դիտվում է հարաբերական հազվասարտություն, որը ծանր ինտոքսիկացիայի հետևանք է:

Շնչառական համակարգ: Տենդի առաջին շրջանում դիտվում է շնչառության ռիթմի որոշ դանդաղում, իսկ երկրորդ շրջանում շնչառությունը հաճախանում է և դառնում մակերեսային: Շնչառության հաճախականության մեծացումը բացատրվում է տենդի դեպքում գլխուղեղի ջերմաստիճանի բարձրացմամբ:

Մարսողական համակարգի գործունեությունը տենդի դեպքում նույնպես փոխվում է: Թքարտադրությունն ընկճվում է (դիտվում է չոր, փառակալած լեզու), ստամոքսահյութի թթվայնությունն ու քանակությունը նվազում են, կորչում է ախորժակը: Ուստի տենդոդ հիվանդին ցուցված է մեծ քանակությամբ հեղուկների ընդունումը, իսկ սննդակարգը պետք է բաղկացած լինի դյուրամարս սննդատեսակներից:

Ներզատիչ գեղձեր: Հիպոֆիզ-մակերիկամային համակարգի ակտիվացումը հանգեցնում է սթրեսի պատկերի զարգացմանը: Տենդի դեպքում ակտիվանում է վահանագեղձով թիրօքսինի ձերբագատումը, որն ակտիվացնում է նյութափոխանակությունը:

Կենտրոնական նյարդային համակարգի գործառության փոփոխություններն առաջին հերթին դրդման և արգելակման գործընթացների տեղաշարժերի հետևանք են: Նկատվում են անքնություն, գլխացավ: Ծանր դեպքերում դիտվում են նաև գառանցանք, տեսիլքներ, նույնիսկ գիտակցության կորուստ: Փոքրահասակ երեխաների շրջանում կարող են զարգանալ ցնցումներ:

Իմունային համակարգ: Գործնականում օրգանիզմի համար տենդն ունի հարմարվողական-պաշտպանական նշանակություն: Ջերմոդ օրգանիզմում բարձրանում է ֆագոցիտոզի ակտիվությունը, խթանվում է հակամարմինների առաջացումը, ուժգնանում է ինտերֆերոնի արտադրությունը, սթրեսի միջոցով բարձրանում է նաև օրգանիզմի ոչ սպեցիֆիկ ռեզիստենտականությունը: Բարձր ջերմաստիճանն ընկճում է մանրէների աճը:

Այս ամենը նկատի ունենալով՝ բուժող բժիշկը չպետք է ձգտի միշտ արհեստականորեն իջեցնել ջերմությունը: Հայտնի է, որ երեխաների դեպքում մինչև 38°C, իսկ մեծահասակների դեպքում՝ 38,5°-39°C ջերմությունն իջեցնելու կարիք չկա:

Սակայն տենդը կարող է ունենալ նաև ախտածին նշանակություն. զարգանում է որոշ օրգանների, մասնավորապես սիրտ-անոթային համակարգի գերձանրաբեռնվածություն, որը կարող է հանգեցնել սրտային անբավարարության առաջընթացի (պրոգրեսիվման): Հատկապես ախտածին նշանակություն ունի հիպերպիրետիկ տենդը, որը կարող է հանգեցնել ցնցումների, հայուցինացիաների և այլ նյարդային խանգարումների զարգացման: Հարկ է նշել, որ որպես ջերմիջեցնող (հակապիրետիկ) ամենից հաճախ նշանակվում են ոչ ստերոիդային հակաբորբոքիչները: Դրանք ընկճում են ցիկլօօքսիգենազը՝ նվազեցնելով PGE₂-ի սինթեզը:

Կան մարմնի ջերմաստիճանի բարձրացման այլ տեսակներ, որոնք նման են տենդի, սակայն պայմանավորված չեն պիրոգենների ազդեցությամբ: Դրանք կոչվում են *տենդանման (հիպերթերմիկ) վիճակներ*: Տենդը, ի տարբերություն հիպերթերմիաների, ծրագրավորված գործընթաց է, այսինքն՝ ջերմածինների ազդեցությամբ օրգանիզմն ինքն է ջերմակարգավորման կենտրոնի գործունեության վերակառուցման միջոցով բարձրացնում մարմնի ջերմաստիճանը: Մինչդեռ հիպերթերմիայի դեպքում մարմնի

ջերմաստիճանի բարձրացումը ջերմակարգավորման կենտրոնի գործունեության խանգարման հետևանք է:

8.1. Իրադրական խնդիր

«Բորբոքում» բաժնի վերջում ներկայացված կլինիկական դեպքում հիվանդի մարմնի ջերմաստիճանը $38,2^{\circ}\text{C}$ էր:

1. Բացատրե՛ք ինչպես է զարգացել տենդը:

2. Համայնի ժամանակ հիվանդին զննած ուսանողները քննարկում են, թե հակաբիոտիկներից զատ արդյոք նրան պե՞տք է տալ ջերմիջեցնողներ: Ո՞րն է Ձեր կարծիքը:

3. Կլինիկական հետազոտությունը¹⁹ ցույց է տվել, որ թոքաբորբով այն հիվանդների շրջանում, որոնց մարմնի ջերմաստիճանը եղել է $37,9^{\circ}\text{C}$, իսկ լեյկոցիտների քանակը՝ $10\ 000/\text{մմ}^3$ և ավելի, մահացությունը կազմել է 4%: Մինչդեռ տենդ և լեյկոցիտոզ չունեցող հիվանդների շրջանում մահացությունը 29% է: Վերլուծե՛ք մահացության ցուցանիշների տարբերության հնարավոր մեխանիզմները:

Պատասխաններ

1. Մանրէների ներթափանցմանն ի պատասխան արտադրված ցիտոկինները (ԻԼ-1, ԻԼ-6, ՈւՆԳ) ջերմակարգավորման կենտրոնում թողարկում են PGE_2 -ի սինթեզը: Վերջինս նվազեցում է ջերմազգաց նեյրոնների դրդունակությունը, և նրանք սկսում են ընկալել մարմնի նորմալ ջերմաստիճանը որպես նվազած: Օրգանիզմը սկսում է «մրսել»: Կենտրոնով կառավարվելով՝ ջերմատվության և ջերմագոյացման մեխանիզմների հավասարակշռությունն այնպես է տեղաշարժվում, որ մարմնի ջերմաստիճանը բարձրանա: Խթանվում է կծկողական ջերմագոյացումը և գորշ ճարպային հյուսվածքում լիպոլիզը (ջեմագոյացման մեխանիզմներ), իսկ քրտնարտադրությունն ընկճելով և ծայրամասային անոթները նեղացնելով՝ սահմանափակվում է ջերմատվությունը:

2. և 3. Հաշվի առնելով տենդի դրական ազդեցությունն ինֆեկցիայի դեմ պայքարում (իմունային պատասխանի խթանում, մանրէների աճի ընկճում), որի մասին փաստում են նաև ներկայացված կլինիկական հետազոտության տվյալները, բուժող բժիշկը միշտ չէ, որ շտապում է ջերմիջեցնողներ նշանակել: Հայտնի է, որ երեխաների դեպքում մինչև 38°C , իսկ մեծահասակների դեպքում՝ $38,5^{\circ}\text{C}$ - 39°C ջերմությունն իջեցնելու կարիք չկա, եթե առկա չեն արտահայտված կողմնակի երևույթներ (օրինակ՝ ցնցումներ, զառանցանք) և կամ ուղեկցող հիվանդություններ:

¹⁹ Ahkee S, Srinath L, Ramirez J: Community-acquired pneumonia in the elderly: association of mortality with lack of fever and leukocytosis. *South Med J* 1997, 90:296-298

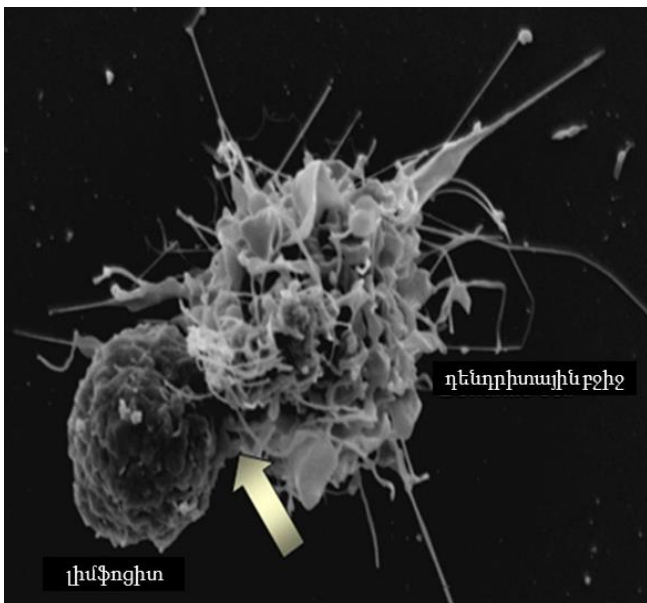
ԳԼՈՒԽ 9. ԻՄՈՒՆԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

Իմունային համակարգի գործառույթն է պաշտպանել օրգանիզմն օտար անտիգեններից, ինչպիսիք են՝ մանրէների բաղադրիչները և սեփական փոփոխված անտիգենները: Պաշտպանական այդ մեխանիզմները բաժանվում են երկու խմբի՝ բնական և ադապտիվ: Բնական իմունիտետում ներառվում են այն մեխանիզմները, որոնք առկա են մինչև անտիգենին հանդիպելը և նախապես պատրաստ են ճանաչելու և վերացնելու այն (պաշտպանության առաջին գիծ), իսկ ադապտիվ իմունիտետը ձևավորվում է անտիգենի հետ շփվելուց հետո: Ադապտիվը, ի տարբերություն բնական իմունիտետի, ունի սպեցիֆիկություն և իմունային հիշողություն:

9.1. ԲՆԱԿԱՆ ԻՄՈՒՆԻՏԵՏ

Բնական իմունիտետի (innate immunity) բաղադրիչներն են մաշկի և լորձաթաղանթների էպիթելային բջիջները, նեյտրոֆիլները և մակրոֆագերը, դենդրիտային բջիջները, բնական քիլերները (NK-natural killer), պլազմայի որոշ սպիտակուցներ, որոնցից են կոմպլեմենտի համակարգի բաղադրիչները, C-ռեակտիվ սպիտակուցը և այլն:

Մաշկի և լորձաթաղանթների **էպիթելային բջիջները** մեխանիկական պատնեշ են, ստեղծում են մանրէասպան միջավայր (օրինակ՝ մաշկի մակերեսին և ստամոքսում առկա թթվային միջավայրը), արտադրում են մանրէասպան սպիտակուցներ, օրինակ՝ լիզոցիմ և դեֆենսիններ: **Հյուսվածքային մակրոֆագերը** ճանաչում են հյուսվածք ներթափանցած մանրէներին և վնասված բջիջները, մակաձում են բորբոքում՝ արտադրելով ցիտոկիններ և բորբոքամետ այլ միջնորդներ, ինչպես նաև իրագործում են ֆագոցիտոզ և հակաճնի (անտիգենի) ներկայացում (պրեզենտացիա) լիմֆոցիտներին: **Նեյտրոֆիլների** հիմնական գործառույթը մանրէների սպանությունն է: Ֆագոցիտային բջիջների գործունեությունը մանրամասն ներկայացված է «Բորբոքում» գլխում:

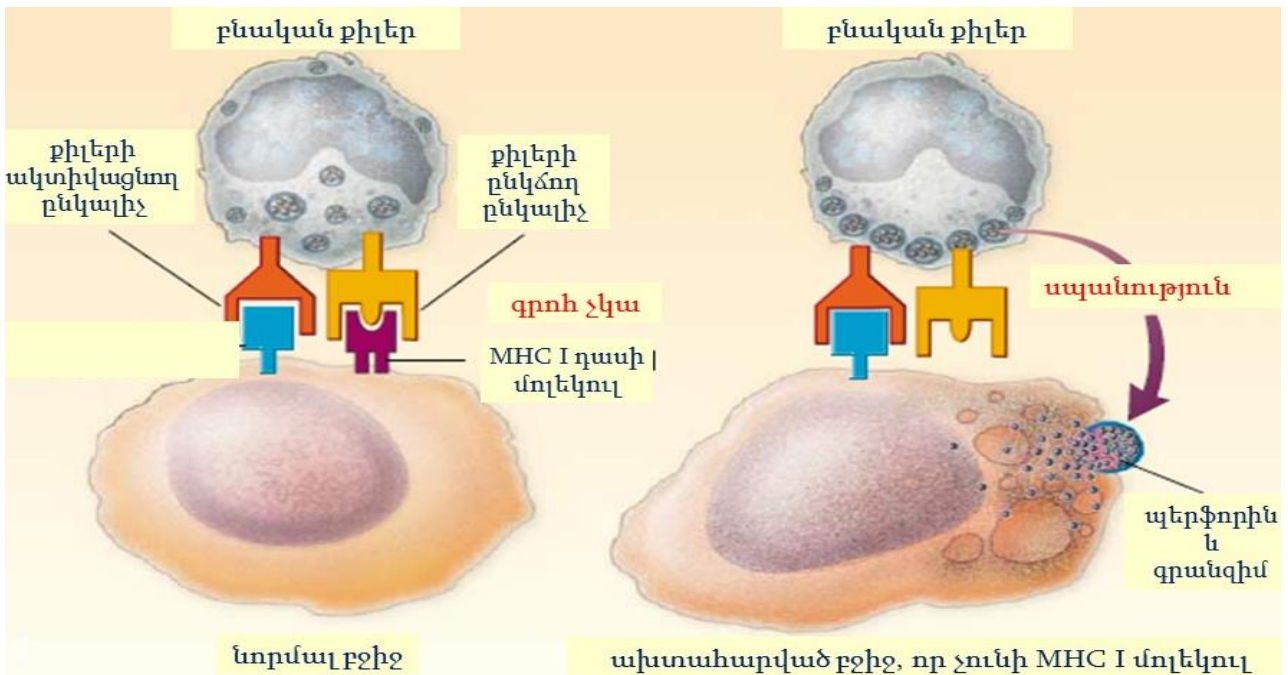


Նկ. 9.1. Անտիգեն ներկայացնող հիմնական բջիջը դենդրիտայինն է. նկարում ցույց է տրված նրանով անտիգենի ներկայացումը լիմֆոցիտին (նկարի աղբյուրը՝ University of South Carolina School of Medicine):

Դենդրիտային բջիջները (նկ. 9.1), իրենց ելուստների շնորհիվ ունենալով հսկայական մակերես, անտիգեն որսալու և այն լիմֆոցիտներին ներկայացնելու «մասնագետներ» են: Նրանք հարուստ են մանրէներ ճանաչող TLR և այլ ընկալիչներով, իսկ անտիգենի ներկայացման համար էքսպրեսում են մեծ քանակությամբ հյուսվածքային համատեղելիության (MHC) մոլեկուլներ, որոնց մանրամասն կանդրադառնանք հետագայում: Դենդրիտային բջիջները տեղակայվում են մանրէների համար մուտքի դուռ մաշկում, լորձաթաղանթներում, ինչպես նաև արյան և ավշի ֆիլտրման վայրերում՝ համապատասխանաբար փայծաղում և ավշահանգույցներում: Անտիգեն որսալու և լիմֆոցիտներին ներկայացնելու հետ

մեկտեղ՝ դենդրիտային բջիջներն ակտիվորեն արտադրում են ցիտոկիններ, որոնց միջոցով կարգավորում են, նույնիսկ ղեկավարում են իմունային պատասխանի ընթացքը:

Բնական քիլերները (նկ. 9.2) սպանում են բոլորին, որոնք կորցրել են բջջային «անձնագիրը»՝ MHC I (major histocompatibility complex, հյուսվածքային համատեղելիության գլխավոր կոմպլեքս, հին անվանումը՝ HLA: human leukocyte antigens) մոլեկուլները: Բանն այն է, որ յուրաքանչյուր կորիզավոր բջիջ կարող է թիրախ դառնալ վիրուսների կամ մուտացիաների համար: Բջջի ներքին կյանքը «թափանցիկ» դարձնելու համար նա թաղանթի վրա ներկայացնում է իր արտադրած սպիտակուցների նմուշները՝ դրանք կցելով MHC I մոլեկուլներին:



Նկ. 9.2. Բնական քիլերները բնական իմունային համակարգի կարևոր էֆեկտորներից են, ոչնչացնում են ցանկացած բջիջ, որը չունի MHC I դասի մոլեկուլ (նկարն ըստ՝ N Engl J Med 2000; 343:37-49):

MHC I-անտիգեն համալիրը (կոմպլեքսը) ստուգվում է T-քիլերի կողմից, և օտար ճանաչվելու դեպքում բջիջը սպանվում է: Եթե MHC I մոլեկուլները առկա չեն բջջի մակերեսին (դա կարող է լինել վիրուսային կամ ուռուցքային տրասֆորմացիայի հետևանքով), ապա այդպիսի բջիջը սպանվում է բնական քիլերի կողմից՝ հնարավոր «անախորժություններից» խուսափելու համար: Բնական քիլերն իրագործում է թիրախ բջջի ապոպտոզ, Ձեզ ծանոթ պերֆորին-գրանզինային ուղիով կամ FAS լիգանդ-FAS միջնորդավորված: Բնական քիլերները կարող են նաև սպանել IgG-ով ծածկված բջիջները (հակամարմին-միջնորդված բջիջ-կախյալ ցիտոտոքսիկություն):

«Բորբոքում» գլխում ներկայացված են կոմպլեքսի համակարգին և C-ռեակտիվ սպիտակուցին վերաբերող օպտոնացնող, մանրէասպան և այլ հատկությունները:

Հյուսվածքներում «թշնամու» առկայությունը ճանաչելու համար բնական իմունիտետի բջիջներն օժտված են մանրէների ճանաչող ընկալիչներով: Այս ընկալիչները ճանաչում են մանրէների որոշակի խմբերին բնորոշ մոլեկուլները (PAMP): PAMP ճանաչող ամենահայտնի ընկալիչները TLR ընկալիչներն են: Հայտնի են դրանց 10 տեսակներ, որոնցից յուրաքանչյուրը ճանաչում է որոշակի մանրէների խմբին բնորոշ մոլեկուլները, օրինակ՝ TLR 4-ը՝ Գրամ-բացասական մանրէների լիպոպոլիսախարիդը, TLR 3-ը՝ վիրուսային երկթել ՌՆԹ-ն, TLR 5-ը՝ մանրէների մտրակների ֆլագելինը և այլն:

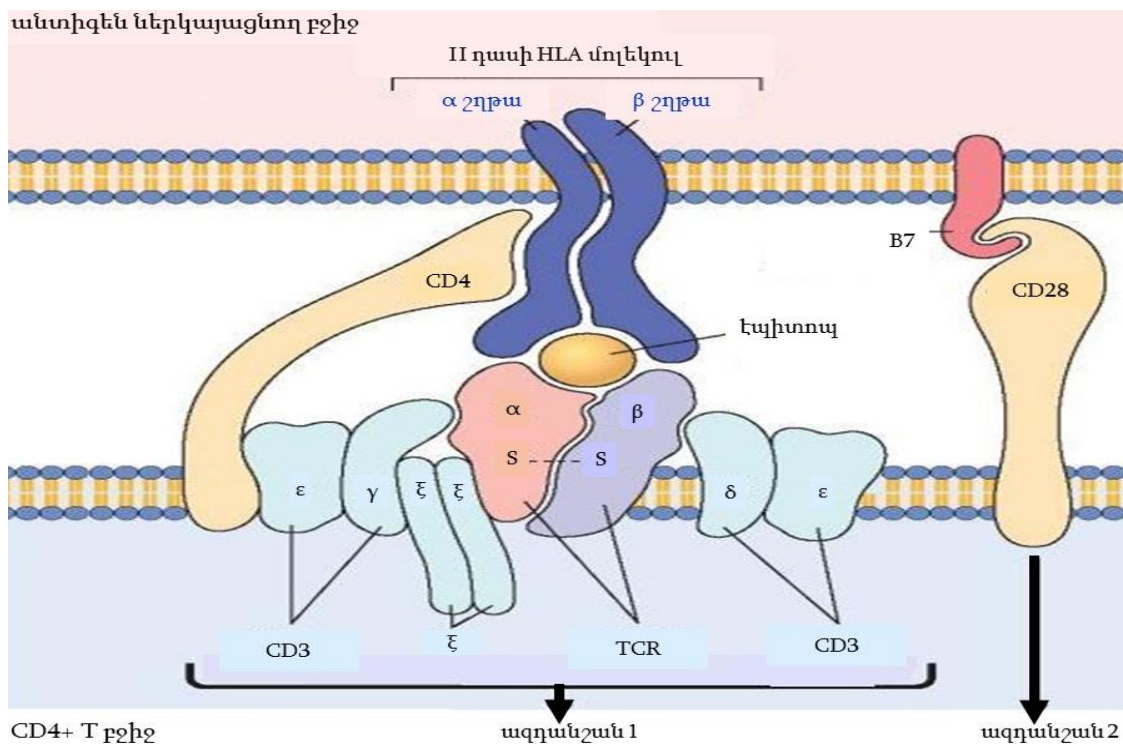
Այդ բոլոր նյութերը բացակայում են մարդու բջիջներում, ուստի հարմար են օտարը սեփականից տարբերելու համար:

Խմբի ներսում մանրէի «անհատական» ճանաչումը ոչ թե բնական, այլ ադապտիվ իմունիտետի գործառույթն է, որի համար լիմֆոցիտներն էքսպրեսում են միլիոնավոր ընկալիչներ և ապահովում իմունային պատասխանի սպեցիֆիկությունը:

Այսպիսով, բնական իմունիտետի գործառույթներն են մանրէների մուտքը հյուսվածքներ կանխելը, մանրէների մուտքի և հյուսվածքների վնասման դեպքում բորբոքում իրականացնելը, ադապտիվ իմունիտետն ակտիվացնելը (անտիգեն ներկայացնելու և ցիտոկիններ արտադրելու միջոցով):

9.2. ԱԴԱՊՏԻՎ ԻՄՈՒՆԻՏԵՏ

Ադապտիվ իմունիտետի բաղադրիչներն են T- և B-լիմֆոցիտներն ու վերջիններիս արտադրած հակամարմինները: Ինչպես արդեն նշվել է, լիմֆոցիտներին բնորոշ է անտիգենային սպեցիֆիկությունը, այսինքն՝ յուրաքանչյուր լիմֆոցիտ ունի մեկ անտիգեն ճանաչող ընկալիչ: Նույն անտիգենը ճանաչող լիմֆոցիտները կոչվում են կլոն: Իրենց յուրահատուկ անտիգենի հետ հանդիպելուց հետո նրանք ակտիվանում են, պրոլիֆերացվում և իրագործում իրենց գործառույթը (կլոնալ սելեկցիա):



Նկ. 9.3. Անտիգեն ներկայացնող բջջի կողմից անտիգենի ներկայացումը T-հեղպերին. նկարում ցույց են տրված TCR-ը և այլ մոլեկուլներ, որոնք ներգրավված են T-հեղպերի ակտիվացման մեջ (նկարն ըստ Robbins and Cotran, PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE, Ninth Edition):

Օրգանիզմում առկա են շուրջ 10^{12} քանակով լիմֆոցիտներ, որոնք ճանաչում են 10^7 - 10^9 տարբեր անտիգեններ: Ընկալիչների այսպիսի բազմազանության գաղտնիքը երկար ժամանակ չէր բացահայտվում. չէ՞ որ մարդն ունի ընդամենը 20 հազար կառուցվածքային գեն: Պարզվում է, որ միայն լիմֆոցիտներում է գործում սոմատիկ ռեկոմբինացիայի՝ ընկալիչների բաղադրիչները կոդավորող գենների սեգմենտների վերախմբավորման զարմանահրաշ պրոցեսը, որը հնարավորություն է տալիս

սահմանափակ քանակով գենային սեգմենտներից ստեղծելու միլիոնավոր համակցումներ (ինչպես գեղադիտակում՝ կալեյդասկոպում):

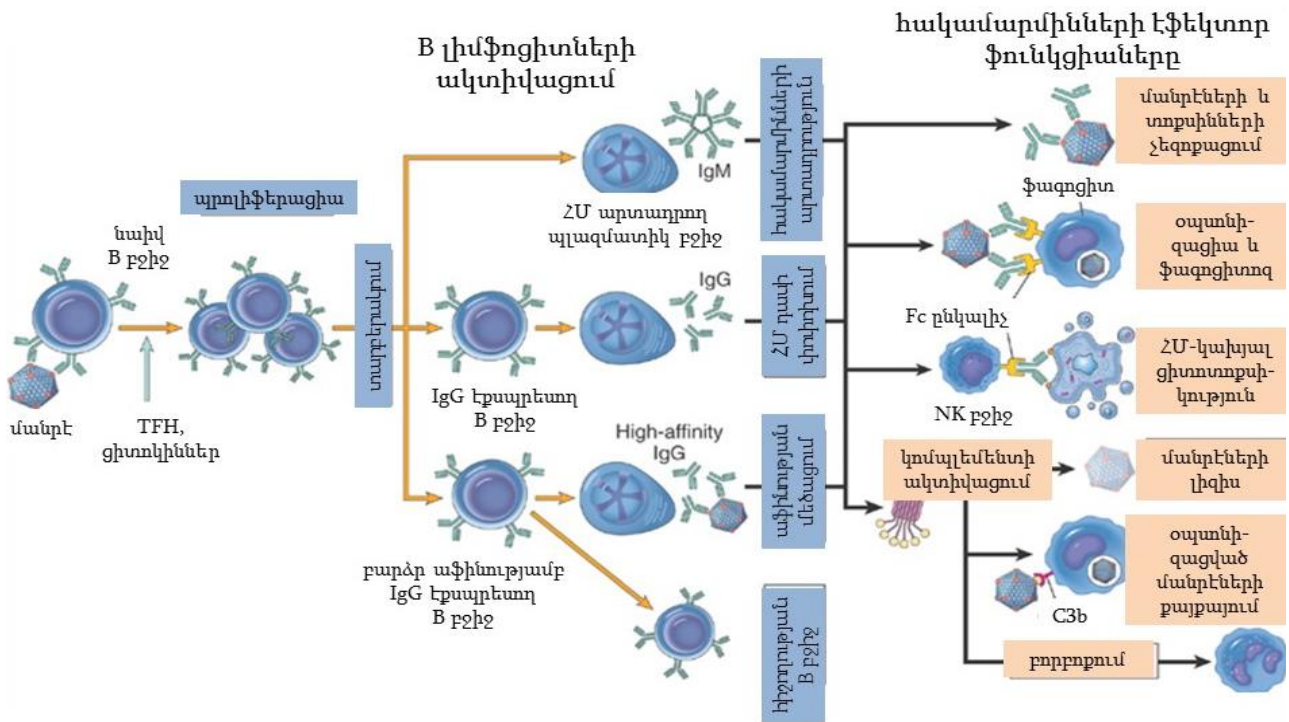
T-լիմֆոցիտները զարգանում են թիմուսում ցողունային բջիջներից առաջացող նախորդող բջիջներից: Հասուն T-լիմֆոցիտները շրջանառում են արյան մեջ, ինչպես նաև բնակեցնում են ծայրամասային լիմֆոիդ օրգանների T-գոտիները: Կան T-լիմֆոցիտների երեք հիմնական տեսակներ՝ T-հելպերներ (Th), T-քիլերներ և T-ռեգուլյատորներ (Treg): T-հելպերներն ակտիվացնում են հակամարմինների արտադրությունը B-լիմֆոցիտներով (հումորալ իմունային պատասխան), ինչպես նաև ակտիվացնում են ադապտիվ իմունային պատասխանի բջիջ-միջնորդված ռեակցիաները (բջջային իմունային պատասխան): T-քիլերները սպանում են վարակված կամ մուտացված բջիջները, ուստի կոչվում են նաև ցիտոտոքսիկ T-լիմֆոցիտներ: T-ռեգուլյատորները սահմանափակում են իմունային պատասխանը և կանխում սեփական անտիգենների դեմ իմունային պատասխանի զարգացումը:

T-լիմֆոցիտները ճանաչում են անտիգենները TCR (T-cell receptor) ընկալիչներով, երբ անտիգենները ներկայացված են MHC մոլեկուլների վրա: TCR-ի կոռեցեպտորներ են T-հելպերի վրա առկա և MHC II մոլեկուլները ճանաչող CD4 մոլեկուլները (ուստի T-հելպերը կոչվում է նաև CD4+ լիմֆոցիտ) (նկ. 9.3) ու T-քիլերի վրա եղող և MHC I մոլեկուլները ճանաչող CD8 մոլեկուլները (ուստի T-քիլերը կոչվում է նաև CD8+ լիմֆոցիտ):

B-լիմֆոցիտները զարգանում են ոսկրածուծում: Հասուն B-լիմֆոցիտները շրջանառում են արյան մեջ, ինչպես նաև բնակեցնում են ծայրամասային լիմֆոիդ օրգանների B-գոտիները: B-լիմֆոցիտները ճանաչում են անտիգենները սպեցիֆիկ ընկալիչների միջոցով, որոնք թաղանթ-կապակցված IgM և IgD են: Ակտիվացած B-լիմֆոցիտները հակամարմիններ են արտադրում տվյալ անտիգենի հանդեպ և կոչվում են պլազմոցիտներ:

Իմունային համակարգի օրգանները բաժանվում են կենտրոնականի և ծայրամասայինի: Կենտրոնական օրգաններում՝ ոսկրածուծում և ուրցագեղձում, կատարվում է լիմֆոցիտների անտիգեն-անկախ զարգացում, որին հաջորդում է լիմֆոցիտների անցում դեպի արյուն և ծայրամասային օրգաններում բնակեցում: Իմունային համակարգի ծայրամասային օրգաններն են ավշահանգույցները, փայծաղը, մաշկի և լորձաթաղանթների լիմֆոիդ հյուսվածքները, օրինակ՝ քմային նշիկները և բարակ աղիքների պեերյան բծերը: Ծայրամասային օրգաններում լիմֆոցիտները հանդիպում են իրենց սպեցիֆիկ անտիգեններին, որին հաջորդում է լիմֆոցիտների՝ անտիգեն-կախյալ ակտիվացումը, բազմացումը և գործառույթների իրականացումը: Ծայրամասային լիմֆոիդ օրգանները լավագույնս հարմարեցված են անտիգեն հավաքելու և իմունային պատասխանում ներգրավված բջիջների համագործակցությունն ապահովելու համար:

Գոյություն ունի ադապտիվ իմունային պատասխանի երկու տեսակ՝ հումորալ և բջջային: Հումորալ իմունային պատասխանն ուղղված է արտաբջջային տեղակայման, իսկ բջջային իմունային պատասխանը՝ հիմնականում ներբջջային տեղակայման անտիգենների դեմ: Տարբեր են նաև էֆեկտոր բջիջները. հումորալ իմունային պատասխանի դեպքում դրանք B-լիմֆոցիտներն են, որոնք դառնում են պլազմային բջիջներ և արտադրում հակամարմիններ, իսկ բջջային իմունային պատասխանի դեպքում T-լիմֆոցիտներն են:



Նկ. 9.4. Հակամարմինների էֆեկտոր գործառույթները (նկարն ըստ՝ Robbins and Cotran, PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE, Ninth Edition):

Հումորալ իմունային պատասխան: Արտաբջջային տեղակայման անտիգենները ճանաչվում են անտիգեն ներկայացնող բջիջներով, մասնավորապես դենդրիտային բջիջների PAMP ճանաչող ընկալիչներով (օրինակ՝ TLR): Այնուհետև այդ անտիգենները ենթարկվում են էնդոցիտոզի և պրոցեսինգի՝ մասնակի պրոտեոլիզի: Գոյացած անտիգենային պեպտիդը կցվում է հյուսվածքային համատեղելիության երկրորդ դասի մոլեկուլներին՝ MHC II-ին, և հանվում բջջի մակերես: Անտիգեններով բեռնված դենդրիտային բջիջներն ավանտրոններով ուղևորվում են դեպի ավշահանգույցներ, որտեղ MHC II-անտիգեն համալիրը ներկայացվում է տվյալ անտիգենի հանդեպ սպեցիֆիկ T-հելպերներին: T-հելպերը ճանաչում է անտիգենը TCR ընկալիչներով, իսկ MHC II մոլեկուլները՝ CD4 ընկալիչներով: Անտիգեն ներկայացնող բջիջը մատակարարում է նաև լրացուցիչ խթանող (կոստիմուլյատոր) ազդակներ (որոնցից է անտիգեն ներկայացնող բջջի B7 սպիտակուցը, որն ակտիվացնում է T-լիմֆոցիտի CD28 ընկալիչը, նկ. 9.3), ինչպես նաև արտադրում են ցիտոկիններ, որոնք ոչ միայն ակտիվացնում են անտիգեն-սպեցիֆիկ T-հելպերին, այլև առաջնորդում են հելպերի հետագա տարբերակումը: Չէ՞ որ դենդրիտային բջիջն արդեն կոնտակտ ունեցել է հարուցիչի հետ և «մոտավորապես» ճանաչել նրան: Ուստի այժմ նա կարող է «հուշել» T-հելպերին իմունային պատասխանի ուղղությունը: Եթե հարուցիչը մանրէ է (արտաբջջային տեղակայման բակտերիաներ, բջիջներից դուրս գտնվող վիրուսներ, օրինակ՝ վիրեմիայի փուլում), ապա դենդրիտային բջիջն ուղղորդում է T-հելպերի տարբերակումը դեպի ֆոլիկուլային T-հելպեր (Tfh): Վերջինս ակտիվացնում է անտիգեն-սպեցիֆիկ B-լիմֆոցիտները և խթանում սկզբում IgM-ի, ապա IgG-ի և IgA-ի արտադրությունը: Այս հակամարմինները կապում են մանրէները՝ կանխելով բջիջների վարակումը, չեզոքացնում են դրանց արտադրած տոքսինները: IgG-ն, ամրանալով մանրէի վրա, օպսոնացնում է նրան ֆագոցիտոզի համար, քանի որ մակրոֆագերը և նեյտրոֆիլները կրում են ընկալիչներ IgG-ի Fc ֆրագմենտի հանդեպ: IgM-ն և IgG-ն ակտիվացնում են կոմպլեմենտը դասական ուղիով, որի հետևանքով գոյանում է ևս մեկ օպսոնին՝ կոմպլեմենտի C3b ֆրագմենտը, ինչպես

նան գոյանում են քեմոտակտիկ ֆրագմենտներ (C3a, C5a) և մանրէների թաղանթը գրոհող C5b-C9 համալիրը (նկ. 9.4): IgA-ն (ավելի կոնկրետ՝ սեկրետոր IgA-ն) պաշտպանում է մանրէների համար դուռ եղող շնչառական, աղիքային և այլ լորձաթաղանթները:

Հելմինթների դեմ պայքար ծավալելու դեպքում դենդրիտային բջիջն արտադրում է ԻԼ-4 և ուղղորդում T-հելպերի տարբերակումը դեպի T-հելպեր 2-ի (Th₂): Վերջինս խթանում է B-լիմֆոցիտներին արտադրելու IgE: IgE-ն ամրանում է հելմինթի վրա և ակտիվացնում էոզինոֆիլները և պարարտ բջիջները: Հելմինթների մեծ չափերը հնարավորություն չեն տալիս իրագործելու ֆագոցիտոզ, ուստի պայքարը կատարվում է «դրսից»՝ հելմինթը ցողելով տոքսիկ նյութերի ցնցուղով: Դրա «վարպետներն» են էոզինոֆիլները: Նրանք ճանաչում են հելմինթի մակերեսին ամրացած IgE-ի Fc ֆրագմենտը, ակտիվանում են և ենթարկվում դեգրանուլացիայի՝ արտանետելով գրանուլների տոքսիկ պարունակությունը (օրինակ՝ մեծ հիմնային սպիտակուցը և էոզինոֆիլների կատիոնային սպիտակուցը): Հելմինթի մակերեսին ամրացած IgE-ն կարող է առաջացնել նաև պարարտ բջիջների դեգրանուլացիա, քանի որ պարարտ բջիջները բարձր խնամակցության ընկալիչ ունեն IgE-ի Fc ֆրագմենտի հանդեպ՝ FcεR: Ձերբագատված միջնորդներն առաջացնում են գերլորձարտադրություն, բրոնխակծկանք, խթանում են աղիքների պերիստալտիկան՝ նպաստելով շնչուղիներից և աղիքների լուսանցքից հելմինթի հեռացմանը:

Իմունագլոբուլինների համեմատական բնութագիրը ներկայացված է աղյուսակ 9.1-ում: Հումորալ իմունային պատասխանի անբավարարությունը մեծացնում է ընկալունակությունն այն ինֆեկցիաների հանդեպ, որոնք հարուցվում են արտաբջջային բակտերիաներով (հատկապես թարախածին մանրէներով) և հելմինթներով:

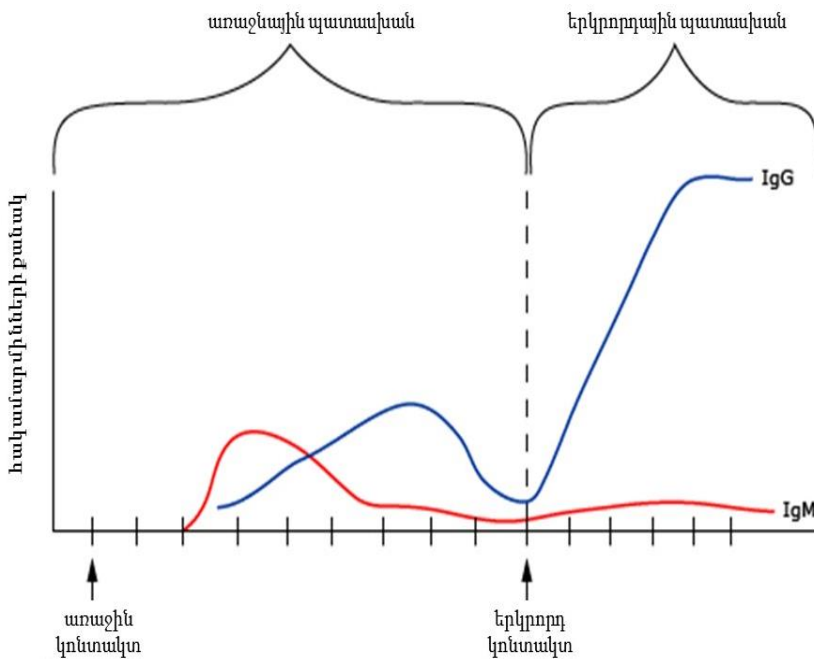
Աղյուսակ 9.1.

Իմունագլոբուլինների համեմատական բնութագիրը.

Հակամարմնի տեսակը	Հատկությունները
IgG	- Մոնոմեր է: - Արյան շիճուկի հիմնական հակամարմինն է: - Արտադրվում է երկրորդային իմունային պատասխանի ընթացքում: - Օպոնին է: - Դասական ուղիով ակտիվացնում է կոմպլեմենտի համակարգը: - Բնական քիլերները կարող են սպանել IgG-ով ծածկված բջիջները (հակամարմին-միջնորդված բջիջ-կախյալ ցիտոտոքսիկություն): - Անցնում է ընկերքով:
IgM	- Պենտամեր է: - Արտադրվում է առաջնային իմունային պատասխանի ընթացքում: - Դասական ուղիով ակտիվացնում է կոմպլեմենտի համակարգը: - B-լիմֆոցիտի թաղանթ-կապակցված ընկալիչ է:
IgA	- Հիմնականում դիմեր է, կարող է լինել մոնոմեր: - Արտազատվում է բնական սեկրետների մեջ (սեկրետոր IgA): - Ապահովում է լորձաթաղանթների տեղային իմունիտետը:
IgE	- Իրականացնում է հակահելմինթային պաշտպանություն: - Ապահովում է ալերգիայի զարգացումը:
IgD	- B-լիմֆոցիտի թաղանթ-կապակցված ընկալիչ է:

Հարուցիչի հեռացումից հետո իմունային պատասխանին մասնակցած լիմֆոցիտների մեծ մասը ենթարկվում է ապոպտոզի, իսկ փոքր մասը պահպանվում է՝

ձևավորելով իմունային հիշողություն: Մանրէին երկրորդ անգամ հանդիպելու դեպքում հիշողության բջիջներն իրականացնում են արագ և շատ արդյունավետ իմունային պատասխան՝ արտադրելով մեծ քանակությամբ բարձր խնամակցության IgG (նկ. 9.5):



Նկ. 9.5. Առաջնային և երկրորդային իմունային պատասխան:

հելպեր 17-ը (Th_{17}): Th_{17} -ն ակտիվացնում է T-քիլերներին, ինչպես նաև արտադրելով γ -ինտերֆերոն՝ խթանում է մակրոֆագերի՝ ֆագոցիտոզի ենթարկված մանրէներին ոչնչացնելու ակտիվությունը: Th_{17} -ը, որն այդպես է կոչվում իր արտադրած IL-17-ի պատճառով, գրավում է ֆագոցիտային բջիջներին՝ նեյտրոֆիլներին և մակրոֆագերին՝ որոշ արտաբջջային բակտերիաներ և սնկեր ոչնչացնելու համար: T-քիլերներն ապոպտոզի միջոցով սպանում են վարակված կամ մուտացված բջիջները: Ինչպես արդեն նշվեց, բջջում սինթեզվող ցանկացած սպիտակուցի նմուշ MHC I մոլեկուլների միջոցով հանվում է բջջի մակերես՝ իմունային համակարգի միջոցով ստուգվելու նպատակով: MHC I-անտիգեն համալիրը ճանաչվում է T-քիլերով, ընդ որում՝ անտիգենը ճանաչվում է TCR-ով, իսկ MHC I մոլեկուլները՝ CD8 ընկալիչներով: Բջջի մակերեսին օտար անտիգեն հայտնաբերելու դեպքում T-քիլերն ակտիվանում է և էկզոցիտոզի ենթարկում իր գրանուլները, որոնցում պերֆորին և գրանզիմ սպիտակուցներն են: Պերֆորինը ծակում է թիրախ բջջի պատը և օժանդակում գրանզիմի ներթափանցմանը բջիջ, որտեղ գրանզիմը ակտիվացնում է դահիճ-կասպազներին և բջիջը տանում դեպի ապոպտոզ: Հավելյալ դեր կարող է կատարել T-քիլերի կողմից FAS լիգանդի էքսպրեսիան: Այն, կապվելով թիրախ բջջի մակերեսին առկա FAS ընկալիչի հետ, ակտիվացնում է ապոպտոզի արտաքին ուղին (ինչպես տեսնում եք, T-քիլերները և բնական քիլերներն օգտվում են նույն միջոցներից):

Բջջային իմունային պատասխանի անբավարարությունը մեծացնում է ընկալունակությունն այն վարակների հանդեպ, որոնք հարուցվում են վիրուսներով և ներբջջային բակտերիաներով, ինչպես նաև ֆագոցիտոզով հեռացվող որոշ արտաբջջային բակտերիաներով և սնկերով:

Ավարտելով նորմալ իմունային պատասխանին վերաբերող հարցերի հակիրճ քննարկումը՝ այժմ անդրադառնանք իմունային ախտաբանության տեսակներին:

Բջջային իմունային պատասխան: Բջջային կամ բջիջ-միջնորդված իմունային պատասխանը միջնորդավորվում է T-լիմֆոցիտներով և ուղղված է հիմնականում ներբջջային տեղակայմամբ, այդ թվում ֆագոցիտոզի ենթարկված մանրէների դեմ: Ակնհայտ է, որ ներբջջային տեղակայման դեպքում մանրէները հասանելի չեն՝ հակամարմինների, այսինքն՝ հումորալ իմունիտետի համար: Բջջային իմունային պատասխանին մասնակցում են T-հելպեր 1-ը (Th_1) և T-

9.3. ԻՄՈՒՆԱՅԻՆ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍԱԿՆԵՐԸ

Իմունային ախտաբանության տեսակները կարելի է բաժանել երկու խմբի՝ չափից դուրս թույլ և չափից դուրս ուժգին իմունային պատասխանով բնորոշվող: Թուլացած իմունային պատասխանը բնորոշ է իմունապակասություն (իմունադեֆիցիտային) վիճակներին, իսկ գերուժեղ իմունային պատասխանով են բնութագրվում՝

- 1) ատոտոբոբոքային հիվանդությունները,
- 2) ատոտոիմունային հիվանդությունները,
- 3) հետփոխպատվաստումային (հետտրանսպլանտացիոն) ռեակցիաները,
- 4) գերզգայունության ռեակցիաները:

9.3.1. Իմունապակասություն վիճակներ

Իմունապակասություն վիճակները լինում են առաջնային (ի ծնե, ժառանգական) և երկրորդային (ձեռքբերովի): Իմունապակասությունների գլխավոր հետևանքը վարակների հանդեպ ընկալունակության մեծացումն է: Ինֆեկցիաների բնույթը և ծանրությունը մեծապես պայմանավորված է իմունային համակարգի ախտահարված օղակով: Մեծանում է նաև քաղցկեղների զարգացման վտանգը (հատկապես օնկոգեն վիրուսներով պայմանավորված տեսակներին):

Առաջնային իմունապակասությունները կարող են վերաբերել ինչպես բնական (կոմպլեմենտի համակարգի, նեյտրոֆիլների, մակրոֆագերի արատներ), այնպես էլ ադապտիվ իմունիտետին (լիմֆոցիտների զարգացման արատներ, նրանց գործառույթային անլիարժեքություն): Այսպես՝ Բրուտոնի ազամագլոբուլինեմիայի դեպքում խախտված է B-լիմֆոցիտների հասունացումը, որի հետևանքով տուժում է հակամարմինների սինթեզը (իմունագլոբուլինների, այսինքն՝ գամմա-գլոբուլինների պակասությամբ՝ ազամագլոբուլինեմիա): Հիվանդությունը դրսևորվում է կրկնվող բակտերիային վարակներով, որոնք սկսվում են 6 ամսականից հետո, երբ երեխաների շրջանում հյուծվում է ընկերքով թափանցած մայրական IgG-ի պաշարը:

Երկրորդային իմունապակասությունները ձեռքբերովի են, կարող են զարգանալ մեկ այլ հիվանդության դեպքում կամ դրա բուժման հետևանքով կամ լինել իմունային համակարգի բջիջներն ախտահարող վարակի հետևանք: Երկրորդային իմունապակասությունների հաճախադեպ պատճառները և դրանց առնչվող մեխանիզմներն են.

- ՄԻԱՎ վարակը. T-հելպեր լիմֆոցիտներն ախտահարվում են մարդու իմունային անբավարարության վիրուսով, որի հետևանքով զարգանում է ձեռքբերովի իմունային անբավարարության համախտանիշ (ՁԻԱՀ):
- Թերսնուցումը (հատկապես սպիտակուցների անբավարարություն). իմունապակասությունը պայմանավորված է հակամարմինների սինթեզի համար անհրաժեշտ ամինաթթուների պակասությամբ:
- Իոնիզացնող ճառագայթման, քիմիաթերապևտիկ և իմունասուպրեսիվ դեղորայքի ազդեցությունը. նրանք ճնշում են լիմֆոցիտների բազմացումը և նրանցով ցիտոկինների արտադրությունը, խթանում նրանց ապոպտոզը:
- Ծանր և տևական սթրեսները. գլյուկոկորտիկոիդների տևական բարձր մակարդակը հանգեցնում է լիմֆոցիտների պրոլիֆերացիայի և գործառույթի ընկճման:
- Քաղցկեղը. իմունապակասությունը պայմանավորված է քաղցկեղային բջիջներով իմունասուպրեսիվ նյութերի արտադրությամբ, ոսկրածուծն ախտահարող

քաղցկեղների դեպքում խանգարվում է լիմֆոցիտների և այլ լեյկոցիտների աճն ու բազմացումը:

- Սպլենեկտոմիան. մանրէների ֆագոցիտոզ և իմունազրբույլինների արտադրություն իրականացնող լիմֆոիդ օրգանի կորուստ:
- Էնդոկրինոպաթիաները (հատկապես շաքարային դիաբետ, Քուշինգի համախտանիշ). ՇԴ-ի դեպքում իմունապակասուրդը պայմանավորված է նյութափոխանակության խանգարումներով, իսկ Քուշինգի համախտանիշի դեպքում՝ գլյուկոկորտիկոիդների իմունասուպրեսիվ ազդեցությամբ:

9.3.2. Աուտոբրբոքային հիվանդություններ

Աուտոբրբոքային են կոչվում այն հիվանդությունները, որոնց զարգացման հիմքը բնական իմունային համակարգի գերակտիվացումն է: Սրանցից է ընտանեկան միջերկրածովային տենդր: Մեր երկրում տարածված այս ժառանգական հիվանդությունը բնակչությանն առավել հայտնի է որպես պարբերական հիվանդություն, քանի որ ունի նոպայաձև ընթացք: Նոպան բնութագրվում է որովայնամզի և թոքամզի (պլևրայի) ասեպտիկ բորբոքումով, որն ուղեկցվում է տենդով և տևում մի քանի օր: Ընտանեկան միջերկրածովային տենդի բուժման համար օգտագործվող կոլիսիցինի հակաբորբոքային ազդեցության մեխանիզմները վերջնականապես ճշտված չեն:

9.3.3. Աուտոիմունային հիվանդություններ

Աուտոիմունային են կոչվում այն հիվանդությունները, որոնց զարգացումը պայմանավորված է սեփական անտիգենների հանդեպ աուտոհակամարմինների կամ ցիտոտոքսիկ T-լիմֆոցիտների առաջացումով: Աուտոիմունային հիվանդությունները սեփական անտիգենների հանդեպ իմունային տոլերանտության (հանդուրժողականության, առեակտիվության) խանգարման հետևանք են: Ուստի սկզբում անդրադառնանք **իմունային տոլերանտության** մեխանիզմներին:

Կենտրոնական տոլերանտություն: Արդեն նշել ենք, որ լիմֆոցիտները ճանաչում են անտիգենները հատուկ ընկալիչների միջոցով, որոնք սինթեզվում են գեների վերախմբավորման ճանապարհով: Քանի որ վերջինս պատահական գործընթաց է, ուստի հնարավոր է, որ ընկալիչների որոշ մասը խնամակից լինի սեփական անտիգեններին: Սեփական հյուսվածքները չվնասելու նպատակով այդպիսի աուտոռեակտիվ լիմֆոցիտները կենտրոնական լիմֆոիդ օրգաններում ենթարկվում են նեգատիվ ընտրության (սելեկցիայի). կենտրոնական լիմֆոիդ օրգանների (հատկապես թիմուսի) անտիգեն ներկայացնող բջիջներն էքսպրեսում են սեփական անտիգենների մեծ մասը, և այն լիմֆոցիտը, որը կապում է սեփական անտիգեն, ենթարկվում է ապոպտոզի: Որոշ աուտոռեակտիվ CD4+ T-լիմֆոցիտներ ոչ թե մահանում են, այլ տարբերակվում՝ դառնալով T-ռեգուլյատորներ, որոնք ծայրամասում ընկճում են սեփական անտիգենների հանդեպ իմունային պատասխանը:

Կենտրոնական տոլերանտության մեխանիզմները, այնուամենայնիվ, կատարյալ չեն: Ուստի գոյություն ունեն նաև **ծայրամասային տոլերանտության** մեխանիզմներ, որոնցից են.

- 1) T-ռեգուլյատորներով իրականացվող իմունային պատասխանի ընկճումը (սուպրեսիան),
- 2) սեփական անտիգենը կապող լիմֆոցիտների ապոպտոզը,

3) սեփական անտիգենը կապող լիմֆոցիտների աներգիան՝ գործելու անկարողությունը (սեփական անտիգենը կապող լիմֆոցիտները, չստանալով լրացուցիչ խթանում անտիգեն ներկայացնող բջջի կողմից, ի գորու չեն լինում իրագործելու իմունային պատասխան):

Որոշ անտիգենների համար գոյություն ունի **իզոլյացիոն տոլերանտություն**. հյուսվածք-արյունային պատնեշները կանխում են լիմֆոցիտների շփումը որոշ հյուսվածքների և օրգանների (աչք, նյարդային հյուսվածք, վահանագեղձ, ամորձիներ) անտիգենների հետ: Այս օրգանները և հյուսվածքներն ընդունված է անվանել իմունային-արտոնյալ: Եթե նրանց անտիգենները հասանելի են դառնում իմունային համակարգի համար, օրինակ՝ վարակի կամ տրավմայի հետևանքով, զարգանում է իմունային պատասխան, որը կարող է հանգեցնել այդ օրգանների վնասման:

Իմունային տոլերանտության արհեստական մակաձումն իմունասուպրեսիվ (իմունադեպրեսանտ) դեղերի միջոցով կարևոր դեր ունի աուտոիմունային հիվանդությունների, գերզգայունության ռեակցիաների բուժման, ինչպես նաև հետփոխպատվաստումային ռեակցիաների կանխման և բուժման համար:

Աուտոիմունային հիվանդությունները բազմագործոն են, դրանց զարգացման մեջ դեր են կատարում ինչպես ժառանգական նախատրամադրվածությունը, այնպես էլ միջավայրի գործոնները: Ժառանգական նախատրամադրվածությունը վերաբերում է այն գեներին, որոնց կոդավորած սպիտակուցները կարգավորում են իմունային համակարգի գործունեությունը և իմունային տոլերանտության մեխանիզմները: Դրանցից են՝ անտիգենների ներկայացմանը մասնակցող MHC մոլեկուլների գեները, T-ռեգուլյատորների զարգացման և պահպանման համար անհրաժեշտ ԻԼ-2-ի և նրա ընկալիչը կոդավորող գեներն ու շատ այլ գեներ: Միջավայրի անբարենպաստ գործոններից են վարակները, տրավմաները և հյուսվածքների վնասում առաջացնող այլ գործոններ, որոնք կարող են հանգեցնել սեփական անտիգենների ձերբագատմանը, ներկայացմանը լիմֆոցիտներին և իմունային պատասխանի մակաձմանը: Հյուսվածքների վնասման դեպքում սեփական անտիգենները կարող են բնափոխվել, որը կարող է հանգեցնել դրանց հանդեպ տոլերանտության խանգարման: Վարակների դեպքում կարող է «աշխատել» ևս մեկ մեխանիզմ. մանրէի անտիգենների հանդեպ սինթեզված հակամարմինները որոշ դեպքերում կարող են փոխազդել սեփական հյուսվածքների անտիգենների հետ՝ առաջացնելով իմուն-միջնորդված վնասում: Այդ երևույթը կոչվում է **խաչաձև իմունիտետ** և կարող է զարգանալ այն դեպքում, երբ մանրէի անտիգենը նման է սեփական անտիգենին (անտիգենային միմիկրիա): Այս մեխանիզմով է զարգանում ռևմատիկ միոկարդիտը, որի դեպքում հակաստրեպտակոկային հակամարմինները խաչաձև փոխազդում են սրտամկանի անտիգենների հետ:

Աուտոիմունային հիվանդությունների մի մասին բնորոշ է աուտոհակամարմինների առաջացումը, մյուս մասը T-լիմֆոցիտ միջնորդավորված են: Որոշ դեպքերում ներգրավված են ադապտիվ իմունային պատասխանի երկու թևերն էլ: Աուտոիմունային հիվանդությունները կարող են լինել օրգան-սպեցիֆիկ ախտահարելով մեկ օրգան, օրինակ՝ ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակների β -բջջիների ախտահարման հետևանքով զարգանում է տիպ I շաքարային դիաբետ, կամ ԿՆՀ-ի միելինի ախտահարման հետևանքով զարգանում է ցրված սկլերոզ: Կարող են ախտահարվել մի քանի օրգան-համակարգեր, օրինակ՝ համակարգային կարմիր գայլախտ (ԴՆԹ-ի և այլ սեփական անտիգենների դեմ հակամարմինների առաջացում): Աուտոիմունային հիվանդություններին բնորոշ է քրոնիկական, պրոգրեսիվող ընթացքը: Օրգանների և հյուսվածքների վնասման հիմքում առկա է իմուն-միջնորդված բորբոքումը

և կամ հակամարմին-միջնորդված գործառույթի խանգարումը (դրանց մեխանիզմներին կանդրադառնանք «Գերզգայունության ռեակցիաներ» ենթագլխում):

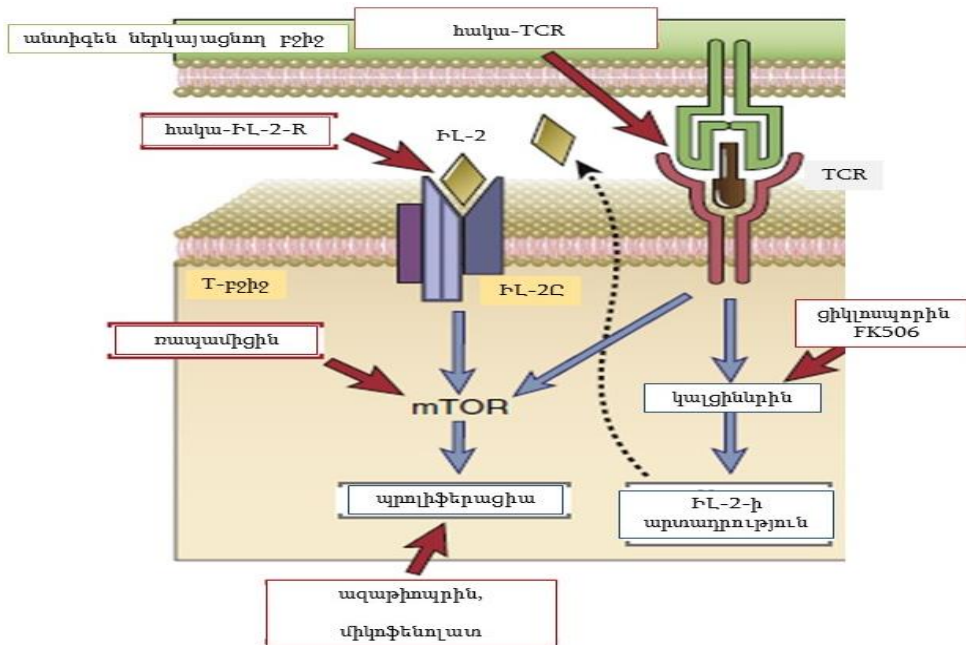
9.3.4. Հետփոխպատվաստումային (հետտրանսպլանտացիոն) ռեակցիաներ

Վերջին տասնամյակների ընթացքում, պայմանավորված փոխպատվաստաբանության (տրանսպլանտալոգիայի) բուռն զարգացմամբ, բժշկության կարևորագույն խնդիրներից է դարձել փոխպատվաստումային ռեակցիաների կանխումը և բուժումը²⁰: Փաստորեն, փոխպատվաստման գլխավոր խոչընդոտը փոխպատվաստի (տրանսպլանտատի) դեմ իմունային ռեակցիաների զարգացումն է (տրանսպլանտատի մերժման կամ «տերն ընդդեմ տրանսպլանտատի» ռեակցիա), որը պայմանավորված է դոնորի և ռեցիպիենտի անտիգենային տարբերությամբ՝ անհամատեղելիությամբ: Իմունային պատասխանի հիմնական թիրախը MHC մոլեկուլներն են, որոնք, ի դեպ, իրենց անունը (հյուսվածքային համատեղելիության գլխավոր համալիր) ստացել են հենց փոխպատվաստման կոնտեքստում: Պոպուլյացիայում այդ անտիգենները կոդավորող գեների արտահայտված պոլիմորֆիզմը (նույն գենի բազմաթիվ ալելների առկայությունը) դժվարություն է ստեղծում իմուն-համատեղելի դոնոր գտնելու համար: Այդպիսի խնդիր չունեն միայն մոնոգիգոտ երկվորյակները: Բոլոր մյուս դեպքերում կարող է զարգանալ այս կամ այն ուժգնության իմունային պատասխան դոնորի օտար անտիգենների դեմ, որը հանգեցնում է տրանսպլանտատի իմուն-միջնորդված վնասմանը: Իմունային պատասխանն ընթանում է հումորալ և բջիջ-միջնորդված ուղիներով ճիշտ այնպես, ինչպես հակամանրէային իմունային պատասխանը, այն տարբերությամբ, որ մանրէն ոչնչացնելու փոխարեն վնասվում են տրանսպլանտատի բջիջները: Տրանսպլանտատի մերժումը կանխելու համար կատարվում է MHC անտիգեններով ռեցիպիենտին հնարավորինս նման դոնորի ընտրություն:

Հաջող փոխպատվաստման երկրորդ գործոնը իմունասուպրեսիվ դեղերի կիրառումն է: Իմունասուպրեսիվ դեղերի ներմուծումը նոր էջ բացեց փոխպատվաստաբանության պատմության մեջ: Իմունասուպրեսիայի հիմնական նպատակն է ընկճել T-հեղաբերներին և ցիտոտոքսիկ T-լիմֆոցիտներին (նկ. 9.6): Կիրառվող դեղերի մի մասը ընկճում է T-լիմֆոցիտների պրոլիֆերացիայի և տարբերակման ներբջջային ազդանշանումը: Դրանցից են՝ ցիկլոսպորինը, FK506-ը և ռապամիցինը (սիրոլիմուս): Իմունասուպրեսիվ դեղերի մյուս խումբը ներկայացված է նյութափոխանակային տոքսիններով, որոնք ընկճում են նուկլեոտիդների սինթեզը՝ դրանով պաշարելով ԴՆԹ-ի ռեպլիկացիան և լիմֆոցիտների պրոլիֆերացիան: Այդպիսի ազդեցությամբ են օժտված մետոտրեքսատը, ազաթիոպրինը և միկոֆենոլաթթվի ածանցյալները: Գլյուկոկորտիկոիդներն ունեն ինչպես իմունասուպրեսիվ, այնպես էլ հակաբորբոքային ազդեցություն և ճնշում են պատվաստված հյուսվածքում զարգացող բորբոքումը:

Հետփոխպատվաստումային ռեակցիաների երկրորդ տեսակը «տրանսպլանտատն ընդդեմ տիրոջ» ռեակցիան է: Այն զարգանում է լիմֆոցիտներով

²⁰ Փոխպատվաստման գլխավոր խնդիրն ալոտրանսպլանտատների (նույն տեսակի ներկայացուցիչ) և քսենոտրանսպլանտատների (այլ տեսակի ներկայացուցիչ) իմունային անհամատեղելիությունն է տիրոջ օրգանիզմի հետ: Այդ խնդիրը հաղթահարելու միակ ճանապարհը իգոտրանսպլանտատների (մոնոգիգոտ երկվորյակներից և կլոններից) և աուտոտրանսպլանտատների (ինքն իրենից) կիրառումն է:



Նկ. 9.6. Որոշ իմունասուպրեսիվ դեղերի մոլեկուլային թիրախները: Ինչպե՞ս են բջիջները համաձայնեցնում իրենց աճը սննդանյութերի առկայության հետ: Բջջում mTOR սպիտակուցը միաժամանակ պատասխանատու է ն՝ սննդանյութերի, և՛ աճի գործոնների սենսինգի համար: mTOR-ն ակտիվացնում է բջջում ընթացող անաբոլիկ պրոցեսները, ինչպիսիք են սպիտակուցների, ճարպերի սինթեզը, բջիջների պրոլիֆերացիան և ընկճում է կատաբոլիկ պրոցեսները, օրինակ՝ աուտոֆագիան: mTOR-ն ընկճվում է անտիբիոտիկ ռապամիցինի կողմից, որի պատվին էլ ստացել է իր անվանումը (mammalian target of rapamycin կամ mechanistic target of rapamycin) (նկարն ըստ՝ Cellular and Molecular Immunology, Abul K. Abbas, Eighth Edition):

հարուստ հյուսվածքների փոխպատվաստման դեպքում (առաջին հերթին ոսկրածուծի ցողունային բջիջների, ինչպես նաև լեյկոցիտային զանգվածի տրանսֆուզիայի, լյարդի փոխպատվաստման դեպքեր), երբ դոնորի լիմֆոցիտները, օտար ճանաչելով ռեցիպիենտի անտիգենները, ձեռնարկում են իմունային պատասխան դրանց դեմ, հատկապես եթե ռեցիպիենտի իմունային համակարգն ընկճված է և ընդունակ չէ «հակաքայլեր» ձեռնարկելու: Այս տեսակի ռեակցիան կանխելու համար կատարվում է դոնորի խիստ ընտրություն (հատկապես ցողունային բջիջների փոխպատվաստման դեպքում)՝ առավելագույն անտիգենային համապատասխանություն ապահովելու համար, ինչպես նաև կիրառվում են իմունասուպրեսիվ դեղեր:

9.3.5. Գերզգայունության ռեակցիաներ

Գերզգայունության ռեակցիան (ԳՌ) օրգանիզմի ուժգին, վնասումով ուղեկցվող իմունային պատասխանն է անտիգենի հանդեպ: Երբեմն «գերզգայունություն» տերմինը նույնացնում են «ալերգիա» տերմինի հետ, սակայն դասական ալերգիաներ են միայն I տիպի ԳՌ-ները:

- Նորմալ իմունային պատասխանի և գերզգայունության ընդհանրություններն են՝
1. ուղղված են օրգանիզմի անտիգենային հումեոստազի պահպանելուն,
 2. զարգացման մեխանիզմները համանման են:
- Նորմալ իմունային պատասխանի և գերզգայունության տարբերություններն են.

1. ԳՌ-ներին բնորոշ է սահմանափակող մեխանիզմների անբավարարությունը և էֆեկտոր մեխանիզմների ավելցուկայնությունը, որը հանգեցնում է սեփական հյուսվածքների վնասման:

2. ԳՌ-ն կարող է ուղղված լինել «սխալ հասցեով»՝ օրգանիզմի համար ոչ վտանգավոր անտիգենների դեմ: Այսպես օրինակ՝ ծաղկափոշի, բուրդ, սննդի, կոսմետիկ միջոցների բաղադրիչներ, դեղեր, որոնք կարող են հանդես գալ որպես հապտեններ²¹, իսկ աուտոիմունային հիվանդությունների դեպքում իմունային պատասխանի թիրախը սեփական անտիգեններն են:

3. ԳՌ-ները բազմագործոն են, դրանց զարգացման մեջ կարևոր են ինչպես ժառանգական նախատրամադրվածությունը (MHC մոլեկուլների, որոշ ցիտոկինների, օրինակ՝ ԻԼ-4, ԻԼ-5-ի, մաշկի և լորձաթաղանթների թափանցելիությունը կարգավորող սպիտակուցների գենների պոլիմորֆիզմը), այնպես էլ միջավայրի որոշակի գործոնները (արտաքին միջավայրի աղտոտվածություն, շփում բազմաթիվ սինթետիկ նյութերի հետ, ինֆեկցիաներ և այլն)²²:

ԳՌ-ների դասակարգումը: ԳՌ-ները դասակարգվում են՝ ըստ իմունային պատասխանի տիպի և բջիջների ու հյուսվածքների վնասման մեխանիզմի (Gell-Coombs-ի դասակարգում):

- I տիպի ԳՌ-ներ (ռեագինային կամ անաֆիլաքտիկ կամ աստոպիկ). միջնորդված են IgE-ով, Th₂-կախյալ են, ընթանում են պարարտ բջիջների և էոզինոֆիլների մասնակցությամբ:
- II տիպի ԳՌ-ներ (ցիտոլիտիկ կամ ցիտոտոքսիկ). միջնորդված են IgG-ով և IgM-ով, որոնք առաջացնում են անտիգեն-կրող բջիջների վնասում և քայքայում:
- III տիպի ԳՌ-ներ (իմունակոմպլեքսային). միջնորդված են IgG-ով, IgM և IgA-ով, որոնք կապում են անտիգենն արյան շրջանառության մեջ, իսկ առաջացող իմունային համալիրները նստում են անոթի պատում՝ առաջացնելով բորբոքում և վնասում:
- IV տիպի ԳՌ-ներ (բջիջ-միջնորդված կամ դանդաղահաս). T-լիմֆոցիտ-կախյալ են, ընթանում են Th₁-ի, Th₁₇-ի, T-քիլերների մասնակցությամբ, որոնք առաջացնում են հյուսվածքների վնասում:

ԳՌ-ների պարոզենեզը: Այն պայմանավորված ԳՌ-ի տիպով, ներառում է բջջային և հումորալ իմունային պատասխանի Ձեզ ծանոթ մեխանիզմները: Գերզգայունության ռեակցիաների ընթացքը պայմանականորեն բաժանվում է երեք շրջանների.

1. Իմունաբանական շրջան: Սկսվում է անտիգենի (ալերգենի) հետ առաջին կոնտակտից: Բնորոշվում է անտիգեն-ներկայացնող բջիջների կողմից անտիգենի կապումով, մշակումով (պրոցեսինգով) և լիմֆոցիտներին ներկայացումով

²¹ Հապտենները ոչ լիարժեք անտիգեններ են, այսինքն՝ չունեն իմունագենություն, ինքնուրույն իմունային պատասխան հրահրել չեն կարող, սակայն ունեն սպեցիֆիկություն: Հապտեններն իմունային պատասխան հրահրում են մեր օրգանիզմի սպիտակուցների հետ կապվելուց հետո (արյան պլազմայի, բջջաթաղանթային և այլ), իմունային պատասխանը մակաձվում է ձևավորված հապտեն-սպիտակուց համալիրի հանդեպ, սակայն հակամարմինները սպեցիֆիկ են հապտենային մոլեկուլի նկատմամբ: Ըստ կառուցվածքի՝ հապտենները ոչ սպիտակուցային նյութեր են կամ ցածրմոլեկուլային սպիտակուցներ:

²² Ըստ տեսակետներից մեկի՝ հիգիենիկ նորմալ պայմանները, ինֆեկցիաներով ցածր հիվանդացությունը նպաստում են ալերգիայի և աուտոիմունային հիվանդությունների զարգացմանը, և հակառակը, հիգիենիկ վատ պայմանները և հարուցիչների հետ հաճախակի կոնտակտներն ունեն պրոտեկտիվ դեր («հիգիենայի վարկած»):

(պրեզենտացիա): Հետագա իրադարձություններն ավարտվում են պլազմատիկ բջիջներով անտիգենի հանդեպ հակամարմինների սինթեզով կամ սենսիբիլիզացված T-լիմֆոցիտների առաջացումով: Արդյունքում զարգանում է անտիգենի հանդեպ գերզգայունություն (սենսիբիլիզացիա): Վերջինս լինում է **ակտիվ և պասիվ**: Ակտիվ գերզգայունության դեպքում անտիգենի հանդեպ օրգանիզմում առաջանում են հակամարմիններ կամ գերզգայուն T-լիմֆոցիտներ՝ վերը նկարագրված մեխանիզմներով: Պասիվ գերզգայունությունը զարգանում է սենսիբիլիզացված դոնորից սպեցիֆիկ հակամարմիններ կամ սենսիբիլիզացված T-լիմֆոցիտներ ներմուծվելու հետևանքով (օրինակ՝ արյան փոխներարկման կամ մորից ընկերքով պտղին IgG անցնելու դեպքերում): Գերզգայուն վիճակը կլինիկական դրսևորում չունի: Դրա մասին վկայում են սպեցիֆիկ իմունազոբուլինների տիտրի և կամ գերզգայուն T-լիմֆոցիտների քանակի շատացումը, ինչպես նաև ալերգիկ փորձերի (*in vitro* կամ *in vivo*) դրական արդյունքը:

Քանի որ ակտիվ գերզգայունության զարգացումը տևում է առնվազն օրեր (հումորալ ռեակցիաների դեպքում՝ մոտ 7-10 օր, բջջայինի դեպքում՝ մոտ 3-6 օր), իսկ այդ ընթացքում անտիգենը սովորաբար օրգանիզմից հեռացած է լինում, ապա անտիգենի հետ առաջին կոնտակտի դեպքում իմունային համալիրներ սովորաբար չեն ձևավորվում:

Իմունաբանական շրջանն ավարտվում է անտիգենի կրկնակի մուտքի դեպքում կատարվող անտիգեն-հակամարմին համալիրի ձևավորմամբ (IV տիպի ԳՌ-ների դեպքում՝ սենսիբիլիզացված T-լիմֆոցիտով անտիգենի կապումով):

2. Ախտաքիմիական (կենսաքիմիական փոփոխությունների) շրջան: Իմունային համալիրների ազդեցությամբ առաջանում են կենսաբանորեն ակտիվ նյութեր՝ բորբոքման (ալերգիայի) միջնորդներ, որոնք էլ պայմանավորում են ԳՌ-ի հետագա ընթացքը:

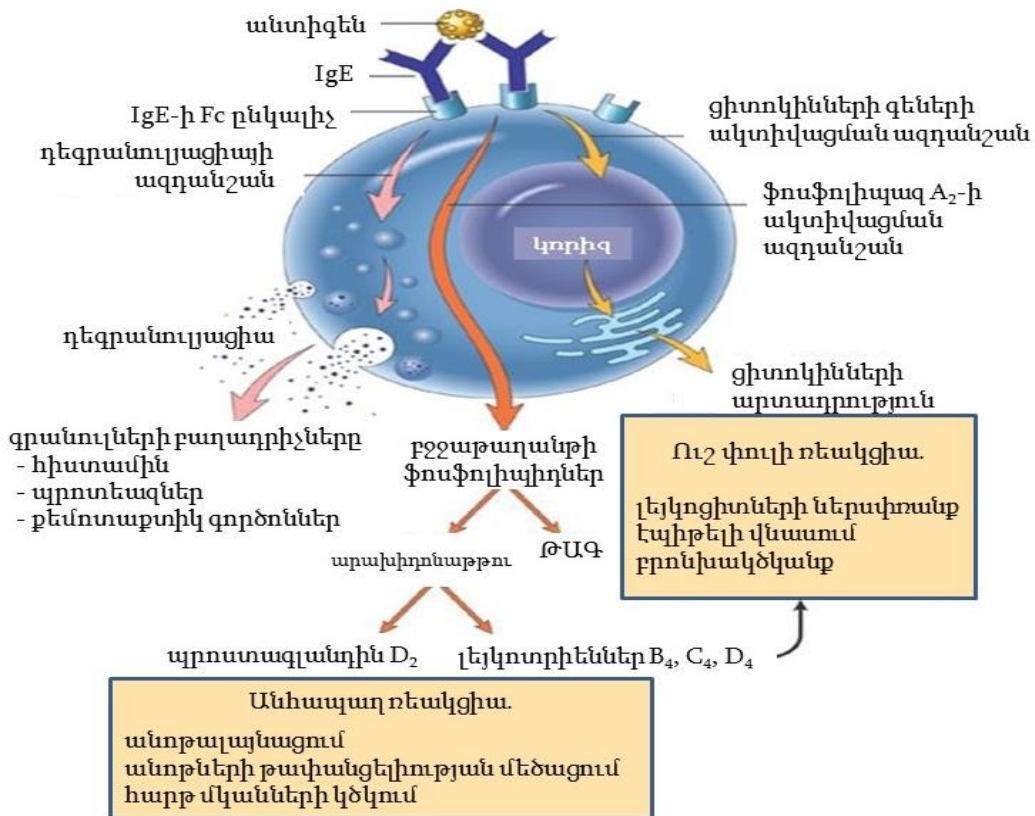
3. Կլինիկական դրսևորումների (ախտաֆիզիոլոգիական փոփոխությունների) շրջան: Ալերգիայի միջնորդների ազդեցությամբ օրգաններում և հյուսվածքներում զարգանում են ԳՌ-ին բնորոշ կառուցվածքային և գործառության փոփոխություններ, որոնք դրսևորվում են համապատասխան կլինիկական նշաններով՝ «հասարակ» քորից մինչև կյանքին վտանգ սպառնացող բրոնխային ասթմայի նույն և անաֆիլաքտիկ շոկ: Ըստ անտիգենի հետ կրկնակի կոնտակտից հետո կլինիկական դրսևորումների զարգացման արագության՝ I, II և III տիպի ԳՌ-ներն արագահաս են (դրսևորվում են կոնտակտից հետո րոպեներ կամ մի քանի ժամ անց), իսկ IV տիպը դանդաղահաս է (դրսևորվում է կոնտակտից 24-72 ժամ անց):

9.3.5.1. ԳՌ-ների առանձին տիպերի առանձնահատկությունները

I տիպի ԳՌ-ներ (ռեագինային կամ անաֆիլաքտիկ կամ ատոպիկ): I տիպի ԳՌ-ները զարգանում են արտածին ալերգենների հանդեպ, ինչպիսիք են ծաղկափոշին, սննդում առկա նյութերը, դեղերը և այլն: Նրանց էթիոլոգիայում էական է ժառանգական նախատրամադրվածությունը, որը կարող է պայմանավորված լինել օրգանիզմի պատնեշների մեծացած թափանցելիությամբ, անտիգեն-ներկայացնող բջիջների PAMP-ընկալիչային պոլիմորֆիզմով, Th₁/Th₂ տարբերակումը պայմանավորող գեների պոլիմորֆիզմով, արտադրվող ցիտոկինների տեսակով և համամասնությամբ (մասնավորապես ԻԼ-4-ի գերարտադրություն) և այլն:

Դեղորհտային բջիջները կապում են ալերգենները և ներկայացնում T-հեղաբերներին՝ խթանելով նրանց ԻԼ-4-ով: Դա հանգեցնում է T-հեղաբերների տարբերակման դեպի Th₂: Th₂-ով արտադրվող հիմնական ցիտոկիններն են ԻԼ-4-ը և ԻԼ-5-ը: ԻԼ-4-ի ազդեցությամբ B-լիմֆոցիտները սինթեզում են IgE, իսկ ԻԼ-5-ն ակտիվացնում

Է Էոզինոֆիլների պրոլիֆերացիան և գործառույթը: IgE-ն (կոչվում է նաև ռեագին) ունի բարձր ցիտոֆիլականություն. արտադրվելուց հետո այն արագ ամրանում է թիրախ բջիջների՝ բազոֆիլների, պարարտ բջիջների և Էոզնոֆիլների մակերեսին, որոնք ունեն IgE-ի հանդեպ մեծ խնամակցությամբ թաղանթային FcεR ընկալիչներ (այդ պատճառով IgE-ն օրգանիզմի հեղուկ միջավայրերում առկա է ցածր խտություններով): Իրենց մակերեսին IgE ամրացրած բջիջները դառնում են գերզգայուն, և ալերգենի հետ երկրորդ կոնտակտի դեպքում IgE-ալերգեն համալիրի ազդեցությամբ զարգանում է այդ բջիջների ակտիվացում ու ալերգիայի միջնորդների ձերբագատում: IgE-ալերգեն համալիրի ազդեցությամբ կատարվում է պարարտ բջիջների դեգրանուլացիա և նախապես սինթեզված ու պահեստավորված միջնորդների (հիստամին, պրոտեազներ, հեպարին) ձերբագատում, ինչպես նաև այլ միջնորդների (լիպիդային ծագման միջնորդներ և ցիտոկիններ) *de novo* արտադրություն (նկ. 9.7):



Նկ. 9.7. I տիպի ԳՌ-ի դեպքում պարարտ բջիջներով արտադրվող միջնորդները (նկարն ըստ Robbins and Cotran, PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE, Ninth Edition):

Հիստամինն առաջացնում է անոթների լայնացում և թափանցելիության մեծացում, հարթմկանային բջիջների կծկում, խթանում է լորձարտադրությունը, առաջացնում քոր և այրոց: Լիպիդային ծագման միջնորդները գոյանում են ֆոսֆոլիպազ A₂-ի ակտիվացման հետևանքով. առաջացող լիզոֆոսֆոլիպիդից սինթեզվում է օՍԱԳ, իսկ արախիդոնաթթվից՝ պրոստագլանդիններ և լեյկոտրիեններ: օՍԱԳ-ը թրոմբոցիտների ազդեցության ակտիվացնելուց զատ ունի նաև այլ ազդեցություններ, օրինակ՝ մեծացնում է անոթների թափանցելիությունը, առաջացնում բրոնխակծկանք: Լեյկոտրիեն B₄-ը քեմոտակտիկ գործոն է Էոզնոֆիլների և նեյտրոֆիլների համար, իսկ լեյկոտրիեններ C₄, D₄ և E₄-ը (անաֆիլաքսիայի դանդաղ ազդող նյութ) առաջացնում են անոթների թափանցելիության մեծացում և բրոնխակծկանք: Պարարտ բջիջների արտադրած ցիտոկիններից են ԻԼ-1-ը և քեմոկինները, որոնք նպաստում են Էոզնոֆիլների ու

նեյտրոֆիլների ներգրավմանը ԳՌ-ի ուշ փուլում, ինչպես նաև ԻԼ-4-ը (որը դրական հետադարձ կապի սկզբունքով ավելի է խթանում ալերգիայի զարգացումը):

Բոլոր այս միջնորդները պատասխանատու են ալերգիկ ռեակցիայի դրսևորումների համար: Դրանց մի մասը, օրինակ՝ հիստամինը և լեյկոտրիենները, արտադրվում են անմիջապես և պայմանավորում այնպիսի վաղ նշանների զարգացումը, ինչպիսիք են անոթային թափանցելիության մեծացման հետևանքով դիտվող այտուցը, գերլորձարտադրությունը, բրոնխակծկանքը, քորը: Նրանք զարգանում են ալերգենի հետ կոնտակտից ընդամենը անց: Միջնորդների մյուս մասը, մասնավորապես ցիտոկինները կարևոր դեր ունեն ուշ դրսևորումների (կոնտակտից ժամեր անց) զարգացման համար, երբ նրանց ազդեցությամբ արտագաղթող էոզինոֆիլները և նեյտրոֆիլներն իրենց ներդրումն ունեն բորբոքման զարգացման և հյուսվածքների վնասման մեջ՝ արտադրելով պրոտեոլիտիկ ֆերմենտներ, էոզինոֆիլների կատիոնային սպիտակուց և այլ տոքսիկ նյութեր: Այդ իսկ պատճառով ալերգիկ ռեակցիաներն արդյունավետ բուժելու համար անհրաժեշտ է կիրառել գլյուկոկորտիկոիդներ: Վերջիններս թողնում են բազմաթիվ ազդեցություններ՝

- ճնշում են ցիտոկինների սինթեզը,
- ընկճելով ֆոսֆոլիպազ A₂-ը՝ նվազեցնում են լիպիդային ծագման միջնորդների սինթեզը,
- ընկճելով ադիեզիայի մոլեկուլների և քեմոկինների էքսպրեսիան՝ ճնշում են լեյկոցիտների արտագաղթը,
- առաջացնում են լիմֆոցիտների և էոզինոֆիլների ապոպտոզ՝ դրանով իսկ ընկճելով իմունային պատասխանը և գերզգայունության ռեակցիաները:

Այս տիպի ռեակցիաների դասական օրինակներ են Կվինկեի այտուցը (օրինակ՝ մեղվի խայթոցից, դեղերի ներմուծումից) (նկ. 9.8), խոտային տենդր, զարնանային կատառը, ալերգիկ ռինիտը, կոնյուկտիվիտը, ստոպիկ բրոնխային ասթման, եղնջացանը, դեղորայքային և սննդային ալերգիաները, անաֆիլաքտիկ շոկը: Այսպիսով, I տիպի ԳՌ-ի կլինիկական նշանները սովորաբար դրսևորվում են մուտքի դռներում զարգացող փոփոխություններով, իսկ երբեմն կարող են ունենալ համակարգային բնույթ՝ հանգեցնելով ԳՌ-ի ամենավտանգավոր տեսակի՝ անաֆիլաքտիկ շոկի զարգացման:



Նկ. 9.8. Կվինկեի այտուց:

II տիպի ԳՌ-ներ (ցիտոլիտիկ կամ ցիտոտոքսիկ): Այս տիպի ռեակցիաներում անտիգենի դերում կարող է լինել սեփական բջջի կամ արտաբջջային մատրիքսի որևէ սպիտակուց (աուտոանտիգեն) կամ արտածին մոլեկուլներ՝ քիմիական (օրինակ՝ դեղեր) կամ բակտերիային ծագման, որոնք ամրանում են սեփական բջջի մակերեսին կամ արտաբջջային մատրիքսում: Այս անտիգենների հանդեպ ձևավորվում է հումորալ իմունային

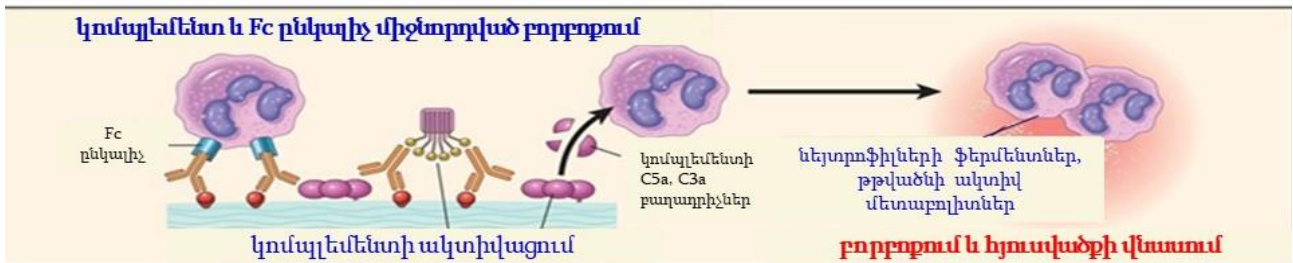
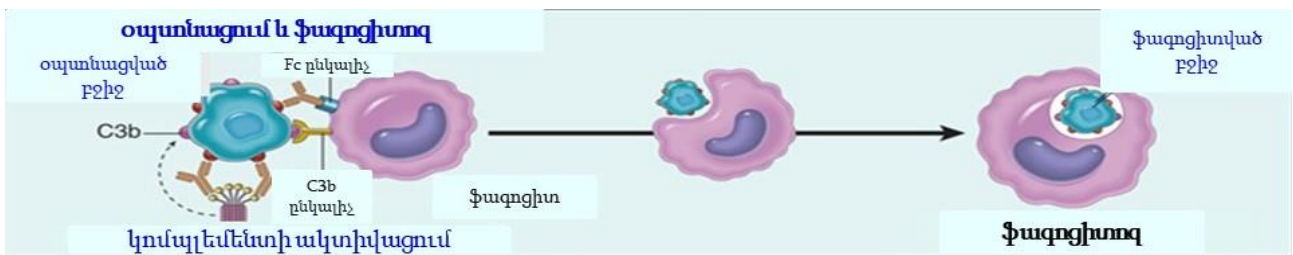
պատասխան՝ IgG, IgM հակամարմինների արտադրությամբ, որոնք միջնորդում են անտիգեն կրող բջջի վնասումը հետևյալ մեխանիզմներով (նկ. 9.9).

1. Բջջին օպտոնացվում է IgG հակամարմնով և ենթարկվում ֆագոցիտոզի: Օպտոնին է նաև կոմպլեմենտի C3b ֆրակցիան, որն առաջանում է IgG և IgM պարունակող իմունային համալիրներով կոմպլեմենտի համակարգի ակտիվացման հետևանքով:

2. Կոմպլեմենտի ակտիվացած C5a քաղաղրիչն ակտիվացնում է նեյտրոֆիլների քեմոտաքսիսը՝ հրահրելով բորբոքային գործընթաց, որի հետևանքով նեյտրոֆիլային ազատ ռադիկալներով, լիզոսոմային ֆերմենտներով վնասվում են անտիգեն կրող բջջերը և հյուսվածքը: C5-C9 թաղանթ գրոհող համալիրն առաջացնում է թիրախ բջջի քայքայում:

3. Հակամարմին միջնորդված ցիտոտոքսիկություն բնական քիլերների միջոցով (թիրախ բջջի անտիգենի հետ իմունային համալիր կազմած IgG-ն ակտիվացնում է բնական քիլերին):

Նշված մեխանիզմներով բջջերը վնասվում են անհամատեղելի արյան փոխներարկման, հյուսվածք-արյունային պատնեշների վնասման (աուտոիմունային թիրեոիդիտ, էնցեֆալիտ, օրխիտ), նորածինների շրջանում ռեզուս-անհամատեղելիության, աուտոիմունային և դեղորայքային հեմոլիտիկ անեմիայի, լեյկոպենիայի (նաև ազրանուլոցիտոզի), թրոմբոցիտոպենիայի, տիպ I շաքարային դիաբետի, պերնիցիոզ անեմիայի (ստամոքսի՝ Կասլի ներքին գործոն արտադրող առպատային բջջի վնասում) և այլ հիվանդությունների դեպքում:

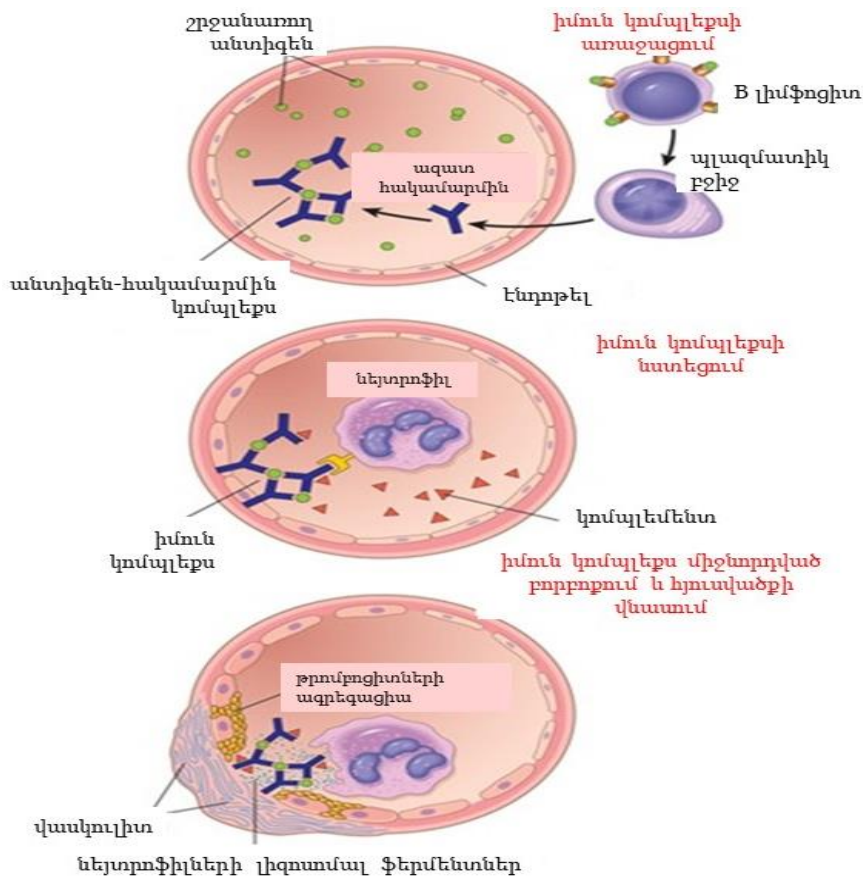


Նկ. 9.9. Բջջի միջնորդված վնասման մեխանիզմները II տիպի ԳՌ-ների դեպքում (նկարն ըստ՝ Robbins and Cotran, PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE, Ninth Edition):

Որոշ դեպքերում անտիգենի հանդեպ առաջացած հակամարմինները կարող են առաջացնել ոչ թե բջջի քայքայում, այլ նրա գործառույթի խանգարում (դիսֆունկցիա): Օրինակ՝ Գրեյվսի հիվանդության դեպքում վահանազեղծի թիրեոցիտների մակերեսին

թիրեոտրոպ հորմոնի ընկալիչների հանդեպ առաջացած IgG դասի LATS (long acting thyroid stimulator) հակամարմինները շարունակաբար ակտիվացնում են ընկալիչը՝ հազեցնելով թիրեոիդ հորմոնների գերարտադրության (գերգործառույթ): Իսկ ծանր միասթենիայի (myasthenia gravis) դեպքում նյարդամկանային սինապսի հետսինապտիկ թաղանթի ացետիլխոլինային ընկալիչների հանդեպ առաջացած հակամարմինները պաշարում են ընկալիչը՝ հանգեցնելով կմախքային մկանների թուլության:

III տիպի ԳՌ-ներ (իմունակոմպլեքսային): III տիպ ԳՌ-ների դեպքում անտիգենը կարող է լինել արտածին (օրինակ՝ վիրուսային, բակտերիային կամ լինել ներարկված շիճուկի բաղադրիչ) կամ ներծին՝ աուտոանտիգեն: Դրանց հանդեպ առաջացող հակամարմինները (IgG, IgM և IgA) կապում են շրջանառող անտիգենները՝ առաջացնելով իմունային կոմպլեքսներ: Վերջիններս առաջանում են նաև նորմալ իմունային պատասխանի դեպքում, սակայն նրանք հիմնականում փայծաղի մակրոֆագերով շրջանառությունից արագ հեռացվում են: Մինչդեռ եթե առաջացած իմունային համալիրները մեծաքանակ են կամ ունեն փոքր չափեր, ապա արյունից դրանց մաքրումը դժվարացած է: Այդ դեպքում շրջանառող իմունային համալիրները նստում են անոթների պատին՝ թողարկելով իմուն-միջնորդված բորբոքում և հյուսվածքների վնասում, որին մասնակցում են նեյտրոֆիլները, մակրոֆագերը, կոմպլեմենտի համակարգը, կալիկրեին-կինինային համակարգը, մակարդիչ և հակամակարդիչ գործոնները (նկ. 9.10):

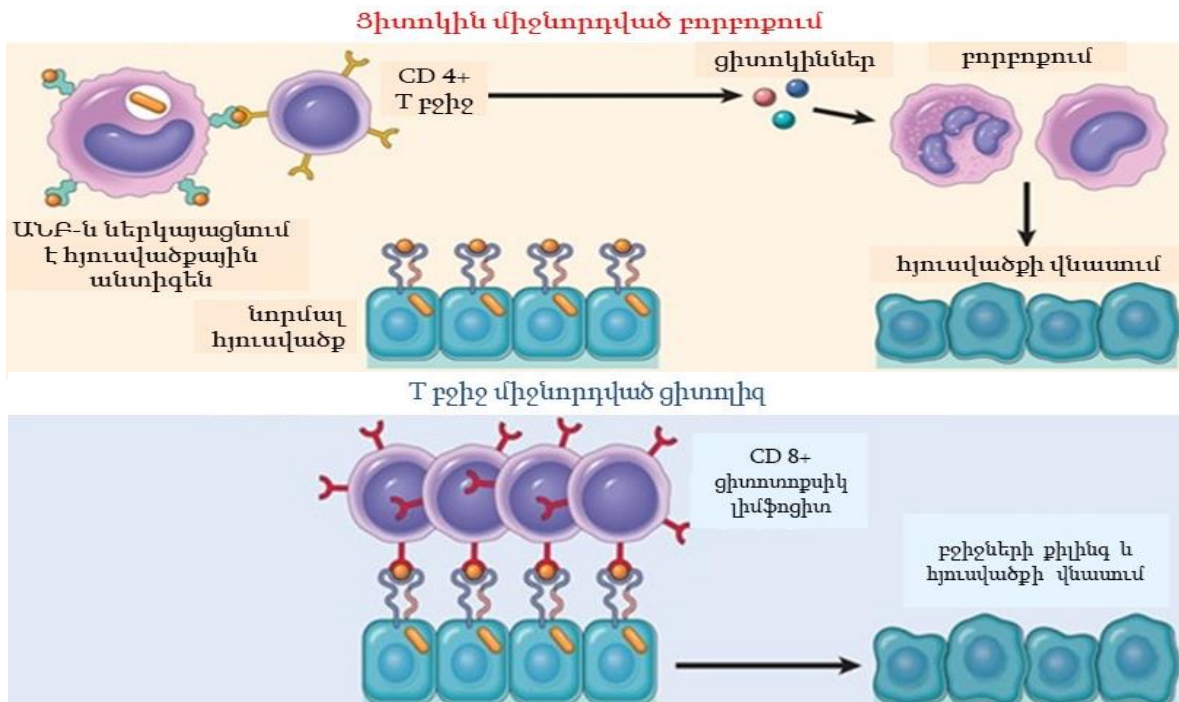


Նկ. 9.10. III տիպի ԳՌ-ի ախտածագումը (նկարն ըստ՝ Robbins and Cotran, PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE, Ninth Edition):

Այս տիպի ռեակցիաները կարող են լինել համակարգային՝ ախտահարելով բազմաթիվ օրգաններ և հյուսվածքներ: Առավել հաճախ ներգրավվում են որոշ օրգաններ, ինչպիսիք են երիկամները և հոդերը: Բանն այն է, որ երիկամի կծիկներում և հոդերի

սինովիալ թաղանթներում ֆիլտրվում է արյան պլազման, որը հեշտացնում է իմունային համալիրների նստեցումը՝ հանգեցնելով գլոմերուլոնեֆրիտի և արթրիտի զարգացման: III տիպի ԳՌ-ների դասական օրինակ է շիճուկային հիվանդությունը: Երբ միանվագ ներմուծվում է մեծ քանակությամբ օտար սպիտակուց (օրինակ՝ իմունացված ձիու շիճուկ՝ բոտուլոտոքսինը, դիֆթերիայի կամ փայտացման տոքսինը չեզոքացնելու նպատակով), գործարկվում է իմունային պատասխան, առաջանում են շրջանառող իմունային համալիրներ, և վնասվում են հյուսվածքները (գլոմերուլոնեֆրիտ, արթրիտ, վասկուլիտներ): III տիպով են զարգանում նաև համակարգային կարմիր գայլախտը (աուտոիմունային հիվանդություն է), հետստրեպտակոկային գլոմերուլոնեֆրիտը և իմունային վասկուլիտները:

IV տիպի ԳՌ-ներ (բջիջ-միջնորդված կամ դանդաղահաս): IV տիպի ԳՌ-ի դեպքում անտիգենը կարող է լինել արտաձին (տրանսպլանտատի անտիգեններ, որոշ հարուցիչների անտիգեններ, մետաղներ, որոշ բուսական տոքսիններ, օրինակ՝ ուրուշիոլ) կամ ներծին (աուտոանտիգեն): IV տիպի ԳՌ-ները T-լիմֆոցիտ-կախյալ են, ընթանում են Th₁-ի, Th₁₇-ի, T-բիլերների մասնակցությամբ: Այս տիպի ռեակցիաները զարգանում են հետևյալ մեխանիզմներով (նկ. 9.11).



Նկ. 9.11. IV տիպի ԳՌ-ների մեխանիզմները (նկարն ըստ՝ Robbins and Cotran, PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE, Ninth Edition):

1. CD4+ T-բջիջ-միջնորդված ԳՌ. դենդրիտային բջիջներով ներկայացված անտիգենի և արտադրած ցիտոկինների ազդեցությամբ ակտիվանում են CD4+ T-հեյլերները՝ դառնալով Th₁ և Th₁₇: Th₁-ն արտադրում է γ -ինտերֆերոն, որն ակտիվացնում է մակրոֆագերը՝ հանգեցնելով հյուսվածքի վնասման և բորբոքման: Th₁₇-ն արտադրում է IL-17, որը ներգրավում է ֆագոցիտներին՝ նեյտրոֆիլներին և մակրոֆագերին:

2. CD8+ T-բջիջ-միջնորդված ցիտոտոքսիկություն. անտիգենի հանդեպ սպեցիֆիկ CD8+ ցիտոտոքսիկ T-լիմֆոցիտները ճանաչում են այդ անտիգենը կրող բջջին և այն ենթարկում ապոպտոզի:

Այս տիպով են զարգանում իմունային պատասխանը քրոնիկական բակտերիային վարակների՝ տուբերկուլոզի, սիֆիլիսի, բորի հանդեպ (այդ պատճառով այս ռեակցիաները երբեմն կոչում են տուբերկուլինային տիպի), տրանսպլանտատի մերժման ռեակցիան, մետաղների (օրինակ՝ նիկելի) և ուրուշիոլի հանդեպ կոնտակտային դերմատիտը (նկ. 9.12):



Նկ. 9.12. Կոնտակտային դերմատիտ մետաղից՝ մատանու հետ շփման տեղում:

Գերզգայունության այս տիպը դեր ունի նաև որոշ ատոտիմունային հիվանդությունների, օրինակ՝ տիպ I ՇԴ-ի ախտաձագման մեջ:

ԳՌ-ների համեմատական բնութագիրը ներկայացված է աղյուսակ 9.2-ում:

Աղյուսակ 9.2.

	I տիպ	II տիպ	III տիպ	IV տիպ
անունը	ռեագինային, ատոպիկ, անաֆիլաքտիկ	ցիտոտոքսիկ, ցիտոլիտիկ	իմունակոպլեքսային	բջիջ-միջնորդված
Th-ի տեսակը	Th ₂	Tfh	Tfh	Th ₁ , Th ₁₇
ըստ իմունային բջիջների	B-կախյալ	B-կախյալ	B-կախյալ	T-կախյալ
պատասխանը	արագահաս՝ րոպեներ	արագահաս՝ րոպեներ	արագահաս՝ րոպեներ	դանդաղահաս՝ ժամեր, 1-3 օր
հակամարմիններ	IgE	IgM, IgG	IgM, IgG, IgA	դեր չունեն
ալերգեն/անտիգեն	ծաղկափոշի, բուրդ, սնունդ	դեղեր, բջիջների մակերեսին ամրացված նյութեր	շրջանառող օտար և սեփական անտիգեններ	ներբջջային բակտերիաներ, վիրուսներ, մետաղներ, ատոտանտիգեն
կոմպլեմենտի ակտիվացումը դասական ուղիով	դեր չունի	ակտիվանում է	ակտիվանում է	դեր չունի
մասնակցող բջիջներ	B-լիմֆոցիտ, պարարտ բջիջ, էոզինոֆիլ, բազոֆիլ	B-լիմֆոցիտ, նեյտրոֆիլ, մակրոֆագ, NK բջիջ	B-լիմֆոցիտ, նեյտրոֆիլ, մակրոֆագ	T-քիլեր, նեյտրոֆիլ, մակրոֆագ,
մասնակցող միջնորդներ	հիատամին, լեյկոտրիեններ պրոտեազներ, Pgd ₂ , քեմոկիններ	կոմպլեմենտ, լիզոսոմային ֆերմենտներ, թթվածնի ակտիվ տեսակներ	կոմպլեմենտ, լիզ. ֆերմենտներ, ԹՄՏ, կինիններ, մակարդման գործոններ	լիզոսոմային ֆերմենտներ, ԹՄՏ, պերֆորին-գրանզիմ

9.3.5.2. Ալերգիայի կանխարգելման և բուժման սկզբունքները

Էթիոտրոպ: Այն ներառում է ալերգենի հետ օրգանիզմի շփման կանխումը, հայտնի ալերգենի հետ կոնտակտից խուսափումը, օրգանիզմից ալերգենի հեռացումը:

Պաթոգենետիկ: Այն ներառում է ոչ սպեցիֆիկ դեսենսիտիզացիան (հակահիստամինային, թաղանթ կայունացնողներ, իմունադեպրեսանտներ, գլյուկոկորտիկոիդներ) և սպեցիֆիկ դեսենսիտիզացիան: Վերջինի դեպքում ներմաշկային կամ ենթամաշկային ուղիով ներմուծվում է ալերգենի կոտորակային աստիճանաբար աճող չափաբաժիններ, որը հավանաբար հանգեցնում է Th₁/Th₂ հարաբերակցության փոփոխության հոգուտ Th₁-ի, հետևաբար և IgE-ի արտադրության նվազման: Ալերգիաների բուժման խոստումնալից ուղղություն է IgE-ի, ԻL-4-ի և ԻL-5-ի դեմ սինթեզված մոնոկլոնային հակամարմինների կիրառումը:

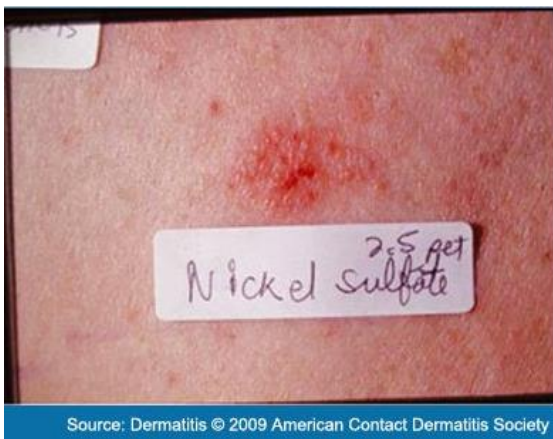
Միմպտոմատիկ: Այն ուղղված է դրսևորումների դեմ: Այսպես, օրինակ՝ բրոնխային ասթմայի դեպքում նշանակում են բրոնխալայնիչներ՝ β-ադրենամիմետիկներ:

Սանոգենետիկ: Այն ուղղված է օրգանիզմի պաշտպանողական, կոմպենսատոր, ռեպարատիվ և հարմարվողական այլ ռեակցիաների ակտիվացմանը: Այդ նպատակով կիրառվում են վիտամիններ, էուբիոտիկներ, խորհուրդ է տրվում ֆիզիկապես կոփել մարմինը և այլն:

9.4. Իրադրական խնդիրներ

1. 20 տարեկան երիտասարդը մտնում է վերելակ, որտեղ մի քանի հոգի հագում են, փռշտում. թվում է, թե բոլորի դեպքում էլ վիրուսային ինֆեկցիա է: Վիրուսները, որոնք օդակաթիլային ճանապարհով ներխուժում են երիտասարդի օրգանիզմ, թափանցում են շնչառական էպիթել՝ հանգեցնելով նրանց վրա MHC I դասի մոլեկուլների էքսպրեսիայի կորստի: Ո՞ր բջիջները կկարողանան ոչնչացնել վարակված բջիջները:

2. 4 տարեկան տղայի դեպքում 3 տարի է, ինչ նկատվում են ստաֆիլոկոկային և ստրեպտոկոկային հաճախակի ինֆեկցիաներ: Ջնման արդյունքում պարզվել է, որ երեխայի քաշը և հասակը հետ են մնում տարիքային նորմերից: Նա ունի սուբֆերիլ տենդ, ավշահանգույցները դժվարությամբ են շոշափվում: Ավշահանգույցից վերցված բիոպտատում հայտնաբերվում են ռուդիմենտային գերմինատիվ կենտրոններ: Արյան մեջ խիստ նվազած է γ-գլոբուլինների մակարդակը: Ո՞ր բջիջների անբավարարությունն է առաջացրել նկարագրված կլինիկական պատկերը:



3. Որոշ զարդերի հանդեպ մաշկի գերզգայունություն ունեցող կինն անցել է մաշկային ալերգաբանական թեստ: Նիկելի ազդեցության տեղում 24 ժամ անց առաջացել է կարմրություն (տե՛ս նկարը) և քոր: Հյուսվածքաբանորեն նկատվել է նեյտրոֆիլների և մոնոցիտների կուտակում՝ որոշ CD4+ T-լիմֆոցիտներով հանդերձ: Վերջիններիս արտադրած ո՞ր ցիտոկինն է միջնորդում այդ փոփոխությունները:

Պատասխաններ

1. Բջջիների մակերեսին MHC I-անտիգեն համալիրը ստուգվում է T-քիլերի կողմից, և օտար ճանաչվելու դեպքում բջջից սպանվում է՝ ապոպտոզի ծրագիրն ակտիվացնելով: Սակայն եթե վիրուսն ընկճել է MHC I մոլեկուլների էքսպրեսիան, գործընթացի մեջ են մտնում բնական քիլերները: Նրանք ոչնչացնում են ցանկացած բջջի, որը չունի բջջային անձնագիր՝ MHC I դասի մոլեկուլներ:

2. Երեխան ունի կրկնվող ինֆեկցիաներ՝ հարուցված թարախածին մանրէներով: Իմունագլոբուլինների (γ -գլոբուլիններ) խիստ նվազած մակարդակը վկայում է B-լիմֆոցիտների անբավարարության մասին, որը բնորոշ է Բրուտոնի ազամագլոբուլինեմիային: Կյանքի առաջին ամիսներին հիվանդության նշանները բացակայում են ընկերքով թափանցած մայրական IgG-ի շնորհիվ:

3. Նիկելի հանդեպ ալերգիկ կոնտակտային դերմատիտը շատ տարածված է: Այն բջջի-միջնորդված ԳՌ-ի օրինակ է: Նիկելի հետ շփման տեղում հավաքվում են սենսիբիլիզացված Th_{17} լիմֆոցիտները, որոնք արտադրում է ԻL-17՝ բորբոքման ռեակցիայում ներգրավելով նեյտրոֆիլներին և մակրոֆագերին:

ԳԼՈՒԽ 10. ՈՒՌՈՒՑՔԱՅԻՆ ԱՃԻ ԱՄՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

«Ուռուցքը յուրօրինակ և սարսափելի կերպով քայքայում է մարդուն: Ծագելով սեփականից՝ նա անհայտ պատճառներով վերածվում է անկառավարելի, գիշատիչ, արագ բազմացող երևույթի: Ուռուցքը, չնայած 70-ամյա փորձարարական հետազոտություններին, մարդկային հիվանդություններից շարունակում է մնալ ամենահամառ, սարսափելի և միննույն ժամանակ ամենաքիչ հասկանալի ախտը: Ո՞րն է այդպիսի կերպարանափոխման պատճառը»:

Պ. Ռաուս (Նոբելյան մրցանակի դափնեկիր, 1966թ.)

Բջիջների աճի և բազմացման տեղաշարժերը կարող են ունենալ ինչպես ֆիզիոլոգիական, այնպես էլ ախտաբանական նշանակություն: Այդ տեղաշարժերը կարող են դրսևորվել բջիջների աճի և բազմացման անբավարարությամբ ու ավելցուկով: Բջիջների աճի ու բազմացման անբավարարությամբ բնութագրվող գործընթացները կոչվում են **հիպոբիոտիկ** և ունեն գերազանցապես ախտաբանական նշանակություն: Բջիջների և հյուսվածքների ավելցուկային աճով և բազմացումով բնութագրվող գործընթացները կոչվում են **հիպերբիոտիկ** ու կարող են ունենալ երկակի նշանակություն:

Հիպոբիոտիկ գործընթացներից է *ապաճումը (ատրոֆիան)*: Օրգանի կամ հյուսվածքի թերսնուցման կամ նյութափոխանակության խանգարման հետևանքով նրանց ծավալի փոքրացման գործընթացը կոչվում է ապաճում:

Հիպերբիոտիկ գործընթացներից են՝ հիպերտրոֆիան, հիպերպլազիան, ռեգեներացիան և ուռուցքային աճը:

Բջիջների չափերի մեծացմամբ պայմանավորված՝ օրգանի կամ հյուսվածքի ծավալի մեծացումը կոչվում է *հիպերտրոֆիա*: Իսկ եթե այն մեծանում է բջիջների քանակի մեծացման հաշվին, ապա գործընթացը կոչվում է *հիպերպլազիա*:

Օրգանների, հյուսվածքների և նրանց քայքայված կամ կորցրած առանձին բաղադրիչների վերականգնման գործընթացը կոչվում է *ռեգեներացիա*:

Հիպերբիոտիկ գործընթացներից է նաև *ուռուցքային աճը*: Ուռուցքային աճը բնության մեջ առկա ամենահանելուկային երևույթներից է: Այդ առումով արդիական է գերմանացի հայտնի ախտաբան Ռուդոլֆ Վիրխովի՝ ավելի քան 100 տարի առաջ ձևակերպած միտքը. «Երկրագնդի վրա չկա մարդ, որը կասի՝ ինչ է քաղցկեղը»:

Ուռուցքն այնքան հին է, որքան մարդկային պատմությունը: Նրա մասին առաջին համակարգված տեղեկությունը մեզ է հասել Հիպոկրատից, որը ոչ միայն փորձել է նկարագրել մարդու ուռուցքները, այլև դասակարգել է դրանք «ապաքինվողների» և «չապաքինվողների»: Հնարավոր է, որ նա նկատի է ունեցել բարորակ և չարորակ ուռուցքները: Նրանից հետո Ցելսը և Գալենը (մ.թ. I դար) ոչ միայն մանրամասն տեղեկություններ են հաղորդել այդ երևույթի վերաբերյալ, այլև նկարագրել են կաթնագեղձի, արգանդի քաղցկեղների մետաստազները:

Ուռուցքային հիվանդություններն ախտահարում են գործնականում կենդանական աշխարհի բոլոր ներկայացուցիչներին և նույնիսկ որոշ բույսերի: Այսինքն՝ ուռուցքը ընդհանուր կենսաբանական երևույթ է: Սակայն անհրաժեշտ է հիշել, որ ուռուցքները գերազանցապես մարդկային հիվանդություններ են: Ամբողջ կենդանական աշխարհում ուռուցքներով առավելապես հիվանդանում են մարդիկ: Քանի որ մարդը սոցիալական էակ է, հետևաբար նրանց շրջանում ուռուցքների զարգացմանը կարող են նպաստել աշխատանքի և կենցաղի պայմանները, այսինքն՝ սոցիալական գործոնները: Դրա մասին

անուղղակիորեն վկայում է հետևյալ փաստը. ընտանի կենդանիների չարորակ նորագոյացություններն ավելի հաճախադեպ են, քան նրանց վայրի ազգականների դեպքում:

Ուռուցքային հիվանդությունները լուրջ բժշկագիտական խնդիր են: Այսպես՝ չարորակ ուռուցքները մարդու մահվան երկրորդ պատճառն են: Ներկայումս մոտավորապես յուրաքանչյուր 4-րդ մարդը կյանքի ընթացքում անմիջականորեն բախվում է օնկոլոգիական ախտաբանությանը, իսկ 5-րդը՝ մահանում այդ պատճառից: Քաղցկեղն ախտահարում է բոլոր տարիքային խմբերի մարդկանց և այն ախտն է, որը 3-15 տարեկան երեխաների մահվան հիմնական պատճառն է: Քանի որ քաղցկեղից մահացությունն աճում է, իսկ սիրտ-անոթային հիվանդություններից՝ նվազում, ապա կանխատեսվում է, որ մի քանի տասնամյակ հետո քաղցկեղը կդառնա բնակչության մահվան հիմնական պատճառը: Կյանքի ընթացքում քաղցկեղի ախտորոշման հավանականությունը տղամարդկանց շրջանում 42% է, կանանց շրջանում՝ 38% (ԱՄՆ, 2016թ.): Ամբողջ աշխարհում տարեկան գրանցվում է քաղցկեղի շուրջ 14 մլն նոր դեպք և մոտ 8,2 մլն մահ (2012թ.): Հաջորդ երկու տասնամյակում ակնկալվում է այս ցուցանիշների մոտ 70%-անոց աճ: Քաղցկեղից մահվան դեպքերի 1/3-ը պայմանավորված է 5 ռիսկի գործոններով՝ բարձր մարմնի զանգվածի ինդեքս (ՄԶԻ), մրգերի և բանջարեղենի անբավարար ընդունում, ֆիզիկական քիչ ակտիվություն, ծխախոտի օգտագործում ու ակոհոլի չարաշահում:

Քաղցկեղի կլինիկական բարձր «արժեքի» մասին են վկայում նաև աղյուսակ 10.1-ում ներկայացված տվյալները: Ի դեպ, ներկայացված են այն երկրի վիճակագրական տվյալները, որը պետական մակարդակով վարում է լուրջ հակաուռուցքային քաղաքականություն՝ պայքարելով ուռուցքների զարգացման գրեթե բոլոր ռիսկի գործոնների դեմ և խրախուսելով առողջ ապրելակերպը: Բայց ինչպես երևում է վերոգրյալ տվյալներից, կազմակերպված միջոցառումները քիչ արդյունավետ են:

Աղյուսակ 10.1.

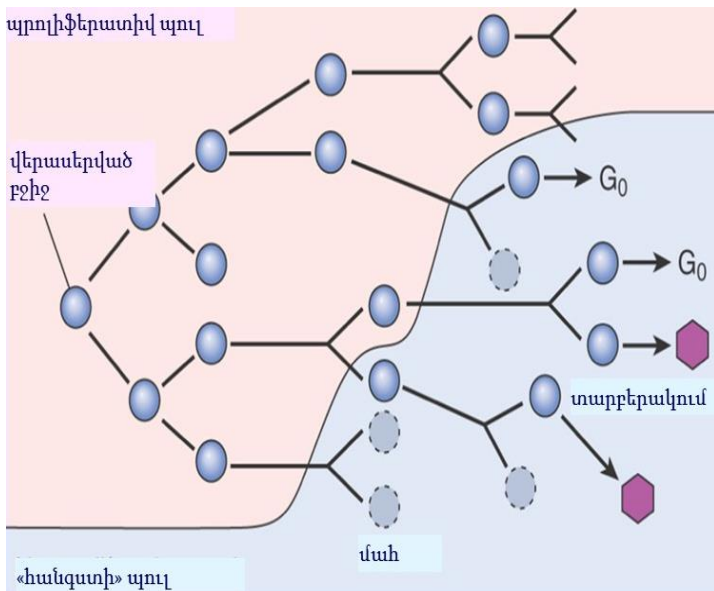
Քաղցկեղի նոր դեպքերի քանակը (ԱՄՆ, 2016թ.)			
Տղամարդ		Կին	
շագանակագեղձ	29%	կրծքագեղձ	29%
թոքեր, բրոնխներ	14%	թոքեր, բրոնխներ	13%
հաստ և ուղիղ աղիք	8%	հաստ և ուղիղ աղիք	8%
միզապարկ	7%	արգանդի մարմին	7%
մաշկի մեղանոմա	6%	վահանագեղձ	6%
Մահացությունը քաղցկեղներից (ԱՄՆ, 2016թ.)			
Տղամարդ		Կին	
թոքեր, բրոնխներ	27%	թոքեր, բրոնխներ	26%
շագանակագեղձ	8%	կրծքագեղձ	14%
հաստ և ուղիղ աղիք	8%	հաստ և ուղիղ աղիք	8%
ենթաստամոքսային գեղձ	7%	ենթաստամոքսային գեղձ	7%
լյարդ	6%	ձվարան	6%

Հարկ է նշել, որ բարձր մահացությունից զատ չարորակ նորագոյացությունները հիվանդների շրջանում առաջացնում են բարոյական և ֆիզիկական զգալի տառապանքներ:

Ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ օնկոլոգիական հիվանդությունների քանակի աճ հատկապես դիտվում է տնտեսապես զարգացած երկրներում: Դա բացատրվում է նաև բնակչության ծերացմամբ և կանցերոզեն բեռնվածության մեծացմամբ: Պարզվում է, որ ուռուցքային ախտաբանություն առավելապես զարգանում է 50-ից մեծ տարիքում, որը կանցերոզենների ազդեցության տևողության մեծացման և օրգանիզմի հակաուռուցքային կայունության նվազման հետևանք է: Հիվանդության տարիքային վերլուծության վերաբերյալ Ի. Վ. Դավիդովսկին նշել է. «Մարդը պետք է «ապրի» մինչև իր քաղցկեղը»: Այլ կերպ ասած, «ոչ բոլորն են ապրում մինչև իրենց քաղցկեղը»:

Մինչ ուռուցքների ախտաբանությանը ծանոթանալն անհրաժեշտ է անդրադառնալ ուռուցքների անվանակարգին: Բոլոր բարորակ ուռուցքներն ունեն -ոմա վերջածանցը, որն ավելանում է «հյուսվածք» նշանակող արմատին, օրինակ՝ ֆիբրոմա՝ բարորակ ուռուցք ֆիբրոբլաստիկ բջիջներից, լիպոմա՝ ճարպային հյուսվածքից, խոնդրոմա՝ աճառային, օստեոմա՝ ոսկրային, միոմա՝ մկանային, բարորակ էպիթելային ուռուցքները, որոնք ձևավորում են գեղձային կառույցներ, կոչվում են ադենոմա և այլն: Բոլոր չարորակ ուռուցքներն ունեն ընդհանուր անուն՝ քաղցկեղ (քաղցկեղ՝ cancer բառը ծագում է լատիներենից, որը նշանակում է «խեցգետնանման», քանի որ քաղցկեղը տարածվում է՝ գոյացնելով խեցգետնի չանչեր հիշեցնող ելուններ): Չարորակ էպիթելային ուռուցքների դեպքում կիրառվում է «կարցինոմա» տերմինը, օրինակ՝ ադենոկարցինոմա: Մեզենքիմային հյուսվածքի չարորակ նորագոյացությունները կոչվում են սարկոմա, օրինակ՝ ֆիբրոսարկոմա, միոսարկոմա և այլն: Կան նաև որոշ բացառություններ, մասնավորապես մելանոմա, լիմֆոմա. ունենալով -ոմա վերջածանց՝ միշտ չարորակ են:

Ուռուցքային աճը տիպիկ ախտաբանական գործընթաց է, որի հիմքում առկա է բջիջների հասունացումը գերակշռող անսահման և այլականոն բազմացումը: Ուռուցքի բանաձևը կարելի է ներկայացնել հետևյալ կերպ. «Գումարած աճ, հանած տարբերակում»:



Նկ. 10.1. Ուռուցքի աճի սխեման:

Հետազոտությունները փաստում են, որ բաժանվող ուռուցքային բջիջները միտոտիկ ցիկլն ավելի արագ չեն անցնում, քան նորմալ բջիջները: Հետևաբար ուռուցքային աճը պայմանավորված չէ բջիջների միտոտիկ ցիկլի ժամանակի կարճացմամբ: Կլինիկական և փորձարարական հետազոտություններով պարզվել է, որ վաղ սուբմիկրոսկոպիկ շրջաններում պրոլիֆերատիվ պուլը²³ (խումբը) կազմում են վերասերված բջիջները: Ուռուցքային բջիջների այդ խումբը կոչվում է **աճի ֆրակցիա** (նկ. 10.1): Ուռուցքի աճին զուգընթաց բջիջների

մի մասը լքում է պրոլիֆերատիվ պուլն անբավարար սնուցման, նեկրոզի, ապոպտոզի, տարբերակման, բջջային ցիկլի ոչ պրոլիֆերատիվ փուլ (G₀) անցնելու հետևանքով: Այսպիսով, կլինիկական ախտորոշման պահին ուռուցքային բջիջների

²³ Անգլերեն pool՝ ավազան, կուտակում բառից:

մեծամասնությունը չի դասվում պրոլիֆերատիվ պուլին: Նույնիսկ որոշ արագ աճող ուռուցքներում աճի ֆրակցիան մոտավորապես 20% է կամ ավելի քիչ: Ուռուցքի պրոգրեսիվումը և նրա աճի արագությունը որոշվում է բջիջների արտադրության գործընթացների՝ նրանց կորստի գերակշռությամբ:

10.1. ՈՒՌՈՒՑՔԱՅԻՆ ԱՃԻ ԷԹԻՈԼՈԳԻԱՆ

Ռիսկի գործոններ: Ուռուցքների զարգացմանը նպաստում են բազմաթիվ ռիսկի գործոններ, որոնք բաժանվում են հետևյալ խմբերի.

1. Վնասակար սովորույթներ.

ա) Ծխախոտամոլություն: Խոսքն առաջին հերթին վերաբերում է սիգարետներ ծխելուն: Այն մեծացնում է բերանի խոռոչի, ըմպանի, որկորի, ենթաստամոքսային գեղձի, միզապարկի քաղցկեղի, ինչպես նաև տղամարդկանց թոքերի քաղցկեղի առաջացման 90%-ի զարգացման հավանականությունը:

բ) Ալկոհոլի չարաշահում: Այն մեծացնում է ստամոքսի, բերանի խոռոչի, ըմպանի և լյարդի քաղցկեղի զարգացման հավանականությունը:

Ծխախոտը և ալկոհոլն ունեն սիներգիկ ազդեցություն, և նրանց հաճախակի համատեղ օգտագործումը մեծացնում է շնչառական ու մարսողական ուղիների վերին բաժինների քաղցկեղի զարգացման վտանգը ($w + r =$ կումուլյատիվ արդյունք):

գ) Ներերակային թմրամոլություն: Այն մեծացնում է ուռուցքների զարգացման հավանականությունը, քանի որ այդ դեպքում բարձրանում է վիրուսային հեպատիտ B-ով, C-ով վարակվելու վտանգը:

2. Աշխատանքի և կենցաղի վատ պայմաններ.

ա) Սնունդը (ապխտած, նիտրատներով հարուստ սնունդ). հաստ աղիքի քաղցկեղի հիվանդացության մակարդակի համեմատությունը արևմտյան երկրներում և Աֆրիկայում բացահայտեց, որ ճարպը և բջջանքի քիչ պարունակությունը հանգեցնում են այդ ուռուցքի զարգացմանը: Հայտնաբերվել է ուղիղ կորելյացիոն կապ կրծքագեղձի, շագանակագեղձի և հաստ աղիքի քաղցկեղի զարգացման վտանգի ու սննդում հագեցած ճարպաթթուներ օգտագործելու միջև:

բ) Բազմաթիվ պատահական սեռական հարաբերությունները (մեծացնում է վիրուսային գործոնի «աշխատելու» հավանականությունը):

գ) Ներկայումս աշխատանքում և կենցաղում մեծացել է վնասակար ազդեցություններով օժտված «մարդածին» գործոնների կիրառումը, ինչպես օրինակ՝ անիլինի, ասբեստի, ասֆալտի և այլն: Մասնագիտական քաղցկեղի դասական օրինակ է 1775թ. անգլիացի վիրաբույժ սըր Փերսիվել Փոթի կողմից նկարագրված ամորձապարկի քաղցկեղը ծխնելույզ մաքրող երեխաների շրջանում (պատճառն ածխային խեժի քրոնիկական ազդեցությունն է):

3. *Էկոլոգիական գործոններ:* Այդ գործոններից են արդյունաբերական թափոններով ջրամբարների, մթնոլորտի, պեստիցիդներով և նիտրատներով սննդանյութերի աղտոտումը:

4. *Ժառանգական նախատրամադրվածություն:* Մեծ մասամբ ուռուցքները հայտնվում են պատահական («սպորադիկ»), այսինքն՝ առանց ակնհայտ արտահայտված գենետիկ նախատրամադրվածության: Սակայն կան քաղցկեղային ընտանիքներ (կազմում են չարորակ ուռուցքների բոլոր դեպքերի 5-10%-ը): Որոշ ժառանգական ծանր հիվանդություններ, ինչպես, օրինակ՝ ընտանեկան պոլիպոզը, բնութագրվում են չարորակ նորագոյացությունների չափազանց մեծ հաճախականությամբ՝ մինչև 100%:

Ս. Դարլինգտոնը և Կ. Մազերը հետազոտել են ուռուցքների ծագման առանձնահատկությունները մոնոգիգոտ և դիգիգոտ երկվորյակների շրջանում: Մեծաքանակ ուսումնասիրություններից պարզվել է, որ չարորակ ուռուցքներով հիվանդացության կոնկորդանտությունը (այսինքն՝ երկվորյակներից մեկի մոտ տվյալ հիվանդության առկայության դեպքում մյուսի մոտ նույն հիվանդության զարգացման հավանականությունը) դիգիգոտ երկվորյակների դեպքում 35% է, իսկ մոնոգիգոտների դեպքում՝ 62%: Ուռուցքների հյուսվածքաբանական կառուցվածքով կոնկորդանտությունը դիգիգոտների դեպքում հասնում է 54%-ի, իսկ մոնոգիգոտների դեպքում՝ 95%-ի:

Ուռուցքների ժառանգական փոխանցման «պարտադիրությունը» ըստ Ա. Կնուդսոնի, որոշվում է հետևյալ օրինաչափությամբ: Յուրաքանչյուր քաղցկեղ մուտացիաների երկու հնարավոր տարբերակների հետևանք է: Հեղինակն առաջին տարբերակն անվանել է նախազիգոտային մուտացիա, այսինքն՝ այն, որը հայտնվում է սեռական բջջում, իսկ երկրորդը՝ հետզիգոտային (այսինքն՝ սոմատիկ): Նախազիգոտային մուտացիան ներառում է անհատի տվյալ սեռական բջջից առաջացած բոլոր բջիջները և այդպիսով դառնում է ժառանգական, այսինքն՝ առկա է տվյալ անհատի բոլոր սերունդների դեպքում: Եթե մուտացիան հետզիգոտային է, ապա այն բնորոշ է միայն տվյալ անհատին և ժառանգականորեն չի փոխանցվում: Առաջին տեսակի մուտացիայի առկայությունն ինքնին կարող է հիմք չլինել ուռուցքի առաջացման համար, բայց եթե այդ դեպքում առաջանում է երկրորդ տեսակի մուտացիա, ապա քանի որ առաջին մուտացիան առկա է օրգանիզմի բոլոր բջիջներում, ուստի կարող է ծագել ուռուցք:

5. *Տարիք* (նշանակությունը ներկայացվեց վերևում):

6. *Ռասա*: Հետազոտություններով պարզվել է, որ սևամորթների շրջանում ուռուցքներն ավելի հաճախ են զարգանում, և նրանցից մահացությունն ավելի մեծ է, քան սպիտակամորթների շրջանում:

7. *Քաշ*: Մարմնի ավելցուկային զանգվածը նպաստում է ուռուցքների զարգացմանը և նրանցից մահացությանը (մանրամասները տե՛ս «Ճարպակալում» գլխում): Այսպես՝ ԱՄՆ-ում մահացության վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ մարմնի ավելցուկային զանգվածով տղամարդկանց շրջանում չարորակ ուռուցքներից մահացությունը նիհարների համեմատությամբ գերազանցում է մոտավորապես 50%-ով, իսկ կանանց շրջանում 62%-ով:

8. *Կրթություն*: Կրթվածության ցածր մակարդակը նպաստում է ուռուցքների զարգացմանը:

9. *Հոգեհուզական սթրես*: Հոգեհուզական սթրեսը ռիսկի գործոններին դասելու խնդիրը ցայսօր բաց է, որովհետև հակասական են փորձարարական և կլինիկական հետազոտությունների արդյունքները: Կլինիկական պրակտիկայում կա տեսակետ, որի համաձայն՝ հոգեկան ծանր ցնցումները նպաստում են չարորակ նորագոյացությունների հայտնվելուն: Այսպես՝ Գալենը նշում էր, որ մելանխոլիկ կանայք ավելի հաճախ են հիվանդանում քաղցկեղով, քան սանգվինիկները: Միաժամանակ մի շարք կլինիկական և փորձարարական հետազոտություններում կա՛մ կապ չի հայտնաբերվում սթրեսի ու կանցերոգենեզի միջև, կա՛մ ստացվում են մերժող արդյունքներ, այսինքն՝ սթրեսն ընկճում է կանցերոգենեզը:

Ուռուցքաձիններ: 1979թ. Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ) մասնագիտական կոմիտեն բնորոշեց «կանցերոգեն» հասկացությունը. «Այն գործոնը, որն անկախ ազդեցության մեխանիզմից

(մեխանիզմներից) կամ ազդեցության սպեցիֆիկության աստիճանից ունակ է առաջացնելու կամ արագացնելու նորագոյացության զարգացումը, կոչվում է կանցերոզեն: Վերջինս այն գործոնն է, որն իր ֆիզիկական կամ քիմիական հասկոթյուններով կարող է առաջացնել անդարձելի փոփոխություն կամ վնասում գենետիկ ապարատի այն հատվածներում, որոնք սումատիկ բջիջներում հումեոստատիկ հսկողություն են իրականացնում»: Մենք առաջարկում ենք հետևյալ բնորոշումը. «Այն գործոնը, որն օրգանիզմի վրա ազդելիս ունակ է նորմալ սումատիկ բջիջը փոխարկելու ուռուցքայինի, կոչվում է ուռուցքածին կամ կանցերոզեն կամ բլաստոմոզեն»:

Անհրաժեշտ է նշել, որ շրջակա և օրգանիզմի ներքին միջավայրերում կան բազմաթիվ կանցերոզեններ, ուստի կոնկրետ պատճառի հայտնաբերումը մեծ մասամբ դառնում է անհնար:

Ուռուցքածին գործոններն ըստ իրենց բնույթի լինում են ֆիզիկական, կենսաբանական և քիմիական: Ֆիզիկական ուռուցքածիններից են իոնիզացնող ճառագայթները, ջերմային, մեխանիկական գործոնները և այլն:

Ֆիզիկական ուռուցքածիններ: *Ճառագայթային գործոն:* 1902թ. գերմանացի գիտնական Խ. Ֆրիբենն ապացուցեց, որ մաշկի քաղցկեղ կարող են առաջացնել իոնիզացնող ճառագայթները (ռենտգենյան ճառագայթները), իսկ 1911թ. ստացվեց ռենտգենաբանների շրջանում լեյկոզի զարգացման առաջին հաղորդումը: 1946թ. ամերիկացի գենետիկ Գերման Ջոզեֆ Մյուլլերը ռենտգենյան ճառագայթներով բջիջների մուտացիա առաջացնելու ենթադրությունն ապացուցելու համար արժանացավ Նոբելյան մրցանակի: Ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ ռենտգենաբանների շրջանում լեյկոզներից մահացությունը 6-9 անգամ ավելի մեծ է, քան այլ բժիշկ-մասնագետների շրջանում:

Հիրոսիմայի և Նագասակիի ատոմային պայթյունից 5-7 տարի անց ճառագայթվողների շրջանում հաճախացան լեյկոզների, թոքերի, վահանագեղձի և կաթնագեղձի քաղցկեղների դեպքերը: Ճառագայթման էթիոլոգիկ դերը հաստատվում է նրանով, որ հիվանդության հաճախականությունը պայմանավորված է դոզայով, և այն նվազում է էպիկենտրոնից հեռանալիս:

Իոնիզացնող ճառագայթները կարող են ուռուցքներ առաջացնել գործնականում բոլոր հյուսվածքներում և օրգաններում: Իոնիզացնող ճառագայթման կանցերոզեն ազդեցությունը պայմանավորված է ԴՆԹ-ի և նրա ռեպարատիվ համակարգի վնասումով: Իոնիզացնող ճառագայթումը կարող է առաջացնել ոչ միայն գենային, այլև քրոմոսոմային մուտացիաներ: Ենթադրվում է նաև, որ ճառագայթման հետևանքով զարգացող իմունադեպրեսիան ակտիվացնում է օնկոգեն վիրուսները:

Քաղցկեղածին է նաև ուլտրամանուշակագույն (ՈւՄ) ճառագայթումը: ՈւՄ ճառագայթումն առավել հաճախ առաջացնում է մաշկի քաղցկեղներ: Այս դեպքում կանցերոզենեզի հիմնական մեխանիզմը ԴՆԹ-ի կազմում թիմիդինի հարևան մոլեկուլների միջև «կարերի» գոյացումն է (crosslinking):

Ջերմային ու մեխանիկական գործոններ: Ուռուցքների ծագման վերաբերյալ անգերազանցելի է գերմանացի մեծագույն ախտաբան Ռուդոլֆ Վիրխովի ավանդը: Նա 1853թ. տպագրեց իր առաջին աշխատանքը՝ նվիրված չարորակ ուռուցքների էթիոլոգիային և պաթոզենեզին («գրգռման տեսություն»): Այդ տեսության համաձայն՝ ուռուցքները ծագում են հյուսվածքների տևական գրգռման տեղում, մասնավորապես դանդաղ զարգացող քրոնիկական բորբոքման օջախում: Դրա տիպիկ օրինակ է մաշկի կենցաղային քաղցկեղը՝ պայմանավորված հյուսվածքների մշտական ջերմային վնասմամբ: Ուռուցքների առաջացումը երբեմն հաջորդում է նախկին կոտրվածքներին,

հրազենային վնասվածքներին, այրվածքներին, խոռոչավոր օրգաններում վնասող գործոնների տևական լինելուն (օրինակ՝ քարի առկայություն լեղապարկում, միզապարկում, երիկամի ավազանում), ավելին՝ զարգանում է նույն տեղում: Հավանաբար նշված դիտարկումներն են հիմք դարձել Ռ. Վիրխովի նման տեսության ձևակերպման համար: Սակայն հարկ է նշել, որ վնասվածքի և կանցերոզների կապը ցայսօր մնում է բարդ և ոչ միանշանակ:

Կենսաբանական ուռուցքաձիններ: Կենսաբանական կանցերոզներն են լինել օնկոզեն վիրուսները և բակտերիաները (օրինակ՝ *Helicobacter pylori*-ն): Վերջինիս ազդեցության մեխանիզմները կներկայացվեն «Խոցային հիվանդության ախտաբանություն» գլխում:

20-րդ դարի սկզբում կենդանիների դեպքում հաստատվեց վիրուսների քաղցկեղածին հատկությունը: Այսպես՝ ֆրանսիացի գիտնականներ Ռ. Էլերմանը (1908թ.) և Օ. Բանգը (1911թ.) իրենց աշխատանքներում ապացուցեցին հավերի լեյկոզի վիրուսային էթիոլոգիան: Իսկ ամերիկացի բժիշկ Ֆ. Ռաուսը 1911թ. պարզեց հավերի սարկոմայի վիրուսային բնույթը, որի համար 1966թ. արժանացավ Նոբելյան մրցանակի:

Վերոնշյալ հետազոտություններից միայն կես դար անց նկարագրվեց մարդու վիրուսային կանցերոզների առաջին օրինակը. պարզվեց, որ Էպլտեյն-Բարի վիրուսն առաջացնում է Բերկլիտի լիմֆոմա: Հետագայում մարդու օնկոզեն վիրուսների ցանկն ընդլայնվեց: Բարեբախտաբար, դրանցից մի քանիսի հանդեպ մշակվել են արդյունավետ պատվաստանյութեր, օրինակ՝ հեպատիտ B-ի, պապիլոմավիրուսի դեմ:

Անցած դարի 60-ական թվականների սկզբին Լ. Ա. Ջիլբերը վերջնականապես ձևակերպեց ուռուցքային գործընթացի զարգացման վիրուսազենետիկ կոնցեպցիան, որի համաձայն՝ օնկոզեն վիրուսը, հայտնվելով բջջում, ներդնում է իր գենետիկ նյութը տիրոջ բջիջների քրոմոսոմներում՝ դառնալով նրա ինտեգրող մասը և դրանով իսկ մակաձուլ նորմալ բջջի կերպարանափոխումը (տրանսֆորմացիան) ուռուցքայինի: Վիրուսով մակաձված մուտացիան որոշ ժամանակ կարող է չարտահայտվել, իսկ մուտացիայի ենթարկված գենը կարող է ակտիվանալ այլ կանցերոզների ազդեցությամբ:

Վիրուսային կանցերոզների սցենարները կարող են տարբեր լինել: Ներկայումս առավել ընդունված սցենարը խիստ նման է Լ. Ա. Ջիլբերի կողմից առաջարկված կոնցեպտին: Ըստ այդմ՝ վիրուսային կանցերոզների փուլերն են.

1. վիրուսի թափանցումը բջիջ և նրա ինտեգրումը բջջային ԴՆԹ-ին,
2. օնկոզենների էքսպրեսիան, օնկոսպիտակուցների գոյացումը,
3. գեն-սուպրեսորների և դրանցից սինթեզվող սպիտակուցների ինակտիվացումը,
4. տելոմերազի ակտիվացումը,
5. վերասերված բջիջների բազմացումը:

Պայմանավորված գենետիկ նյութի քիմիական բնույթով՝ օնկոզեն վիրուսները բաժանվում են ԴՆԹ և ՌՆԹ պարունակողների:

ԴՆԹ պարունակող օնկոզեն վիրուսների (օնկոզենավիրուսների) կանցերոզեն ազդեցության մեխանիզմներից մեկն այդ վիրուսների սպեցիֆիկ գեներով կոդավորվող որոշ սպիտակուցներով բջիջների անտիօնկոզենների ինակտիվացումն է: Օրինակ՝ արզանդի վզիկի քաղցկեղ առաջացնող մարդու պապիլոմավիրուսը (HPV վիրուս human papilloma virus), ներդրվելով տիրոջ բջջի գենոմում, էքսպրեսում է իր օնկոսպիտակուցները: Դրանցից HPV E6-ը մի կողմից կապվում է գեն-սուպրեսոր p53-ի հետ՝ հանգեցնելով նրա տրոհմանը, իսկ մյուս կողմից՝ ակտիվացնում տելոմերազի կատալիտիկ ենթամիավորը:

Օսկոդնավիրուսներից են հերպես վիրուսները՝ Էպշտեյն-Բարի վիրուսը, որն առաջացնում է քթնաբանի քաղցկեղ և Բերկլիտի լիմֆոմա, հերպես վիրուս 8-ը՝ Կապոշիի սարկոմա, պապիլոմավիրուսը՝ արգանդի վզիկի ու բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի քաղցկեղ, և հեպատիտ B-ի վիրուսը, որն անուղղակիորեն առաջացնում է լյարդաբջջային քաղցկեղ:

ՌՆԹ պարունակող օնկոգեն վիրուսներով (օնկոդնավիրուսներով) վարակվելու դեպքում բջիջ է ներդրվում պատրաստի օնկոգեն: Օսկոդնավիրուսներից են մարդու T-բջջային լեյկեմիայի վիրուսը (HTLV-1 ռետրովիրուս) և հեպատիտ C-ի վիրուսը, որն անուղղակիորեն առաջացնում է լյարդաբջջային քաղցկեղ:

Քիմիական ուռուցքածիններ: Քաղցկեղի հետազոտության միջազգային կազմակերպությունը կանցերոգեններին է դասում մոտավորապես 75 քիմիական նյութեր: Դեռ 1915թ. ճապոնացի հետազոտողներ Կ. Յամագիվան և Կ. Իշիկավան ցույց տվեցին, որ քարածխային խեժը կանցերոգեն է և ունակ է մաշկի հետ տևական շփվելու դեպքում առաջացնելու նրա քաղցկեղ: Քիմիական ուռուցքածինները դասակարգվում են հետևյալ չափանիշներով.

1. Ըստ ծագման՝ լինում են մարդածին (անտրոպոգեն) և բնական կանցերոգեններ: Անտրոպոգեն կանցերոգենների ծագումը պայմանավորված է մարդու գործունեությամբ, իսկ բնականը պայմանավորված չէ մարդու արտադրական կամ այլ գործունեությամբ: Վերջինիս օրինակ է *Aspergillus flavus* սնկիկը, որը կարող է ախտահարել հացազգիները, եթե խախտվում են նրանց պահպանման կանոնները (սնկիկի հայտնվելուն և բազմանալուն նպաստում են բարձր խոնավությունն ու ջերմաստիճանը): Նրա արտադրած աֆլատոքսինները կարող են առաջացնել լյարդի քաղցկեղ:

2. Ըստ կառուցվածքի՝ քիմիական կանցերոգենները լինում են.

- Պոլիցիկլիկ արոմատիկ ածխաջրածիններ (ՊԱԱ) (օրինակ՝ 7,12-դիմեթիլբենզանտրացեն, 20-մեթիլխոլանտրեն, բենզապիրեն և այլն) և հետերոցիկլիկ միացություններ (9-մեթիլ-3,4-բենզապիրիդին և 4-նիտրոպիրիդին-N-օքսիդ): Պոլիցիկլիկ արոմատիկ ածխաջրածիններ հայտնաբերվում են ավտոմեքենաների թերի այրման գազային խառնուրդներում, ծխախոտի ծխում, ապխտած մթերքներում և այլն:

- Արոմատիկ ազոմիացություններ, օրինակ՝ մոնոազոբենզոլ և այլն: Նրանք հայտնաբերվում են գունավոր տպագրության նյութերում, կոսմետիկ պարագաներում և այլն: Արոմատիկ ազոմիացություններն ուռուցք առաջացնում են շփման վայրերից հեռու օրգաններում, օրինակ՝ լյարդում, միզապարկում և այլն:

- Արոմատիկ ամինամիացություններ, օրինակ՝ 2-նաֆթիլամին, բենզիդին և այլն: Նրանք կիրառվում են արդյունաբերության տարբեր ոլորտներում, օրինակ՝ օրգանական ներկերի, դեղորայքի արտադրության մեջ:

- Նիտրոզամիացություններ և նիտրամիններ, օրինակ՝ N-մեթիլնիտրոզուրետին, մեթիլնիտրոզոմիզանյութ և այլն: Նրանք կարող են առաջանալ մարդու ստամոքսաղիքային ուղում՝ սննդով ընդունած ամիններից, նիտրիտներից, նիտրատներից:

- Մետաղներ և անօրգանական աղեր, օրինակ՝ նիկել, քրոմ, կոբալտ, ցինկ, երկաթ և այլն: Նրանք կարող են իրենց ազդեցության տեղում առաջացնել հյուսվածքաբանական տարբեր կառուցվածքով սարկոմաներ: Ազբեստը և նրա տարատեսակները մարդու դեպքում կարող են մակածել մասնագիտական քաղցկեղի առաջացումը:

3. Ըստ օրգանիզմի վրա ազդեցության բնույթի՝ լինում են.

- ապլիկացիայի (շփման) տեղում ուռուցք առաջացնող նյութեր (օրինակ՝ բենզապիրեն և այլ ՊԱԱ),

- ընտրողական (սելեկտիվ) ազդեցությամբ նյութեր, օրինակ՝ 2-նաֆթիլամինը, բենզիդիինն առաջացնում են միզապարկի ուռուցք,

- տարբեր օրգաններում և հյուսվածքներում զանազան կառուցվածքով ուռուցքներ առաջացնող նյութեր, օրինակ՝ 2-ացետիլլամինոֆլուորենը, 3,3'-դիբլորբենզիդիինը կենդանիների դեպքում մակածում են կաթնագեղձերի, քրտնագեղձերի և լյարդի ուռուցքներ:

4. Ըստ ազդեցության մեխանիզմի՝ քիմիական կանցերոգենները լինում են պրոկանցերոգեններ կամ անուղղակի (կազմում են բացարձակ մեծամասնություն) և ուղղակի կանցերոգեններ: Ուղղակի ազդեցության կանցերոգենները ջրալույծ են, քիմիապես ակտիվ և օնկոհիզիենայի տեսանկյունից նրանք քիչ վտանգավոր են, քանի որ միջավայրում արագ քայքայվում են՝ չհասնելով օրգանիզմին: Ավելին՝ նրանցից որոշ տեսակներ, օրինակ՝ ալկիլացնող գործոնները, օգտագործվում են որպես հակաուռուցքային քիմիաթերապևտիկ միջոցներ լեյկեմիայի, լիմֆոմայի և այլ ախտերի բուժման դեպքում:

Անուղղակի ազդեցության կանցերոգենները ճարպալույծ, քիմիապես իներտ միացություններ են: Օրգանիզմ թափանցելով՝ կուտակվում են բջջաթաղանթներում: Կոմպենսատոր միկրոսոմային օքսիդացման (առանցքային ֆերմենտը ցիտոքրոմ P-450 կախյալ օքսիգենազն է) հետևանքով վերածվում են ջրալույծ միացության, որի հեռացումն օրգանիզմից ավելի հեշտ է: Այդպիսի փոխակերպման հետևանքով նյութերը ձեռք են բերում կանցերոգեն դրական լիցքավորված (էլեկտրաֆիլ) խմբեր: Իսկ հայտնի է, որ նյութի կանցերոգենությունը պայմանավորված է այդ մեծ ակտիվությամբ դրական լիցքավորված խմբերի առկայությամբ: Էլեկտրաֆիլ խմբերը փոխազդում են սոմատիկ բջջի գենոմի ԴՆԹ-ի, ՌՆԹ-ի, հիստոնների բացասական լիցքավորված բաղադրիչների հետ, առաջացնում համալիրներ, որոնք էլ վնասում են բջիջները:

10.2. ՈՒՌՈՒՑՔԱՅԻՆ ԱՃԻ ԱՆՏԱԾԱԳՈՒՄԸ (ՕՆԿՈԳԵՆԵԶ)

Ուռուցքային աճը հյուսվածքային հումեոստազի խանգարման հետևանք է: Վերջինս պահպանվում է բջջային պրոլիֆերացիայի և ապոպտոզի հաշվեկշռով: Ուռուցքային աճն ակնկալում է բջջային պրոլիֆերացիայի գերակշռում, որի հիմքում առկա են հատուկ գեների՝ պրոտոօնկոգենների, անտիօնկոգենների և ապոպտոզը վերահսկող գեների փոփոխությունները: Նորմալ վիճակում այդ գեներն իրականացնում են դրական (պրոտոօնկոգեններ) կամ բացասական (անտիօնկոգեններ) հսկողություն բջջային բաժանման վրա, ինչպես նաև մասնակցում ապոպտոզի մեխանիզմներին: Մակայն տարբեր խանգարումները կարող են հանգեցնել պրոտոօնկոգենների գործառույթների ուժգնացման կամ խեղաթյուրման (նրանց վերածում օնկոգենների) և կամ անտիօնկոգենների գործունեության ինակտիվացման: Գենոմում այդպիսի փոփոխությունները պայմանավորում են բջջի ուռուցքային կերպարանափոխումը (տրանսֆորմացիան): Դրան հաջորդում են ուռուցքային բջիջների բազմացումը (կլոնային էքսպանսիան) և ուռուցքի հետագա աճն ու պրոգրեսիան:

Ուռուցքային աճի ախտաձագման հիմնարար սկզբունքներն են.

- ✓ Կանցերոգենների հիմքում ոչ լետալ գենետիկ վնասումն է՝ մուտացիան:
- ✓ Կանցերոգենները ֆենոտիպիկ և գենոտիպիկ մակարդակներով բազմաքայլ գործընթաց է, որը բազմաթիվ մուտացիաների կուտակման հետևանք է:
- ✓ Գենետիկ վնասման թիրախներ են 5 դասերի կարգավորիչ գեները (նկ. 10.2)՝

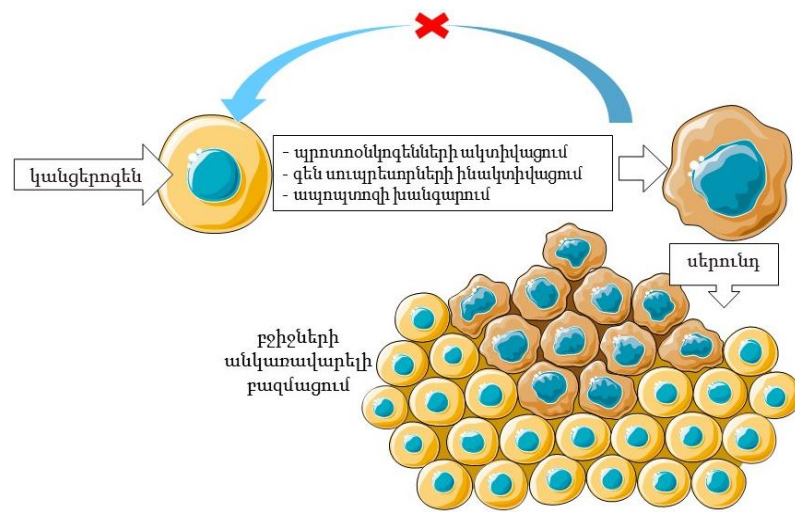
1. աճը (պրոլիֆերացիան) խթանող պրոտոօնկոգենները,

2. աճն ընկճող գեն-սուպրեսորները,
3. ապոպտոզի կարգավորիչ գենները,
4. ԴՆԹ-ն վերանորոգող գենները,
5. տելոմերազի հետ կապված գենները:

1. Աճը (պրոլիֆերացիան) խթանող պրոտոօնկոգեններից ակտիվ օնկոգենների առաջացում:

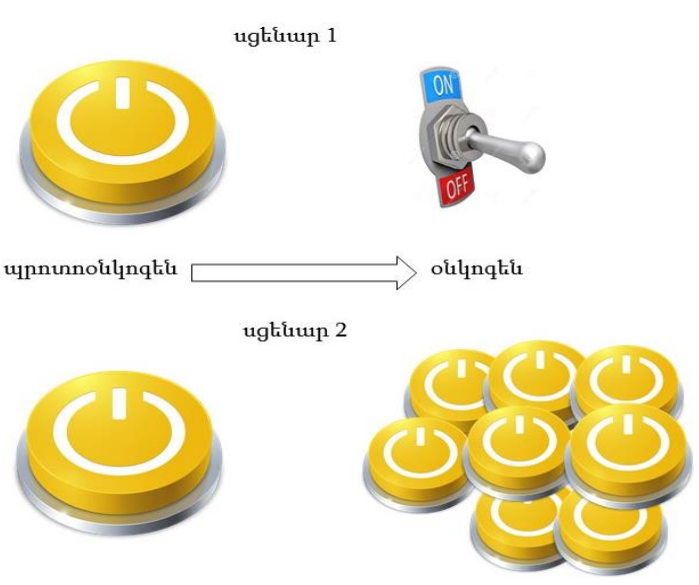
Պրոտոօնկոգենը բջջի նորմալ գեն է, որը կոդավորում է կիսման ազդանշանման որևէ բաղադրիչ՝ աճի գործոն, դրա ընկալիչ, երկրորդային մեսենջեր, տրասկրիպցիոն գործոն:

Պրոտոօնկոգենը գերակտիվանալու դեպքում դառնում է օնկոգեն: Հարկ է նշել, որ պրոտոօնկոգենի գույգ ալելներից միայն մեկում մուտացիայի առաջացումը բավարար է դրսևորման համար (դոմինանտ մուտացիա): Դիտարկումները ցույց են տվել, որ բավական է մեկ ազոտային հիմքի փոփոխությունը, համապատասխանաբար՝ սպիտակուցում մեկ ամինաթթվի (կետային մուտացիա), որպեսզի պրոտոօնկոգենը վերածվի օնկոգենի, այսինքն՝ ձեռք բերի կերպարանափոխող հատկություններ: Տարբերում են պրոտոօնկոգենն օնկոգենի կերպարանափոխվելու երկու սցենարներ:



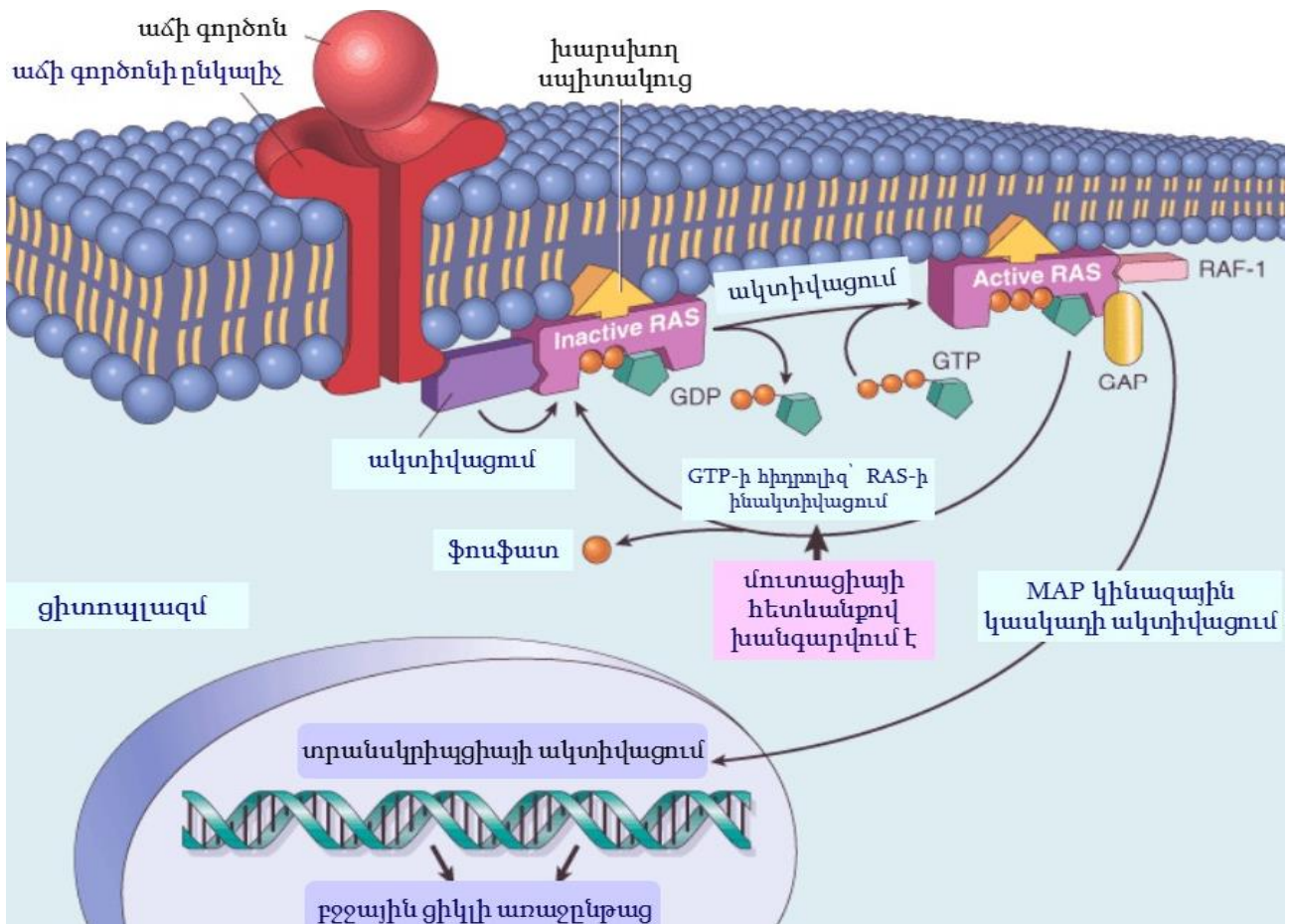
Նկ. 10.2. Ուռուցքային աճի ախտաձագումը:

Սցենար 1. Կառուցվածքային փոփոխության հետևանքով (կետային մուտացիաներ, դելեցիաներ) ազդանշանային սպիտակուցը ֆիքսվում է ակտիվ կոնֆորմացիայով (որակական խանգարում) (նկ. 10.3): Այս սցենարով զարգանում են բազմաթիվ ուռուցքներ: Այս մեխանիզմի տիպիկ օրինակ է RAS-ի մուտացիան (նկ. 10.4): RAS-ը սպիտակուցների ընտանիք է, որը կազմված է գուանոզինեոֆոսֆատ կապող սպիտակուցներից (մանր G-սպիտակուցների ընտանիքի անդամ): Նրանք տեղակայված են բջջաթաղանթի ցիտոպլազմային մակերևույթին: Նորմալ բջջի աճի խթանման դեպքում ինակտիվ (GDP՝ գուանոզինեոֆոսֆատ-կապված) RAS սպիտակուցն ակտիվանում է՝ կապվելով GTP-ի (GTP՝ գուանոզինեոֆոսֆատ-կապված) հետ: Ակտիվացած RAS-ը RAF-1-ի միջոցով գործարկում է MAP-կինազային ազդանշանային ճանապարհը, որով աճի ազդանշանը հաղորդվում է կորիզին: Սուտանտ RAS սպիտակուցը մշտապես ակտիվ վիճակում է, քանի որ ունակ չէ հիդրոլիզելու GTP-ն:



Նկ. 10.3. Պրոտոօնկոգենը օնկոգենի կերպարանափոխման մեխանիզմները:

խթանման դեպքում ինակտիվ (GDP՝ գուանոզինեոֆոսֆատ-կապված) RAS սպիտակուցն ակտիվանում է՝ կապվելով GTP-ի (GTP՝ գուանոզինեոֆոսֆատ-կապված) հետ: Ակտիվացած RAS-ը RAF-1-ի միջոցով գործարկում է MAP-կինազային ազդանշանային ճանապարհը, որով աճի ազդանշանը հաղորդվում է կորիզին: Սուտանտ RAS սպիտակուցը մշտապես ակտիվ վիճակում է, քանի որ ունակ չէ հիդրոլիզելու GTP-ն:



Նկ. 10.4. RAS-ի մուտացիան՝ որպես սցենար 1-ի օրինակ (նկարն ըստ՝ Robbins and Cotran, PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE, Ninth Edition): Հապավումներ. GAP՝ գուանոզինեոֆոսֆատազ ակտիվացնող սպիտակուցներ, MAP՝ միտոզեն ակտիվացնող պրոտեինկինազ:

Արդյունքում, առանց որևէ արտաքին թողարկիչ գործոնի ազդեցության, բջջի բաժանումն անընդհատ խթանվում է:

Սցենար 2. Պրոտոօնկոգենների տրանսկրիպցիայի կանոնավորման խանգարումը (գերեքսպրեսիա) կամ գենի «չափաբաժնի» փոփոխությունը (ամպլիֆիկացիա) հանգեցնում է համապատասխան սպիտակուցի՝ ըստ տեղի և ժամանակի, ոչ ադեկվատ ավելցուկային սինթեզի (տվյալ դեպքում խանգարումը քանակական բնույթի է) (նկ. 10.3):

Ինչպես տեսնում ենք, օնկոգեններով կողավորվող սպիտակուցներն անմիջականորեն մասնակցում են աճը խթանող ազդանշանների հաղորդմանը բջջի մակերևույթից կորիզ՝ դրդելով բջջին բաժանման: Օնկոգենների արգասիքները օնկոսպիտակուցները, հիշեցնում են պրոտոօնկոգենների արգասիքներ, սակայն նրանք զուրկ են կարգավորող կարևոր տարրերից, և նրանց սինթեզը ձևափոխված բջիջներում չի կանոնավորվում աճի գործոններով կամ այլ արտաքին ազդանշաններով: Օնկոսպիտակուցներն ապահովում են բջիջների աճի ինքնավարությունը:

Օնկոսպիտակուցների խմբերն են՝

- աճի գործոն օնկոսպիտակուցները (օնկոգենությունը պայմանավորված է նրանց անընդհատ, ոչ ադեկվատ, չկանոնավորվող սինթեզով),
- աճի գործոնների ընկալիչ օնկոսպիտակուցները (օնկոգենությունը պայմանավորված է նրանց «ինքնադրդվելու» հատկությամբ),
- երկրորդային միջնորդ օնկոսպիտակուցները (օնկոգենությունը պայմանավորված է նրանց «երկարակեցությամբ»),

- գեների մոդուլյատոր օնկոսպիտակուցները (տրանսկրիպցիայի գործոններ):

2. *Աճն ընկճող գեն-սուպրեսորների արգելակում:* Բջիջների անկանոն աճը խոչընդոտում են գեն-սուպրեսորները (աղյուսակ 10.2): Ընդհանուր առմամբ գեն-սուպրեսորները՝

- ընկճում են բջջի անցումը դեպի բջջային ցիկլ,
- ձևավորում են ստուգման կետերը, ստուգում ԴՆԹ-ն,
- վնասման դեպքում խթանում են ԴՆԹ-ի վերականգնումը (ռեպարացիան),
- դուրս են մղում բջիջը ցիկլից՝ առաջացնելով «դադար» կամ «ծերացում»,
- ծայրահեղ դեպքում մակաձում են ապոպտոզը:

Անտիօնկոգենի անջատման համար անհրաժեշտ է երկու մուտացիա գույգ ալելներում: Առաջին մուտացիայի առկայությունն անտիօնկոգենների ալելներից մեկում խիստ նախատրամադրվածություն է ստեղծում ուռուցքների առաջացման համար, և եթե այդպիսի մուտանտ ալելը ժառանգվում է, ապա բավական է երկրորդ մուտացիան, որպեսզի կատարվի ուռուցքային տրանսֆորմացիա (ներկայացվածը համընկնում է 1974թ. Ա. Կնուդսոնի կողմից առաջարկված «երկրորդ հարվածի» վերոնշյալ վարկածին):

Ի հակառակ օնկոգենների, որոնց կոդավորած սպիտակուցները խթանում են բջիջների աճը, գեն-սուպրեսորների կոդավորած սպիտակուցներն արգելակում են բջիջների պրոլիֆերացիան:

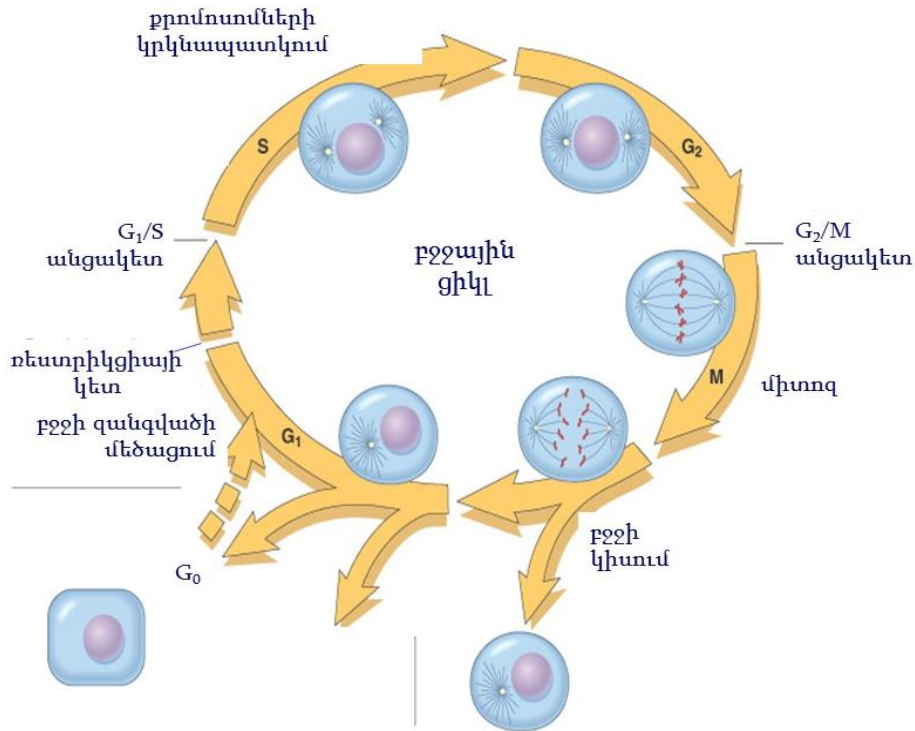
Աղյուսակ 10.2.

Գեն սուպրեսորներ՝ բջջային ցիկլի արգելակիչներ.

Գեն	Տեղակայումը	Գործառույթը	Ուռուցքներ
p53	կորիզ	բջջային ցիկլի ընդհատում և ԴՆԹ-ի վնասմանն ի պատասխան ապոպտոզի գործարկում	մարդու չարորակ ուռուցքների մեծամասնությունը
RB	կորիզ	բջջային ցիկլի կանոնավորում	ռետինոբլաստոմաներ, օստեոսարկոմա և այլն
APC/ β -կատենին	ցիտոզոլ	միտոտիկ ազդանշանի հաղորդման ընկճում	ստամոքսի կարցինոմա, մելանոմա և այլն

Բջջային ցիկլի հսկողության հիմնական անցակետերը երկուսն են՝ G_1/S և G_2/M (նկ. 10.5): S փուլը բջջային ցիկլի անդարձելիության կետն է: Մինչ ԴՆԹ-ի կրկնապատկումը բջիջն անցնում է G_1/S հսկողական կետով, որտեղ հայտնաբերվում է ԴՆԹ-ի վնասումը: Վնասում հայտնաբերելիս միանում են միտոտիկ ցիկլի կանգնեցման և ԴՆԹ-ի վերականգնման մեխանիզմները: Եթե վնասումն անհնար է վերացնել, ապա ակտիվանում է ապոպտոզը: Հսկողության G_2/M անցակետում ստուգվում է ռեպլիկացիան ավարտած ԴՆԹ-ն և որոշվում՝ կարո՞ղ է արդյոք բջիջն անվտանգ մտնել միտոզ ու բաժանել քրոմատիդները դուրսը բջիջների միջև:

Հսկողության G_1/S անցակետում միտոտիկ ցիկլի ընդհատումն իրագործում է հիմնականում p53 սպիտակուցն, իսկ G_2/M կետում գործում են ինչպես p53-կախյալ, այնպես էլ անկախ մեխանիզմներ: p53-ը գենոմի կայունության գլխավոր «պահապան» և ապոպտոզ մակաձողն է:



Նկ. 10.5. Բջջային ցիկլ (նկարն ըստ՝ Robbins and Cotran, PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE, Ninth Edition):

Նորմալ բջիջներում p53-ի ակտիվությունը պահվում է ցածր մակարդակում: Դա իրագործում է MDM2 (murine double minute 2) կոչվող սպիտակուցը, որն ուրիկվիտինային լիգազ է: Այն p53-ի հետ ձևավորում է հետադարձ բացասական կապ. p53-ը խթանում է MDM2-ը, իսկ վերջինս նպաստում է p53-ի ուրիկվիտին-պրոտեասոմային տրոհմանը:

p53-ն ակտիվանում է ԴՆԹ-ի վնասման դեպքում և աշխատում է որպես «մոլեկուլային ոստիկան»՝ կանխելով վնասված գենոմով բջիջների բազմացումը: Նա խոչընդոտում է բջիջների չարորակ տրանսֆորմացիան 3 փոխկապված մեխանիզմներով.

- Բջջային ցիկլի ժամանակավոր ընդհատում և նրանից բջջի դուրսբերում (անվանում են հանգստի վիճակ): p53-ը p21-ի միջոցով ընդհատում է բջջային ցիկլը և խթանում այն գենների էքսպրեսիան, որոնք բոլոր հնարավոր մեխանիզմներով փորձում են վերանորոգել ԴՆԹ-ն:

- Ցիկլի մշտական ընդհատում և նրանից բջջի դուրս բերում (անվանում են ծերացման վիճակ):

- Բջջի ծրագրավորված մահվան մակաձում: Նորոգման անհնարինության դեպքում bax-ի և PUMA-ի (p53 upregulated modulator of apoptosis) միջոցով խթանվում է ապոպտոզը, իսկ DRAM-ի միջոցով (damage-regulated autophagy modulator)՝ աուտոֆագիան:

p53-ի մուտացիայի հետևանքով գենոմը դառնում է անկայուն, և խաթարվում են վերոնշյալ բոլոր գործընթացները, նաև բարենպաստ պայմաններ են ստեղծվում անգիոգենեզի համար (սահմանափակելով անոթային էնդոթելային աճի գործոնի (VEGF) էքսպրեսիան՝ p53-ն ընկճում է նաև անգիոգենեզը): Այսպանից հետո զարմանալի չէ, որ մարդու ուռուցքների մոտ 50%-ը համակցված է p53 գենի մուտացիայի հետ:

Rb-ն հսկողության G₁/S անցման մեխանիզմը ձևավորողներից է: G₁ անցակետում բջջի վրա ազդում են տարբեր ազդանշաններ, որոնք որոշում են՝ պետք է բջիջը շարունակի՝ միտոտիկ ցիկլը, պետք է լքի՝ այն և տարբերակվի, թե՛ մահանա: Փաստորեն, Rb-ն այս գործընթացի առանցքային գործոնն է:

APC-ն (Adenomatous Polyposis Coli) հյուսվածքային հումեոստազն ապահովող հսկիչ է (gatekeeper): Նրա մուտացիան հանգեցնում է բջիջների մահվան և պրոլիֆերացիայի միջև հաշվեկշռի խանգարման:

Աճը խթանող բոլոր գործոնների ազդեցությամբ ի վերջո հանգստի վիճակում եղող բջիջն անցնում է բջջային ցիկլ: Ուստի ուռուցքի ինքնավար աճի նախապայմաններից է այս ցիկլի ողջ ընթացքով ուռուցքային բջիջների «անփորձանք» անցնելը: Ինչպես հայտնի է, բջջային ցիկլի տարբեր փուլերով բջջի օրինաչափ անցումը կարգավորվում է համապատասխան ցիկլինկախյալ կինազներով (ՑԿԿ՝ cyclin-dependent kinase-CDK), որոնք ակտիվանում են կապվելով համապատասխան ցիկլինների (այդպես են կոչվել շնորհիվ իրենց առաջացման և քայքայման ցիկլիկ բնույթի) հետ: Ասվածից բխում է, որ ցիկլինները, ՑԿԿ-երը և դրանց արգելակիչները (ինհիբիտորները) ևս ուռուցքային վերասերման թիրախներ են:

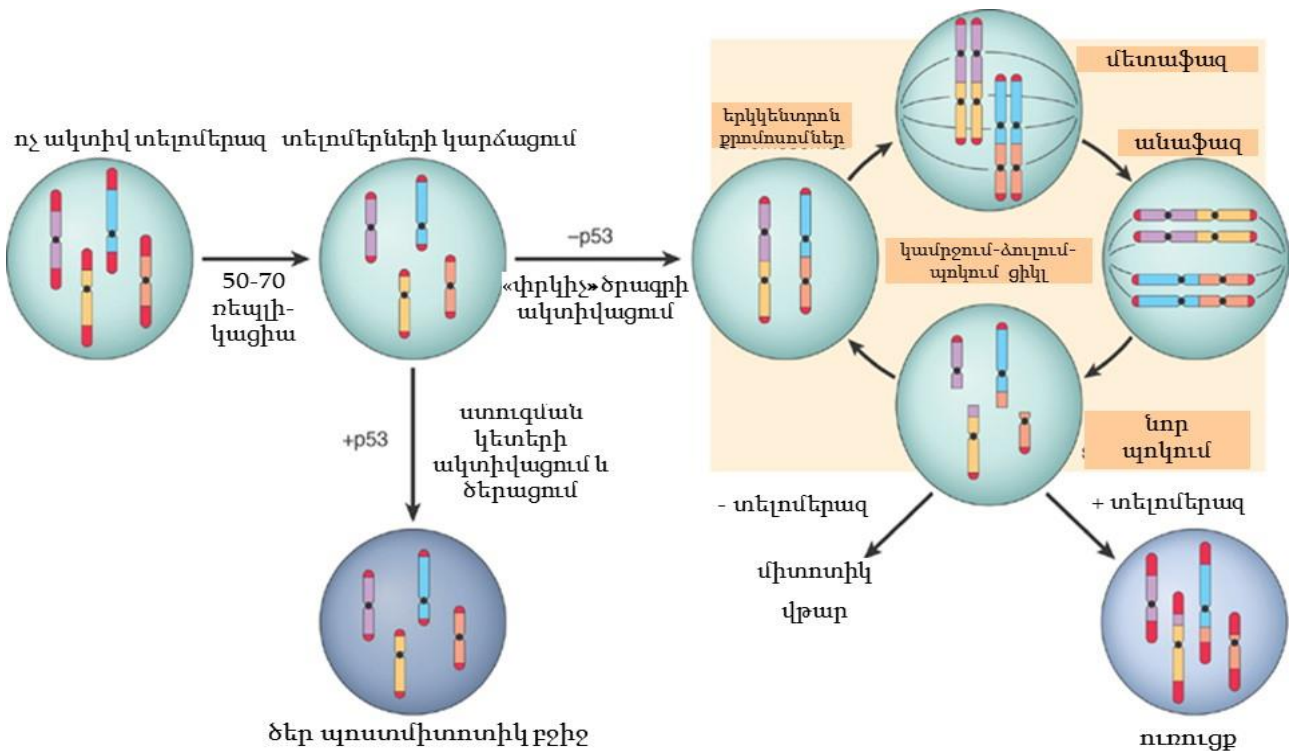
Սուպրեսորներին ճնշելը կամ ինակտիվացնելը քաղցկեղային բջիջների բազմացման կարևորագույն նախապայմանն է: Դրան հասնելու համար բացի տվյալ գեն-սուպրեսորի մուտացիայից, պահանջված արդյունքին ուռուցքային բջիջը կարող է հասնել նաև այլ ճանապարհներով՝ էպիգենետիկ մեխանիզմներով, որոնց դեպքում չի փոխվում ԴՆԹ-ում նուկլեոտիդների հաջորդականությունը, սակայն փոխվում է գեների էքսպրեսիան: Էպիգենետիկ մեխանիզմներից է գեների լոբեցումը՝ մեթիլացնելով գեն սուպրեսորի ԴՆԹ-ն, կամ մոդիֆիկացնելով հիստոնները՝ քաղցկեղային բջիջներն ընկճում են գեների էքսպրեսիան: Վերջին տարիներին հատկապես շատ է ուսումնասիրվում գենի գործառույթի անջատման (գենետիկ լոբեցման) մեկ այլ մեխանիզմ, որի հիմքում առկա է գենի տրանսյացիայի ընկճումը միԴՆԹ-երի միջոցով:

3. Խուսափում ապոպտոզից: Ժառանգական նյութի չտրվող վնասում ունեցող բջիջը ենթակա է ապոպտոզի: Դա քաղցկեղի զարգացումը կանխող կարևորագույն մեխանիզմներից մեկն է: Ապոպտոզին նպաստող (պրոապոպտոտիկ) գեների ընկճումը և կամ հակաապոպտոտիկ գեների գերակտիվացումը նպաստում է մուտանտ բջիջների վերապրմանը և մեծացնում քաղցկեղի զարգացման ռիսկը:

4. ԴՆԹ-ի ռեպարատիվ համակարգի ընկճում: Բջջի կյանքի ընթացքում ԴՆԹ-ն հաճախ է վնասվում, սակայն ԴՆԹ-ն վերականգնող համակարգի շնորհիվ, այդ վնասումների զգալի մասը շտկվում է, և բջիջը շարունակում է իր նորմալ կյանքը: Սակայն եթե այդ համակարգն ընկճված է (օրինակ՝ եթե վնասված են ԴՆԹ-ի ռեպարատիվ համակարգի բաղադրիչների գեները), ապա բջջի գենոմը դառնում է անկայուն, բջիջը ձեռք է բերում նորանոր մուտացիաներ և կարող է դառնալ քաղցկեղային:

5. Տելոմերազի ակտիվացում: Ուռուցքային վերասերման մյուս մեխանիզմը պայմանավորված է տելոմերների խնդրով (նկ. 10.6): Նորմալ բջիջների մեծ մասը բջջային ցիկլերից յուրաքանչյուրում կորցնում է իրենց քրոմոսոմների ծայրային մի փոքր հատված: Շուրջ 50-70 ցիկլ անցնելուց հետո այդ մնացած հատվածները (տելոմերներ) այնքան են կարճանում, որ հերթական ցիկլ մտնելիս p53-ի կողմից այդ կարճ քրոմոսոմների հայտնաբերումը հանգեցնում է ցիկլի դադարեցման, և բջիջը դուրս է բերվում միտոտիկ ցիկլից: Սակայն եթե p53-ը ինակտիվացած է, ապա բջիջը շարունակում է ցիկլը: Կարճացած տելոմերներով քրոմոսոմները կարող են ձուլվել իրար՝ գոյացնելով երկկենտոն քրոմոսոմներ: Միտոզի ընթացքում այդ երկկենտոն քրոմոսոմները պոկվում են պատահական տեղերում՝ առաջացնելով նորանոր մուտացիաներ: Սակայն եթե բջջին չհաջողվի ակտիվացնել տելոմերները վերականգնող ֆերմենտը՝ տելոմերազը, ապա վաղ թե ուշ նրան սպասվում է միտոտիկ աղետ և բջջի մահ: Տելոմերազ ֆերմենտի ակտիվացման դեպքում հաջողվում է երկարացնել

տելոմերները՝ այդպիսով հնարավոր դարձնելով սովյալ բջիջների անսահման բազմացումը:



Նկ. 10.6. Տելոմերազի դերը կանցերոգենեզում (նկարն ըստ՝ Robbins and Cotran, PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE, Ninth Edition):

Առանց անոթավորման 1-2 մմ տրամագծից ավելի ուռուցքի չափերը չեն կարող մեծանալ: Եվ նույնիսկ վերոնշյալ բոլոր գենետիկ անոմալիաների առկայության դեպքում ուռուցքը չի կարող աճել, եթե չի կատարվում անգիոգենեզ, որը կապահովի համապատասխան արյունամատակարարումը: Հանգույցում ստեղծվում են այնպիսի պայմաններ, որ սննդանյութերը, թթվածինը, վիտամինները սկսում են չբավարարել ինտենսիվ բազմացող բջիջներին: Ուստի հարց է ծագում՝ որտեղից ստանալ լրացուցիչ կենսական հեղուկ արյուն: Ուռուցքներն այս խնդիրը լուծում են՝ անգիոգենեզը խթանող նյութեր արտադրելով, օրինակ՝ VEGF, անգիոգենին, հեպատոցիտների աճի գործոն, ՈւՆԳ, PgE, F1-8 և այլն: VEGF-ը նպաստում է հարակից անոթներից դեպի ուռուցքային հանգույցը ձգվող նոր անոթների գոյացմանը, որը կտրուկ մեծացնում է ուռուցքային հանգույցի չափերը: Ասվածից բխում է, որ քաղցկեղային բջիջները, անընդհատ լինելով բնական ընտրության ներքո, «ստիպված» են նորանոր լուծումներ գտնել հաջող բազմացման համար: Այդ լուծումներից յուրաքանչյուրի համար անհրաժեշտ է նոր մուտացիա կամ որևէ գենի լուծում, մյուսի տրանսլյացիայի սահմանափակում, մեկ այլ դեպքում «արգելված» գեների էքսպրեսիա (ինչպես, օրինակ՝ տելոմերազի դեպքում):

Ուռուցքային աճի կարևոր բաղադրիչ է ուռուցքային պրոգրեսիան: Վերջինս ուռուցքային բջիջների վարքի և կառուցվածքի այն փոփոխություններն են, որոնք առաջանում են նրանց գենետիկ ապարատի բարձրացած փոփոխականության հետևանքով՝ հանգեցնելով պոլիկլոնության զարգացման և առավել ինքնուրույն (ավտոնոմ) սուբկլոնների ընտրության (Ֆուլդս, 1949թ): Վերոնշյալ բոլոր գործընթացները պայմանավորում են ուռուցքային պրոգրեսիան՝ առավել չարորակ և հարմարված ուռուցքային կլոնների մշտական ընտրությունը: Այդ իսկ պատճառով ժամանակի ընթացքում շատ ուռուցքներ դառնում են ավելի ագրեսիվ և ձեռք են բերում չարորակ մեծ

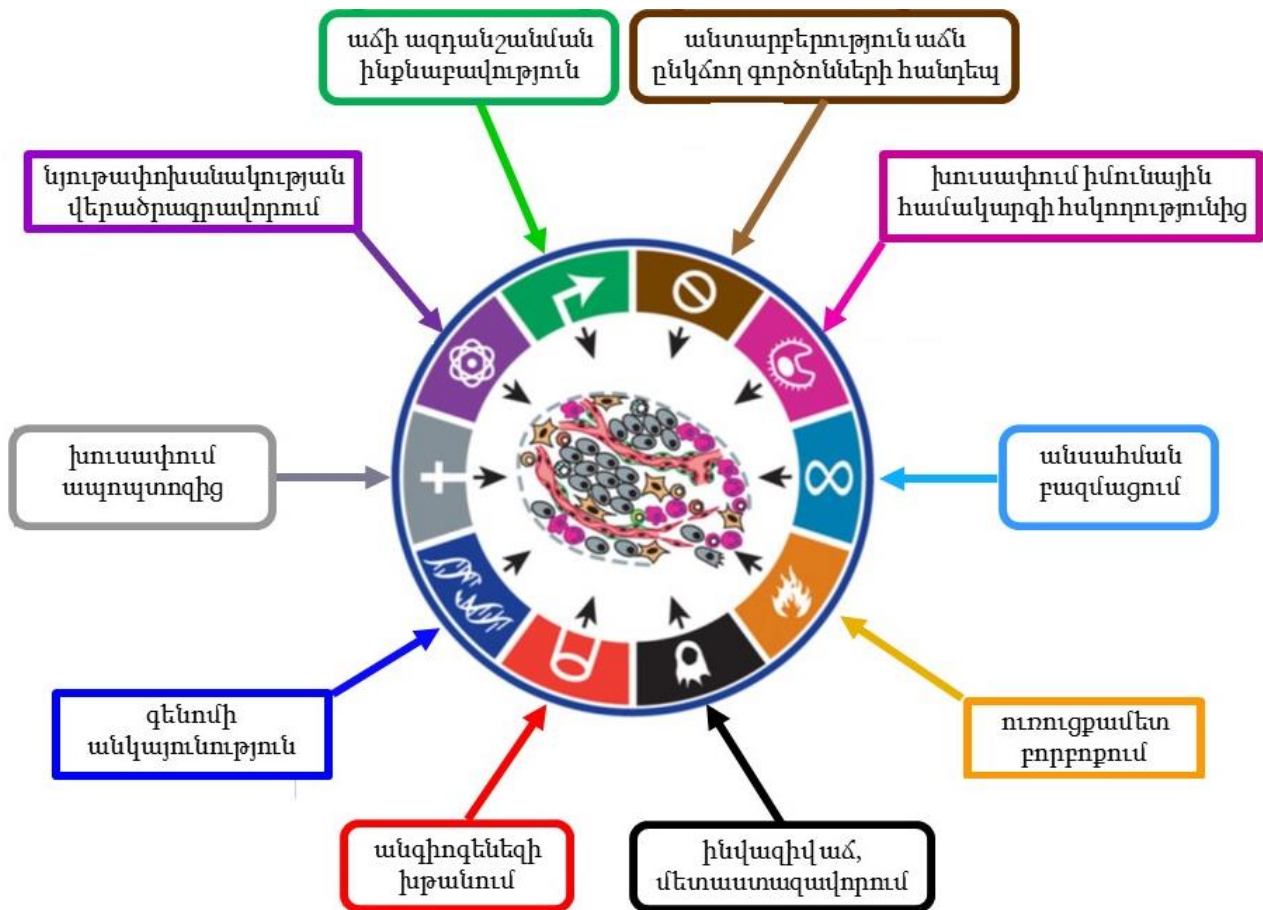
պոտենցիալ: Մոլեկուլային մակարդակում ուռուցքի պրոգրեսիան և նրա հետ կապված ուռուցքային բջիջների հետերոգենությունը բազմաթիվ մուտացիաների հետևանք են: Հայտնվում են աճի, ինվազիայի, մետաստազավորման տարբեր ունակությամբ և բուժման հանդեպ տարբեր ռեզիստենտությամբ նոր սուբկլոններ:

Ուռուցքային պրոգրեսիայի հետևանքով՝

- ա) մեծանում է ուռուցքային բջիջների գենոտիպի փոփոխականությունը,
- բ) մշտապես փոփոխվում է ուռուցքային բջիջների ֆենոտիպը
- գ) մեծանում է ուռուցքային բջիջների հարմարվողականության աստիճանը և ռեզիստենտությունը:

10.3. ՈՒՌՈՒՑՔՆԵՐԻ ԱՌԱՆՑՔԱՅԻՆ ՆՇԱՆՆԵՐԸ

Վերջին երկու տասնամյակում մեծ ուշադրության արժանացան քաղցկեղներին բնորոշ հատկանիշները: 2000-2010թթ. կատարված հետազոտությունների արդյունքում Հանահանը և Վեյնբերգը 2011-ին հրապարակեցին իրենց հոդվածը, որտեղ ներկայացրին ուռուցքների բոլոր 10 հատկանիշները (նկ. 10.7).



Նկ. 10.7. Ուռուցքների առանցքային նշանները (նկարն ըստ՝ D. Hanahan և R. Weinberg, 2011, մեր փոփոխություններով):

1. *Աճի ազդանշանման ինքնաբավություն:* Այն հիմնականում օնկոգենների առաջացման արդյունք է:
2. *Անտարբերություն աճն ընկճող գործոնների հանդեպ* (հատկապես ի հաշիվ գենոտիպների ընկճման կամ մուտացիայի):
3. *Խուսափում ապոպտոզից:*

4. *Գենոմի անկայունություն:* Այն պայմանավորված է ԴՆԹ-ն վերականգնող համակարգի ընկճմամբ:

5. *Անսահման բազմացում* (ի հաշիվ տելոմերազի ակտիվացման կամ տելոմերների երկարացման այլընտրանքային մեխանիզմների գործարկման): Ուռուցքային բջիջներն ունակ են անսահման պրոլիֆերացվելու՝ խուսափելով բջջային ծերացումից և միտոտիկ ադետներից:

6. *Անգիոգենեզի խթանում:*

7. *Նյութափոխանակության վերածրագրավորում:* Նրա հիմնական տարբերակիչ գիծը հայտնի էր շատ վաղուց. դեռևս 1931թ. Վարբուրգը ցույց տվեց, որ ուռուցքներում խիստ ուժգնացած է անաերոբ գլիկոլիզը (Վարբուրգի էֆեկտ): Թթվածնի առկայությամբ անաերոբ գլիկոլիզը չի ճնշվում, ուստի այդ երևույթը կոչեցին անաերոբ գլիկոլիզ (անաերոբ պայմաններում ընթացող անաերոբ գլիկոլիզ): Վերջինս կոչվում է նաև Պաստերի հակադարձ էֆեկտ: Շատ տարօրինակ է թվում ուռուցքային բջիջների նման «էոբիստ» և բազմացման համար մեծաքանակ էներգիայի կարիք ունեցող հյուսվածքի կողմից նման ցածր արդյունավետություն ունեցող նյութափոխանակային ուղու նախընտրումը: Դա բացատրելու համար ենթադրվեց, որ քաղցկեղի բջիջներն այս ճանապարհով էներգիա ստանալու դեպքում մեծացնում են ուռուցքում տիրող հիպօքսիկ պայմաններում վերապրելու հնարավորությունը: Սակայն վերջին տարիներին ապացուցվեց, որ դա միակ (գուցե և ոչ ամենակարևոր) առավելությունը չէ: Ցույց տրվեց, որ գլիկոլիզն ուռուցքային բջիջն մատակարարում է անաբոլիզի այն էլանյութերով, որոնք անհրաժեշտ են թաղանթների կառուցման, օրգանոիդների քանակի կրկնապատկման համար (մասնավորապես օգտակար է պիրուվատի գոյացումը, որից ըստ անհրաժեշտության կարող են սինթեզվել նուկլեինաթթուներ և լիպիդներ): Բացի այդ, հենց այս ճանապարհով է պայմանավորված ուռուցքային բջիջներում անգիոգենեզը խթանող նյութերի արտադրության ուժգնացումը (HIF → VEGF և այլն):

Վերոնշյալ գործընթացներին «սատարում» է այն, որ ուռուցքային բջիջները «թակարդ» են գլյուկոզի, ամինաթթուների, վիտամինների և այլնի համար (երևույթը կոչվում է «մետաբոլիկ թակարդների» ֆենոմեն):

8. *Ուռուցքամետ բորբոքում:* Դեռևս 19-րդ դարում ախտաբանության հայր Վիրխովը հանդես եկավ վարկածով, ըստ որի՝ քրոնիկական բորբոքումը (կամ քրոնիկական գրգռումը) կարող է հանդես գալ ուռուցքածնի դերում: Սակայն այն տարիներին հստակ մոլեկուլային մեխանիզմների չիմացությունը մոռացության մատնեց այս տեսակետը: Վերջին տասնամյակում ուռուցք-բորբոքում կապը վերածնունդ է ապրում: Պարզվեց, որ անկախ ուռուցքագոյացման մեխանիզմից, քաղցկեղները հրահրում են բորբոքում, ստեղծում են այն միկրոմիջավայրը, որում ուռուցքային բջիջներն իրենց առավել հարմարավետ են զգում. չէ՞ որ քրոնիկական բորբոքման պայմաններում ձերբազատվում են բազմաթիվ աճի գործոններ, ուժգնանում է արյունամատակարարումը, անգիոգենեզը, ավելի հեշտ է դառնում ապոպտոզից խուսափելը: Բացի այդ, «բորբոքային կրակի» մեջ մեծանում է մուտացիաների հավանականությունը: Երբեմն քաղցկեղները դիտարկվում են իբրև «երբեք չլավացող վերքեր»՝ ակնարկելով քրոնիկական բորբոքման ուռուցքամետ միջավայրը:

9. *Ինվազիվ աճ, մետաստազավորում:* Ուռուցքներին բնորոշ է էքսպանսիվ կամ ինֆիլտրատիվ աճը: Էքսպանսիվ աճի դեպքում ուռուցքը չի ներառում հարևան հյուսվածքների մեջ, այսինքն՝ գործում է կոնտակտային արգելակման սկզբունքը: Աճին զուգընթաց ուռուցքը կարող է միայն հրել և սեղմել հարևաններին: Աճի այսպիսի տեսակը

բնորոշ է բարորակ ուռուցքների: Ինֆիլտրատիվ աճի դեպքում ուռուցքը ներաճում է հարևան հյուսվածքներում, այսինքն՝ կոնտակտային արգելակման սկզբունքը չի գործում:

Ինվազիվ (ինֆիլտրատիվ) աճը և մետաստազավորումը չարորակ ուռուցքների կենսաբանական ցուցիչներն են (մարկերներ) և կլինիկական դրսևորումների ու մահվան հիմնական պատճառները:

Բոլոր չարորակ նորագոյացություններին որոշ բացառություններով բնորոշ է մետաստազավորումը: «Մետաստազավորում» տերմինը գործածվում է առաջնային ուռուցքից հեռու տեղում երկրորդային ուռուցքի զարգացումը նշելու համար: Չարորակ ուռուցքներն օրգանիզմում տարածվում են երեք ճանապարհներից որևէ մեկով՝ իմպլանտացիոն, ավշածին (լիմֆոգեն) և հեմատոգեն (արյունային տարածում): Իմպլանտացիոն ճանապարհը դիտվում է, երբ ուռուցքը ներաճում է բնական խոռոչ, օրինակ՝ որովայնի խոռոչ, սրտապարկի խոռոչ և այլն: Ուռուցքներում չեն գործում ավշանոթներ, որի պատճառով մետաստազավորման ավշածին ճանապարհի իրագործման համար առավել նշանակություն ունեն ուռուցքը եզրագծող ավշային անոթները: Ավշածին մետաստազավորման դեպքում ուռուցքային բջիջները սկզբում «բնակվում են» հարևան ավշային հանգույցներում (հսկիչ կամ անցակետային հանգույցներ): Նրանցում բջիջները կենսագործունեության անբարենպաստ պայմանների հետևանքով կարող են մահանալ կամ ապրել և զարգանալ, կամ անհայտ պատճառներով անցնել «քնած», նիրհի ռեժիմի: Քանի որ ավշային անոթներն ի վերջո բացվում են երակային համակարգում, ուստի կենդանի մնացած բջիջներն ի վերջո անցնում են արյան շրջանառություն:

Անհրաժեշտ է նշել, որ մետաստազավորումը փուլային գործընթաց է, և բոլոր փուլերը ենթարկվում են բազմակողմանի բարդ հսկողության, և ուռուցքային բջիջը կարող է մահանալ գործընթացի յուրաքանչյուր փուլում:

10. Իմունային համակարգի հսկողությունից խուսափում: Իմունային վերահսկողության գոյությունը փաստող հիմնական փաստարկը չարորակ նորագոյացությունների խիստ տարածվածությունն է իմունապակասություններով տառապող հիվանդների շրջանում: Բնածին իմունապակասություններով հիվանդների մոտավորապես 5%-ի դեպքում զարգանում են չարորակ ուռուցքներ, որը գրեթե 200 անգամ գերազանցում է հիվանդացության մակարդակն այդ խնդիրը չունեցողների համեմատ: Հետևաբար ուռուցքային բջիջներն օժտված են իմունային պաշտպանությունից խուսափելու մեխանիզմներով: Ենթադրվում է հետևյալ մեխանիզմների գոյությունը (նկ. 10.8).

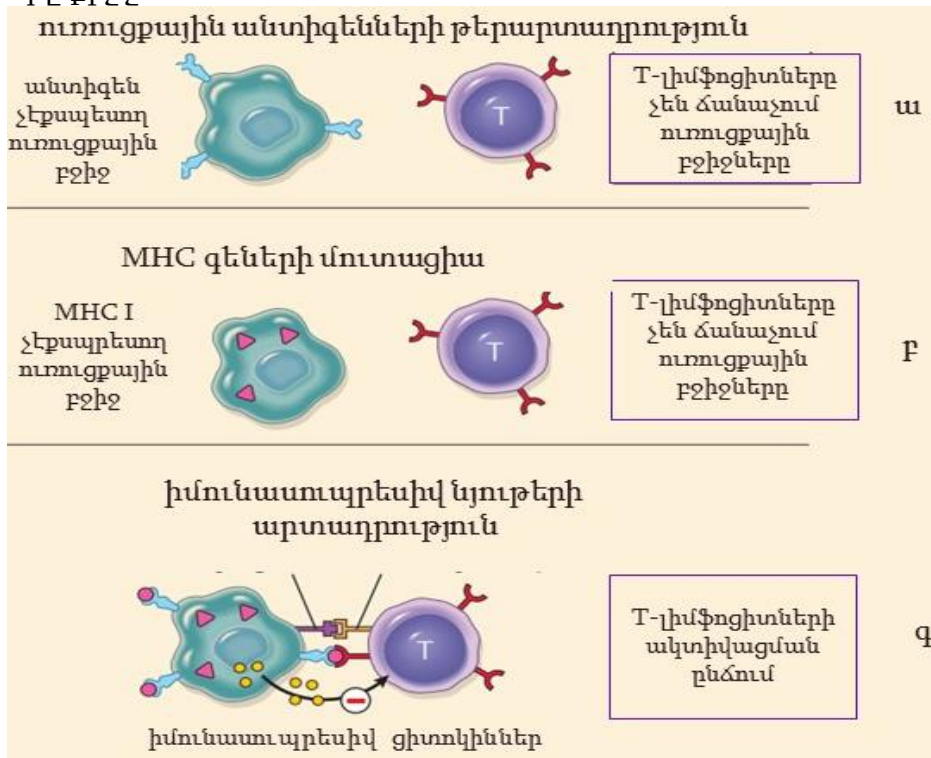
- *Անտիգենազուրկ ուռուցքային բջիջների ընտրություն:* Պրոգրեսիվման ընթացքում ուռուցքները կարող են կա՛մ նվազեցնել անտիգենների էքսպրեսիան, կա՛մ հեռացնել իմունածին սուբկլոնները (նկ. 10.8.ա):

- *Հյուսվածք համատեղելիության մոլեկուլների էքսպրեսիայի նվազում կամ կորուստ* (նկ. 10.8.բ): Երբ ուռուցքային բջիջները չեն էքսպրեսում I դասի HLA մոլեկուլներ, այդ դեպքում նրանց հաջողվում է խուսափել ցիտոտոքսիկ T-լիմֆոցիտների հարձակումից (բայց ոչ NK-բջիջների):

- *Կոստիմուլյատորների պակասություն:* Արդյունքում ոչ միայն բացակայում է T-բջիջների սենսիբիլիզացիան, այլև դիտվում է T-բջիջների աներգիա կամ, որ ավելի վատ է, ապոպտոզ:

- *Իմունասուպրեսիա:* Բազմաթիվ կանցերոգեններ (օրինակ՝ քիմիկատներ, ճառագայթում) ճնշում են իմունային պատասխանը: Սրանից զատ ուռուցքները կամ նրանց արգասիքները նույնպես կարող են առաջացնել իմունասուպրեսիա: Օրինակ՝ շատ

ուռուցքներ արտադրում են մեծ քանակությամբ TGF- β , IL-10 (նկ. 10.8.գ), որոնք հզոր իմունասուպրեսորներ են: Եթե դրան հավելենք T_{reg}-լիմֆոցիտների պոպուլյացիայի ստեղծումը, հասկանալի կդառնա, որ իմունային համակարգի հետ «գործարքի» գնալու մեխանիզմները քիչ չեն:



Նկ. 10.8. Իմունային հսկողությունից խուսափման մեխանիզմները:

- *Անտիգենային դիմակավորում:* Ուռուցքային բջիջների մակերևութային անտիգենները կարող են դիմակավորվել իմունային համակարգից գրիկոկալիքսի մոլեկուլներով, օրինակ՝ սիալաթթու պարունակող մոլեկուլի սախարիդներով: Դա կարող է լինել այն բանի հետևանք, որ ուռուցքային բջիջներն ավելի շատ են էքսպրեսում գրիկոկալիքսի մոլեկուլներ:

- *Ցիտոտոքսիկ T-բջիջների սպոստոգ:* Որոշ մելանոմաների և լյարդաբջջային կարցինոմաների բջիջներն էքսպրեսում են FasL: Ենթադրվում է, որ այդպես ուռուցքային բջիջները սպանում են Fas⁺ T-լիմֆոցիտներին:

Այսպիսով, խուսափման մեխանիզմների տարբերակների անբավարարություն չկա: Փաստն այն է, որ նորմալ գործող իմունային համակարգի պայմաններում ուռուցքային բջիջն հաջողվում է սողոսկել և գոյացնել ուռուցք: Ուռուցքային բջիջները «սեղմում» են այն բոլոր «արգելված կոճակները», որոնք նորմալ բջիջներին «սեղմել» չէր կարելի:

10.4. ՈՒՌՈՒՑՔՆԵՐԻ ՁԵՎԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ինչպես հայտնի է, կան *բարորակ* և *չարորակ ուռուցքներ*, որոնց համեմատական բնութագիրը ներկայացված է աղյուսակ 10.3-ում:

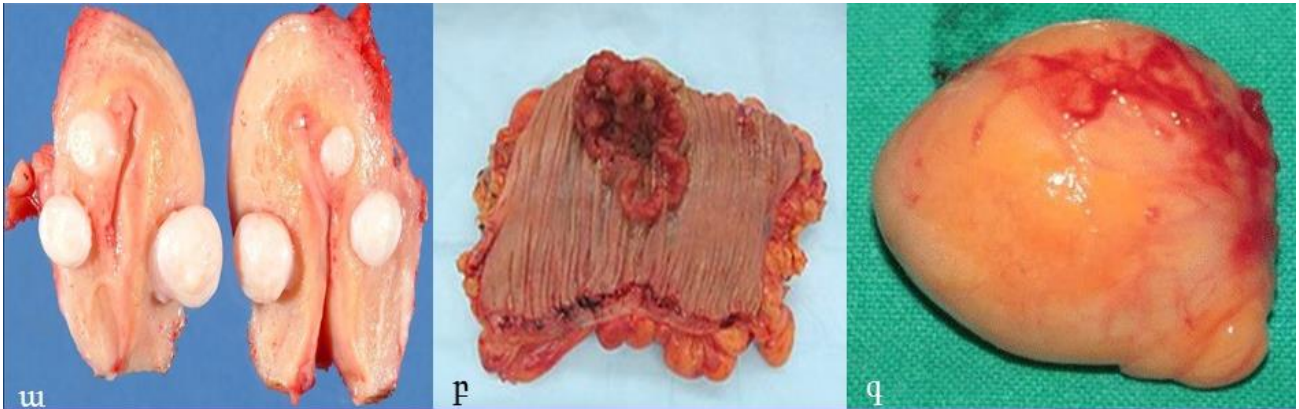
Այն հարցին, թե ինչպիսի տեսք ունեն ուռուցքները մակրոսկոպիկ, այսինքն՝ անգեն աչքով զննելիս, կարելի է տալ ցանկացած պատասխան. կլորավուն, օվալ, երկարաձգված կամ անկանոն, անհարթ կամ հարթ մակերեսով, պինդ, էլաստիկ կամ փափուկ

կոնսիստենցիայի, և բոլորն էլ կարող են լինել ճիշտ (նկ. 10.9): Անզեն աչքով զննելիս միանշանակ դատել ուռուցքի բարորակության կամ չարորակության մասին հնարավոր չէ:

Աղյուսակ 10.3.

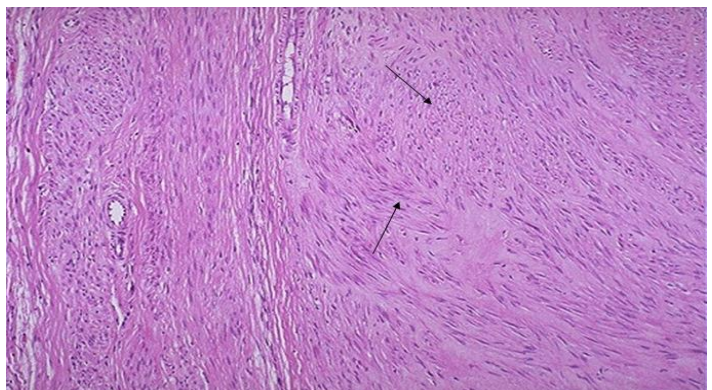
Բարորակ և չարորակ ուռուցքների համեմատական բնութագիրը.

Ուռուցքի տեսակը	Բջջային ատիպիզմ	Հյուսվածքային ատիպիզմ	Պատիճ	Աճի տեսակ	Մետաստազներ	Ռեցիդիվներ	Կախեքսիա
բարորակ	-	+	հաճախ +	Էքսպանսիվ	-	սովորաբար -	սովորաբար -
չարորակ	+	+	սովորաբար -	ինֆիլտրատիվ	+	+	+



Նկ. 10.9. Ուռուցքների մակրոսկոպիկ տեսքը՝ ա) արգանդի բազմահանգույց միումա, բ) հաստ աղիքի քաղցկեղ, գ) լիպոմա:

Բարորակ ուռուցքները չարորակներից տարբերակելու հիմնական չափորոշիչներից մեկը ձևաբանական ատիպիզմն է: Ատիպիզմը (ատիպիկությունը) ուռուցքային բջջի կառուցվածքագործառության առանձնահատկությունն է, որով այն տարբերվում է նորմալ էլբային բջջից: Տարբերում են հյուսվածքային և բջջային ատիպիզմ: Հյուսվածքայինը հատուկ է բարորակ և չարորակ ուռուցքներին: Այն բնութագրվում է տվյալ օրգանին բնորոշ հյուսվածքային տարրերի չափերի, ձևի, տեղակայման, ինչպես նաև հյուսվածքային փոխհարաբերությունների խանգարումներով: Օրինակ՝ մեզենքիմային ծագման ուռուցքներում դիտվում են թելավոր կառույցների քառասային դասավորություն, հաստացում և այլն (նկ. 10.10):



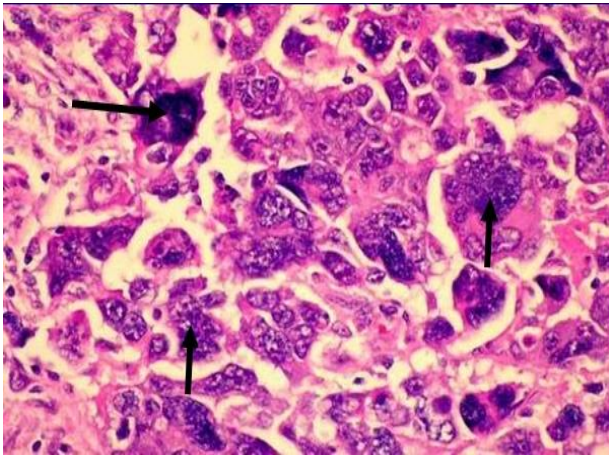
Նկ. 10.10. Արգանդի միումա. առկա են տարբեր ուղղվածության, երբեմն միմյանց հետ խաչվող հասուն մկանաթելերի խրճեր H&E x10:

Բջջային ատիպիզմը բնորոշ է միայն չարորակ ուռուցքներին: Ատիպիզմի այդ տեսակը բնութագրվում է բջջիցների և բջջային կառույցների չափերի և ձևի

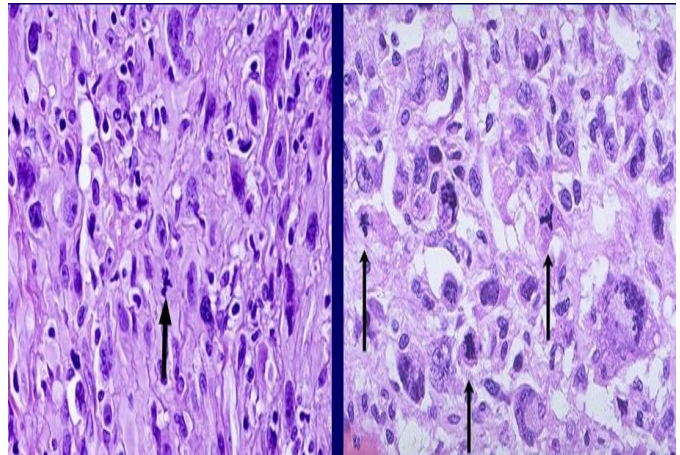
պոլիմորֆիզմով, կորիզ-ցիտոպլազմային փոխհարաբերության մեծացմամբ, կորիզների հիպերքրոմիայով, կորիզակների մեծացմամբ, քրոմոսոմների քանակի փոփոխություններով և այլն:

Բջջային ասիպիզմը բնութագրող հատկություններից է պլեոմորֆիզմը (բազմաձևությունը)՝ ինչպես բջջի, այնպես էլ կորիզի չափերի փոփոխությունը (նկ. 10.11): Կորիզները մեծանում են չափերով, դառնում հիպերքրոմ (մուգ են ներկվում), կորիզ/ցիտոպլազմ ինդեքսը մեծանում է (այն կարող է դառնալ 1:1-ի, երբ նորմալում 1:4 կամ 1:6 է), տեսանելի են դառնում կորիզակները:

Ատիպիկ միտոզների առկայությունը չարորակ ուռուցքներին բնորոշ մյուս կարևոր նշանն է (նկ. 10.12):



Նկ. 10.11. Ռաբդոմիոսարկոմա՝ չարորակ ուռուցք կմախքային մկանային հյուսվածքից. խիստ արտահայտված բջջային ասիպիզմ, պլեոմորֆ կորիզներ H&E x20:



Նկ. 10.12. Ատիպիկ միտոզներ սարկոմայում H&E x20:

10.5. ՀԱԿԱՈՒՌՈՒՑՔԱՅԻՆ ՌԵԶԻՍՏԵՆՏՈՒԹՅԱՆ ՄԵՆԱՆԻԶՄՆԵՐԸ

Ուռուցքի զարգացումը ինտերակտիվ գործընթաց է: Ուռուցքային գործընթացի բոլոր փուլերում ուռուցքի «ագրեսիայի» ակտերին հաջորդում են օրգանիզմի պատասխան «հակամիջոցները»: Վերասերված ամեն բջիջ չէ, որ հասնում է ուռուցքային հանգույցի կարգավիճակի, քանի որ օրգանիզմը մշտապես պայքարում է ուռուցքի դեմ: Ուռուցքային բջիջների հայտնվելու դեպքում «միանում» են բնական և ադապտիվ իմունային մեխանիզմները, որոնք ուղղված են նրանց ոչնչացմանը և կամ բազմացման ընկճմանը:

Օրգանիզմի հակաուռուցքային ռեզիստենտության մեխանիզմներն են.

1. *Անտիկանցերոգենը:* Կան տարբեր մեխանիզմներ, որոնք կանխում կամ հեռացնում են կանցերոգենների ազդեցությունը, օրինակ՝ տարբեր հակաօքսիդանտներ, միկրոսոմային ֆերմենտներ, օնկոգեն վիրուսների դեմ գործող իմունային համակարգի բաղադրիչներ և այլն:

2. *Անտիմուտացիոնը:* Այն իրագործում են բոլոր համակարգերը, որոնք ուղղված են՝ կանխելու օնկոգենների ծագումը (օրինակ՝ սուպրեսոր գեները) և վերականգնելու ԴՆԹ-ի խանգարումները (օրինակ՝ էնդո- և էկզոնուկլեազներ, ԴՆԹ-պոլիմերազ և այլն):

3. *Անտիցելուլյարը:* Այն իրագործում են բնական և ադապտիվ իմունիտետի բոլոր հնարավոր բաղադրիչները:

Նորագոյացությունների բուժման հիմնական սկզբունքներն են՝

1. օրգանիզմի ընդհանուր և հակաուռուցքային ռեգիստենտության մեծացումը,
2. մոլեկուլային թիրախների հայտնաբերումը և թիրախային բուժումը,
3. ուռուցքների հեռացումը և կամ քայքայումը:

Այդ սկզբունքներն իրագործելու նպատակով կիրառվում են հետևյալ միջոցները՝

- վիրաբուժական,
- քիմիաթերապևտիկ,
- ռադիոթերապևտիկ,
- համակցված:

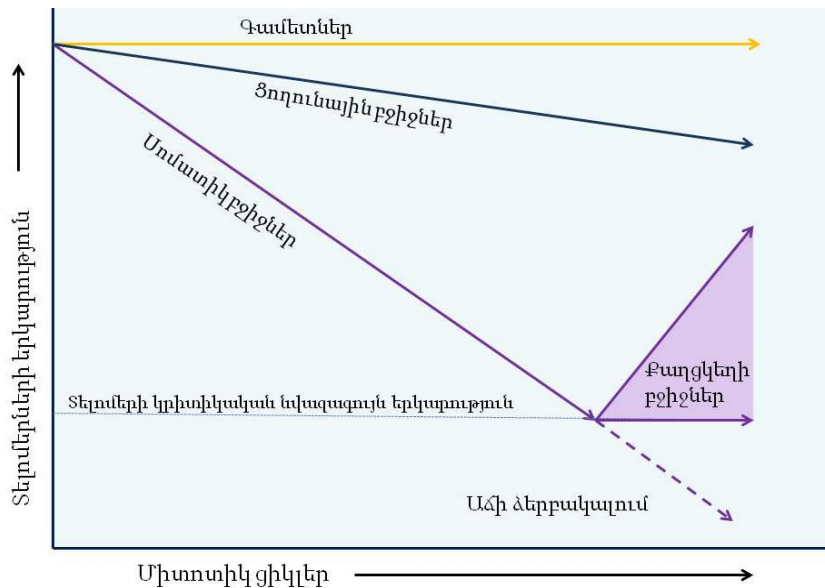
10.6. Իրադրական խնդիր

Գիտափորձում սննդային միջավայրերում աճեցվել են չարորակ ուռուցքային և նորմալ էլքային բջիջների կուլտուրաներ: Համեմատելով նրանց ռեպլիկատիվ ակտիվությունը՝ պարզվել է, որ ուռուցքային բջիջներում ռեպլիկացիան անընդհատ է, մինչդեռ առողջ բջիջների բաժանումների քանակը սահմանափակ է: Ո՞րն է նկարագրված տարբերության հավանական մեխանիզմը:

Պատասխան

Յուրաքանչյուր անգամ միտոտիկ ցիկլ անցնելուց հետո նորմալ բջջում տելոմերների երկարությունը փոքրանում է: Մի քանի ցիկլերից հետո տելոմերներն այնքան են կարճանում, որ բջիջը զրկվում է բազմանալու հնարավորությունից և զարգանում է ռեպլիկատիվ ձերտություն:

Սակայն ուռուցքային բջիջներում էքսպրեսվում է տելոմերազ ֆերմենտը, որն ունակ է տելոմերի երկարությունը վերականգնելու և հնարավորություն տալու բջջին անսահման բազմանալու: Այդ «մշտադալարությունն» ապահովող ֆերմենտն էքսպրեսվում է օրգանիզմի ցողունային բջիջներում և շատ ավելի մեծ ակտիվությամբ գործում է քաղցկեղային բջիջներում (տե՛ս նկարը):



ԳԼՈՒԽ 11. ՇԱՔԱՐԱՅԻՆ ԴԻԱԲԵՏ

Արյան մեջ գլյուկոզի մակարդակն օրգանիզմի հումեոստատիկ կարևորագույն ցուցանիշներից է: Այն կարգավորվում է բազմաթիվ օրգան-համակարգերի (ԿՆՀ, աղիքներ, լյարդ, երիկամներ և այլն) փոխհամաձայնեցված գործունեությամբ և առաջին հերթին ներզատիչ համակարգով: Այդ ցուցանիշի կայուն պահպանման կենսաբանական նպատակը նյութափոխանակային «վառելանյութով» բջիջներն ապահովելն է (գլյուկոզի անբավարարության հանդեպ ամենից զգայունը նեյրոններն են): Մննդի ընդունումը հանգեցնում է բազմաթիվ հորմոնների արտազատման, որոնք կարգավորում են գլյուկոզի հումեոստազը և հազեցվածության զգացողությունը: Գլյուկոզի փոխանակությունը կանոնավորող հորմոնները, նրանց սինթեզի վայրը և ազդեցության ոլորտները ներկայացված են աղյուսակ 11.1-ում:

Աղյուսակ 11.1.

Հորմոն	Արտադրության վայր	Ազդեցություն
գլյուկագոն	Լանգերհանսյան կղզյակների α-բջիջներ	Խթանում է գլյուկոնեոգենեզը և գլիկոգենոլիզը:
գլյուկոկորտիկոիդներ	մակերիկամների կեղև	Ակտիվացնում են գլյուկոնեոգենեզը և ընկճում հեքսոկինազի ակտիվությունը:
կատեխոլամիններ	մակերիկամների միջուկ	Ակտիվացնում են գլիկոգենոլիզը:
թիրեոիդ հորմոններ	վահանագեղձ	Ակտիվացնում են գլիկոգենոլիզը, գլյուկոնեոգենեզը, գլյուկոզի ներծծումն աղիքներում, ընկճում գլիկոգենեզը:
ՍՏՀ	ադենոհիպոֆիզ	Ակտիվացնում է գլիկոգենոլիզը, ինսուլինազը լյարդում, ընկճում է գլյուկոզի յուրացումը հյուսվածքներով:
ինսուլին	Լանգերհանսյան կղզյակների β-բջիջներ	Արյան մեջ նվազեցնում է գլյուկոզի քանակը:
ինկրետիններ	բարակ աղիքներ	Խթանում են ինսուլինի ձերբազատումը:

Գլյուկոզի փոխանակությունը կարգավորող հորմոնների շարքում կարևոր տեղ են զբաղեցնում ինկրետինները, որոնք պատասխանատու են սնունդ ընդունելուց հետո ենթաստամոքսային գեղձի β-բջիջներով ինսուլինի ձերբազատումը խթանելու համար: Դրանցից երկուսին՝ գլյուկոզ-կախյալ ինսուլինատրոպ պոլիպեպտիդին (GIP: glucose-dependent insulintropic polypeptide) և գլյուկագոնանման պեպտիդ-1-ին (GLP-1: glucagon-like peptide-1) ներկայումս առանձնահատուկ կարևորություն է տրվում: Մննդի ընդունմանը հաջորդող GIP-ի և GLP-1-ի քանակների ավելացումն արյան մեջ կոչվում է «ինկրետինային էֆեկտ»: Բացի ինսուլինի ձերբազատման վրա ունեցած ներգործությունից, ինկրետինների ազդեցությամբ թուլանում է նաև գլյուկագոնի արտազատումը, ինչպես նաև դանդաղում է ստամոքսի դատարկումը՝ դրանով իսկ խթանելով հազեցման զգացումը: Շրջանառող ինկրետինները հետագայում

ինակտիվանում են դիպեպտիդիլպեպտիդազ (DPP) ընտանիքի ֆերմենտներով, հասկապես կարևորվում է DPP-4-ը:

Արյան մեջ գլյուկոզի պարունակությունը տատանվում է 3,58-6,05մմոլ/լ սահմաններում: Այն վիճակները, որոնք բնութագրվում են արյան մեջ գլյուկոզի մակարդակի նվազեցմամբ (3,58մմոլ/լ-ից ցածր), կոչվում են **հիպոգլիկեմիկ**: Իսկ այն վիճակները, որոնք բնութագրվում են արյան մեջ գլյուկոզի մակարդակի բարձրացմամբ (6,05մմոլ/լ-ից բարձր), կոչվում են **հիպերգլիկեմիկ**: Հարկ է նշել, որ հիպերգլիկեմիկ վիճակներն ավելի հաճախադեպ են, քան հիպոգլիկեմիկը:

Հիպերգլիկեմիկ վիճակներից է շաքարային դիաբետը (ՇԴ) (Diabetes mellitus: diabetes հունարեն՝ անցնում եմ, ծորում եմ, mellitus լատիներեն՝ մեղր): «Դիաբետ» տերմինը մոտավորապես մ.թ. 20թ. գրականության մեջ ներառել է Ա. Կապադոկիացին, իսկ «շաքարային դիաբետը» Թոմաս Ուիլիսը (1679թ.):

Դեռ X դարում Ավիցենան նկարագրել է ՇԴ-ի մի շարք նշաններ՝ մշտական ծարավի զգացում, պոլիուրիա, ախորժակի մեծացում, դյուրիռոգնելիություն, մեզում քաղցր (մեղրի) համով նստվածքի առկայություն:

1889թ. Մերինգը և Մինկովսկին պարզեցին, որ շան ենթաստամոքսային գեղձը հեռացնելու հետևանքով զարգանում են ածխաջրային փոխանակության խանգարումներ՝ հիպերգլիկեմիա, գլյուկոզուրիա և այլ երևույթներ, որոնք հիշեցնում են ՇԴ-ն մարդու դեպքում: Այդ կենդանուն հեռացված գեղձի մի մասը պատվաստելիս փոխանակության խանգարումներն աստիճանաբար վերանում են:

1894թ. անգլիացի գիտնական Էդվարդ Շաֆերը ենթադրեց, որ ենթաստամոքսային գեղձի Լանգերհանսյան կղզյակներով արտադրվող հորմոնն է կարգավորում գլյուկոզի փոխանակությունը: Նա այդ հորմոնն անվանեց ինսուլին (insula նշանակում է կղզյակ):

1900-1901թթ. Սոբոլևի՝ ենթաստամոքսային գեղձի ծորանը կապելու փայլուն հետազոտությունը ցույց տվեց, որ թեև աջինսար հյուսվածքն այդ գործողությունից հետո ենթարկվում է ապաճման (ատրոֆիայի), սակայն կենդանու օրգանիզմում դիաբետ չի զարգանում (Լանգերհանսյան կղզյակները պահպանված են): Այսպիսով, Սոբոլևը պարզեց, որ ենթաստամոքսային գեղձի ներգատիչ գործունեության մորֆոլոգիական սուբստրատը Լանգերհանսյան կղզյակներն են:

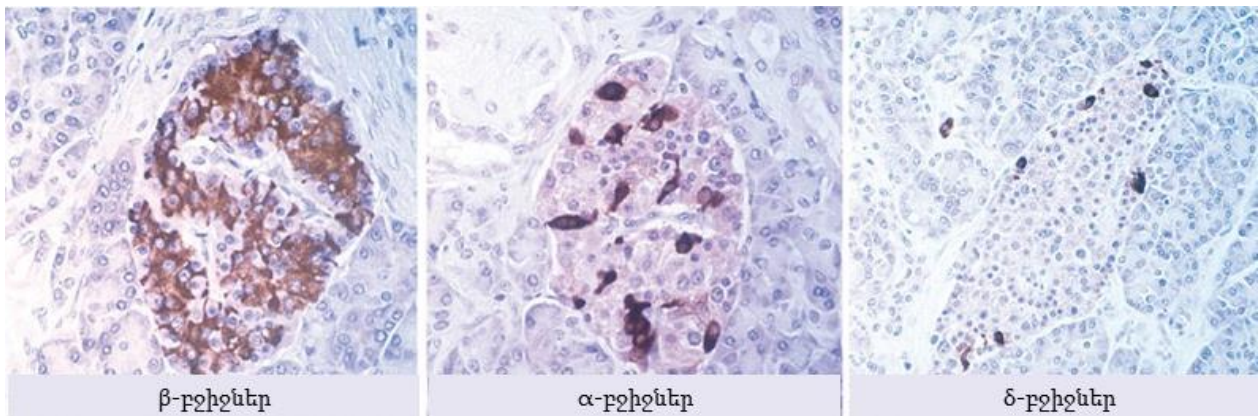
1922թ. կանադացի վիրաբույժ Ֆրեդերիկ Ջ. Բանտինգի գիտախմբին առաջին անգամ հաջողվեց անջատել ինսուլին: Բանտինգը փորձում էր ենթաստամոքսային գեղձից անջատել ինսուլին: Բազմաթիվ գիտափորձեր անհաջող էին, որովհետև գեղձի պրոտեոլիտիկ ֆերմենտները, մասնավորապես տրիպսինը, քայքայում էին ենթաստամոքսային գեղձի հորմոնները: Իր երիտասարդ օգնականի՝ Չարլզ Բեսթի հետ նա կապում էր շների պանկրեասի ծորանները՝ այդպիսով դեգեներացիայի ենթարկելով ենթաստամոքսային գեղձի աջինուսները: Փաստորեն, ինսուլինն անջատելու համար նա պանկրեատիտ էր մողելավորում: Այդ դեպքում կենսունակ էին մնում միայն ինսուլինային ապարատի բջիջները, և գեղձից ստացված էքստրակտի ինսուլինը չէր քայքայվում: Բանտինգի փորձերի համար անհրաժեշտ պայմաններ էր ստեղծել լաբորատորիայի ղեկավար, ֆիզիոլոգ Ջոն ՄաքԼեոդը, որն ավելի ուշ գիտախմբում ընդգրկեց կենսաքիմիկոս Ջայմս Քոլիփին: Վերջինս ինսուլինի ստացված էքստրակտը մաքրեց այնքան, որ հնարավոր եղավ այն ներարկել տիպ I դիաբետով տառապող երեխաներին՝ խուսափելով բարդություններից: 1923-ին ինսուլին անջատելու համար Նոբելյան մրցանակ շնորհվեց Բանտինգին և ՄաքԼեոդին: Բանտինգն իր մրցանակի կեսը սովեց կրտսեր ընկերոջը՝ Բեսթին, իսկ ՄաքԼեոդը՝ Քոլիփին:

1926-1927թթ. Աբելը և Սքոթը ստացան բյուրեղային ինսուլին: 1963թ. վերջերին Կատսոյանիսը (ԱՄՆ) և Ջահնն ու Մեյենհոֆերը (ԳՖՀ) սինթեզեցին ինսուլին:

Շաքարային դիաբետը հիպերգլիկեմիայով բնութագրվող հետերոզեն հիվանդությունների խումբ է, որոնց զարգացման հիմքում առկա է ինսուլինի բացարձակ և կամ հարաբերական անբավարարությունը:

Շաքարային դիաբետը լուրջ բժշկագիտական և սոցիալական խնդիր է, որի մասին են վկայում ստորև ներկայացված տվյալները.

- ✓ ՇԴ-ն էնդոկրին ախտերի մեջ զբաղեցնում է առաջին տեղը:
- ✓ ՇԴ-ն մարդու մահվան երրորդ կամ չորրորդ պատճառն է:
- ✓ Երկրագնդի բնակչության 1-2%-ը տառապում է ՇԴ-ով, և ըստ ԱՀԿ-ի տվյալների՝ դիտվում է դիաբետի հիվանդացության տարածման հակում:
- ✓ Յուրաքանչյուր 10-15 տարի ՇԴ-ով հիվանդների քանակը կրկնապատկվում է:
- ✓ ՇԴ-ով հիվանդների բուժման նյութական ծախսերը զարգացած երկրներում կազմում են առողջապահության լրիվ ծախսերի 10-15 %-ը:
- ✓ 70 տարեկան մարդկանց 10%-ն ունի տիպ II ՇԴ:
- ✓ ԱՀԿ-ի տվյալների համաձայն՝ մարմնի ավելցուկային զանգված ունեցողների դեպքում ՇԴ-ով հիվանդացությունը մեծանում է 5-10 անգամ:

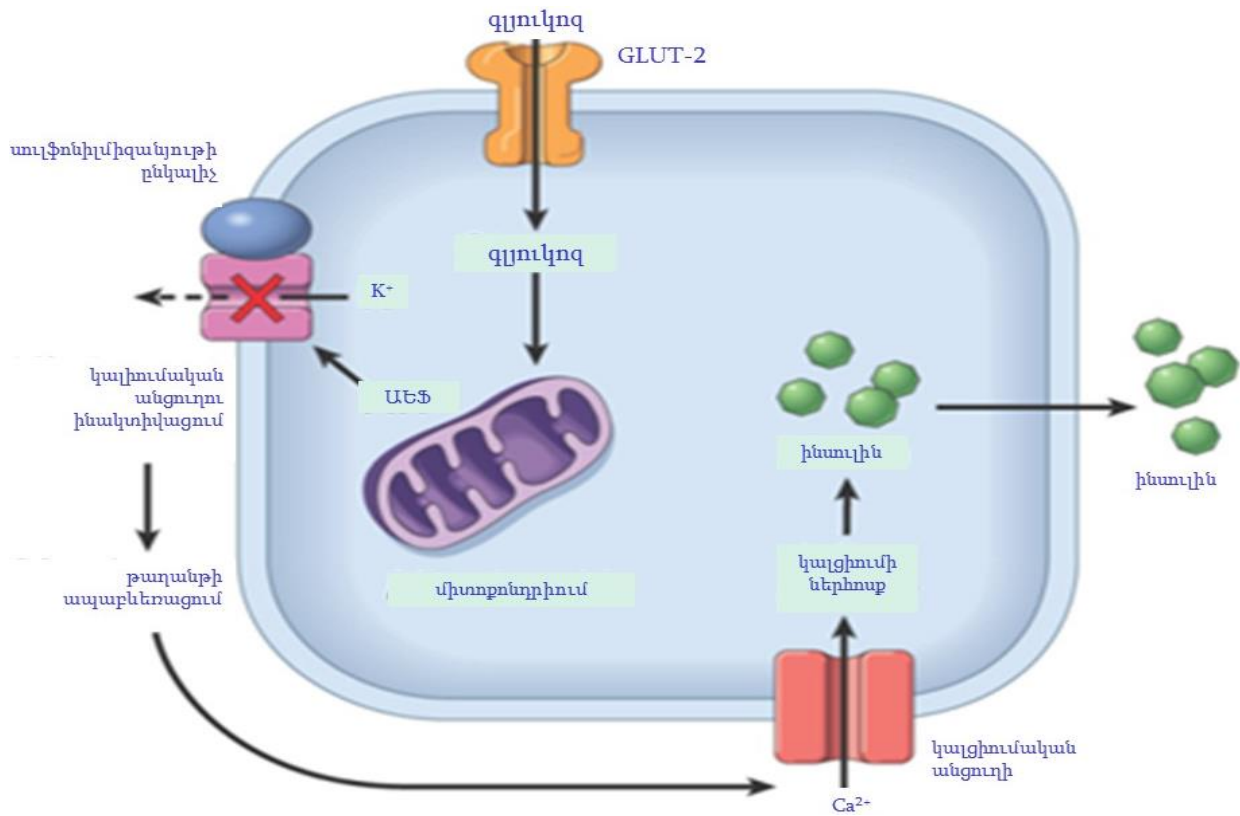


Նկ. 11.1. Լանգերհանսյան կղզյակների բջջակազմը:

Ենթաստամոքսային գեղձի Լանգերհանսյան կղզյակների ծայրամասերում տեղակայված են գլյուկագոն արտադրող α-բջջիչները, իսկ կենտրոնական մասում՝ ինսուլին արտադրող β-բջջիչները (նկ. 11.1): Կղզյակներում մինչև 5%-ի չափով առկա են նաև δ-բջջիչներ, որոնք արտադրում են սոմատոստատին:

Ինսուլինի մոլեկուլը կազմված է երկու պոլիպեպտիդային շղթաներից՝ A (21 ամինաթթու) և B (30 ամինաթթու), որոնք միացած են երկու դիսուլֆիդային կամրջակով: Ինսուլինի մոլեկուլը հակված է դարձելի ագրեգացիայի:

β-բջջիչներում ինսուլինի կենսասպինթեզն իրագործվում է հետևյալ հաջորդականությամբ. ռիբոսոմներում սինթեզվում է պրեպրոինսուլին (կազմված է 110 ամինաթթուներից), որը հատուկ պեպտիդազով վերածվում է 86 ամինաթթուներից կազմված պրոինսուլինի: Վերջինս կուտակվում է β-գրանուլներում: Այնուհետև սպեցիֆիկ պեպտիդազի ազդեցությամբ նրանից անջատվում է C-պեպտիդը, և գոյանում է ինսուլին, որը հեշտությամբ պոլիմերացվում է. ցինկի երկու ատոմները միացնում են ինսուլինի 6 մոլեկուլները՝ ձևավորելով հեքսամեր: Վերջինս բյուրեղներով պահեստավորվում է ենթաստամոքսային կղզյակների արտազատիչ հատիկներում:



Նկ. 11.2. Ինսուլինի ձերբագատման կանոնավորումը:

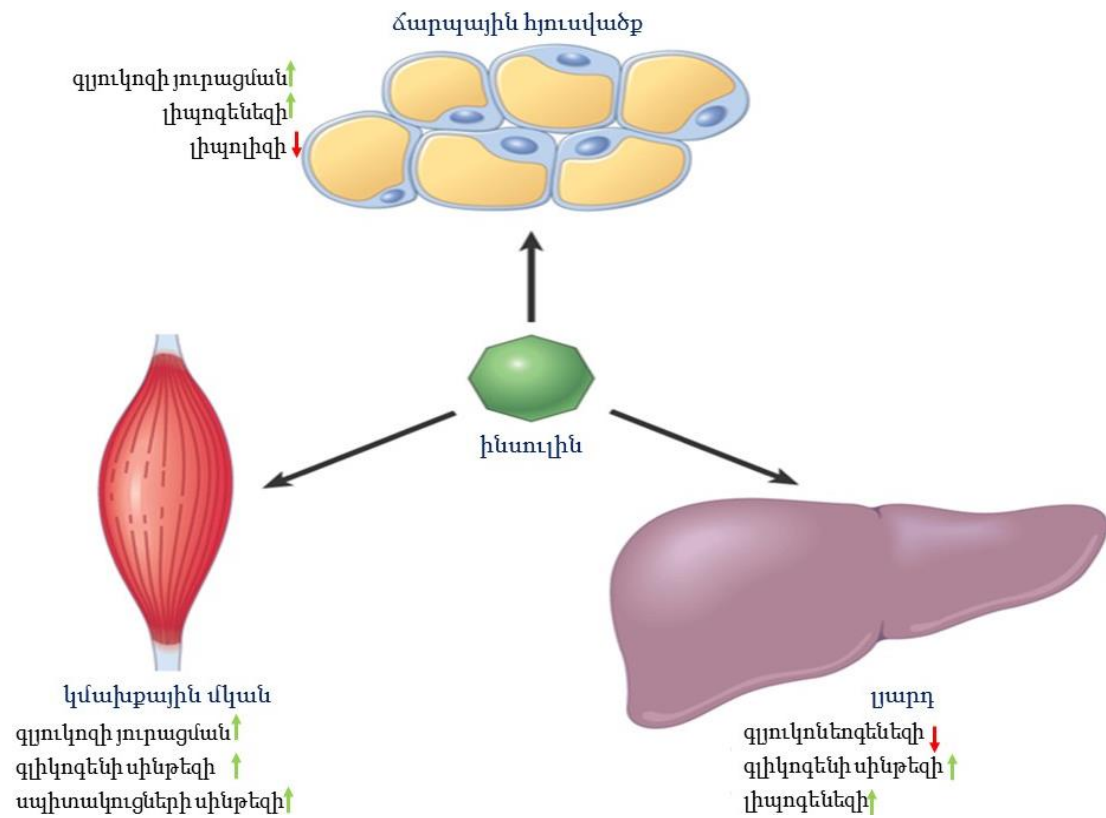
Հայտնի է, որ β -բջջերով ինսուլինի արտադրության գլխավոր խթանիչը գլյուկոզն է: Ինսուլինանկախ տեղափոխիչ GLUT-2-ի միջոցով թափանցելով β -բջջի՝ այն նպաստում է ԱԵՖ-ի սինթեզի ուժգնացմանը, որը կապվում է թաղանթային կալիումական անցուղիների հետ՝ ինսուլինի անցումը դրանք (նկ. 11.2): Արդյունքում նվազում է կալիումի ելքը բջջերից, որի հետևանքով թաղանթն ապաքնեռանալով հանգեցնում է պոտենցիալ կախյալ Ca^{2+} -ական անցուղիների բացմանը: Կալցիումի ուժգնացած մուտքը բջջի խթանում է ինսուլինի ձերբագատումը:

Ինսուլինի ձերբագատումը խթանում են նաև *n. vagus*-ը, ամինաթթուները, ճարպաթթուները և այլն: Իսկ նրա ազատումն ընկճում են հիպոգլիկեմիան, ադրենալինը, սոմատոմեդինը (*USZ*-ի արտազատումը ճնշելու միջոցով):

Ինսուլինը քայքայվում է հյուսվածքներում, և հատկապես լյարդում պրոտեոլիտիկ ֆերմենտի՝ ինսուլինազի ազդեցությամբ: Վերջինիս կենսաբանական նշանակությունն է կանխել օրգանիզմում ինսուլինի ավելցուկային առկայությունը և դրանով իսկ հիպոգլիկեմիայի զարգացումը:

Ինսուլինի ազդեցությունը գլխավոր թիրախների վրա պատկերացնելու համար հարկ է հիշել, որ այն կարևոր անաբոլիկ հորմոն է և խթանում է ճարպերի սինթեզը ճարպաթթուներից, գլիկոզենի սինթեզը գլյուկոզից, սպիտակուցների սինթեզն ամինաթթուներից (նկ. 11.3):

Մյուս կողմից՝ ինսուլինն անում է հնարավոր ամեն ինչ՝ արյան մեջ գլյուկոզի մակարդակն իջեցնելու համար. մկաններում և ճարպային հյուսվածքում ուժգնացնում է գլյուկոզի GLUT4 տեղափոխիչների էքսպրեսիան (մեծացնելով գլյուկոզի զավթումը), գլիկոզենի կամ ճարպերի սինթեզի խթանման միջոցով նպաստում ներս մտած գլյուկոզի սպառմանը: Իսկ լյարդում նշվածներից զատ նաև արգելակում է գլյուկոնեոգենեզը և գլիկոգենոլիզը, ընկճում կետոգենեզը:



Նկ. 11.3. Ինսուլինի թիրախային ազդեցությունը:

11.1. ՇԱՔԱՐԱՅԻՆ ԴԻԱԲԵՏԻ ԴԱՍԱԿԱՐԳՈՒՄԸ

Դիաբետի միջազգային ֆեդերացիան 2009թ. ընդունել է հետևյալ դասակարգումը.

1. տիպ I դիաբետ

ա) աուտոիմունային,

բ) իդիոպատիկ,

2. տիպ II դիաբետ,

3. յուրատիպ դիաբետներ՝

- β-բջջների գործունեության գենետիկ արատներ,
- ինսուլինի ազդեցության գենետիկ արատներ (օրինակ՝ A տիպի ինսուլինառեզիստենտություն),
- «Էկզոկրին պանկրեասի ախտահարումներ» (օրինակ՝ քրոնիկական պանկրեատիտ, վնասվածք),
- Էնդոկրինապաթիաներ (օրինակ՝ Քուշինգի համախտանիշ, սկրոմեգալիա, ֆեոքրոմոցիտոմա և այլն),
- վարակներ (օրինակ՝ ցիտոմեգալովիրուս, բնածին կարմրախտ և այլն),
- դեդորայք (օրինակ՝ թիազիդների, գլյուկոկորտիկոիդների և այլնի օգտագործում),
- դիաբետ կապակցված գենետիկ համախտանիշներ (օրինակ՝ Դաունի համախտանիշ և այլն),

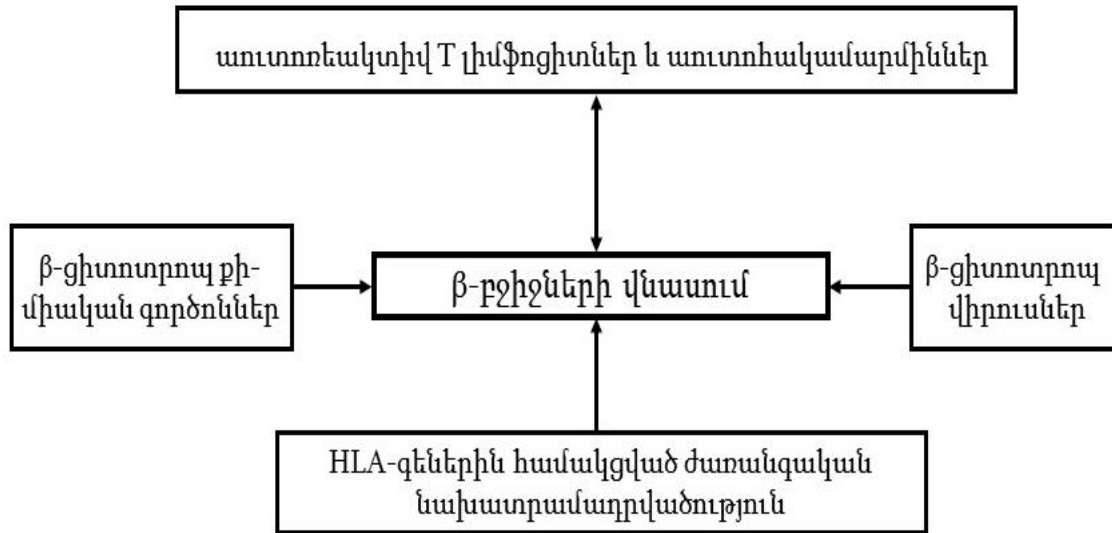
4. հղիների դիաբետ:

Շաքարային դիաբետի բոլոր տեսակները բնութագրվում են հիպերգլիկեմիայով, սակայն նրա զարգացման մեխանիզմները տարբեր են: ՇԴ-ի ժամանակակից դասակարգումը կարելի է անվանել պաթոգենետիկ, քանի որ այն լավագույնս է արտացոլում տարբեր տեսակների զարգացման հիմքում առկա մեխանիզմները:

11.2. ՏԻՊ I ՇԱՔԱՐԱՅԻՆ ԴԻԱԲԵՏԻ ԷԹԻՈԼՈԳԻԱՆ ԵՎ ԱՆՏԱԾԱԳՈՒՄԸ

Այս դիաբետի ախտաձագման հիմնական օղակը β -բջջիների կազմալուծման հանգեցնող աուտոիմունային բորբոքումն է: Արդյունքում β -բջջիների ընդհանուր քանակի փոքրացման հետևանքով զարգանում է ինսուլինի բացարձակ անբավարարություն: Այս հիվանդներն ամբողջությամբ կախում ունեն արտաձին ինսուլինի ներմուծումից, և դրա բացակայության դեպքում զարգանում են նյութափոխանակային բարդություններ՝ կետոացիդոզ և կոմա:

6-րդ քրոմոսոմի HLA-D լոկուսում արատի առկայությունը պայմանավորում է β -բջջիների հանդեպ աուտոիմունային ռեակցիաների զարգացումը: Դրանք ինքնաձին են,



Նկ. 11.4. Տիպ I շաքարային դիաբետի էթիոլոգիան (ըստ Ա.Վ. Ատամանի մեր լրացումներով):

կամ, որն ավելի հավանական է, գենետիկ արատ ունեցող անձանց շրջանում գործարկվում են տարբեր արտաքին գործոններով (վիրուսներ, քիմիական նյութեր և այլն) և հանգեցնում Լանգերհանսյան կղզյակների աուտոիմունային բորբոքման՝ ինսուլինի ու իմունային համակարգի բաղադրիչներով β -բջջիների վնասման (նկ. 11.4):

Հարկ է նշել, որ աուտոիմունային կազմաքանդումը տևական ժամանակ ընթանում է սքոդված, և միայն β -բջջիների 80-90%-ի մահի դեպքում դիտվում է կլինիկական մանիֆեստացիա: Աուտոիմունային մեխանիզմի մասին են վկայում նաև հետևյալ փաստերը. տիպ I դիաբետով հիվանդների մոտավորապես 90%-ի դեպքում հայտնաբերվում են β -բջջիների իմունային կազմալուծման ցուցիչներ: Այս հիվանդների 10%-ի դեպքում հայտնաբերվում են նաև աուտոիմունային այլ հիվանդություններ՝ Ադիսոնի, Գրեյվսի, Հաշիմոտոյի թիրեոիդիտ և այլն: Փորձարարական կենդանիների և երեխաների դեպքում իմունասուլբենսիվ բուժումը կանխում է հիվանդության զարգացումը կամ թեթևացնում է նրա ընթացքը:

Վաղուց հայտնի է, որ ՇԴ-ն ընտանեկան հիվանդություն է: Սակայն մինչ օրս տիպ I ՇԴ-ի զարգացման համար պատասխանատու արատավոր գեների ժառանգման կոնկրետ մեխանիզմն անհայտ է: Մոնոգիգոտ երկվորյակների դեպքում կոնկորդանտությունը (այսինքն՝ երկվորյակներից երկուսի դեպքում գենետիկ առանձնահատկության դրսևորումը) 50% է: Տիպ I դիաբետով տառապող ծնողների երեխաները միայն 5-10% դեպքերում են հիվանդանում:

Ինչպես նշվեց, աուտոիմունային ռեակցիան կարող են գործարկել արտաքին միջավայրի գործոնները և առաջին հերթին վիրուսները: Առավել հաճախ դրանք

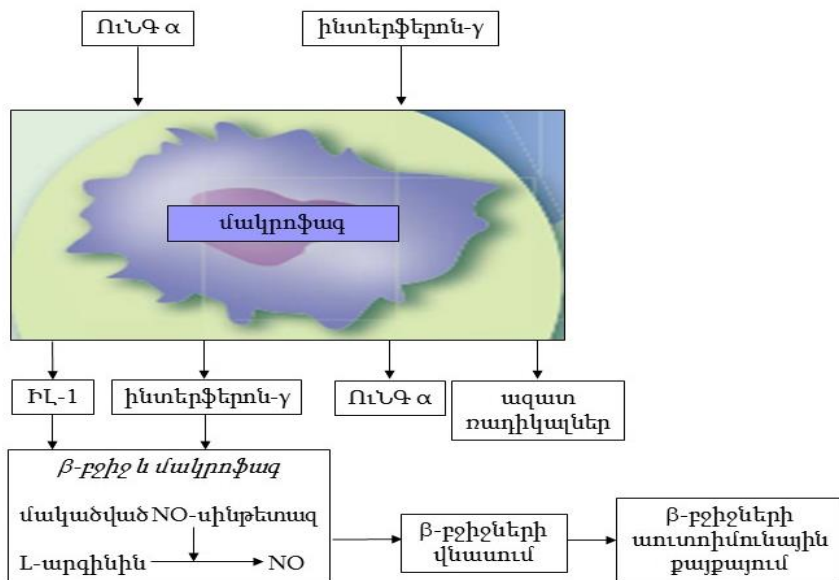
Էպիդեմիկ պարօտիտի, կարմրուկի և Կոկսակի վիրուսներն են: Ընդ որում՝ Կոկսակի վիրուսն ունի նույնիսկ դիաբետաձին շտամ: Այդ վիրուսով վարակվածությունը մոտ 50% է, սակայն դիաբետով հիվանդացությունը՝ 4%: Վիրուսները դիաբետի զարգացումը կարող են մակաձել առնվազն երեք մեխանիզմներով: Առաջին՝ ախտահարման ոչ սպեցիֆիկ մեխանիզմով վիրուսները վնասում են Լանգերհանսյան կղզյակների բջիջները և մակաձում բորբոքում, որի հետևանքով ձերբագատվում են β -բջջային հակաձինները, և ակտիվանում աուտոռեակտիվ T-բջիջները: Երկրորդ՝ վիրուսներն արտադրում են β -բջջային հակաձիններին նմանակող սպիտակուցներ, և նրանց հանդեպ օրգանիզմի իմունային ռեակցիան վնասում է նաև սեփական հյուսվածքը (մոլեկուլային միմիկրիա): Երրորդ՝ ավելի վաղ տարած վիրուսային վարակները կարող են պահպանվել որոշ հյուսվածքներում և հետագայում առաջացնել կրկնակի վարակում՝ վիրուսի հակաձինների ձերբագատմամբ, որը հանգեցնում է վարակված բջջի նկատմամբ իմունային պատասխանի: Այս մեխանիզմը կոչվում է «վիրուսային դեձավյու»: Չնայած այս ամենին՝ դեռևս հայտնի չէ, թե այս մեխանիզմներից որով է կատարվում β -բջիջների վնասումը, ինչպես նաև վերջնականապես պարզ չէ այն վիրուսային ինֆեկցիան, որը վերոնշյալի պատձառն է:

Ի պատասխան Լանգերհանսյան կղզյակների վնասված բջիջներից ձերբագատված հակաձինների՝ աուտոռեակտիվ T-լիմֆոցիտներն ակտիվանում են, և β -բջիջները՝ նրանցով վնասվում: Գործընթացին մասնակցում են T-բջիջների բազմաթիվ պոպուլյացիաներ՝ ներառյալ Th1-ը, որոնք վնասում են β -բջիջները՝ արտադրելով ինտերֆերոն- γ և ՈւՆԳ, ու ցիտոտոքսիկ T-լիմֆոցիտները՝ CD8+, որոնք անմիջականորեն ոչնչացնում են β -բջիջները: Իմունային ռեակցիաների համար թիրախ են ինսուլինը, β -բջջային ֆերմենտ գլյուտամինաթթվի դեկարբօքսիլազը (GAD) և Լանգերհանսյան կղզյակների բջիջների 512 ինքնահակաձինը (աուտոանտիգենը) (ICA 512):

Դիաբետով հիվանդների ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակներում հայտնաբերվում են լիմֆատիկ ինֆիլտրատներ, երբեմն՝ բավական ինտենսիվ: Ինֆիլտրատում հայտնաբերվում են CD4+ և CD8+ T-բջիջներ: Նման պատկեր դիտվում է տիպ I դիաբետի փորձարարական մոդելներում: Ընդ որում՝ CD4+ բջիջները հիվանդ կենդանիներից առողջներին ներմուձելիս նրանց շրջանում զարգանում է դիաբետ: Պարզվել է, որ այդ CD4+ T-բջիջների շարքում է Th17-ը, որը նպաստում է դեպի կղզյակ լեյկոցիտների միգրացիային, մոնոցիտների (մակրոֆագերի) ակտիվացմանը և տեղային իմունային բորբոքման զարգացմանը: Ցույց է տրվել նաև, որ սեփական հակաձինների նկատմամբ այսպիսի ագրեսիվ վերաբերմունքը սպեցիֆիկ Treg-ի անբավարարության արդյունք է:

Տիպ I դիաբետի ախտաձագմանը մասնակցում են նաև հակամարմինները: Դրանց արտադրությունը հատկապես խթանում են ֆոլիկուլային T-հելպերները (Tfh), որոնց ձերբագատած ԻԼ-21-ը նպաստում է վերոնշյալ անտիգենների հանդեպ մեձ աֆինություն ունեցող IgG-ի առաջացմանը: Ավելին՝ այդ հակամարմինների առկայությունը հիվանդության կանխատեսումային ցուցիչ է (պրոգնոստիկ մարկեր), սակայն պարզ չէ՝ հակամարմինները վնասման պատձառ են, թե՛ հետևանք:

β-բջիջների քայքայում առաջացնող իմունային ռեակցիաները, ինտերֆերոն-γ-ն և ՈւՆԳ-ն ակտիվացնում են կղզակային մակրոֆագերը: Նրանք ձեռքբերում են ինտերֆերոն-γ, ՈւՆԳ-α, ԻԼ-1, ազատ ռադիկալներ, որոնք ուժգնացնում են β-բջիջների քայքայման գործընթացը: Սրանից զատ ԻԼ-1-ը և ինտերֆերոն γ-ն β-բջիջներում



և Նկ. 11.5. Ազոտի օքսիդի զոյացման և β-բջիջների վրա տոքսիկ ազ- մակրոֆագերում խթանում մեխանիզմները (ըստ Ջ.Ֆ. Քորբետտի, մեր են NO-սինթետազի 3-րդ լրացումներով):

իզոնոսի ինդուցիբեյթի (iNOS) էքսպրեսիան (նկ. 11.5): NO-սինթետազի ազդեցությամբ L-արգինինից առաջանում է NO, որը զգալի դեր ունի այս դիաբետի զարգացման մեխանիզմներում՝ β-բջիջների վրա թողնելով ցիտոտոքսիկ և ցիտոստատիկ ազդեցություն: Տիպ I դիաբետի կարևոր ախտաձևագումային մեխանիզմ է β-բջիջների ապոպտոզի թողարկումը: Վերջինս ծագում է տրոպ վիրուսներով բջջի վարակման դեպքում՝ որպես պաշտպանական մեխանիզմ: Փաստորեն β-բջիջները վնասվում են «արտաքինից» իմունային համակարգի բաղադրիչների քայքայող ազդեցությամբ, իսկ «ներսից» NO-ի գրոհի պատճառով:

Այսպիսով, հաշվի առնելով վերոգրյալը՝ կարելի է սահմանել, որ տիպ I դիաբետը օրգան-յուրահատուկ աուտոիմունային հիվանդություն է:

Ամփոփելով տիպ I ՇԴ-ի ախտաձևագումը՝ նկատելի է հետևյալ հաջորդականությունը. գենետիկ նախատրամադրվածություն - արտաքին միջավայրի գործոնների սադրիչ ազդեցություն - ինսուլին - աուտոիմունության ակտիվացում - իմունային հարձակում β-բջիջների վրա - β-բջիջների ավելի քան 90%-ի քայքայում - շաքարային դիաբետ:

Տիպ I ՇԴ-ի որոշ դեպքերում պատճառն անհայտ է, և դրանք կոչվում են իդիոպաթիկ դիաբետ: Այս հիվանդների դեպքում դիտվում են ինսուլինի մշտական պակասուրդ և կետոացիդոզի հակվածություն: Նրանց դեպքում բացակայում են իմունային քայքայման ցուցիչները և կապը HLA-գեների հետ: Իդիոպաթիկ դիաբետ հաճախ զարգանում է աֆրիկյան և ասիական ծագմամբ անձանց շրջանում, որը հավանաբար պայմանավորված է ցիանիդներով հարուստ սնունդ հաճախակի օգտագործելով:

11.3. ՏԻՊ II ՇԱՔԱՐԱՆՅԻՆ ԴԻԱԲԵՏԻ ԷԹԻՈԼՈԳԻԱՆ ԵՎ ԱՆՏԱԾԱԳՈՒՄԸ

Այն բազմապատճառային հիվանդության դասական օրինակ է: Դիաբետի այս տեսակի էթիոլոգիան և պարզեցնելը ավելի քիչ են պարզաբանված, քան նախորդինը: Տիպ II շաքարային դիաբետի ախտաձևագումային հիմքն ինսուլինառեզիստենտությունը և β-բջիջների սեկրետոր դիսֆունկցիան է (ինսուլինի հարաբերական անբավարարություն):

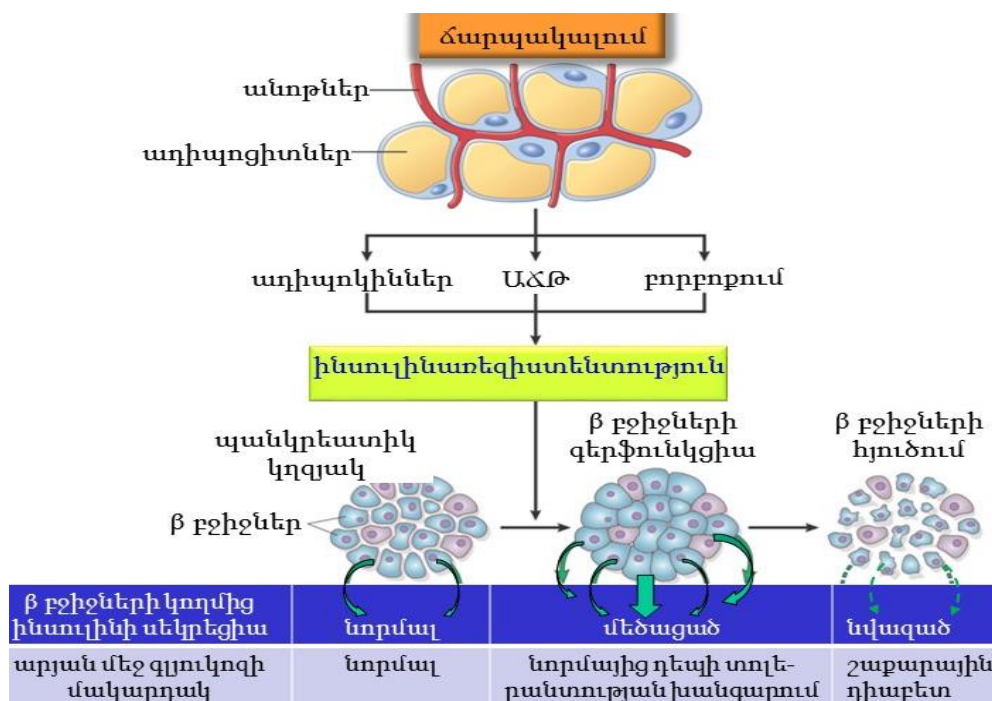
Ժառանգական նախատրամադրվածությունը տիպ II դիաբետի դեպքում ավելի կարևոր դեր ունի, քան տիպ I-ի դեպքում: Այսպես՝ մոնոգիգոտ երկվորյակների դեպքում կոնկորդանտությունը 90%-ից բարձր է: Եթե ծնողներից մեկը տառապում է այս դիաբետով, ապա 40% դեպքերում երեխաները ժառանգում են այդ հիվանդությունը: Իսկ եթե երկու ծնողներն են հիվանդ, ապա երեխաների հիվանդանալու հավանականությունը մեծանում է երկու անգամ: Սակայն ի տարբերություն տիպ I դիաբետի՝ հիվանդությունը պայմանավորված չէ HLA-գեներով և աուտոիմունային մեխանիզմներով: Տիպ II ՇԴ-ի նկատմամբ ժառանգական նախատրամադրվածության դրսևորմանը նպաստում է ճարպակալում առաջացնող ապրելակերպը՝ գերսնուցումը և ցածր ֆիզիկական ակտիվությունը: Տիպ II դիաբետը «մետաբոլիկ համախտանիշի» առանցքային բաղադրիչն է:

Տիպ II շաքարային դիաբետի ժառանգման մեխանիզմները և գենետիկ արատների տեղակայման փաստերն անհայտ են: Ինչպես նշվեց, այս դիաբետի զարգացման հիմքը հյուսվածքներում ինսուլինի ազդեցության հանդեպ զգայունության և պատասխանելու ունակության նվազումն է՝ ինսուլինառեզիստենտությունը (ԻՌ):

ԻՌ-ի զարգացման հիմքում կարող են առկա լինել ինսուլինի ընկալիչների հետ կապվելու (ԻՌ ընկալիչային մեխանիզմ), ինչպես նաև հետընկալիչային ազդանշանման խանգարումները: Վերջինիս հետևանքով թիրախ բջիջների թաղանթներում GLUT-4-ի էքսպրեսիան ընկճվում է, տուժում է գլյուկոզի զավթումն արյունից, որն էլ հանգեցնում է հիպերգլիկեմիայի զարգացման: Խաթարվում են նաև ինսուլինի մյուս ազդեցությունները՝ գլիկոգենի սինթեզը, լիպոգենեզը և այլն:

ԻՌ առաջացնող մեխանիզմներն առավել լավ ուսումնասիրված են ճարպակալման դեպքում: Ճարպակալման, հատկապես աբդոմինալ տեսակի դեպքում զարգանում են (նկ. 11.6)

1) ճարպային հյուսվածքում ադիպոկինների (ճարպային հյուսվածքով արտադրված ցիտոկիններ) քանակական և որակական փոփոխություններ,



Նկ. 11.6. Տիպ II ՇԴ-ի զարգացումը (նկարն ըստ՝ Kasuga M: Insulin resistance and pancreatic β-cell failure. J.Clin. Invest 116:1756, 2006):

2) քրոնիկական «մեղմ» բորբոքում,

3) արյան մեջ ազատ ճարպաթթուների (ԱՃԹ) քանակի մեծացում:

Վերոնշյալները միասին առաջացնում են ինսուլինառեզիստենտություն:

Սկզբնական շրջանում β -բջիջների գերգործածության շնորհիվ (հիպերինսուլինեմիա) հաջողվում է արյան մեջ գլյուկոզի մակարդակը պահել նորմալ և նպաստել դեպի բջիջներ գլյուկոզի ներթափանցմանը: Սակայն ադիպոկինների դիսբալանսի և ՈւՆԳ- α -ի, ԻԼ-1-ի, ԻԼ-6-ի, ԱՃԹ-երի տևական վնասող ազդեցության պատճառով β -բջիջները հյուծվում և մահանում են, ու աստիճանաբար զարգանում է պրոգրեսիվող հիպերգլիկեմիա:

Քրոնիկական հիպերգլիկեմիան հանգեցնում է β -բջիջների դեսենսիտիզացիային, որն արտահայտվում է նրանց սեկրետոր ակտիվության նվազմամբ: Հաշվի առնելով քրոնիկական հիպերգլիկեմիայի ախտածին նշանակությունը ՇԴ-ի ախտածագման մեջ, առաջարկվել է «գլյուկոտոքսիկություն» տերմինը:

Անհրաժեշտ է նշել, որ «ինկրետինային էֆեկտը» նշանակալի թուլացած է տիպ II ՇԴ-ով հիվանդների շրջանում, և դրա դեղորայքային վերակտիվացումը կկարգավորի այդ հիվանդների արյան գլյուկոզի մակարդակը և ավելցուկային քաշը: Այս դիտարկումը զարկ տվեց տիպ II ՇԴ-ով հիվանդների համար երկու խումբ դեղորայքային նոր պրեպարատների ստեղծմանը, որոնցից առաջինները GLP-1-ի ընկալիչների ագոնիստները կապվում ու ակտիվացնում են β -բջիջների համապատասխան ընկալիչները, իսկ երկրորդները DPP-4 ֆերմենտի ինհիբիտորներ են, որոնց ազդեցությամբ ներծին ինկրետիններն ավելի երկար շրջանառելու և գործելու հնարավորություն են ստանում:

Այսպիսով, տիպ II ՇԴ-ի ախտածագումը կարելի է ներկայացնել հետևյալ հաջորդականությամբ՝ **առաջնային ԻՌ և β -բջիջների դիսֆունկցիա + դիաբետածին գործոնների ազդեցություն** (սթրես, ընդերային ճարպակալում, հղիություն, սակավաշարժություն, ակոհոլի չարաշահում և այլն) → **քրոնիկական հիպերգլիկեմիա** → **հիպերինսուլինեմիա** → **երկրորդային ԻՌ** → **ինսուլինի հարաձուն հարաբերական անբավարարություն** → **β -բջիջների հյուծում** → **ինսուլինի բացարձակ անբավարարություն:**

Տիպ II ՇԴ-ի դեպքում ածխաջրային և ճարպային փոխանակությունների կանոնավորման խանգարումներին մասնակցող վերոնշյալ բարդ փոխկապված ախտածին գործոնների առկայությունը հնարավորություն տվեց Գ. Ռեավենին 1988թ. ձևակերպելու **մետաբոլիկ համախտանիշի** կոնցեպցիան: Այդ համախտանիշի հիմնական բաղադրիչներն են հյուսվածքների ԻՌ-ն և հիպերինսուլինեմիան, գլյուկոզի հանդեպ հանդուրժողականության (տոլերանտության) խանգարումը և տիպ II ՇԴ-ի զարգացումը, արդամինալ (վիսցերալ) ճարպակալումը, դիսլիպիդեմիան, զարկերակային հիպերտենզիան ու աթերոսկլերոզը:

Տիպ I և II դիաբետների տարբերությունները: Դրանք ներկայացված են աղյուսակ 11.2-ում:

Աղյուսակ 11.2.

Տիպ I

Տիպ II

1. հաճախականությունը և հիվանդների սեռային պատկանելիությունը	0,2-0,5%, հիվանդացությունը երկու սեռի դեպքում միատեսակ է:	2-4%, կանայք ավելի հաճախ են հիվանդանում:
2. հիվանդի տարիքը	Սկսվում է մինչև 20 տարեկանը:	Սկսվում է 30 տարեկանից:

3. Ժառանգական նախատրամադրվածությունը	Կոնկորդանտությունը մոնոզիգոտ երկվորյակների շրջանում 50% է:	Կոնկորդանտությունը մոնոզիգոտ երկվորյակների շրջանում 90-100% է:
4. HLA համակցվածությունը	HLA համակցված	Համակցում չկա:
5. շրջանառող հակամարմիններ	հակամարմիններ ինսուլինի, β-բջջային գլյուտամինաթթվի դեկարբօքսիլազի (GAD) և β-բջջիջների 512 ատոտանտիգենի (ICA 512) հանդեպ	Բացակայում են:
6. հիվանդի մարմնակազմությունը	նիհար, ճարպի քանակը քիչ	80%-ի դեպքում ճարպակալում
7. ինսուլինի արտադրությունը	պրոգրեսիվոր նվազում	վաղ շրջանում բարձրացում, իսկ ուշ շրջանում՝ նորմալ կամ նվազում
8. ձևաբանական փոփոխությունները	ինսուլինո, Լանգերհանսյան կղզյակների ապաճում	ուշ շրջանում ամիլոիդի կուտակում Լանգերհանսյան կղզյակներում*
9. բուժումը (հիմնական)	Ինսուլինի ներարկում, առանց որի զարգանում է կետոացիդոզ:	դիետա, ֆիզիկական ակտիվություն, դեղեր, վերջում նաև ինսուլին

* Տիպ II շաքարային դիաբետի տևական ընթացքի ժամանակ 90%-ի դեպքում հայտնաբերվում է ամիլոիդի կուտակում Լանգերհանսյան կղզյակներում: Որոշ հետազոտողների կարծիքով այդ ամիլոիդը β-բջջիջների վրա անուղղակի տոքսիկ ազդեցություն ունի:

11.4. ՇԱՔԱՐԱՅԻ ԴԻԱԲԵՏԻ ԴՐՍԵՎՈՐՈՒՄՆԵՐԸ

Շաքարային դիաբետի դրսևորումները բաժանվում են երկու խմբի՝ նյութափոխանակության խանգարումների և հյուսվածքների, օրգանների, համակարգերի ախտահարումների (վերջիններս կոչվում են ՇԴ-ի բարդություններ):

Շաքարային դիաբետի փոխանակային դրսևորումները: ՇԴ-ի դեպքում խաթարվում են փոխանակային բոլոր գործընթացները: Սակայն նրանցից առանցքայինը հիպերգլիկեմիան է:

1. Հիպերգլիկեմիա: Զարգացման մեխանիզմներն են (նկ. 11.7).

ա) Ինսուլինի ազդեցության անբավարարության հետևանքով խանգարված է գլյուկոզի կլանումը բջջիջների կողմից (GLUT4 տեղափոխիչների էքսպրեսիան նվազած է): Նաև ՇԴ-ի ուշ բարդության՝ միկրոանգիոպաթիայի հետևանքով նվազում է գործող մազանոթների քանակը, ուստի տուժում է ինսուլինի և գլյուկոզի անցումն արյունից դեպի հյուսվածքներ (հաշված է, որ տիպ II դիաբետի դեպքում գործում են միկրոշրջանառու հունի անոթների միայն 1/3-ը):

բ) Ուժգնացած է գլիկոգենոլիզը, որը պայմանավորված է գլիկոգեն ֆոսֆորիլազի և գլյուկոզ-6-ֆոսֆատազի ակտիվացմամբ: Ընկճված է գլիկոգենի սինթեզը (գլյուկոկինազը և գլիկոգեն սինթետազը ճնշված են): Այս փոփոխությունները պայմանավորված են ոչ միայն ինսուլինի անբավարարությամբ, այլև դրա հետևանքով զարգացող գլյուկազոնի գերարտադրությամբ:

գ) Ակտիվացած է գլյուկոնեոգենեզը, քանի որ «հանված» է ինսուլինի ռեպրեսիվ ազդեցությունը (նրա պակասության դեպքում) այդ նյութափոխանակային ճանապարհի ֆերմենտներից:

դ) Արգելակված է գլյուկոզի ճարպերի փոխակերպման գործընթացը²⁴:

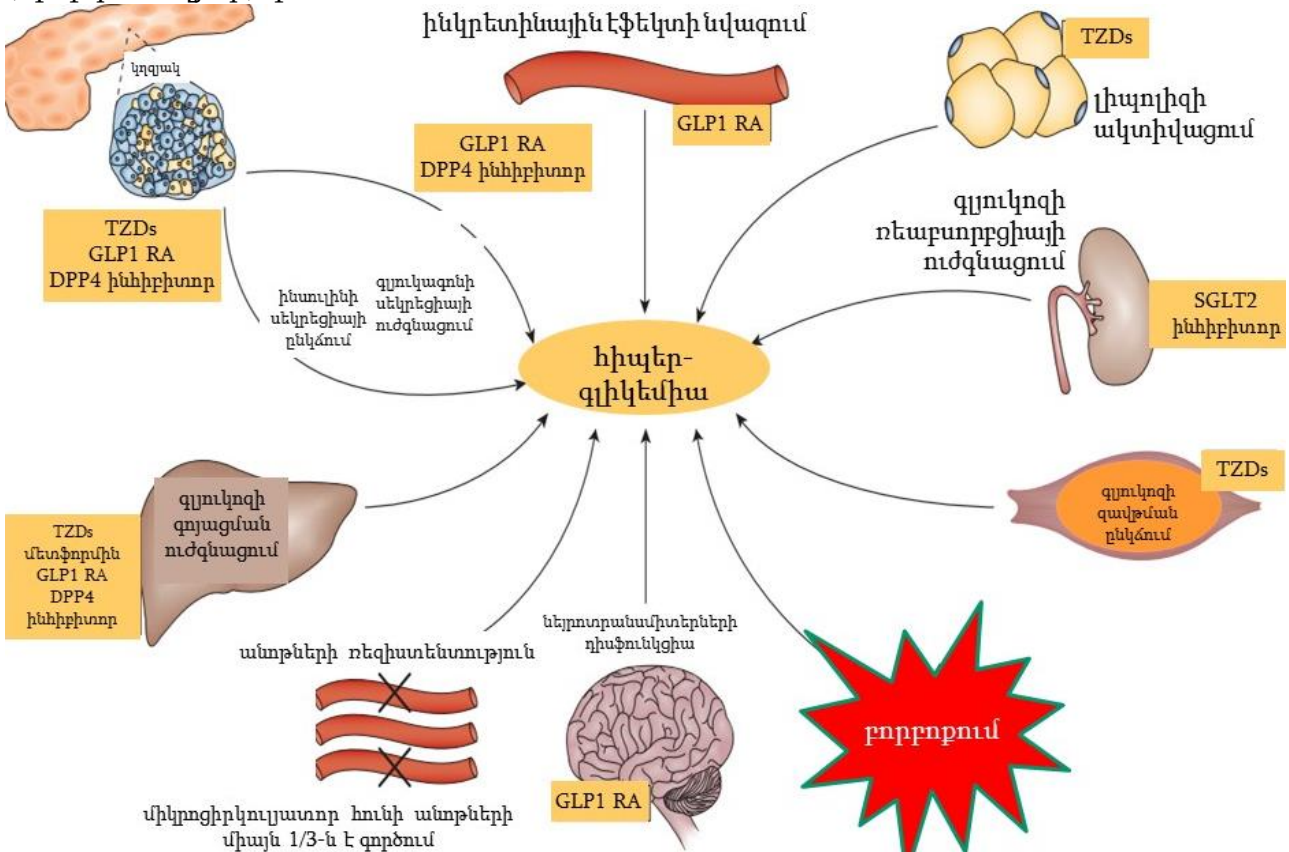
ե) Երիկամներում ուժգնացած է գլյուկոզի հետներծծումը, և գլյուկոզուրիայի առումով բարձրացած է երիկամային շեմը:

զ) Մի շարք միջնորդների (ինսուլին, լեպտին, GLP1, պեպտիդ YY) նկատմամբ նվազում է ախորժակի կենտրոնի զգայունությունը, որը հանգեցնում է սննդի ավելցուկային օգտագործման՝ շատակերության (**պոլիֆագիա**) (լինում է սովորաբար տիպ II դիաբետի դեպքում):

Շաքարային դիաբետի դեպքում հիպերգլիկեմիան ունի երկակի նշանակություն.

- Կոմպենսատոր. արյան մեջ գլյուկոզի բարձր մակարդակն որոշ չափով ապահովում է նրա անցումը հյուսվածքներ և դրանով իսկ կոմպենսացնում ինսուլինային անբավարարության դեպքում բջջաթաղանթով գլյուկոզի տեղափոխման խանգարումը:

- Ախտածին. հիպերգլիկեմիան առաջացնում է անվնաս մնացած և գործառության անլիարժեք β-բջջերի գերժանրաբեռնվածություն և հյուծում: Այսինքն՝ հանգեցնում է դիաբետի ընթացքի ծանրացման: Բացի դրանից, հիպերգլիկեմիան նպաստում է անգիոպաթիաների, նեյրոպաթիայի, կատարակտի զարգացմանը: Գլյուկոզի խիստ բարձր կոնցենտրացիաների դեպքում կարող է զարգանալ հիպերգլիկեմիկ (հիպերօսմոլյար) կոմա:



Նկ. 11.7. Հիպերգլիկեմիայի մեխանիզմները և նրանց դեղորայքային համուղղումը:

Հապավումներ. GLP1 RA - glucagon-like peptide 1 receptor agonist՝ գլուկագոնանանման պեպտիդ 1-ի ընկալիչի ագոնիստ, DPP4 inhibitor - dipeptidyl peptidase inhibitor 4՝ դիպեպտիդիլպեպտիդազի ինհիբիտոր 4, TZDs – thiazolidinediones՝ թիազոլիդինոններ (կոչվում են նաև գլիտազոններ) նպաստում են գլյուկոզի յուրացման ուժգնացմանը և ընկճում են լիպոլիզը ադիպոցիտներում, SGLT2 - sodium/glucose co-transporter 2 ինհիբիտոր՝ Na⁺/գլյուկոզ կոտրանսպորտեր 2-ի պաշարիչ, ընկճում է գլյուկոզի հետներծծումը:

²⁴ Նորմալում գլյուկոզի 30%-ը փոխակերպվում է ճարպերի:

2. Սպիտակուցային փոխանակության խանգարումներ: ՇԴ-ի դեպքում արգելակվում է սպիտակուցների սինթեզը, որի հետևանքով՝

- նվազում է օրգանիզմի իմունային ռեակտիվականությունը (հակամարմինների անբավարար սինթեզ),

- ընկճվում է բորբոքային գործընթացը, խաթարվում՝ վերքի ապաքինումը, և գոյանում են տրոֆիկ խոցեր,

- մանկական և պատանեկան դիաբետի դեպքում աճը խանգարվում է,

- հիպերգլիկեմիայի պայմաններում կատարվում է սպիտակուցների ոչ ֆերմենտային գլիկոզիլացում (գլիկացում), որը խաթարում է նրանց գործունեությունը: Այս խանգարումները մեծ նշանակություն ունեն դիաբետի ուշ բարդությունների՝ դիաբետիկ անգիոպաթիաների և կատարակտի ախտաձագման մեջ:

3. Ճարպային փոխանակության խանգարումներ: Ինսուլինի անբավարարության հետևանքով արգելակվում է ճարպերի անցումը ճարպային հյուսվածք, և վերջինում ուժգնանում է լիպոլիզը (տրիգլիցերիդների տրոհում), ինչպես նաև ուժգնանում են ՍՏՀ-ի և ԱԿՏՀ-ի լիպոլիտիկ ազդեցությունները: Արդյունքում արյան մեջ մեծանում է ազատ ճարպաթթուների պարունակությունը: Նշված խանգարումներով է բացատրվում բուժում չստացող հիվանդի նիհարումը: Ճարպաթթուների ավելցուկային մոբիլիզացիան նպաստում է լյարդում տրիգլիցերիդների վերասինթեզին, որը կարող է հանգեցնել լյարդի ճարպային ինֆիլտրացիայի զարգացման:

4. Գլյուկոզուրիա և պոլիուրիա: Արյան մեջ գլյուկոզի կոնցենտրացիան 9-10մմոլ/լ (180մգ%) հասնելուց հետո հաղթահարում է երիկամային պատնեշը և հայտնվում վերջնական մեզում: Առաջնային մեզում գլյուկոզի մեծ քանակությունը բարձրացնում է նրա օսմոտիկ ճնշումը և դժվարացնում ջրի հետներծծումը: Արդյունքում զարգանում են օսմոտիկ դիուրեզ և պոլիուրիա: Գլյուկոզի հետ միասին օրգանիզմը կորցնում է զգալի քանակությամբ ջուր, որի հետևանքով հիվանդների շրջանում դիտվում է մշտական ծարավի զգացում (**պոլիդիպսիա**), և նրանք օրական կարող են խմել մինչև 20լ ջուր:

5. Կետոնեմիա և կետոացիդոզ: ՇԴ-ի դեպքում ինսուլինի անբավարարությունը հանգեցնում է.

ա) Կոնտրինսուլինային հորմոնները (ադրենալին, գլյուկազոն, գլյուկոկորտիկոիդներ և այլն) խթանում են լիպիդների մոբիլիզացիան ճարպային դեպոզիտներից, որը հարմարվողական մեխանիզմ է. գլյուկոզի յուրացման խանգարման պայմաններում հյուսվածքներն ապահովվում են օքսիդացման այլընտրանքային էլանյութերով:

բ) Գերակշռում է գլյուկազոնի ազդեցությունը, որը լյարդում խթանում է կետոզենեզը:

գ) Նորմալում կետոնային մարմինները խթանում են ինսուլինի ձերբազատումը և դրանով իսկ ընկճում լիպոլիզն ու կետոզենեզը: ՇԴ-ի դեպքում այդ կանոնավորող մեխանիզմը խանգարված է. ճարպաթթուների ուժգին β -օքսիդացման հետևանքով ուժգնացած է կետոնային մարմինների սինթեզը լյարդում:

դ) ՇԴ-ի դեպքում մեծ քանակությամբ գոյանում է ճարպաթթուների β -օքսիդացման արգասիք՝ ացետիլ-CoA, սակայն Կրեբսի ցիկլում նրա օգտագործումը զգալի նվազած է: Արդյունքում նրա ավելցուկային քանակը կետոնային մարմինների գոյացման աղբյուր է դառնում: Գոյացած β -օքսիկարաթթուներ, ացետոքացախաթթուներ և ացետոնը հեռանում են մեզով նատրիումական աղերի ձևով (կետոնուրիա), իսկ ացետոնը՝ նաև թոքերով: Նշենք, որ կետոնուրիան նույնպես նպաստում է օսմոտիկ դիուրեզի զարգացմանը:

6. ԹՀՀ-ի խանգարում: Նյութափոխանակության թթու արգասիքների կուտակման հետևանքով զարգանում է փոխանակային ացիդոզ:

7. **Բացասական ազոտային հաշվեկշիռ:** Գյուկոնեոգենետիկ ամինաթթուներից ուժգնանում է գյուկոնեոգենեզը, որը հանգեցնում է հյուսվածքներում ազատ ամինաթթուների անբավարարության և սպիտակուցների սինթեզի խանգարման: Խթանվում է միզանյութի սինթեզը: Արդյունքում զարգանում է բացասական ազոտային հաշվեկշիռ, այսինքն՝ երբ օրգանիզմից հեռացվում է ավելի շատ ազոտ, քան մուտք է գործում:

11.5. ՇԱՔԱՐԱՅԻՆ ԴԻԱԲԵՏԻ ԲԱՐԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Շաքարային դիաբետի **բարդությունները լինում են սուր և քրոնիկական (ուշ):** Սուր բարդությունները դիաբետիկ կոմաներն են: Դրանք են.

1. **Կետոացիդոտիկ կոմա:** ՇԴ-ով հոսալիտալացված հիվանդների շրջանում այս կոմայի հաճախականությունը տատանվում է 1-6%-ի սահմաններում: Բնորոշ է տիպ I ՇԴ-ին: Ինչպես նշվեց, ինսուլինի անբավարարության հետևանքով լյարդում ուժգնացած է կետոնային մարմինների սինթեզը: Արդյունքում զարգանում է հիպերկետոնեմիա, որը պայմանավորում է փոխանակային ացիդոզի առաջացումը: Վերջինիս ազդեցությամբ վնասվում են նեյրոնները, աստիճանաբար խանգարվում, ապա լրիվ անհետանում է գիտակցությունը: Չարգանում է կոմա: Այս հիվանդներին օգնելու նպատակով ցուցված է ինսուլինի անհապաղ ներարկում:

2. **Հիպերօսմոյար (հիպերգլիկեմիկ) կոմա:** Բնորոշ է տիպ II ՇԴ-ին, և տվյալ դեպքում կետոացիդոզ չի դիտվում: Հիպերգլիկեմիկ կոման 10 անգամ ավելի հազվադեպ է, քան կետոացիդոտիկը: Այս կոմայի ախտաձևագման գլխավոր օղակը հիպերգլիկեմիան է, որն էականորեն մեծացնում է արյան և արտաբջջային հեղուկի օսմոտիկ ճնշումը՝ նպաստելով ջրի՝ ներբջջային տարածությունից դեպի արտաբջջային տարածություն տեղաշարժին: Կարևոր է նաև գյուկոզուրիայի և պոլիուրիայի հետևանքով շրջանառող արյան ծավալի ու զարկերակային ճնշման իջեցումով գլխուղեղի պերֆուզիայի (սնուցող արյան հոսքի) նվազումը: Հետևաբար այս կոմայի դեպքում ինսուլինի ներարկումից զատ շատ կարևոր է հեղուկների ներարկումը:

3. **Հիպոգլիկեմիկ կոմա** կարող է զարգանալ որպես ՇԴ-ի բուժման բարդություն ինսուլինի, ավելի հազվադեպ՝ որոշ այլ հիպոգլիկեմիկ դեղերի գերդոզավորման հետևանքով, կամ երբ, օրինակ, ինսուլինի ներարկումը չի գուրդրվում սննդի ընդունմամբ: ՇԴ-ով հիվանդների շրջանում հիպոգլիկեմիկ կոմայի զարգացմանը կարող է նպաստել դիաբետիկ նեֆրոսկլերոզը (երկարեցնում է ինսուլինի շրջանառության ժամանակը): Հիպոգլիկեմիկ կոմայի զարգացման հիմքում առկա է գյուկոզի անբավարարությունը նեյրոններում:

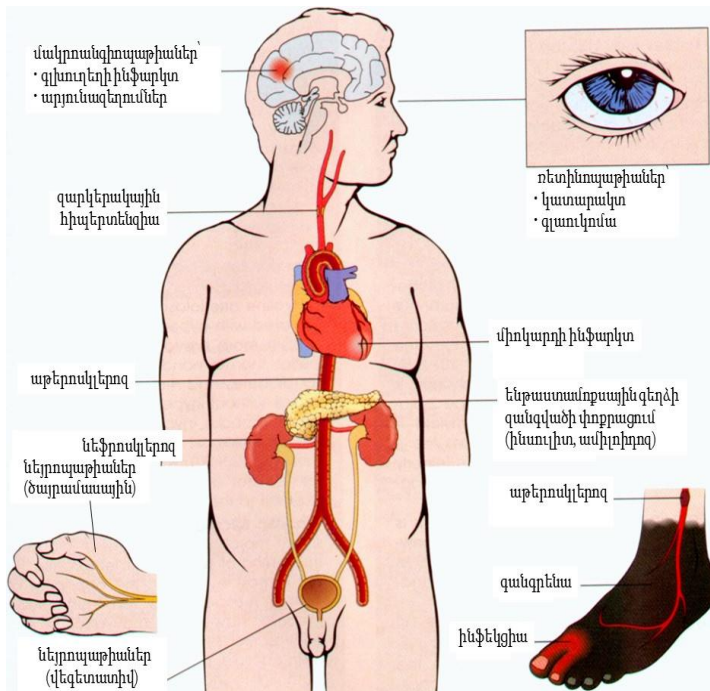
Շաքարային դիաբետի ուշ (քրոնիկական) բարդություններն են (նկ. 11.8).

1. **մակրոանգիոպաթիաները** (գլխուղեղի, սրտի, երիկամների, ստորին վերջույթների և այլ անոթների աթերոսկլերոտիկ ախտահարում՝ ինսուլտներ, ինֆարկտներ, «դիաբետիկ ներբան»),

2. **միկրոանգիոպաթիաները** (երիկամներում՝ դիաբետիկ անգիոնեֆրոպաթիա, աչքի ցանցենիում՝ դիաբետիկ ռետինոպաթիա, նյարդային հյուսվածքում՝ դիաբետիկ նեյրոպաթիա),

3. **երկրորդային իմունապակասությունը,**

4. **հեմոգլոբինի և այլ սպիտակուցների գլիկացումը.** նշենք, որ գլիկացված հեմոգլոբին HbA1C-ի մակարդակը հաճախ է ստուգվում դիաբետով հիվանդների շրջանում: Այն ցույց է տալիս գլիկեմիկ վերահսկողության արդյունավետությունը վերջին 100-120 օրերի



Նկ. 11.8. Շաքարային դիաբետի ուշ բարդությունները:

ընթացքում: Նրա բարձր մակարդակը վկայում է գլյուկոզի մակարդակի վատ վերահսկողության և քրոնիկական բարդությունների բարձր ռիսկի մասին:

5. Տեսողության խանգարումը՝ ցանցենու (դիաբետիկ ռետինոպաթիա) և ոսպնյակի (կատարակտ) ախտահարման հետևանքով:

11.6. Իրադրական խնդիրներ

1. Կլինիկական հետազոտություն է անցակցվում տիպ I և տիպ II շաքարային դիաբետով հիվանդների շրջանում: Ուսումնասիրվում է հիվանդների ընտանեկան անամնեզը և բժշկական պատմությունը: Որոշվում է նրանց MHC գենոտիպը, ինչպես նաև պլազմայում ինսուլինի, գլյուկոզի, C-պեպտիդի, հեմոգլոբին A1C-ի, կղզյակային բջիջների և ինսուլինի նկատմամբ աուտոհակամարմինների մակարդակները: Հետազոտության ընթացքում նշվածներից ո՞րը հավանաբար կհայտնաբերվի և՛ տիպ I, և՛ տիպ II ՇԴ ունեցող հիվանդների շրջանում:

- ա) MHC II դասի որոշակի ալելների հետ կապը,
- բ) մոնոկլոնոլ երկվորյակների դեպքում կոնկորդանտությունը 90%-ից ավելի է,
- գ) արտահայտված ինսուլինային ռեզիստենտությունը,
- դ) սպիտակուցների ոչ ֆերմենտային գլիկացումը,
- ե) կղզյակային բջիջների նկատմամբ աուտոհակամարմինների առկայությունը:

2. Հանրակացարանում ապրող ուսանողը մի առավոտ չի կարողանում արթնացնել իր սենյակակցին: Իմանալով, որ վերջինս (23-ամյա երիտասարդ) տառապում է շաքարային դիաբետով, նա շտապ օգնություն է կանչում: Անգիտակից վիճակում ուսանողին տեղափոխում են վերակենդանացման բաժանմունք: Լաբորատոր տվյալներն են՝ արյան մեջ գլյուկոզի կոնցենտրացիան 2,5մոլ/լ է, ինսուլինի մակարդակը՝ բարձր, C-պեպտիդի և կետոնների մակարդակը՝ ցածր: Այս հիվանդի դեպքում ո՞ր բարդությունն է զարգացել:

Պատասխաններ

1. Ներկայացված հատկանիշներից երկուսը բնորոշ են տիպ I ՇԴ-ին (MHC II դասի որոշակի ալելների հետ կապը, կղզյակային բջիջների նկատմամբ աուտոհակամարմինների առկայությունը), երկուսը՝ տիպ II դիաբետին (մոնոկլոնոլ երկվորյակների դեպքում կոնկորդանտությունը 90%-ից ավելի է, արտահայտված

ինսուլինային ռեգիստենտությունը), սակայն հիպերգլիկեմիայով պայմանավորված՝ գլիկացված սպիտակուցների մակարդակը բարձր է երկու դեպքում էլ: Գլիկացված սպիտակուցներից ամենից հեշտ ստուգվողը հեմոգլոբին HbA1C-ն է:

2. Հիվանդի դեպքում զարգացել է հիպոգլիկեմիա, որը հանգեցրել է գիտակցության կորստի (հիպոգլիկեմիկ կոմա): Հիպոգլիկեմիան տվյալ դեպքում պայմանավորված է ինսուլինի գերդոզավորմամբ: C-պեպտիդի ցածր մակարդակը ցույց է տալիս, որ ինսուլինն արտաձին է (ներձին ինսուլինի գերարտադրության դեպքում արյան մեջ բարձանում է նաև C-պեպտիդի մակարդակը): Ինսուլինի բարձր մակարդակը ճնշում է կետոգենեզը: Ի տարբերություն ինսուլին-կապակցված հիպոգլիկեմիայի այս դեպքի՝ տևական սովի, հակաինսուլինային հորմոնների անբավարարության և այլ դեպքերում զարգացող հիպոգլիկեմիան բնորոշվում է ինսուլինի և C-պեպտիդի ցածր մակարդակներով:

ԳԼՈՒԽ 12. ՃԱՐՊԱԿԱԼՈՒՄ

Ճարպակալումը ճարպային փոխանակության խանգարում է, որը բնութագրվում է ճարպային հյուսվածքում ճարպերի ավելցուկային կուտակմամբ: 1997թ. ԱՀԿ-ն միմյանցից տարանջատեց մարմնի «ավելցուկային զանգված» (Կետլեյի կամ մարմնի զանգվածի ինդեքսը (ՄՁԻ) 25-29,9 է) և «ճարպակալում» (ՄՁԻ \geq 30) հասկացողությունները: 1998թ. ԱՀԿ-ն ճարպակալումը ճանաչեց որպես քրոնիկական հիվանդություն:

Մարդկության զարգացման էվոլյուցիոն տեսանկյունից օրգանիզմում ճարպի կուտակումն անցյալում ունեցել է շատ կարևոր նշանակություն: Կա բավական համոզիչ վարկած «խնայող» գենոտիպի (Thrifty genotype) վերաբերյալ: Վերջինիս համաձայն՝ հին հասարակությունների առավել կենսունակ ներկայացուցիչների շրջանում, որոնք պարտադրված էին ապրել սննդի մատչելիության պարբերականության պայմաններում («խաղաղություն կամ սով» սկզբունքով), աստիճանաբար ձևավորվեց «խնայող» գենոտիպը: Այս տերմինը վերաբերում է առանձին գեներին կամ նրանց համալիրներին, որոնք սննդի ավելցուկային մուտքի դեպքում ապահովում են էներգիայի օգտագործման փոքրացումը և, ընդհակառակը, սննդի անբավարարության կամ սովի պայմաններում ապահովում էներգափոխանակության անհրաժեշտ մակարդակը: Բնական ընտրությունն ապահովեց առավելություն այդ գենոտիպով անհատների համար: Ժամանակակից հասարակության մեջ կենսակերպի փոփոխությունը հանգեցրեց ճարպակալման նկատմամբ նախատրամադրվածության աստիճանի բարձրացմանը:

Մարմնի քաշի տեղեկատու բնութագրիչ է ՄՁԻ-ն, որը որոշվում է հետևյալ բանաձևով.

$$\text{ՄՁԻ} = \frac{\text{մարմնի զանգված (կգ)}}{[\text{հասակ (մ)}]^2}$$

Ըստ ՄՁԻ-ի՝ մարմնի քաշի գնահատականները և ճարպակալման տեսակներն են (աղյուսակ 12.1):

Աղյուսակ 12.1.

ՄՁԻ	<18,5	18,5-24,9	25,0 - 29,9	30,0 - 39,9	> 40
Ըստ ՄՁԻ-ի՝ մարմնի քաշի գնահատումը	հյուսվածություն	<i>նորմ</i>	քաշի ավելցուկ	ճարպակալում	ծանր ճարպակալում
Ըստ ՄՁԻ-ի՝ մարմնի քաշի կենցաղային գնահատումը			«շրջապատի նախանձ»	«շրջապատի ժպիտ»	«շրջապատի կարեկցանք»

Ճարպի կուտակումը գնահատելու համար օգտագործվում է նաև իրանի շրջագծի չափումը: Վերջինիս նորմալ ցուցանիշը կանանց շրջանում մինչև 80սմ է, իսկ տղամարդկանց շրջանում՝ 94սմ: Իրանի շրջագծի չափումը կարևոր է ճարպի քաշիման տեսակը ճշտելու համար, քանի որ առավել վտանգավոր է որովայնային ճարպակալումը:

ԱՀԿ-ի տվյալներով ճարպակալմամբ տառապում է երկրագնդի մեծահասակ բնակչության 30%-ը: Վերջին տասնամյակում այդպիսի հիվանդների քանակն աշխարհում կրկնապատկվել է: Առավել հաճախ ճարպակալումը առկա է 50 տարեկանից մեծերի շրջանում, հատկապես կանանց շրջանում: 50 տարեկանից մեծ տարիքային խմբում ճարպակալում ունեցող մարդկանց դեպքում մահացությունը մեծանում է 50%-ով:

Բոլոր երկրներում դիտվում է ճարպակալմամբ տառապող ոչ միայն մեծահասակների, այլև, որ շատ ակնառու է, երեխաների քանակի պրոգրեսիվոր աճը: ԱՀԿ-ն ճարպակալումը ճանաչել է XXI դարի համաճարակ: Համաճարակաբանների կանխատեսումներով մինչև 2025թ. ճարպակալմամբ տառապելու են տղամարդկանց 40%-ը, կանանց՝ 50%-ը: ճարպակալումը բժշկագիտական լուրջ խնդիր է, որովհետև այն մեծացնում է սոմատիկ ծանր հիվանդությունների զարգացման հավանականությունը: Դեռևս Հիպոկրատը նշել է, որ «հանկարծամահությունն առավել բնորոշ է գեր մարդկանց, քան նրիհարներին»: ճարպակալումը, լինելով «մետաբոլիկ համախտանիշի» թողարկիչ, խիստ մեծացնում է այդ համախտանիշի մյուս բաղադրիչների՝ տիպ II շաքարային դիաբետի (4 անգամ), էսենցիալ հիպերտենզիայի (3 անգամ), սրտի իշեմիկ հիվանդության (1,5 անգամ), աթերոսկլերոզի (2 անգամ) զարգացման հավանականությունը: Այդ հիվանդություններն առնվազն նվազեցնում են կյանքի որակը, աշխատունակության վաղ կորստի և վաղաժամ մահվան պատճառներ են: Մակայն, ցավոք, հիվանդներն առավելապես բուժում ստանում են ճարպակալման հետևանքով զարգացող հիվանդությունների և միայն շատ քիչ դեպքերում ճարպակալման դեմ:

12.1. ՃԱՐՊԱԿԱԼՄԱՆ ԴԱՍԱԿԱՐԳՈՒՄԸ

Ճարպակալումը դասակարգվում է հետևյալ չափանիշներով.

1. Ըստ ծագման՝ լինում են առաջնային և երկրորդային ճարպակալումներ:

Առաջնային ճարպակալումը բազմագործոն հիվանդություն է, որի էթիոլոգիայում դեր ունեն ինչպես գենետիկ, այնպես էլ միջավայրի գործոնները: Ախորժակի և նյութափոխանակության կարգավորման մեջ ներգրավված գեների արատները կարող են ստեղծել ժառանգական որոշ նախատրամադրվածություն ճարպակալման հանդեպ, որը դրսևորվում է որևէ ալ գործոնների (օրինակ՝ գերսնուցում, սակավաշարժություն) ազդեցությամբ:

Երկրորդային կամ սիմպտոմատիկ ճարպակալումն այնպիսի համախտանիշ է, որը կարող է դիտվել տարբեր էնդոկրինոպաթիաների (օրինակ՝ հիպերկորտիզոլիզմ, հիպերինսուլինիզմ, հիպոգոնադիզմ, հիպոթիրեոզ), գլխուղեղի ուռուցքների և արյան շրջանառության խանգարումների դեպքերում, երբ խաթարվում է լիպոլիզի և լիպոգենեզի փոխհարաբերությունը:

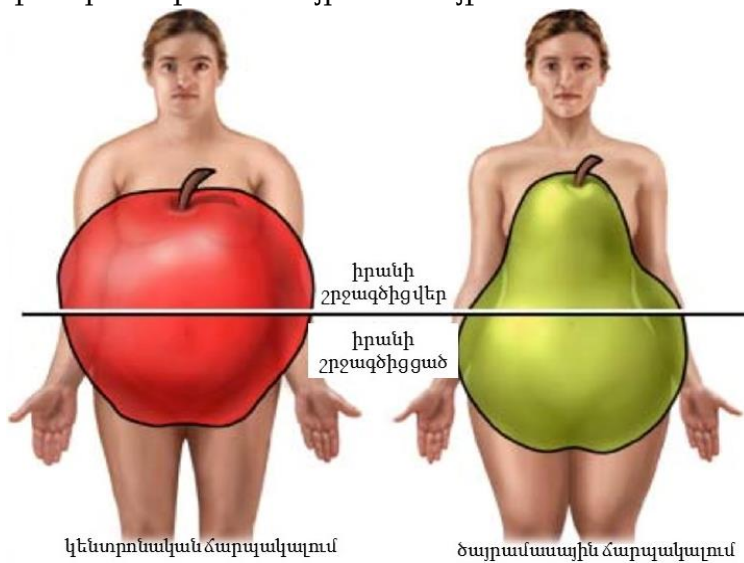
2. Ըստ ճարպային հյուսվածքի մորֆոլոգիական առանձնահատկությունների՝ լինում են հիպերտրոֆիկ, հիպերպլաստիկ և խառը ճարպակալումներ:

Հիպերտրոֆիկ ճարպակալումը պայմանավորված է ադիպոցիտների չափերի մեծացմամբ (այն անկայուն գործոն է և պայմանավորված է սնուցմամբ) և հաճախադեպ է 30 տարեկանից հետո: Այս դեպքում մարմնի զանգվածը կարող է մեծանալ առավելագույնը 3-3,3 անգամ:

Հիպերպլաստիկ ճարպակալման հիմքն ադիպոցիտների քանակի մեծացումն է: Այն սովորաբար սկսվում է վաղ մանկական տարիքում, քանի որ նոր ադիպոցիտների պրոլիֆերացիան և հասունացումը հասուն օրգանիզմում հազվադեպ երևույթ է (այն կատարվում է ներարգանդային կյանքում և վաղ նորածնային տարիքում): Ճարպակալման այս տեսակը գլխավորապես պայմանավորված է ժառանգականությամբ, և նրա դեպքում մարմնի զանգվածը կարող է մեծանալ մինչև 10 անգամ: Հարկ է նշել, որ պատանեկան տարիքում և նախակլինակտերիկ շրջանում մեծանում է պրեադիպոցիտների պրոլիֆերատիվ ակտիվությունը: Սրանից զատ նրանց բաժանումը

մակաձուլում են նաև սննդի բարձր կալորիականությունը, հղինների գերսնուցումը և որոշ անտիդիաբետիկ դեղերը, օրինակ՝ թիազոլիդինոլոնները: Վերջիններս խթանում են պրեադիպոցիտներից ադիպոցիտների առաջացումը՝ ապահովելով այդ բջիջներով գլյուկոզի օգտագործումը (և նրա փոխակերպումը ճարպի), և այդպիսով արյան մեջ փոքրացնում գլյուկոզի պարունակությունը: Այս դեպքում հիպերպլաստիկ ճարպակալում զարգանում է մեծահասակների շրջանում: ճարպակալման այս տեսակը կայուն է բուժման հանդեպ, և ծանր դեպքերում անհրաժեշտ է վիրաբուժական միջամտություն:

3. Ըստ ճարպային հյուսվածքի բաշխման՝ լինում են *ընդհանուր* (հավասարաչափ ճարպակալում) և *տեղային ճարպակալումներ*: Վերջինս իր հերթին լինում է կենտրոնական ու ծայրամասային:



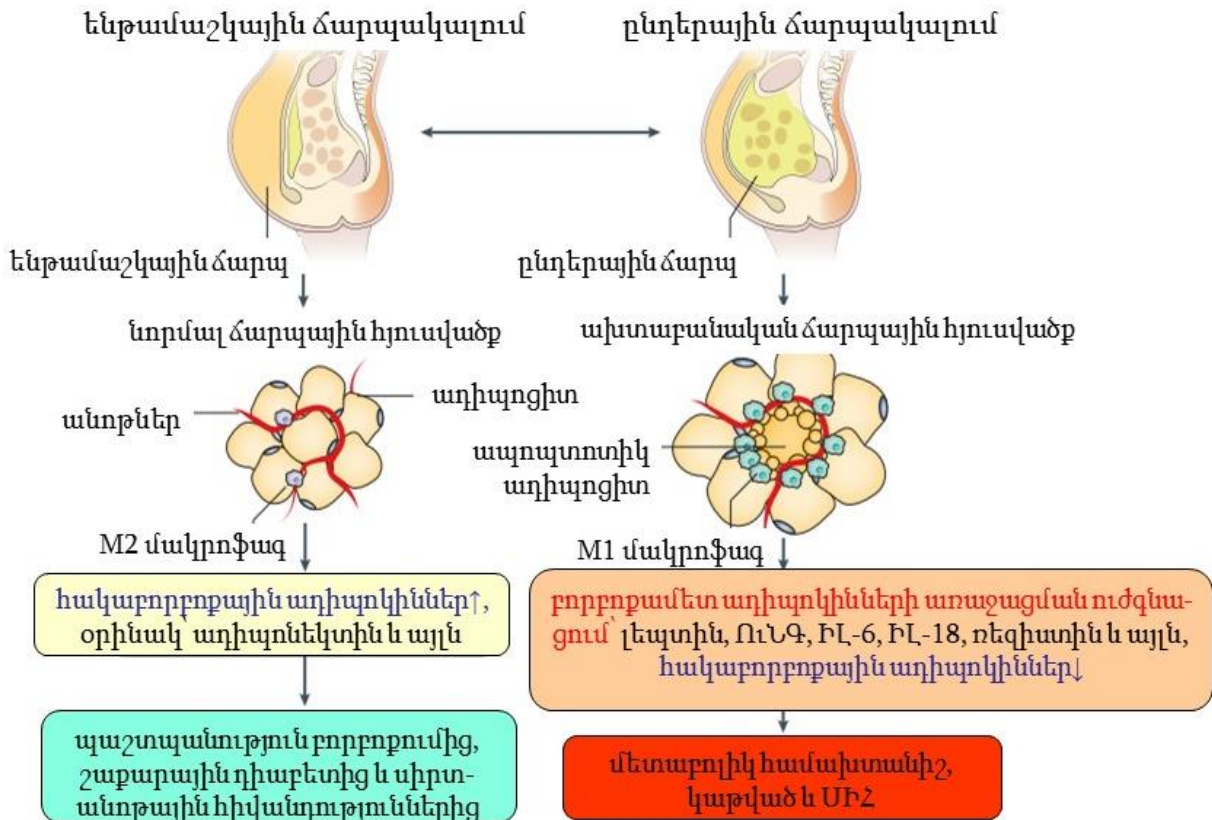
Նկ. 12.1. Ճարպակալման տեսակներն ըստ ճարպի բաշխման:

Կենտրոնական (կոչվում է նաև ընդերային՝ վիսցերալ, որովայնային կամ արական տեսակի) ճարպակալման դեպքում ճարպը գերազանցապես կուտակվում է որովայնի շրջանում (նկ. 12.1): Հետազոտությունները վկայում են, որ ճարպի բաշխումը կարող է ունենալ ավելի կարևոր ախտածին նշանակություն հիվանդացության և մահացության առումով, քան մարմնի ավելցուկային զանգվածը կամ ճարպակալման աստիճանը: Կենտրոնական ճարպակալումը ռիսկի գործոն է ՄԻՀ-ի, էսենցիալ

հիպերտենզիայի, ինսուլտի և այլ ախտերի զարգացման համար:

Ծայրամասային (կոչվում է նաև ենթամաշկային կամ իզական տեսակի) ճարպակալման դեպքում ճարպը գերազանցապես կուտակվում է ազդրերի և հետույքի շրջանի ենթամաշկում: Կա նաև *խառը տեսակի ճարպակալում*, երբ զուգորդվում են արական և իզական ճարպակալումների նշանները:

Այս երկու շրջանների ճարպային հյուսվածքների մանրամասն ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ ենթամաշկային ճարպային բջիջները նույնիսկ ավելցուկային ճարպի կուտակման դեպքում արտադրում են մեծ քանակությամբ ադիպոնեկտին, և նրանցում գերակշռում են «հակաբորբոքային կողմնորոշում» ունեցող M2 ֆենոտիպով մակրոֆագերը (նկ. 12.2): Մինչդեռ ընդերային ճարպային հյուսվածքում ճարպի ավելցուկային կուտակումն առաջացնում է մի շարք ախտաբանական տեղաշարժեր: Հիպերտրոֆիկ ադիպոցիտներն ավելի հակված են վնասման (հրահրողի դերում կարող են լինել հիպօքսիան, սթրեսը, ճարպային կաթիլի չափազանց մեծությունը), և այդ դեպքում նրանցից ձերբազատվում են բորբոքամետ ադիպոկլիններ և ցիտոկլիններ, օրինակ՝ լեպտին, ռեզիստին, ՈւՆԳ, ԻԼ-6, ԻԼ-18: Այստեղ կատարվում է սեփական մակրոֆագերի M2 ֆենոտիպի փոփոխություն M1-ի, ինչպես նաև ներգաղթում են մոնոցիտներ, որոնք ճարպային հյուսվածքում ձեռք են բերում ագրեսիվ M1 ֆենոտիպ: Վերջիններս իրենց հերթին նույնպես ձերբազատում են բորբոքամետ ցիտոկլիններ, իսկ ադիպոնեկտինի արտադրությունը նվազում է:



Նկ. 12.2. Ենթամաշկային և ընդերային ճարպակալման համեմատական բնութագիրը (նկարն ըստ՝ González-Muniesa, P. et al. Obesity. Nat. Rev. Dis. Primers 3,17034 (2017)):

Ներկայումս ճարպային հյուսվածքը դիտարկվում է որպես էնդոկրին, պարակրին և ատոտկրին օրգան, որն արտադրում է ադիպոկիններ (օրինակ՝ լեպտին, ադիպոնեկտին, ռեզիստին), որոշ ցիտոկիններ (օրինակ՝ ՈւՆԳ, ԻԼ-1, ԻԼ-6, ԻԼ-18), աճի գործոններ (օրինակ՝ կերպարանափոխող աճի գործոն-β (TGF-β)), անգիոտենզինոգեն և այլն: Նրանք ուղղակի կամ անուղղակի մասնակցում են «մետաբոլիկ համախտանիշի» ձևավորմանը:

Հարկ է նշել, որ ընդերային ճարպակալման դեպքում ադիպոնեկտինը (ApN) և օմենտինը նվազում են, այնինչ մյուս ադիպոկինների արտադրությունը մեծանում է: Ադիպոնեկտինը և լեպտինն ադիպոցիտ սպեցիֆիկ են, մինչդեռ մնացած ադիպոկինները կարող են արտադրվել ճարպային հյուսվածքի այլ բջիջներով (ներառյալ մակրոֆագերով), ինչպես նաև այլ հյուսվածքներով: Նորմալում արյան մեջ ադիպոնեկտինի մակարդակը մոտավորապես 1000 անգամ ավելի բարձր է, քան մյուս պոլիպեպտիդային հորմոններինը, բայց ավելի ցածր է ճարպակալում ունեցող անձանց, քան նիհարների դեպքում: Ադիպոնեկտինը, որը կոչվում է «ճարպը այրող» և «ճարպակալումից պահպանող հրեշտակ», ճարպաթթուներն ուղղորդում է մկաններ՝ օքսիդանալու: Դա փոքրացնում է դեպի լյարդ ճարպաթթուների մուտքը և սրիգլիցերիդների ընդհանուր պարունակությունը: Ադիպոնեկտինն ինակտիվացնում է ճարպաթթուների սինթեզի առանցքային ֆերմենտ ացետիլ-կոենզիմ A-կարբօքսիլազը:

Ադիպոցիտներով սինթեզվում է նաև անգիոտենզինոգեն, որը տեղային արտադրվող ռենինի և անգիոտենզին վերափոխող ֆերմենտի ազդեցությամբ վերածվում

է անգիտտենզին II-ի²⁵: Ռենին-անգիտտենզինային համակարգի ազդեցությունը ճարպային հյուսվածքի վրա լիարժեք ուսումնասիրված չէ, սակայն փորձերով պարզվել է, որ անգիտտենզին II-ը խթանում է պրետադիպոցիտներից ադիպոցիտների առաջացումը:

12.2. ՃԱՐՊԱԿԱԼՄԱՆ ԷԹԻՈԼՈԳԻԱՆ

Ճարպակալման զարգացման ռիսկի գործոններն են.

1. *Սննդի զերօգտագործումը*: Ժամանակակից մարդու համար այս գործոնի ախտածին նշանակությունը մեծացնում են սննդի էներգետիկ հագեցվածությունը, «արագ սնունդը», նրա մատչելիությունը, համային գրավչությունը և ընդունման ժամերի անկառավարելիությունը: Հայտնի է նաև, որ սննդի ընդունումն ունի սթրես-սահմանափակող ազդեցություն. թուլացնում է հոգեկան լարվածությունը: Բնականաբար սթրեսային իրավիճակները կարող են նպաստել սննդի ավելցուկային օգտագործմանը (հոգեբանական գործոն): Կարևոր նշանակություն ունի նաև սննդի որակական կազմը. ճարպակալմանը նպաստում է պարզ ածխաջրերով և ճարպերով հարուստ սնունդը: Հայտնի է, որ հագեցման զգացումը պայմանավորված է նաև ստամոքսի ձգման աստիճանով: Պարզ ածխաջրերով և ճարպերով հարուստ մթերքները քիչ են ձգում ստամոքսը և դրանից զատ խթանում են նրա մոտորիկան (դատարկման արագությունը մեծանում է): Ճարպերով հարուստ սնունդը, ի հաշիվ ճարպալույծ արոմատիկ մոլեկուլների առկայության, ավելի համեղ է, քան ճարպազուրկը: Վերջապես, ի տարբերություն բջջանքով հարուստ սննդի՝ ճարպերով հագեցած մթերքները երկար ծամել պետք չէ, որը նույնպես հանգեցնում է գերսնուցման: Պարզվել է, որ ածխաջրերի կուտակումը՝ որպես գլիկոգեն, խիստ սահմանափակ է. լյարդում մինչև 70գ, մկաններում՝ 120գ: Մինչդեռ ճարպը դեպոններում կարող է կուտակվել տասնյակ կիլոգրամներով:

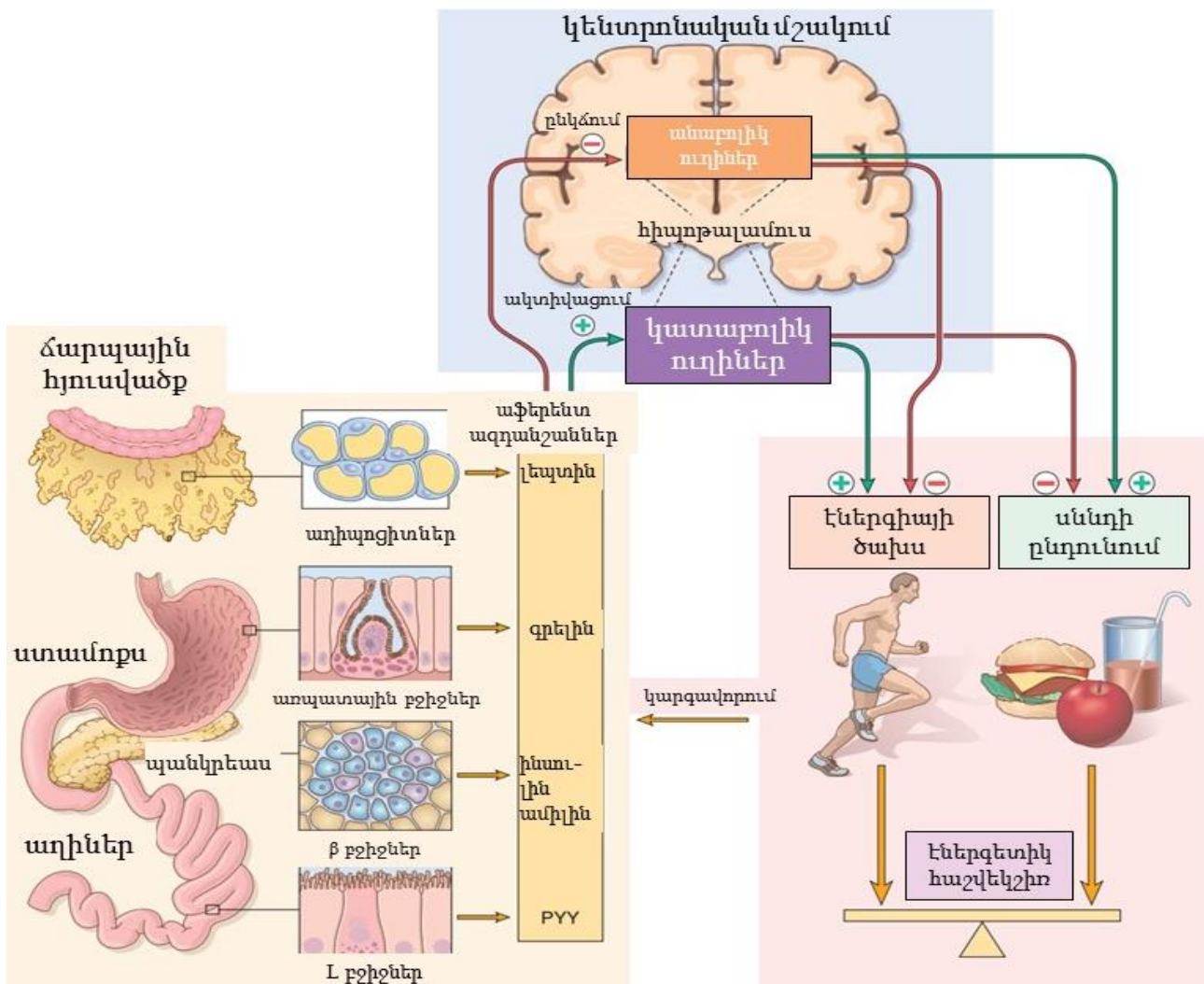
2. Ինչպես նշվեց, ճարպակալման զարգացման հարցում զգալի նշանակություն ունի *ժառանգականությունը*: Գենետիկ հետազոտությունները ցույց են տվել, որ եթե նորմալ մարմնի զանգվածով ծնողների երեխաների ոչ ավելի քան 14%-ի դեպքում է հավանական ճարպակալման զարգացումը, ապա այդ նույն ցուցանիշը ծնողներից մեկի կամ երկուսի տվյալ ախտով տառապելու դեպքում համապատասխանաբար կազմում է 56% և 76-80%: Բայց միևնույն ժամանակ պարզվել է, որ գեր ծնողների կողմից որդեգրված երեխաների դեպքում ճարպակալման զարգացման հավանականությունն ավելի մեծ է, քան նորմալ ծնողների դեպքում: Այս դեպքում հավանաբար նշանակություն ունեն սոցիալ-տնտեսական գործոնները, սնման ընտանեկան ավանդույթները և այլ գործոններ:

3. *Էնդոկրին որոշ խաթարումներ*, օրինակ՝ ինսուլինային ապարատի գերգործառույթի, գլյուկոկորտիկոիդների գերարտադրության և այլ դեպքերում ուժգնանում է ածխաջրերից ճարպերի սինթեզը (սովորաբար օրգանիզմ մուտք գործած գլյուկոզի 30%-ը ինսուլինի ազդեցությամբ վերածվում է ճարպերի):

²⁵ Լյարդից հետո անգիտտենզինոգենի երկրորդ կարևոր արտադրողը ճարպային հյուսվածքն է: Ընդ որում՝ տվյալներ կան անգիտտենզինոգենը տեղում անգիտտենզին I-ի և անգիտտենզին II-ի վերածելու վերաբերյալ ինչպես ռենինով և ԱՓՖ-ով, այնպես էլ այլընտրանքային ճանապարհով՝ լիզոսոմային պրոտեազներ կատեպսինների միջոցով: Ճարպային ռենին-անգիտտենզինային համակարգը զգալի ներդրում ունի հիպերտենզիայի զարգացման ախտածագման մեջ, քանի որ, ի տարբերություն երիկամային ռենին-անգիտտենզինային համակարգի, հետադարձ բացասական կապով կանոնավորման չի ենթարկվում:

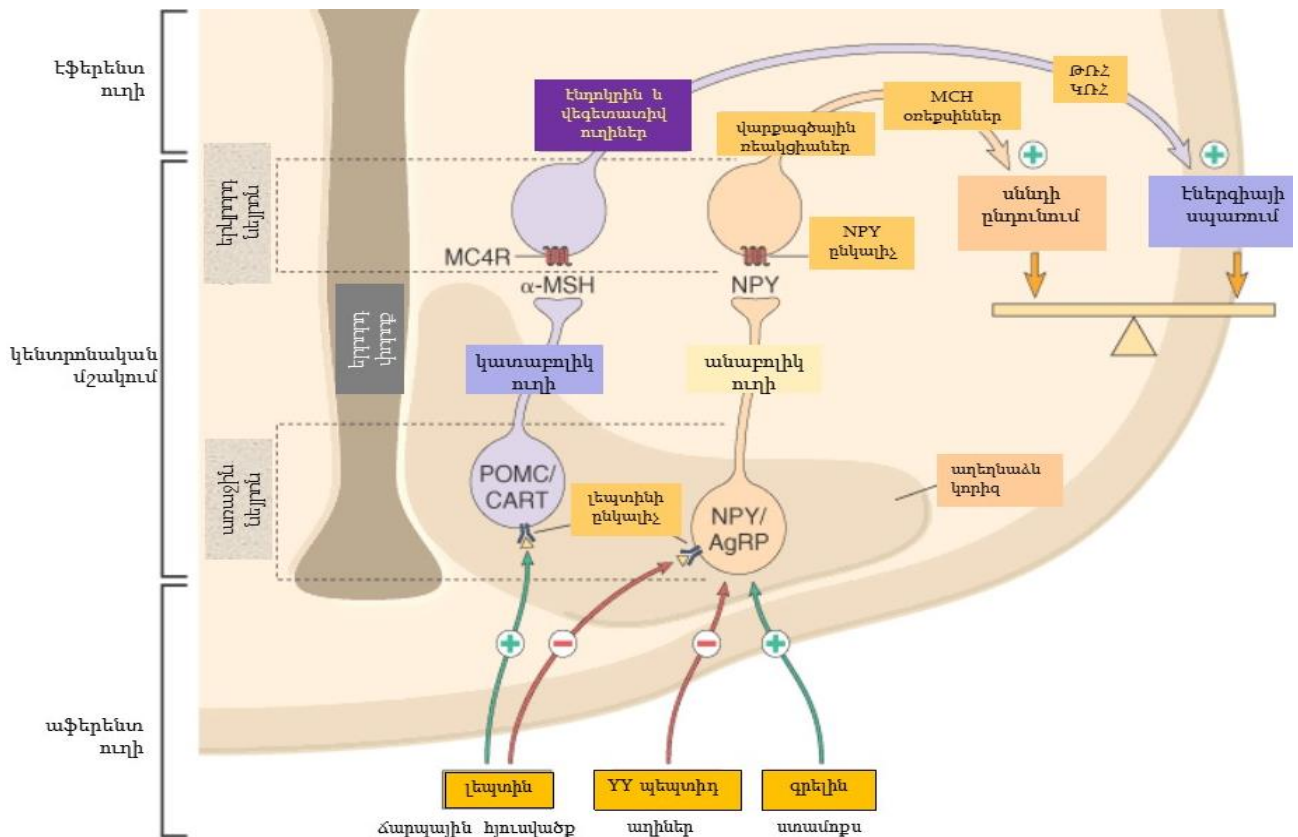
4. Ցածր ֆիզիկական ակտիվությունը: Այս գործոնի նշանակության մեծացումը պայմանավորված է գիտատեխնիկական առաջընթացով: Ներկայումս դժվար է պատկերացնել կյանքն առանց համակարգիչների, հեռակառավարման վահանակների, մեքենաների և այլն: Այդ իսկ պատճառով ժամանակակից մարդը կարծես դատապարտված է սակավաշարժության: Ճարպային հյուսվածքում ճարպի ավելցուկային կուտակում է զարգանում, երբ օրգանիզմ մուտք գործող էներգիան գերազանցում է նրա ծախսերը (դրական էներգետիկ հաշվեկշիռ): Հայտնի է, որ էներգետիկ ծախսերը մեծանում են մկանային աշխատանքի և մարմնի ջերմաստիճանի բարձրացման դեպքերում: Ներկայումս ֆիզիկական աշխատանքը կազմում է մարդու գործունեության 1%-ը, մինչդեռ 100 տարի առաջ այն եղել է 95%: Ընդ որում՝ ձևավորվում է արատավոր շրջան՝ սակավաշարժություն→ճարպակալում→սակավաշարժություն: Դրական էներգետիկ հաշվեկշիռը հատկապես կարևոր է ճարպակալման սկզբնական շրջանի համար: Վերջինիս ախտածին նշանակությունն այնքան մեծ է, որ որոշ հեղինակներ, օրինակ՝ Ռոբինսոնը, ճարպակալումը դիտարկում է դրական էներգետիկ հաշվեկշռով պայմանավորված հիվանդություն:

12.3. ՃԱՐՊԱԿԱԼՄԱՆ ԱՆՏԱԾԱԳՈՒՄԸ



Նկ. 12.3. Էներգետիկ հաշվեկշռի կարգավորումը:

Առաջնային ճարպակալումն առավել հաճախադեպ է և ունի չափազանց բարդ ու ոչ ամբողջությամբ հայտնի էթիոպաթոզենեզ: Նրա առաջացման գործում հավասարապես դեր ունեն հարյուրավոր գեներ և նույնքան միջավայրի գործոններ: Ինչպես ասում էր Օսվենցիմի հայտնի «հյուրը», «մեզանից շատերն ունենին ճարպակալման հանդեպ գենետիկ նախատրամադրվածություն, բայց ոչ մեկիս դեպքում ՄՋԻ-ն չէր գերազանցում 19-ը»: Ճարպակալման ախտաձագումը սերտորեն առնչվում է հիպոթալամիկ կարգավորմանը: Նշվում է, որ ենթատեսաթմբի համապատասխան կենտրոններն ինտեգրում են բազմաթիվ ազդանշաններ՝ որոշելու համար, թե ինչ է պետք անել՝ ուտել, թե՞ աշխատել:



Նկ. 12.4. Մարմնի զանգվածի նեյրոհորմոնային կանոնավորումը: Ծանոթություն. MC4R-ը մելանոկորտինային 4-րդ տեսակի ընկալիչն է, որի արատը դեր ունի լեպտինառեզիստենտության զարգացման գործում:

Մարմնի զանգվածի պահպանումը իրագործվում է ենթատեսաթմբի կենտրոնների միջոցով: Այս կենտրոնների գործունեությունը բաժանվում է երեք հարկի (նկ. 12.3).

1. *Ծայրամասային (աֆերենտ) ազդանշաններ:* Նրանք առաջանում են ճարպային հյուսվածքում՝ լեպտին (ի պատասխան աղիպոցիտներում ճարպի կուտակման), ստամոքսում՝ գրելին (ի պատասխան ստամոքսում ակնկալվող սննդի քանակի և որակի), աղիքներում՝ պեպտիդ YY (ի պատասխան ներծծված կալորիաների ()), ենթաստամոքսային գեղձում՝ ինսուլին (ի պատասխան հիպերգլիկեմիայի և ինկրետինների արտադրության) ու ամիլին (նկ. 12.3):

2. *Ազդանշանների մշակում ենթատեսաթմբի «վերլուծական կենտրոնում»:* Այն բաղկացած է աղեղնաձև կորիզի երկու խումբ առաջին կարգի նեյրոններից. POMC/CART (POMC՝ պրոօպիոմելանոկորտին, CART-cocaine and amphetamine-regulated transcripts), որոնք ինտեգրում են հազեցման ազդանշանները, և NPY/AgRP (նեյրոպեպտիդ Y

պարունակող և ագուտի-կապված պեպտիդ՝ agouti-related peptide), որոնք ինտեգրում են քաղցի մասին տեղեկատվությունը (նկ. 12.4):

Վայրի բնության մեջ ճարպակալում գրեթե առկա չէ: Կան կենդանիներ, օրինակ՝ փոկերը, ծովացլերը, սպիտակ արջերը, որոնք կյանքի ցուրտ պայմաններում կենսագործունեությունն ապահովելու համար կուտակում են «բնական ճարպ»: Կատարված հետազոտությունները հայտնաբերեցին կենդանիների ճարպակալմանը հանգեցնող գենետիկ արատներ: Դրանց առկայությունը նվազեցնում է հազեցման ենթատեսաթմբային կենտրոնի դրդողունակությունը, մեծացնում ադիպոցիտների պրոլիֆերատիվ ակտիվությունը և խաթարում լիպոլիզի բազմաթիվ ֆերմենտների գործունեությունը:

Առաջին անգամ 1950-ին մկների դեպքում ցույց է տրվել, որ ճարպակալումը ob գենի (obese gene) մուտացիայի հետևանք է: Ճարպակալման գենը՝ ob-ն, հայտնաբերվել է մարդկանց և կաթնասունների շրջանում: Այդ գենի եզակի մուտացիաները (նկարագրված են այդպիսի 5 մուտացիա) դրսևորվում են ճարպակալման ֆենոտիպով: Այդ ֆենոտիպին բնորոշ են ճարպակալումը, սննդի գերօգտագործումը, տիպ II շաքարային դիաբետը, քիչ ֆիզիկական ակտիվությունը և դրական էներգետիկ հաշվեկշիռը: Ob գենի էքսպրեսիայի արդյունքը լեպտինն է (հունարեն՝ leptos-նուրբ, նիհար, բարակ), որը սինթեզվում է ճարպային բջիջներով: Ընդ որում՝ նրա արտադրությունը ենթամաշկային ճարպաբջջանքում ավելի շատ է, քան ընդերային ճարպային դեպոններում:

Լեպտինը բարձրնուլեկուլային սպիտակուց է և արյան պլազմայում շրջանառում է երկու տարբերակով՝ ազատ և կապված (α_2 -մակրոգլոբուլին M-ի հետ): Լեպտինի ընկալիչները հայտնաբերվում են բազմաթիվ օրգաններում, օրինակ՝ գլխուղեղում, սրտում, թոքերում, լյարդում և այլն:

Լեպտինն ակտիվացնում է հազեցման կենտրոնը (POMC/CART նեյրոններ). երբ նա կապվում է այդ կենտրոնի համապատասխան ընկալիչի հետ, նեյրոններում խթանվում է մելանոցիտ խթանիչ հորմոնի (α -MSH) արտադրությունը, որն ընկճում է ախորժակը (անօտեքսիզեն էֆեկտ): Միաժամանակ լեպտինն ընկճում է ախորժակի կենտրոնը (NPY/AgRP նեյրոններ), որի հետևանքով թուլանում է նեյրոպեպտիդ Y-ի արտադրությունը: Նեյրոպեպտիդ Y-ը, փոխազդելով ենթատեսաթմբային ընկալիչների՝ հետ, ուժգնացնում է մելանին խտացնող հորմոնի (MCH) և այլ օտեքսիսների²⁶ (orexis՝ ախորժակ բառից) առաջացումը (նկ. 12-4):

Հարկ է նշել, որ մարմնի կայուն զանգվածով մարդկանց դեպքում վերոնշյալ հակառակ ուղիները՝ POMC/CART և NPY/AgRP, հավասարակշռված են:

Արյան մեջ լեպտինի մակարդակը բարձրացնում են ճարպային հյուսվածքի զանգվածի մեծացումը, ուտելը (հիպերգլիկեմիան), հիպերինսուլինեմիան, հիպերգլյուկոզորտիկոիդեմիան և այլն: Իսկ այդ ցուցանիշը նվազեցնում են սովը, ֆիզիկական ակտիվությունը, ծիւելը, որոշ ցիտոկիններ, օրինակ՝ ՈՒՆԳ- α -ն, ԻԼ-1-ը, ԻԼ-6-ը և այլն:

Այսպիսով, լեպտինի բացարձակ անբավարարության հանգեցող գենետիկ արատները կարող են պայմանավորել ճարպակալման զարգացումը: Հայտնի է, որ մանկական տարիքում լեպտինային համակարգի գործառույթի կորստի հանգեցնող

²⁶ Հետաքրքիր է, որ օտեքսիսները խթանում են ոչ միայն սննդի հայթայթմանը միտված վարքը, այլև արթմնիությունը: Այդ իսկ պատճառով օտեքսիսներ արտադրող բջիջների վնասման դեպքում զարգանում է նարկոլեպսիա. այս մարդիկ ծայրահեղ (պաթոլոգիկ) քնկոտ են դառնում:

մուտացիաները հանգեցնում են ծանր ճարպակալման, որը հազվադեպ երևույթ է: Մեծ մասամբ ճարպակալումը պայմանավորված է լեպտինառեզիստենտությամբ (լեպտինի հարաբերական անբավարարություն): Այս դեպքում, չնայած արյան մեջ լեպտինի բարձր մակարդակին (հիպերլեպտինեմիա), խախտված է նրա հանդեպ պատասխանը:

Աղիքային պեպտիդներից գրելինն արտադրվում է ստամոքսում և ենթատեսաթմբի աղեղնաձև կորիզում: Այն մարսողական ուղու միակ հայտնի հորմոնն է, որն ունի օռեքսիզեն ազդեցություն: Գրելինի ազդեցության հստակ մեխանիզմները հայտնի չեն. ամենայն հավանականությամբ այն խթանում է ախորժակի կենտրոնը (NPY/AgRP նեյրոնները), որն էլ հանգեցնում է սննդի օգտագործման մեծացման (նկ. 12.4): Գրելինի մակարդակը բարձրանում է ուտելուց առաջ և իջնում ուտելուց 1-2 ժամ հետո: Սակայն գեր մարդկանց դեպքում ուտելուց հետո գրելինի մակարդակն ավելի քիչ է իջնում, որն էլ նպաստում է ճարպակալմանը:

YY պեպտիդն արտազատվում է գստաղիքի և հաստ աղիքի էնդոկրին բջիջներով: Անոթի վիճակում նրա մակարդակն արյան պլազմայում ցածր է և բարձրանում է սնունդ ընդունելուց հետո: YY պեպտիդի ներերակային ներմուծումը նվազեցնում է սննդի ընդունումը: Նրա պարունակությունը որոշ ախտերի դեպքում նվազած է, և դա կարող է հանգեցնել հիպերֆագիայի ու ճարպակալման զարգացմանը: Ներկայումս հետազոտվում է YY պեպտիդի կիրառումը ճարպակալման բուժման մեջ:

Ճարպակալումը և դիաբետը բուժելու նպատակով հետազոտվում է նաև ամիլինը՝ պեպտիդ, որն արտադրվում է β -բջիջներով ինսուլինի հետ միասին և նվազեցնում է սննդի օգտագործումն ու մարմնի զանգվածը: Ինչպես YY պեպտիդը, այնպես էլ ամիլինն օժտված է կենտրոնական ազդեցությամբ և խթանում է ենթատեսաթմբի POMC/CART նեյրոնները, որն էլ հանգեցնում է սննդի օգտագործման քչացման:

Նշենք նաև, որ ենթատեսաթմբի այս հատվածի նեյրոնները նաև «անձամբ» են հավաքում ինֆորմացիա՝ ուղղակիորեն ունակ լինելով զգալու արյան պլազմայում գլյուկոզի և ազատ ճարպաթթուների մակարդակները:

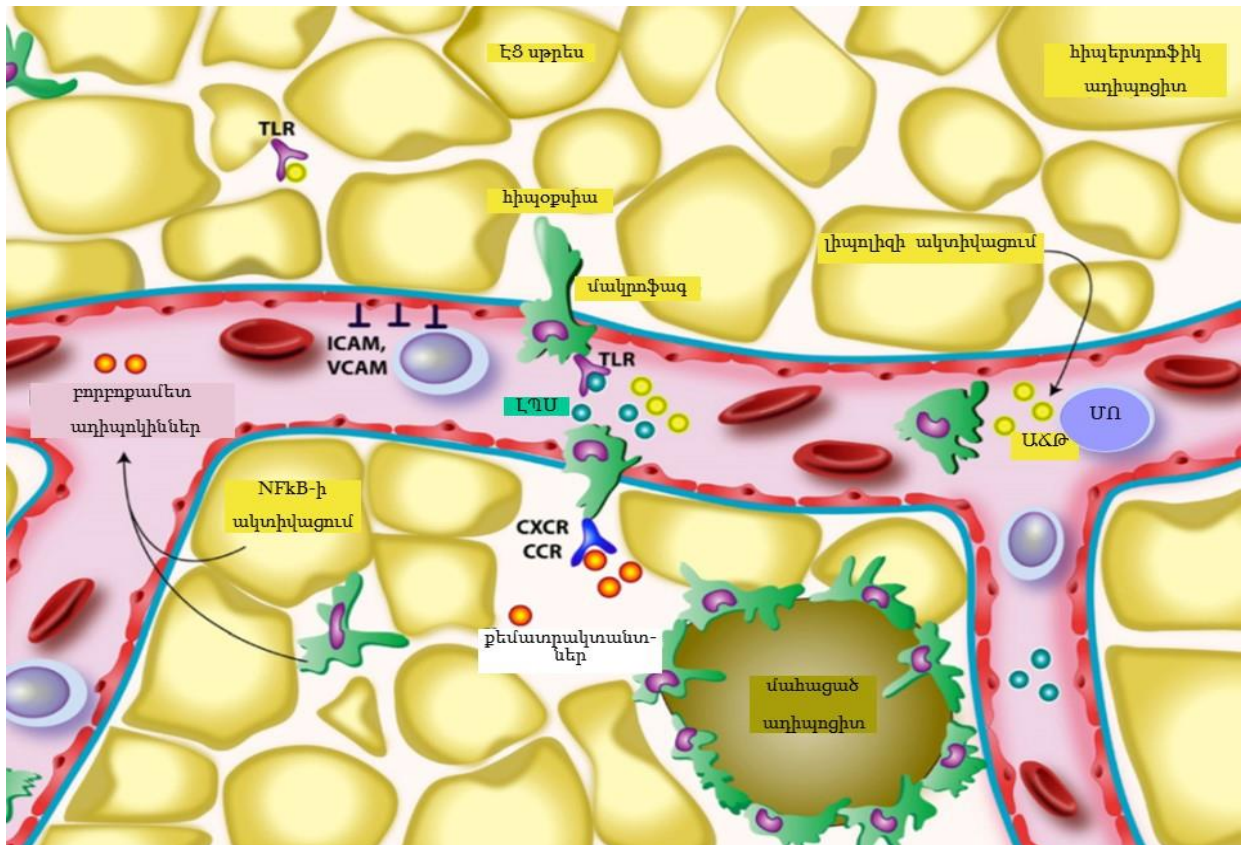
3. Էֆերենտ ազդանշաններ: Էֆերենտ համակարգը, առաջին կարգի նեյրոններից ազդանշանները հաղորդելով երկրորդ կարգի նեյրոններին, ձևավորում է սննդի հայթայթմանն ու ընդունելուն ուղղված (անաբոլիկ ուղի) կամ էներգիայի ծախսը մեծացնող վարքագիծ (կատաբոլիկ ուղի): Այս համակարգը համագործակցում է վեգետատիվ նյարդային համակարգի հետ. երբ պետք է խթանել էներգածախսը, այն ակտիվացնում է սիմպաթիկ նյարդային համակարգը՝ նպաստելով կատեխոլամինների ազդեցությամբ ճարպային հյուսվածքում լիպոլիզին (β_3 -ադրենալնկալիչներով), խթանում շարժողական ակտիվությունը. կուշտ կերած կենդանիները սկսում են խաղալ, վազվզել, մարդը կարիք է զգում «կերած» կալորիաները այրելու՝ պարելու, քայլելու, վազելու: Սակայն եթե ուտում ենք ուշ ժամի, ապա շարժողական ակտիվությանն ուղղված մեր պատասխանը վրա է հասնում այն պահին, երբ քնած ենք: Գուցե այդ պահին մենք վազում ենք, որսի գնում, պայքարում, կոպում, բայց երազում: Իրականում մենք այդ կալորիաներն այդպես էլ չենք ծախսում: Այդ նպատակով ենթատեսաթմբում արտադրում է թիրեոտրոպին ռիլիզինգ (TRH) և կորտիկոտրոպին ռիլիզինգ հորմոններ (CRH), մեծացնում բազալ նյութափոխանակային ակտիվությունը՝ նպաստելով կալորիաների այրմանը և քաշի նվազմանը (նկ. 12.4):

Քաղցած վիճակում դրդվում է ախորժակի կենտրոնը, որը նպաստում է սննդի ընդունմանը. մենք բացում ենք սառնարանի դուռը՝ փնտրելով համեղ որևէ ուտելիք, եթե խանութում ենք, գնում ենք ավելի շատ ուտելիք, քան պետք է և այլն:

Տրամաբանական է, որ խաթարումների հիմքն այսօր փնտրվում է աֆերենտ օղակում. ինչո՞ւ ենք սխալ ընկալում մեր պահեստների հագեցվածությունը:

12.4. ՃԱՐՊԱԿԱԼՄԱՆ ԱՆՏԱԾԻՆ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ճարպակալումը մակաձում է բորբոքային գործընթաց, որը հավանաբար պայմանավորում է նրա ախտածին նշանակությունը: Ճարպերի կուտակումն ադիպոցիտում հանգեցնում է հիպերտրոֆիայի՝ առաջացնելով «բջջային սթրես», և բորբոքամետ ազդանշանման ուղիների, մասնավորապես կորիզային գործոն kB-ի ակտիվացում (նկ. 12.5): Վերջինս խթանում է բորբոքամետ ադիպոկլինների արտադրությունը: Դրանց մի մասը քեմոկին է և կապվում է մոնոցիտ-մակրոֆագերի սպեցիֆիկ ընկալիչների հետ (CCR և CXCR)՝ դրանք ներգրավելով ճարպային հյուսվածքում: Բորբոքամետ ադիպոկլինները նաև խթանում են էնդոթելային ադիեզիայի մոլեկուլների էքսպրեսիան (ICAM-1, VCAM-1), որոնք, կապվելով մոնոցիտների ինտեգրինների հետ, նրանց «ներքաշում» են դեպի ճարպային հյուսվածք:

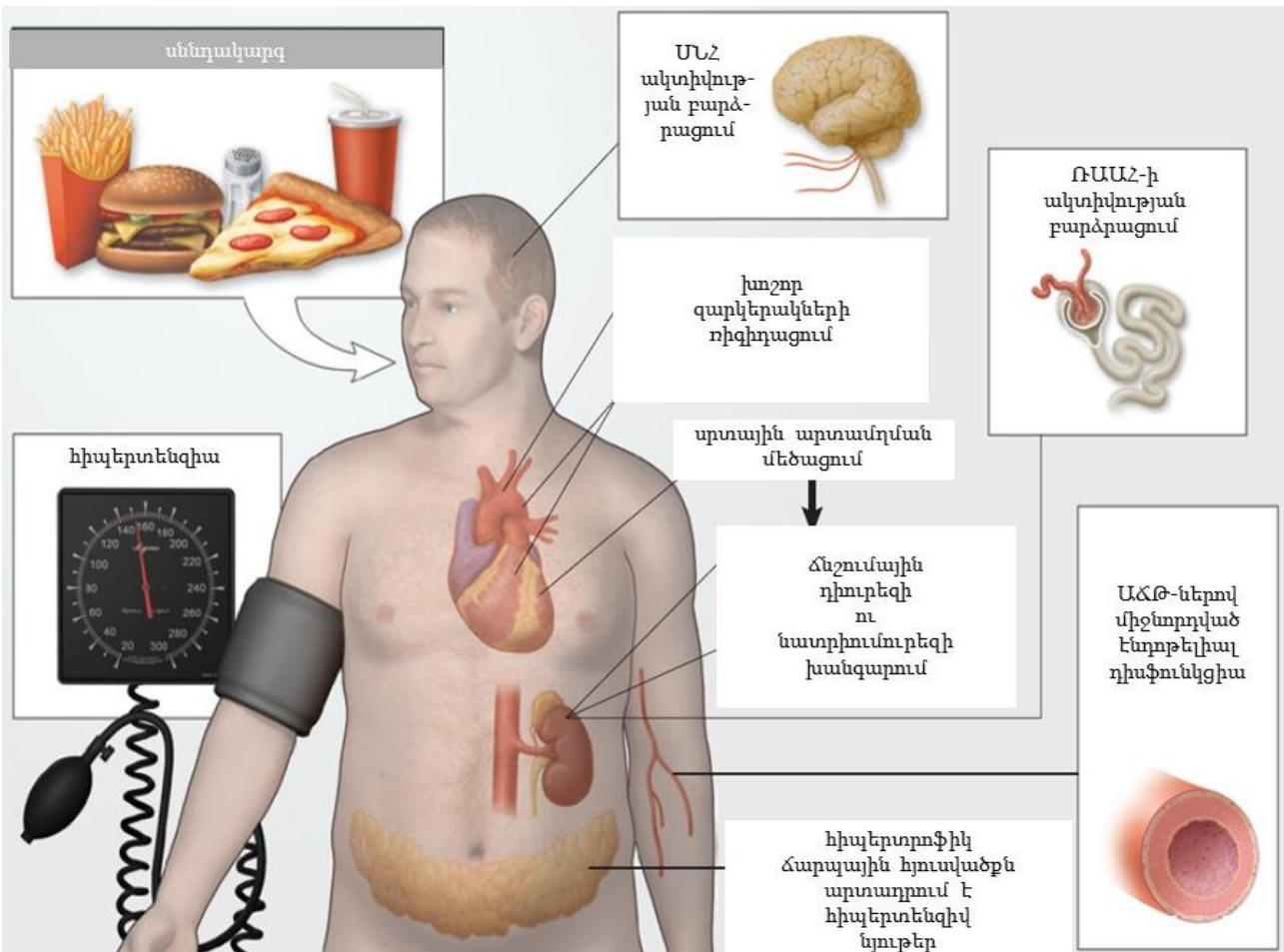


Նկ. 12.5. Ճարպակալումը մակաձում է բորբոքային գործընթաց: Ծանոթություն. CCR-ը և CXCR-ը քեմոկինային ընկալիչներ են, ՄՈ-ն՝ մոնոցիտներ: Մոդիֆիկացված է ըստ Shoelson et al., 2006, E. Maury, S.M. Brichard, 2010:

Հիպերտրոֆիկ ճարպային հյուսվածքում մակրոֆագերը շրջապատում են մահացած ադիպոցիտները՝ գոյացնելով «թագանման կառույցներ», և ապա՝ խժռում ադիպոցիտի դիակը: Ինչպես նշվեց, ճարպակալումը մեծացնում է մակրոֆագերի քանակը և փոխում նրանց ֆենոտիպը դեպի բորբոքամետ ուժեղ: Ակտիվացած M1 մակրոֆագերը ձերբազատում են մեծաքանակ բորբոքամետ ցիտոկիններ: Դրանից զատ հիպերտրոֆիկ ադիպոցիտներում լիպոլիզի ուժգնացումը և նյութափոխանակային էնդոտոքսեմիան (մեծանում է շրջանառող լիպոպոլիսախարիդների քանակը)

խորացնում են բորբոքումը: Ազատ ճարպաթթուները (ԱՃԹ) և լիպոպոլիսախարիդը կապվում են թե՛ ադիպոցիտների և թե՛ մակրոֆագերի մակերեսի TLR4-ի հետ (նկ. 12.5): Արդյունքում լրացուցիչ խթանվում է NF-kB-կախյալ ազդանշանումը: Մյուս կողմից՝ հիպերտրոֆիկ ճարպային հյուսվածքում զարգացող հիպօքսիան կարող է դեռ շատ վաղ շրջանում խթանել բորբոքային պատասխանը և էնդոպլազմատիկ ցանցի սթրեսը, որն էլ ավելի ամպլիֆիկացնում է այս վիճակը: Տեղային բորբոքումը թափ է հավաքում և ադիպոկինների շնորհիվ դուրս է գալիս համակարգային մակարդակ:

Ճարպակալումը ռիսկի գործոն է բազմաթիվ ախտերի զարգացման համար: Ճարպակալումը ոչ միայն «մետաբոլիկ համախտանիշի»²⁷ բաղադրիչ է, այլև թողարկիչ գործընթաց: «Շաքարային դիաբետի ախտաբանություն» բաժնից Ձեզ հայտնի է, որ ճարպակալումը տիպ II ՇԴ-ի զարգացման ամենասակնառու ռիսկի գործոնն է: Ճարպակալման վտանգավոր և գործնականում անխուսափելի ուղեկիցներ են էսենցիալ հիպերտենզիան, քնի ընթացքում օբստրուկտիվ ապնոթի համախտանիշը, արթրոզները, լեղաքարային հիվանդությունը, քրոնիկական սրտային անբավարարությունը, ինսուլտը և այլն: Ճարպակալումը նաև մեծացնում է հաստ աղիքի, կրծքագեղձի, էնդոմետրիումի, կերակրափողի և լեղապարկի քաղցկեղի հաճախականությունը:



Նկ. 12.6. Ճարպակալումը՝ որպես զարկերակային հիպերտենզիայի զարգացման ռիսկի գործոն:

²⁷ Գ. Ռեավենը 1988թ. ձևակերպել է մետաբոլիկ համախտանիշի սահմանումը: Այդ համախտանիշի հիմնական բաղադրիչներն են կենտրոնական ճարպակալումը, տիպ II ՇԴ-ն, դիսլիպիդեմիան, զարկերակային հիպերտենզիան ու արթրոսկլերոզը:

Վերոնշյալ որոշ ախտերի զարգացման ճարպակալմամբ մակածված մեխանիզմներն ամբողջապես կներկայացվեն ախտաբանության համապատասխան գլուխներում: Սակայն նրանց մի մասի վերաբերյալ ներկայացնենք հակիրճ տեղեկատվություն: Նկար 12.6-ում ներկայացված են ճարպակալման պայմաններում գործարկվող այն մեխանիզմները, որոնք կարող են հանգեցնել հիպերտենզիայի զարգացման: Ներկայացված օղակներից զատ զարկերակային ճնշման բարձրացմանը նպաստում են նաև ճարպակալման հետևանքով զարգացող ինսուլինառեզիստենտությունը (հիպերինսուլինեմիան) և քրոնիկական բորբոքումը:

Ճարպակալման պայմաններում աճում է աթերոսկլերոզի կարևոր ռիսկի գործոնների՝ զարկերակային հիպերտենզիայի, ՇԴ-ի և դիալիպիդեմիայի զարգացման հավանականությունը: Մյուս կողմից՝ ճարպակալմանը բնորոշ բորբոքամետ և մակարդիչ տեղաշարժերն ուղղակիորեն վնասում են անոթների էնդոթելը՝ բացելով դռները ՑԽԼ-ի առաջ, որի անցումն անոթի ինտիմա աթերոսկլերոզի զարգացման կարևոր ախտածին օղակն է:

Մի շարք քաղցկեղների զարգացումը պայմանավորված է քաշի ավելցուկով և ճարպակալմամբ: Որո՞նք են այդ կապի ախտածին մեխանիզմները.

1. Ինսուլինի և ինսուլինանման աճի գործոնների (ԻԱԳ) ազդեցության ուժգնացումը: Ճարպակալմամբ պայմանավորված ինսուլինառեզիստենտությունը նպաստում է ինսուլինի ձերբագատման ուժգնացմանը: Ինսուլինը խթանում է բջիջների աճը և պրոլիֆերացիան, նպաստում է հյուսվածքներում անաբոլիզմի ուժգնացմանը: Այս կոնտեքստում հատկապես էական է դառնում ուռուցքային բջիջների կողմից ինսուլինային և ԻԱԳ-ի ընկալիչների էքսպրեսիայի ուժգնացումը: Մրան զուգահեռ պրոլիֆերատիվ ազդեցություն կարող են թողնել հիպերլեպտինեմիան և ադիպոնեկտինի մակարդակի նվազումը: Այսպես՝ ցույց է տրված, որ ադիպոնեկտինը կասեցնում է բջիջների աճը և նպաստում ապոպտոզին՝ ԱՄՖԿ-ն ակտիվացնելով և ընդգրկելով այդ մեխանիզմում նաև p53-ը և p21-ը: Ադիպոնեկտինն ընկճում է նաև անգիոգենեզը և ինվազիվ աճը:

2. Ճարպակալման դեպքում մեծանում է նաև ծայրամասային արոմատազի ակտիվությունը, որը մեծացնում է սեռական հորմոնների սինթեզը: Զուգահեռաբար նվազում է սեռական հորմոնները տեղափոխող սպիտակուցի (SHBG: sex hormone binding globulin) սինթեզը, որի հետևանքով մեծանում է նաև այս հորմոններով պայմանավորված հյուսվածքների (կրծքագեղձ, էնդոմետրիում) պրոլիֆերատիվ ակտիվությունը:

3. Արդեն իսկ նշվել է, որ ճարպակալումը բնութագրվում է քրոնիկական համակարգային բորբոքմամբ, որը բազում մեխանիզմներով նպաստում է քաղցկեղագոյացմանը (տե՛ս «Ուռուցքային աճի ախտաբանություն» գլուխը):

4. Շարունակվում է ուսումնասիրվել ճարպակալման կապը ներբջջային աճը կարգավորող mTOR-ի և ԱՄՖԿ-ի հետ:

Ճարպակալման ախտածին նշանակության մասին են վկայում նաև հետևյալ փաստերը. 10% և ավելի նիհարելիս սիրտ-անոթային ախտերի զարգացման ռիսկը նվազում է 9%-ով, շաքարային դիաբետինը՝ 44%-ով, ճարպակալման հետ համակցված ուռուցքային հիվանդություններից մահացությունը՝ 40%-ով, իսկ ընդհանուր մահացությունը՝ 20%-ով:

12.5. ՃԱՐՊԱԿԱԼՄԱՆ ԲՈՒԺՄԱՆ ՍԿԶԲՈՒՆՔՆԵՐԸ

Դրանք են.

1. դիետոթերապիան՝

- հավասարակշռված սննդակարգ,
- սննդի ընդհանուր կալորիականության զգալի նվազեցում,
- սննդում հեշտ յուրացվող մթերքների բացառում,

2. ֆիզիկական ակտիվությունը,

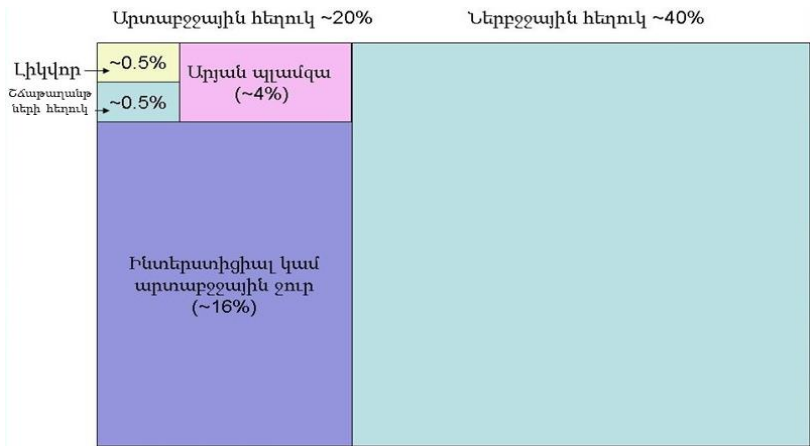
3. դեղորայքային բուժումը,

4. վիրաբուժական բուժումը՝ լիպոսակցիա, «փոքր ստամոքսի» ձևավորում, ստամոքսի և գստաղիքի գալարի միջև բերանակցման ձևավորում: Վիրաբուժական միջամտություն կատարվում է ՄՁԻ>40 ունեցող անձանց և նրանց շրջանում, որոնց ՄՁԻ-ն 35 է, բայց ունեն ուղեկցող հիվանդություններ, և դեղորայքային բուժումն անարդյունավետ է:

ԳԼՈՒԽ 13. ՋՐԱ-ԷԼԵԿՏՐՈԼԻՏԱՅԻՆ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

Օրգանիզմում ջրի պարունակությունը պայմանավորված է տարիքով, մարմնի զանգվածով և սեռով: Ջուրը կազմում է երիտասարդ մարդու մարմնի զանգվածի 60%-ը: Տարիքի հետ ջրի պարունակությունը փոքրանում է:

Օրգանիզմում ջրի բաշխումը ներկայացված է նկ. 13.1-ում:

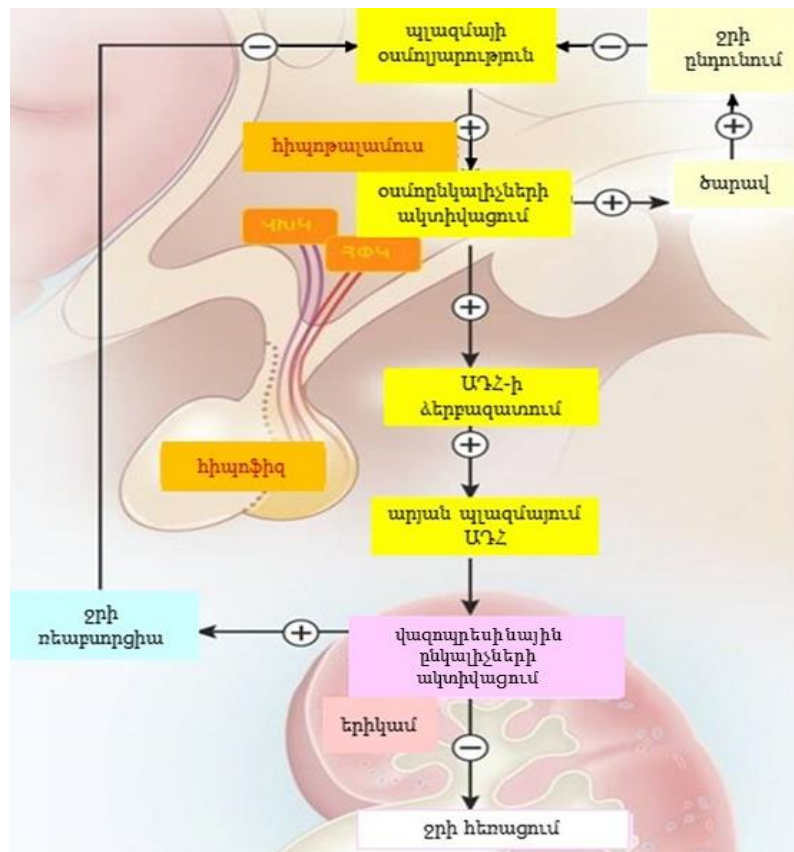


Նկ. 13.1. Ջրի բաշխումն օրգանիզմում:

Հեղուկ միջավայրերի էլեկտրոլիտային կազմի և ծավալի կայունության կանոնավորումն իրականացնում են ծարավի կենտրոնը, անտիդիուրետիկ հորմոնը (ԱՂՀ կամ վազոպրեսին), ալդոստերոնը և նատրիումուրետիկ հորմոնը: Պլազմայի օսմոյարության մեծացումը հանգեցնում է նեյրոհիպոֆիզով ԱՂՀ-ի ձերբազատման ուժգնացմանը (նկ. 13.2): Վերջինս երիկամներում խթանում է ջրի հետներծծումը՝ այդպիսով նվազեցնելով պլազմայի օսմոյարությունը: Օսմոտիկ ճնշման բարձրացումը ենթատեսաթմբում նաև խթանում է ծարավի զգացողությունը և մեծացնում ջրի ընդունումը, որը նպաստում է պլազմայի օսմոյարության համուղղմանը:

ԱՂՀ-ն ձերբազատվում է նաև շրջանառող արյան ծավալի նվազման հիպովոլեմիայի դեպքում:

Արյան ծավալի և կամ զարկերակային ճնշման նվազման դեպքում երիկամներում խթանվում է ռենինի արտադրությունը, որն ուժգնացնում է անգիոտենզինգեներից անգիոտենզին I-ի առաջացումը: Այն անգիոտենզին փոխարկող ֆերմենտի ազդեցությամբ վերածվում է անգիոտենզին II-ի, որը մակերիկամի կեղևում խթանում է ալդոստերոնի արտադրությունը: Ալդոստերոնը երիկամներում ակտիվացնում է նատրիումի և ջրի հետներծծումը՝ նպաստելով հիպովոլեմիայի և հիպոտենզիայի կարգավորմանը:



Նկ. 13-2. Ջրի հոմեոստազի կանոնավորումը:

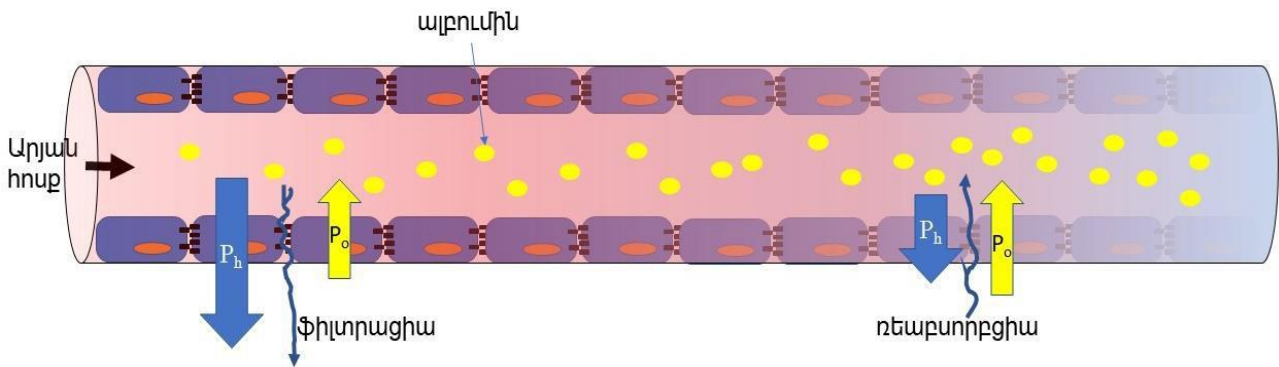
Վերջապես, հիպերվոլեմիան և հիպերտենզիան ակտիվացնում են նախասրտային նատրիումուրետիկ հորմոնի արտադրությունը, որն ունի ալդոստերոնին հակառակ ազդեցություններ:

13.1. ԱՅՏՈՒՑՆԵՐ

Օրգանիզմում հեղուկը մշտապես շարժման մեջ է, որն անհրաժեշտ է արյունից դեպի հյուսվածքներ թթվածին և սննդանյութեր տեղափոխելու ու հյուսվածքներից նյութափոխանակության արգասիքները հեռացնելու համար: Հեղուկի տեղափոխումը մազանոթի պատով պայմանավորված է երկու ուժերով՝ արյան հիդրոստատիկ (հեղուկի սյան ճնշումն է) և օնկոտիկ ճնշումներից (ստեղծվում է պլազմայի սպիտակուցներով, առաջին հերթին՝ ալբումիններով): Այս ուժերը կոչվում են ստատիկայան ուժեր՝ ի պատիվ ֆիզիոլոգ Ստատլինգի: Մազանոթի զարկերակային ծայրում հեղուկը ֆիլտրվում է դեպի հյուսվածք, քանի որ հիդրոստատիկ ճնշումը (P_h) գերազանցում է արյան պլազմայի օնկոտիկ ճնշմանը (P_{osk}): Իսկ երակային ծայրում, հակառակը, հեղուկը հետ է ներծծվում մազանոթ, քանի որ P_{osk} -ն ավելի մեծ է, քան P_h -ը: Հարկ է նշել, որ հեղուկի մոտավորապես 10%-ը հեռացվում է հյուսվածքներից ասվշային համակարգով:

Այտուցն միջբջջային (ինտերստիցիալ) տարածությունում հեղուկի հավելյալ կուտակումն է: Մարմնի խոռոչներում հեղուկի հավելյալ կուտակումն անվանում են ըստ ախտահարված տեղամասի (պլերալ խոռոչում՝ հիդրոթորաքս, պերիկարդի խոռոչում՝ հիդրոպերիկարդիում, որովայնի խոռոչում՝ ասցիտ):

Այտուցների զարգացման ախտածին գործոնները: Միկրոշրջանառության վերաբերյալ Ստատլինգի դասական վարկածի (1896թ.) համաձայն՝ մազանոթների և հյուսվածքների միջև ջրի փոխանակության խանգարումները, այդ թվում նաև այտուցների զարգացումը պայմանավորված են հետևյալ ախտածին գործոններով (նկ. 13.3).



Նկ. 13.3. Այտուցների զարգացման ախտածին գործոնները:

1. Հիդրոստատիկ գործոն: Անոթներում հիդրոստատիկ ճնշման բարձրացման դեպքում բարձրանում են ֆիլտրացիոն ճնշումը և անոթների ֆիլտրացիոն մակերեսը: Այն հանգեցնում է մեխանիկական կամ կանգային այտուցի առաջացման: Այս գործոնն առաջատարն է սրտային այտուցների (սրտային անբավարարության հետևանքով արյան կանգ) (նկ. 13.4), լյարդի ցիռոզի դեպքում ասցիտի (արյան կանգ պորտալ հիպերտենզիայի հետևանքով), հղինների շրջանում ոտքերի և այլ այտուցների զարգացման գործում:

2. Օնկոտիկ գործոն: Արյան օնկոտիկ ճնշման փոքրացումը հանգեցնում է այտուցի առաջացման: Նրա փոքրացումը (ոչ պակաս քան 1/3-ով) ուղեկցվում է անոթներից դեպի հյուսվածքներ հեղուկի այնպիսի քանակի անցումով, որը նույնիսկ ավշաշրջանառության կումպենսատոր ուժգնացման դեպքում հետ չի տեղափոխվում (կոչվում է դինամիկ ավշային անբավարարություն): Օնկոտիկ գործոնը կարևոր դեր է կատարում երիկամային (պրոտեինուրիայի դեպքում), լյարդային (ալբումինների թերարտադրություն դեպքում), կախեքտիկ (սննդով ստացված սպիտակուցների պակասուրդ, որը փոքրացնում է օրգանիզմում սեփական սպիտակուցների սինթեզը) այտուցների զարգացման գործում (նկ. 13.5): Այս մեխանիզմով զարգացող այտուցները կոչվում են օնկոտիկ:



Նկ. 13.4. Սրտային անբավարարությամբ տառապող հիվանդի ոտնաթաթերի այտուցը: Այտուցը հատկապես արտահայտված է օրվա վերջում, քանի որ ուղղահայաց դիրքում դժվարացած է արյան արտահոսքը ոտքերի երակներից: Այտուցված հյուսվածքը սեղմելուց հետո փոսիկ է մնում:

Նկար 13-5-ում ներկայացված կվաշիորկորով տառապող երեխայի այտուցները հատկապես արտահայտված են փուխը և քիչ դիմադրող հյուսվածքներում, օրինակ՝ կոպերի շրջանում:

Վերը նշված երկու մեխանիզմներով առաջացող այտուցների դեպքում այտուցային հեղուկն աղքատ է սպիտակուցներով և կոչվում է **տրանսուդատ**:

3. Թաղանթային գործոն: Մազանոթների պատի թափանցելիությունը մեծանալու հետևանքով զարգացող այտուցները կոչվում են թաղանթածին (մեմբրանոզեն): Այս գործոնն առաջնային նշանակություն ունի բորբոքային և ալերգիկ այտուցների զարգացման գործում: Անոթների թափանցելիության մեծացումը ոչ միայն հեշտացնում է ջրի ֆիլտրացիան մազանոթներում, այլև հնարավորություն է տալիս արյան սպիտակուցներին, հատկապես ալբումիններին դուրս գալու անոթներից և հայտնվելու հյուսվածքներում, որի հետևանքով արյան օնկոտիկ ճնշումը նվազում է, իսկ հյուսվածքներինը՝ մեծանում: Այս դեպքում այտուցային հեղուկը դառնում է **էքսուդատ**՝ սպիտակուցներով հարուստ այտուց:



Նկ. 13.5. Կվաշիորկորով տառապող երեխա:

4. Հյուսվածքային գործոն: Հյուսվածքների հիդրոֆիլության նշանակությունը հատկապես մեծանում է, օրինակ, վահանաձև գեղձի գործառույթի խանգարման դեպքում, երբ միջբջջային տարածությունում հիդրոֆիլ նյութերի կուտակման հետևանքով մեծանում է միջբջջային հեղուկի հիդրոֆիլությունը, որը հանգեցնում է լորձայտուցի՝ միքսեղեմայի զարգացման: Այս այտուցված հյուսվածքը սեղմելուց հետո փոսիկ չի առաջանում:

5. Ավշային գործոն: Ավշածին (լիմֆոզեն) այտուցների զարգացման հիմքը հյուսվածքներից ավշի արտահոսքի խանգարումն է: Այսպիսի այտուց դիտվում է, օրինակ, արևադարձային երկրներում տարածված փղախտի (elephantiasis) դեպքում (նկ. 13.6), երբ մեխանիկական գործոնը կլոր որդ ֆիլարիան, խցանում է ավշատար անոթները (կոչվում է մեխանիկական ավշային անբավարարություն): Ավշածին այտուցի այլ օրինակ է ձեռքի այտուցը ռադիկալ մաստէկտոմիայից հետո: Այդ վիրահատությունը կատարվում է կրծքագեղձի քաղցկեղի դեպքում, երբ հեռացվում են կրծքագեղձը և հարակից ավշային, այդ թվում նաև անութափոսի հանգույցները: Արդյունքում խախտվում է ավշի հեռացումը վերին վերջույթից, և այդ վերջույթում առաջանում է այտուց:



Նկ. 13.6. Փղախտով տառապողի ոտք:

Այտուցների հետևանքները: Այտուցը մեխանիկորեն ճնշում է հյուսվածքները և խաթարում նրանցում արյան շրջանառությունը: Այտուցային հեղուկը դժվարացնում է արյան և բջիջների միջև նյութափոխանակությունը: Տրոֆիկայի խանգարման հետևանքով այտուցված հյուսվածքները հեշտությամբ ինֆեկցվում են, իսկ տևական լիներու դեպքում դիտվում է շարակցական հյուսվածքի գերած:

Այտուցների վտանգավորությունը զգալիորեն պայմանավորված է նրա տեղակայմամբ: Այսպես՝ գլխուղեղի այտուցի դեպքում զարգանում է ներգանգային ճնշման բարձրացում՝ իր բոլոր

վտանգավոր հետևանքներով, օրինակ՝ գլխուղեղի ճողվածք և երկարավուն ուղեղի սեղմում մեծ ծոծրակային անցքում: Չայնալարերի այտուցի դեպքում առաջանում են կոկորդի լուսանցքի փոքրացում և շնչառության խանգարում, որը հասկապես վտանգավոր է երեխաների դեպքում, քանի որ նրանց ձայնաձեղքը նեղ է: Թոքերի այտուցը, որն առավել հաճախ դիտվում է ձախ սրտային անբավարարության դեպքում (թոքային երակներում արյան կանգը հանգեցնում է թոքային մազանոթներում հիդրոստատիկ ճնշման բարձրացման և այտուցի զարգացման), հանգեցնում է թթվածնի դիֆուզիայի խանգարման և հիպօքսիայի:

Ցանկացած տարածուն այտուցի դեպքում փոքրանում է շրջանառող արյան ծավալը: Վերջինս համուղղվում է անտիդիուրետիկ հորմոնի ու ալդոստերոնի արտադրության ուժգնացմամբ, որոնք երիկամներում ուղղակիորեն և անուղղակիորեն ակտիվացնում են հեղուկի հետներծծումը մեզից դեպի արյուն: Արյան հիդրոստատիկ ճնշումը մեծանում է, որը հանգեցնում է այտուցի ավելացմանը: Ահա թե ինչու այսպիսի դեպքերում միզամուղների նշանակումն օգտակար է:

13.2. ՆԱՏՐԻՈՒՄԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐ

Նատրիումն արտաբջջային հեղուկի գերակշռող իոնն է. արյան պլազմայում նրա կոնցենտրացիան 135-145մմոլ/լ է: Օրգանիզմում Na^+ -ի ավելի քան 95%-ը արտաբջջային հեղուկում է, իսկ ներբջջային կոնցենտրացիան շատ ցածր է: Դրա շնորհիվ Na^+ -ը «վերահսկում» է արտաբջջային հեղուկի ծավալը և օրգանիզմում ջրի բաշխվածությունը: Արտաբջջային Na^+ -ի խտությունն ազդում է բջջում ջրի բաշխման վրա՝ հիպոնատրեմիայի դեպքում ջուրը մղելով դեպի բջիջներ, և հիպերնատրեմիայի դեպքում ջուրը քաշելով բջիջներից: Այդ իսկ պատճառով Na^+ -ի հաշվեկշռի խանգարումը սովորաբար ուղեկցվում

է ջրի հաշվեկշռի խանգարմամբ, և, հակառակը, ջրի հաշվեկշռի խանգարումը՝ Na^+ -ի հաշվեկշռի խանգարմամբ:

Նատրիումի փոխանակության խանգարման տիպային տեսակներն են հիպոնատրեմիան և հիպերնատրեմիան:

Հիպոնատրեմիա: Հիպոնատրեմիան արյան պլազմայում Na^+ -ի կոնցենտրացիայի իջեցումն է 135մմոլ/լ-ից պակաս: Հիպոնատրեմիան լինում է բացարձակ և հարաբերական:

Բացարձակ հիպոնատրեմիա դիտվում է նատրիումի քանակի նվազման դեպքում, մինչդեռ հարաբերական հիպոնատրեմիայի դեպքում նատրիումի բացարձակ քանակը նվազած չէ, սակայն ավելացած է ջրի քանակը, որն առաջացնում է արյան նոսրացում: Բացարձակ հիպոնատրեմիա դիտվում է՝

1) նատրիումի անբավարար մուտքի, օրինակ՝ կերակրի աղի օգտագործման խիստ սահմանափակման դեպքում,

2) նատրիումի ավելցուկային կորստի դեպքում: Վերջինս կարող է կատարվել՝

- երիկամներով, օրինակ, միզամուղների չարաշահման կամ ալդոստերոնի թերարտադրման հետևանքով,

- մաշկով, օրինակ՝ առատ քրտնարտադրության, տարածուն այրվածքների և այլ դեպքերում,

- ստամոքսաղիքային ուղիով, օրինակ՝ անզուսպ փսխումների, լուծի և այլ դեպքերում:

Հարաբերական հիպոնատրեմիա կարող է զարգանալ՝

- ԱՌՀ-ի գերարտադրության հետևանքով (ուռուցքի, գլխուղեղի վնասվածքի դեպքում),

- հոգեծին պոլիդիպսիայի (մեծ քանակությամբ ջրի ընդունում) հետևանքով:

Հիպոնատրեմիայի դրսևորումները: Ինչպես նշվեց, հիպոնատրեմիայի դեպքում արյան և միջբջջային հեղուկի օսմոտիկ ճնշումը նվազում է, ուստի ջուրը, ըստ օսմոտիկ գրադիենտի, անցնում է դեպի ավելի բարձր օսմոտիկ ճնշում ունեցող ներբջջային տարածություն: Դրա հետևանքով զարգանում է բջիջների ուռճացում: Ի տարբերություն այլ հյուսվածքների՝ «ծավալվելու» սահմանափակում ունեցող գլխուղեղում բջիջների ուռճացումը հանգեցնում է ներզանգային ճնշման բարձրացման՝ իր բոլոր վտանգավոր հետևանքներով, օրինակ՝ գլխուղեղի ճողվածքի զարգացման:

Հիպոնատրեմիայի վաղ նշաններն են սրտխառնոցը, փսխումը, ծանր դեպքերում ավելանում են գլխացավը, քնկոտությունը, ցնցումները և կոման:

Հիպերնատրեմիա: Այն արյան պլազմայում նատրիումի կոնցենտրացիայի բարձրացումն է 145մմոլ/լ-ից ավելի: Այն նույնպես լինում է բացարձակ և հարաբերական:

Բացարձակ հիպերնատրեմիան կարող է պայմանավորված լինել՝

1) նատրիումի ավելցուկային ընդունումով, օրինակ՝ խմելու ջրի բացակայության դեպքում ծովի ջուր խմելիս,

2) նատրիումի հեռացման ընկճումով, օրինակ՝ առաջնային հիպերալդոստերոնիզմի դեպքում, երբ երիկամներում ուժգնացած է Na^+ -ի հետներծծումը:

Հարաբերական հիպերնատրեմիան պայմանավորված է օրգանիզմում ջրի պակասությամբ, որի հետևանքով արյունը խտանում է, և արյան մեջ նատրիումի կոնցենտրացիան բարձրանում է: Դրա պատճառներն են՝

1) ջրի ընդունման սահմանափակումը, օրինակ՝ տարեցների շրջանում այն կարող է պայմանավորված լինել ծարավի զգացողության խանգարմամբ և կամ ջուր խմելու հնարավորության սահմանափակմամբ (անկողնուն գամված և այլ անձի խնամքից կախված լինելու դեպքում. այստեղ հիշում ես հայկական «մի բաժակ ջուր տվող» ունենալու մասին արտահայտությունը),

2) ջրի ուժգնացած կորուստը՝

- ստամոքսաղիքային համակարգով՝ լուծի որոշ տեսակների (օրինակ՝ օսմոտիկ լուծ) դեպքում,

- երիկամներով, օրինակ՝ ԱԴՀ-ի թերարտադրության դեպքում,

- մաշկով՝ առատ քրտնարտադրության դեպքում:

Հիպերնատրեմիայի դրսևորումները: Հարկ է նշել, որ հիպերնատրեմիան ներբջջային և արտաբջջային միջավայրերի միջև միշտ առաջացնում է ջրի վերաբաշխում հոգուտ վերջինիս ու հանգեցնում բջջի դեհիդրատացիայի: Հիպերնատրեմիան, բարձրացնելով արտաբջջային հեղուկի օսմոտիկ ճնշումը, հանգեցնում է ջրի՝ բջջից դեպի արտաբջջային տարածություն անցմանը՝ առաջացնելով բջջից կնճռոտում: Ինչպես հիպոնատրեմիայի, այնպես էլ հիպերնատրեմիայի դրսևորումներն առավելապես նյարդային են՝ գիտակցության խանգարում՝ արգելակված վիճակից մինչև կոմա:

Ջրի կորստի հետևանքով զարգացող հիպերնատրեմիայի դեպքում դիտվում են նաև ջրազրկմամբ պայմանավորված ախտանշաններ, ինչպիսիք են՝ մաշկի և լորձաթաղանթների չորությունը, տուրգորի և քրտնարտադրության նվազումը, հիպոտենզիան, արյան մեջ կրեատինինի և միզանյութի խտության ավելացումն ու մեզի ծավալի նվազումը (երիկամների գործառույթի խանգարման հետևանքով), հիպերթերմիան (քրտնարտադրության անբավարարության հետևանքով):

13.3. ԿԱԼԻՈՒՄԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐ

Կալիումը ներբջջային միջավայրում քանակապես բացարձակ առաջատարն է: Այն կարևոր դեր է կատարում տարաբնույթ ֆիզիոլոգիական գործընթացներում, ինչպիսիք են՝ բջջաթաղանթների հանգստի պոտենցիալի ձևավորումը, նյարդերում, կմախքային մկաններում և սրտամկանում գործողության պոտենցիալների առաջացումն ու տարածումը, հորմոնների արտազատումն ու ազդեցությունը, անոթային տոնուսի և համակարգային ՋՃ-ի կարգավորումը, մարսողական համակարգի գալարակծկումը (պերիստալտիկան), թթվահիմնային հավասարակշռությունը և այլն:

Այսուհանդերձ, զուգահեռներ տանելով նման կարևորության այլ իոնների միջև, ինչպիսիք են՝ Na^+ -ը և Ca^{2+} -ը, K^+ -ի դեպքում որևէ հորմոնի չի վերազրվում նրա քանակի ու վերաբաշխման վերահսկման նույնաստիճան սպեցիֆիկություն, ինչպիսիք ունեն պարաթ հորմոնն ու կալցիտոնինը կալցիումի, իսկ ալդոստերոնն ու նատրիումուրետիկ հորմոնը՝ նատրիումի նկատմամբ:

Այսքանով հանդերձ հարկ է նշել, որ առավելապես այլ կարգավորումներով հայտնի այնպիսի հորմոններ, ինչպիսիք են՝ ինսուլինը, կատեխոլամինները և ալդոստերոնը, հեռու են պահում մեզ այս իոնի կարգավորման հարցը բարձիթողի համարելուց և «հարազատ թիրախներին» գրեթե հավասար հոգ են տանում K^+ -ի ինչպես ներբջջային և արտաբջջային քանակության, այնպես էլ օրգանիզմում նրա ընդհանուր պարունակության պահպանման ու կարգավորման գործընթացների մասին:

Ինչպես նշվեց, K^+ -ը ներբջջային հիմնական իոնն է և բջջում նրա կոնցենտրացիան 150մմոլ/լ է, իսկ արտաբջջային տարածությունում, ներառյալ արյան պլազմայում միջինը 4 մմոլ/լ է:

Չնայած սննդի հետ ընդունվող կալիումի զգալի քանակներին (նրանով առավելապես հարուստ են մրգային չրերը, ծիրանը, բանանը, կարտոֆիլը, ավոկադոն և այլն)՝ արյան պլազմայում K^+ -ի քանակը պահպանվում է ցածր ցուցանիշներում

երիկամներով կալիումի հեռացման շնորհիվ, որը խթանվում է ալդոստերոնի ազդեցությամբ (հիպերկալեմիան ալդոստերոնի ձերբազատման խթանիչն է): Բացի այդ, սննդի ընդունմանը հաջորդող ինսուլինի արտազատումը ոչ միայն արյան գլյուկոզի կոնցենտրացիայի կարգավորիչ է, այլև պայմանավորում է K^+ իոնների մուտքը բջիջներ՝ Na^+/K^+ ԱԵՖ-ազի ակտիվացման միջոցով: Կատեխոլամինները K^+ -ի ներքին բաշխումը կարգավորում են α -ընկալիչներով ընկճելով, իսկ β -ընկալիչներով՝ խթանում իոնների մուտքը բջիջներ: Վերջինս ևս միջնորդված է Na^+/K^+ ԱԵՖ-ազային պոմպի ակտիվացմամբ: Կալիումի փոխանակության խանգարման տիպային տեսակներն են հիպերկալեմիան և հիպոկալեմիան:

Հիպերկալեմիա: Այն արյան պլազմայում կալիումի կոնցենտրացիայի բարձրացումն է 5մմոլ/լ-ից ավելի: Հիպերկալեմիան կարող է զարգանալ նրա հեռացման անբավարարության կամ հյուսվածքներում սխալ բաշխման հետևանքով: Զարգանում է, երբ

1) նրա մուտքն օրգանիզմ գերազանցում է հեռացման հնարավորությունները, օրինակ՝ կարտոֆիլային երկարատև դիետայի կամ K^+ պարունակող պրեպարատների ավելցուկային ընդունման և այլ դեպքերում,

2) անբավարար է նրա հեռացումը երիկամներով, օրինակ՝ սուր երիկամային անբավարարության օլիգուրիայի շրջանում կամ քրոնիկական երիկամային անբավարարության վերջին շրջաններում, կալիումը պահող միզամուղներ ընդունելու (օրինակ՝ սպիրոնոլակտոնի, որն ալդոստերոնի ընկալիչների անտագոնիստ է), հիպոալդոստերոնիզմի և այլ դեպքերում,

3) առկա է կալիումի զանգվածային արտահոսք բջիջներից, օրինակ՝ հեմոլիզի, բջիջների զանգվածային նեկրոզի, ինսուլինային անբավարարության, Na^+/K^+ պոմպի պաշարիչներ (ուաբաին և սրտային գլիկոզիդներ) կիրառելու դեպքում:

Հիպերկալեմիայի դրսևորումները: Դրանք հիմնականում պայմանավորված են թաղանթային էլեկտրագենեզի գործընթացներում (հանգստի և գործողության պոտենցիալներ) այս իոնի ունեցած դերով: Հիմնականում նկարագրվում են տարազգայունություններ (պարէսթեզիաներ), գրգռվածություն, անհանգստություն, աղիքային կծկումներ և խիթի նոպաներ, փորլուծություն, վերջույթների թուլություն, մկանային պարեզներ: Լուրջ տեղաշարժեր նկարագրվում են նաև սրտում՝ հազվասրտություն (բրադիկարդիա), մինչև իսկ սրտի կանգ:

Հիպոկալեմիա: Այն արյան պլազմայում կալիումի պարունակության նվազումն է 3,5մմոլ/լ և ցածր: Վերջինս առաջանում է բացասական կալիումական հաշվեկշռի կամ դեպի բջիջներ նրա ուժգնացած մղման պայմաններում: Պատճառներն են՝

1) սննդով կալիումի քիչ ընդունումը,

2) երիկամներով ուժգին հեռացումը, որը դիտվում է ցանկացած ծագման պոլիուրիայի, կալիում չպահող դիուրետիկներ կիրառելու (օրինակ՝ ֆուրոսեմիդ, թիազիդներ), հիպերալդոստերոնիզմի և այլ դեպքերում,

3) փորլուծությունների կամ փսխումների հետևանքով K^+ -ի ինտենսիվ կորուստը,

4) կալիումի զանգվածային մուտքը բջիջներ՝ ինսուլինի, ադրենալինի և β -ադրենամիմետիկների ազդեցությամբ:

Հիպոկալեմիայի դրսևորումների զարգացումը պայմանավորված է նյարդամկանային դրդունակության խանգարումներով: Բնորոշ են առիթմիաները, մկանային թուլությունն ու հոգնածությունը, ծանր դեպքերում՝ ջղակծկումները, դեպրեսիան և աղիքային ատոնիան: Վերջինս կարող է հանգեցնել փորկապությունների առաջացման:

13.4. ԿԱԼՑԻՈՒՄԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐ

Կալցիումը կարևոր դեր ունի բջիջների գործունեության, ներբջջային ազդանշանման, արյան մակարդման, դրդունակ հյուսվածքներում էլեկտրագենեզի, մկանների կծկողականության, հորմոնների ձերբագատման և այլ գործառույթների կանոնավորման գործում: Միջինը մարդու օրգանիզմում գումարային առումով առկա է 1կգ կալցիում, որի 99%-ը ոսկրերում է՝ որպես կալցիումի ֆոսֆատային աղեր: Պլազմայում կալցիումի կոնցենտրացիան (մոտ 1,4մմոլ/լ) շուրջ 7000 անգամ ավելի է, քան ներբջջային կալցիումինը (0,0002մմոլ/լ-ից փոքր): Սննդի հետ ընդունվում է 0,6-1,0գ կալցիում, սակայն ներծծվում է միայն 125-200մգ: Արյան պլազմայում կալցիումի մակարդակը պահպանվում է բավական նեղ սահմաններում՝ 8,5-10,5մգ/դլ, որից 40%-ը կապված է սպիտակուցների՝ ալբումինների հետ, 10-15%-ը համալիր է առաջացնում ցիտրատի և ֆոսֆատի անիոնների հետ, իսկ 45-50%-ն իոնիզացված տեսակն է (որպես Ca^{2+} իոններ), որով պայմանավորված են կալցիումի ազդեցությունները:

Պլազմայում կալցիումի մակարդակը կարգավորվում է պարաթ-հորմոնի (ՊՀ), կալցիտոնինի և վիտամին D_3 -ի ակտիվ ձևի՝ 1,25-դիհիդրօքսիխոլեկալցիֆերոլի ($1,25(OH)_2D_3$ կամ կալցիտրիոլ) միջոցով, որոնք ազդում են կալցիումի և ֆոսֆատի շրջանառության վրա աղիքներ-երիկամներ-ոսկրային հյուսվածք-արյուն համակարգում:

Կալցիումական հոմեոստազը կարգավորող հորմոնները և դրանց ազդեցության մեխանիզմները (նկ. 13.7): Հարվահանագեղձերի հիմնական հորմոնը՝ *պարաթ-հորմոնը*, կալցիումի հոմեոստազին մասնակցում է հետևյալ մեխանիզմներով.

1) Բարձր չափաբաժինները ոսկրային հյուսվածքում ակտիվացնում են օստեոկլաստները, մեծացնում նրանց քանակը, հանգեցնում օստեոլիզի և Ca^{2+} -ի դուրսբերմանը ոսկրերից: Ցածր, ընդմիջվող չափաբաժինները նպաստում են օստեոգենեզին:

2) Աղիքներում ուժգնացնում է Ca^{2+} -ի ներծծումը:

3) Նեֆրոնի դիստալ խողովակներում նպաստում է Ca^{2+} -ի հետներծմանը, ֆոսֆատների դուրսբերմանը մեզի միջոցով և խթանում է վիտամին D_3 -ի հիդրօքսիլացումը:

ՊՀ-ի սեկրեցիայի հիմնական խթանիչները հիպոկալցեմիան և հիպերֆոսֆատեմիան են:

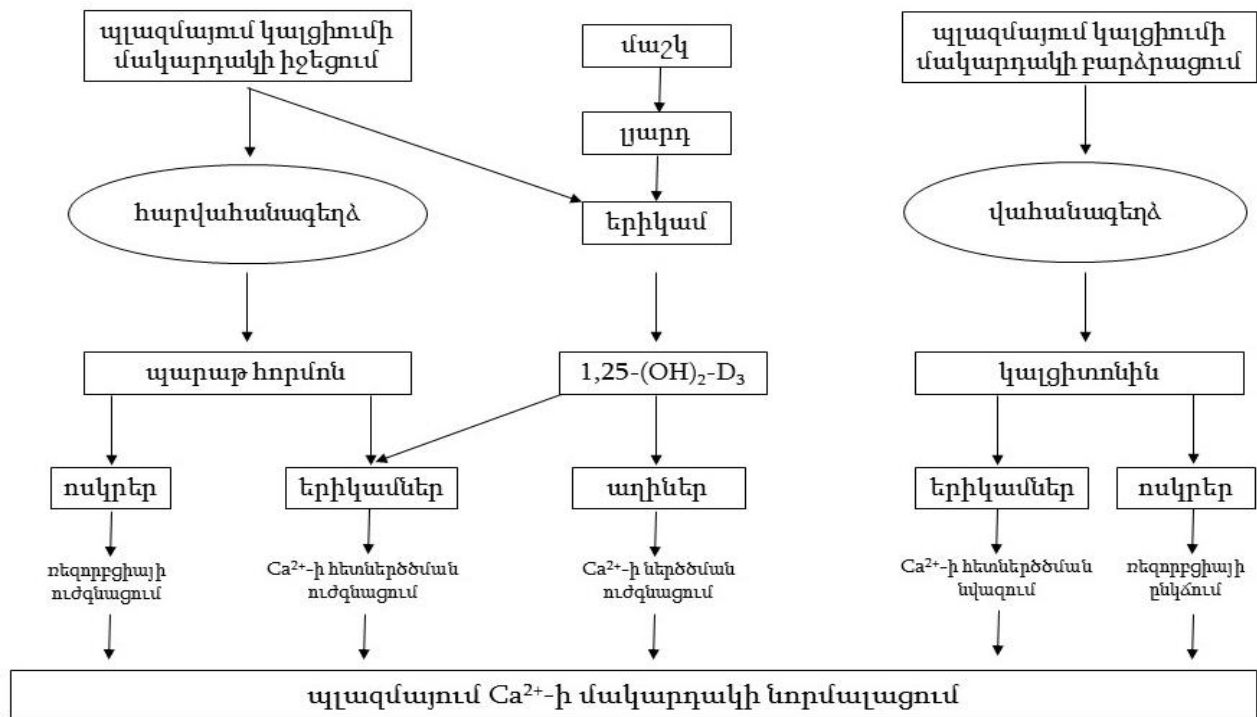
Վահանագեղձի C-բջիջներում արտադրվող *կալցիտոնինն* արյան մեջ իջեցնում է կալցիումի մակարդակը հետևյալ մեխանիզմներով.

1) Ոսկրային հյուսվածքում ընկճում է օստեոկլաստների ակտիվությունը և ոսկրային նյութի ռեգորբեցիան, խթանում օստեոբլաստներով ոսկրային նյութի գոյացումը:

2) Նեֆրոնի խողովակներում ընկճում է Ca^{2+} -ի հետներծումը:

Կալցիտոնինի սեկրեցիայի հիմնական խթանիչը հիպերկալցեմիան է: Կալցիտոնինի անալոգները՝ որպես ֆարմակոլոգիական պրեպարատներ, կիրառվում են օստեոպորոզը բուժելու նպատակով:

Վիտամին D_3 -ի (խոլեկալցիֆերոլի) մոտավորապես 80%-ը սինթեզվում է մաշկում 7-դեհիդրոխոլեսթերինից՝ ուլտրամանուշակագույն ճառագայթների ազդեցությամբ, 20%-ն ընդունվում է սննդով: Լյարդում վիտամին D_3 -ը հիդրօքսիլացվում է 25-րդ դիրքում և վերածվում 25-հիդրօքսիվիտամին D_3 -ի: Երկրորդ հիդրօքսիլացումը կատարվում է երիկամներում 1 α -հիդրօքսիլազի ազդեցությամբ: Առաջանում է վիտամինի ակտիվ տեսակը՝ 1,25(OH) $_2D_3$ -ը (կալցիտրիոլ): Այս գործընթացը խթանվում է ՊՀ-ի ազդեցությամբ: Վիտամին D_3 -ը կալցիումի հոմեոստազին մասնակցում է հետևյալ մեխանիզմներով.



Սկ. 13.7. Կալցիումի հումեոստազի հորմոնային կարգավորումը:

1) Ուժգնացում է Ca^{2+} -կապող սպիտակուցների սինթեզը և խթանում Ca^{2+} -ի ներծծումն աղիքներում:

2) Մեծացնելով աղիքների էպիթելի թափանցելիությունը Ca^{2+} -ի համար՝ նպաստում է նրա ներծծմանը:

3) Աղիքներում խթանում է նաև ֆոսֆատների ներծծումը:

4) Ոսկրերում նպաստում է Ca^{2+} -ի, ֆոսֆատների կուտակմանը և օրգանական օստեոիդի հանքայնացմանը:

5) Նեֆրոնի դիստալ ոլորտն խողովակներում ուժգնացում է Ca^{2+} -ի հետներծծումը:

Կալցիումի փոխանակության խանգարման տիպային տեսակներն են հիպերկալցեմիան և հիպոկալցեմիան:

Հիպերկալցեմիա: Հիպերկալցեմիայի պատճառներն են.

1) ՊՀ-ի գերարտադրությունը, որը կարող է պայմանավորված լինել հարվահանաձև գեղձի բարորակ հորմոն ակտիվ ուռուցքով: Այս դեպքում հիպերկալցեմիան զուգակցվում է հիպոֆոսֆատեմիայով:

2) Հիպերվիտամինոզ D₃-ը, որը կարող է պայմանավորված լինել այս վիտամինի մեծ քանակների ընդունմամբ:

3) Ախտերը, որոնք հանգեցնում են ոսկրային հյուսվածքի քայքայման և դեպի արյուն կալցիումի էլքի ուժգնացման, օրինակ՝ ուռուցքային մետաստազներ դեպի ոսկրեր:

4) Կալցիումի պատրաստուկների մեծաքանակ ներմուծումն օրգանիզմ, հատկապես ներերակային ուղիով:

Հիպերկալցեմիայի դրսևորումները: Հիվանդները կարող են նշել նյարդահոգեկան տեղաշարժեր՝ կենտրոնացման խանգարումներ, դեպրեսիա, քնկոտություն: Հիպերկալցեմիան կարող է ուղեկցվել ստամոքսում և տասներկուամատնյա աղիքում էրոզիաների, խոցերի ձևավորմամբ (հնարավոր մեխանիզմ է գաստրինի և աղաթթվի գերարտադրությունը), հիպերկալցեմիայի հետևանքով երիկամներում կարող են ձևավորվել կալցիումական քարեր: Այն դեպքում, երբ հիպերկալցեմիան պայմանավորված է ոսկրային հյուսվածքի քայքայմամբ, մեծանում է կոտրվածքների

զարգացման վտանգը: ՊՀ-ի տևական գերարտադրության դեպքում կարող են զարգանալ օստեոպորոզ, ոսկրային ցավեր, կոտրվածքներ: Դիտվում է մկանային թուլություն, որը բացատրվում է նրանով, որ արտաբջջային կալցիումի իոնները նվազեցնում են նատրիումական անցուղիների թափանցելիությունը և խանգարում ապաբևեռացումը: Հիպերկալցեմիայի հետևանքով նվազում է երիկամների մեզր խտացնող հատկությունը, որը հանգեցնում է պոլիուրիայի և պոլիդիպսիայի առաջացման:

Հիպոկալցեմիա: Հիպոկալցեմիայի պատճառներն են.

1) Հիպովիտամինոզ D-ն, որի պատճառ կարող են լինել անբավարար ինսուլացիան (մաշկում վիտամին D₃-ի սինթեզի նվազման հետևանքով), մարսողական ուղով մուտքի անբավարարությունը (սննդի մեջ ցածր պարունակության, աղիքներում ներծծման խանգարումների հետևանքով), ինչպես նաև երիկամներում և լյարդում վիտամինի ակտիվացման խանգարումը (քրոնիկական երիկամային և լյարդային անբավարարության դեպքում):

2) ՊՀ-ի արտադրության նվազումը (հիպոպարաթիրեոզ):

3) Տևական լուծը, որը հանգեցնում է աղիքներից կալցիումի ներծծման խանգարման:

Հիպոկալցեմիայի դրսևորումները: Այն դրսևորվում է տարազգայունություններով (թմրածության, ծակծկոցի զգացողություն), հատկապես մատներում և բերանի շուրջ: Կարող են նկատվել դաստակի և ոտնաթաթերի մկանների սպազմ, ծանր դեպքերում՝ ցնցումներ, լարինգոսպազմ (կոկորդակծկանք), բրոնխոսպազմ: Այս նշանները պայմանավորված են նյարդամկանային դրդունակության աճով: Հիպոկալցեմիան հանգեցնում է արյան մակարդելիության նվազման, հաճախ քթից և լնդերից արյունահոսությունների զարգացման:

Տևական հիպոկալցեմիան ուղեկցվում է ՊՀ-ի կոմպենսատոր գերարտադրությամբ, եթե, իհարկե, հիպոկալցեմիայի պատճառը հիպոպարաթիրեոզը չէ: Արդյունքում ակտիվանում են օստեոկլաստները, կատարվում է ոսկրային հյուսվածքի ռեզորբցիա և առաջանում է օստեոպորոզ:

13.5. Օստեոպորոզ

Օստեոպորոզը ոսկրերի ախտահարում է, որը բնութագրվում է ոսկրային հյուսվածքի զանգվածի փոքրացումով, ոսկրի նոսրացումով և փխրեցումով, ոսկրային հյուսվածքի միկրոկառուցվածքային խանգարումներով և կոտրվածքների վտանգի մեծացումով (նկ. 13.8): Օստեոպորոզին բնորոշ է ոսկրային հյուսվածքի առաջացմանը գերակշռող քայքայումը:

Ոսկրային հյուսվածքում սինթեզի պրոցեսների համար պատասխանատու են օստեոբլաստները, իսկ քայքայման (օստեոլիզի) համար՝ օստեոկլաստները: Մեռական հորմոնները նպաստում են ոսկրային հյուսվածքի զանգվածի ավելացմանը, իսկ պարաթ-հորմոնի բարձր չափաբաժինները, գլյուկոկորտիկոիդները, բորբոքման միջնորդներն ունեն հակառակ ազդեցություն: Կալցիտոնինն ընկճում է օստեոկլաստների ակտիվությունը և խթանում օստեոբլաստներով ոսկրային նյութի գոյացումը, ուստի կիրառվում է օստեոպորոզը բուժելու նպատակով:

Օստեոպորոզի առաջացմանը նպաստում են հետևյալ գործոնները.

1) Տարիքը. օստեոբլաստների ակտիվությունը ծերունական տարիքում նվազում է:

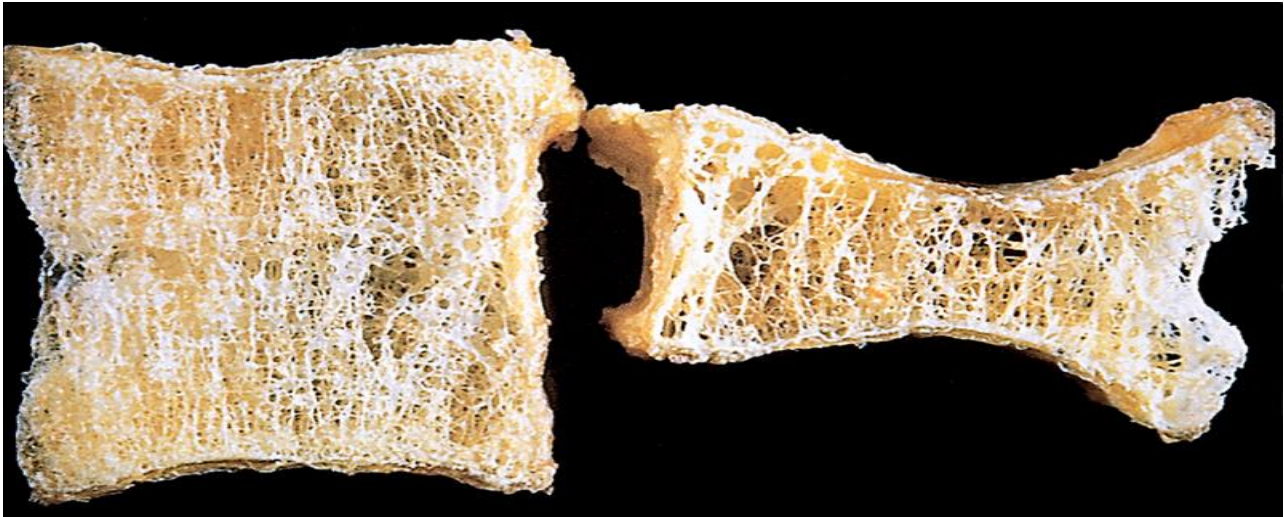
2) Ցածր ֆիզիկական ակտիվությունը. մկանային աշխատանքը խթանում է ոսկրային հյուսվածքի գոյացումը, իսկ ցածր ֆիզիկական ակտիվությունը՝ հանգեցնում է ոսկրի քայքայման:

3) Մնունդը (Ca-ի պակաս, հիպովիտամինոզ D):

4) Հորմոնային տեղաշարժերը՝ գլյուկոկորտիկոիդների, պարաթ-հորմոնի գերարտադրությունը, սեռական հորմոնների թերարտադրությունը (օրինակ՝ կանանց շրջանում 50 տարեկանից հետո՝ դաշտանադադարով պայմանավորված):

5) Քրոնիկական բորբոքային հիվանդությունները. բորբոքման միջնորդներ ԻԼ-1-ը, ԻԼ-6-ը, ՈԻՆԳ-ն, PGE₂-ն ակտիվացնում են օստեոկլաստների տարբերակման համար անհրաժեշտ գործոնի և նրա լիզանդի էքսպրեսիան:

Օստեոպորոզին բնորոշ են ոսկրային ցավերը և կոտրվածքների առաջացման վտանգը:

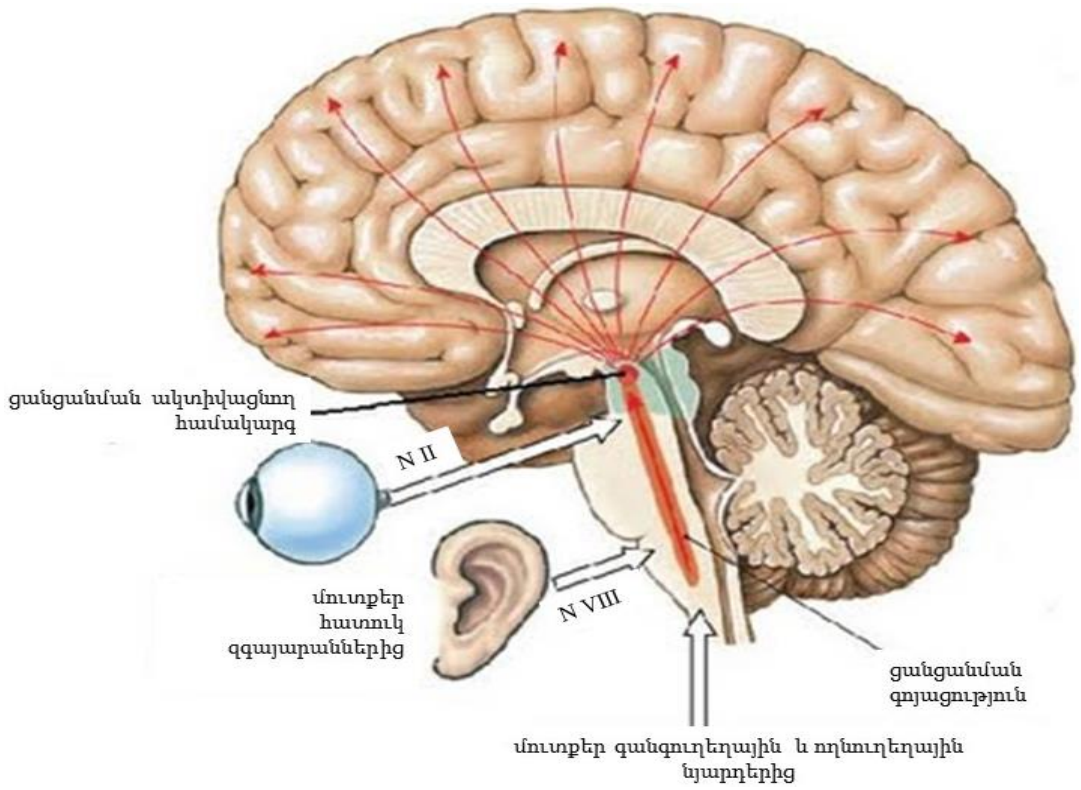


Նկ. 13.8. Չափից ներկայացված է նորմալ ողը, իսկ աջից՝ օստեոպորոզի ենթարկված ողը (նկարն ըստ՝ Robbins and Cotran, PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE, Ninth Edition):

ԳԼՈՒԽ 14. ԳԻՏԱԿՑՈՒԹՅԱՆ ԿՈՐՈՒՍՏ: ՇՈԿԵՐԻ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

«Մարդուն այցելող մահը երբեմն ավելի կենսախիռն է, քան ինքը՝ մարդը»:
Թ. Մանն

Գիտակցությունն ունի երկու բաղադրիչ՝ 1) արթնիություն, արթուն վիճակ (գիտակցության մակարդակն է), 2) գիտակցում (գիտակցության բովանդակությունն է): Դրանց անատոմիական և գործառության հենքը ցանցանման (ռետիկուլային) ակտիվացնող համակարգը (ՑԱՀ) և գլխուղեղի մեծ կիսագնդերն են: Ընդ որում՝ չկա կոնկրետ «գիտակցության կենտրոն». գիտակցությունն ապահովելու համար անհրաժեշտ է մեծ կիսագնդերի երկկողմանի, ինտեգրատիվ գործունեություն: ՑԱՀ-ը ցանցանման գոյացության վերին հատվածն է (կամրջից մինչև տեսաթմբի ոչ սպեցիֆիկ կորիզներ), որը պրոյեկցվում է դեպի մեծ կիսագնդերի կեղևի նեյրոնները՝ տոնուսավորելով, ակտիվացնելով դրանք: Ցանցանման գոյացությունն աֆերենտացիա ստանում է զանազան սենսոր ուղիներով (նկ. 14.1):



Նկ. 14.1. Գիտակցության անատոմիական հենքը:

Գիտակցության կորուստ դիտվում է գլխուղեղի մեծ կիսագնդերի երկկողմանի վնասման և կամ ՑԱՀ-ի ախտահարման դեպքում:
Գիտակցության կորստով բնութագրվում են սինկոպեն և կոման: Ընդ որում՝ առաջինի դեպքում դա անցողիկ է, իսկ երկրորդի դեպքում՝ կայուն:
Գիտակցության կորստով են բնութագրվում նաև սահմանային վիճակներից հոգեվարքը և կլինիկական մահը:
Սահմանային կամ ճգնաժամային վիճակները առաջանում են արտաքին ախտածին ազդակների ազդեցությամբ և տարբեր հիվանդությունների անբարենպաստ ընթացքի դեպքում: Այդ վիճակների դեպքում անհրաժեշտ է իրականացնել անհետաձգելի

և արդյունավետ բուժական միջոցառումներ: Դրանց բացակայության դեպքում մարդը մահանում է:

Այդ վիճակները կոչվում են սահմանային, որովհետև դրանք սահմանն են կյանքի և մահվան միջև: Սահմանային վիճակների զարգացման հիմքում առկա են կենսական կարևոր օրգան-համակարգերի գործունեության ծանրագույն խաթարումները, որոնք օրգանիզմն ինքնուրույն հաղթահարել ի վիճակի չէ: Իրար հաջորդող սահմանային վիճակներն են՝

1. նախահոգեվարքը (պրեագոնիա),
2. հոգեվարքը (ագոնիա),
3. կլինիկական մահը:

Վերջինս սահմանային վիճակների վերջին փուլն է: Կլինիկական մահը բնութագրվում է կենսական կարևոր օրգան-համակարգերի գործունեության ընդհատմամբ, բայց քանի որ հյուսվածքներում դեռ պահպանված է փոխանակային գործընթացների որոշ մակարդակ, ուստի հնարավոր է վերակենդանացման միջոցառումներով վերականգնել օրգանիզմի կենսագործունեությունը: Ամենից զգայունը գլխուղեղի կեղևի նեյրոններն են. նրանք մահանում են, եթե հիպոթալամի տևում է 5-6 րոպեից ավելի: Վերակենդանացման միջոցառումների անարդյունավետության դեպքում կլինիկական մահվանը հաջորդում է կենսաբանականը, երբ օրգանիզմի կենսագործունեությունն անդարձելի ընդհատվում է:

14.1. ՄԻՆԿՈՂԵ

Ըստ սրտաբանության եվրոպական ասոցիացիայի բնորոշման (2018թ.)՝ «գիտակցության անցողիկ կորուստը, որը զարգանում է գլխուղեղի սուր թերարյունամատակարարման (հիպոպերֆուզիայի) հետևանքով, կոչվում է սինկոպե»²⁸ (հունարեն կտրել, անջատել)»: Նրան բնորոշ են արագ սկիզբը, կարճատևությունը և ինքնաձիխ (սպոնտան) լիարժեք վերականգնումը:

Հայտնի է, որ գլխուղեղի էներգիայի հիմնական աղբյուրը գլյուկոզն է, որը նեյրոնները չեն կարող պահեստավորել: Բնականաբար, գլյուկոզի և թթվածնի մշտական մատակարարումը հնարավոր է միայն լիարժեք արյան հոսքի դեպքում: Այդ իսկ պատճառով գլխուղեղի պերֆուզիայի կտրուկ նվազումը նույնիսկ 6-8 վայրկյանով կարող է հանգեցնել սինկոպեի:

Ինչպես գիտեք, փակ համակարգերում հեղուկի ճնշումը, ըստ Պուազեյլի օրենքի, ուղիղ համեմատական է հեղուկի ծավալին և հակադարձ համեմատական անոթների շառավղին: Բժշկության մեջ առավելապես գործածվում է «ընդհանուր ծայրամասային անոթային դիմադրություն» հասկացողությունը, որը հակադարձ համեմատական է անոթների շառավղին: Համադրելով երկու հակադարձ համեմատական մեծությունները՝ ստացվում է ուղիղ համեմատական կապ, և Պուազեյլի օրենքը կարելի է վերաձևակերպել հետևյալ կերպ. փակ համակարգերում հեղուկի ճնշումն ուղիղ համեմատական է նրա ծավալին և ընդհանուր ծայրամասային անոթային դիմադրությանը: Վերջինս տեղայնացնելով օրգանիզմում՝ ստանում ենք հետևյալ բանաձևը.

²⁸ Կան գիտակցության անցողիկ կորստի (ուշաթափության) տարբեր պատճառներ, օրինակ՝ գլխուղեղի տրավման, էպիլեպտիկ ցնցումը, սակայն միայն գլխուղեղի հիպոպերֆուզիայի հետևանքով առաջացող ուշաթափությունն է կոչվում սինկոպե:

$$\Omega \times = \text{UU} \times \text{ԸԾԱԴ}, \text{ որտեղ } \text{UU} = \text{ՀԾ} \times \text{ՄԿՀ}, \text{ իսկ } \text{ԸԾԱԴ} = 8\eta L / \pi r^4:$$

$$\text{Այսպիսով } \Omega \times = \text{ՀԾ} \times \text{ՄԿՀ} \times \text{ԸԾԱԴ},$$

որտեղ $\Omega \times$ -ն զարկերակային ճնշումն է, ՄԱ-ն՝ սրտային արտամղումը, ԸԾԱԴ-ը՝ ընդհանուր ծայրամասային անոթային դիմադրությունը, ՀԾ-ն՝ հարվածային ծավալը, ՄԿՀ-ն՝ սրտի կծկման հաճախությունը, π -ն՝ հնագույն հաստատունը \odot , η -ն՝ արյան մածուցիկությունը, L -ը՝ անոթի երկարությունը:

ՀԾ-ն իր հերթին պայմանավորված է շրջանառող արյան ծավալով և սրտամկանի կծկողականությամբ:

Մինկոպեի առաջացումն ակնկալում է գլխուղեղի թերարյունամատակարարում: Վերջինս կարող է պայմանավորված լինել սրտային արտամղման և կամ ընդհանուր ծայրամասային անոթային դիմադրության նվազմամբ:

Սրտային արտամղումը կարող է փոքրանալ երակային հետհոսքի (ՇԱԾ-ի փոքրացման, օրինակ՝ օրգանիզմի սուր ջրազրկման կամ երակներում արյան պահեստավորման հետևանքով), սրտամկանի կծկողականության նվազման և սրտի կծկման ռիթմի խանգարումների (արտահայտված հազվասրտության և հաճախասրտության) դեպքում: ԸԾԱԴ-ը կարող է նվազել որոշ դեղերի ազդեցությամբ (օրինակ՝ Ca-ական անցուղիների և ԱՓՖ-ի պաշարիչներ, α -ադրենապաշարիչներ, նիտրատներ և այլն), ինչպես նաև ՄՆՀ-ի ընկճման դեպքում (շաքարային դիաբետի հետևանքով զարգացող նեյրոպաթիաներ, նեյրոդեգեներատիվ հիվանդություններ և այլն):

Մինկոպեի առավել հաճախադեպ տեսակներն են օրթոստատիկ հիպոտենզիայի հետևանքով առաջացողը, վազովազալը և սրտայինը:

Օրթոստատիկ հիպոտենզիա կարող է զարգանալ տևական պառկած դիրքից կտրուկ կանգնելիս: Այս դեպքում արյունը վերաբաշխվում է մարմնի ստորին շրջաններ, օրինակ՝ վերջույթներ, որովայնի խոռոչի օրգաններ, որի հետևանքով նվազում են երակային վերադարձը և հետևաբար սրտային արտամղումը: Արդյունքում զարկերակային ճնշումը կտրուկ նվազում է, և կարող է զարգանալ անցողիկ ուշագնացություն:

Հոգեհուզական սթրեսի, ցավի ազդեցությամբ կարող է առաջանալ *վազովազալ սինկոպե*: Սուր սթրեսի սկզբում խիստ դրդվում է ՄՆՀ-ն, որի հետևանքով առաջանում են սրտամկանի ուժգին կծկումներ: Վերջիններս ակտիվացնում են սրտամկանում առկա մեխանարնկալիչները, որոնցից եկող ազդանշանները ԿՆՀ խթանում են պարասիմպաթիկ նյարդային համակարգը և ընկճում ՄՆՀ-ն: Զարգանում են անոթալայնացում և սրտի կծկման հաճախության նվազում, որը հանգեցնում է գլխուղեղի հիպոպերֆուզիայի և սինկոպեի առաջացման:

Սրտային սինկոպեն պայմանավորված է սրտային արտամղման նվազումով, որի պատճառներն են առիթմիաները (արտահայտված հաճախասրտություն, հազվասրտություն), սրտամկանի կծկողականության նվազումը (սրտամկանի սուր իշեմիա) և արյան արտահոսքի խանգարումը (աորտայի ստենոզ, արիեստական փականների գործառույթի խաթարումներ):

14.2. ԿՈՄԱ

Կոման (հունարեն coma նշանակում է խոր քուն) օրգանիզմի ծանր ախտաբանական վիճակ է, որը բնութագրվում է գիտակցության կայուն կորստով և

ռեֆլեկտոր գործունեության խաթարմամբ: Թեպետ «կոմա» տերմինը նշանակում է խոր քուն, բայց այն, ըստ ծագման, զարգացման մեխանիզմների և նշանակության, սկզբունքորեն տարբերվում է քնից: Ախտաբանական խոր քունը կամ լեթարգիան կարելի է ընդհատել արտաքին ուժգին գրգռիչով, օրինակ՝ ցավի, և գիտակցությունը վերականգնվում է, սակայն ազդեցությունը վերանալուց հետո քունը կարող է շարունակվել: Նման բան կոմայի դեպքում չի դիտվում:

Կոմա առաջացնող պատճառները լինում են *արտածին* և *ներծին*: Արտածին պատճառներից են գլխուղեղի տրավման, հիպօքսիան, ջերմահարումը, նեյրոտրոպ միկրոբներն ու տոքսինները, դեղերի (բարբիտուրատներ, բենզոդիազեպիններ, մորֆին և այլն) գերդոզավորումը և այլն:

Ներծին պատճառներից են էնդոկրին խանգարումները (օրինակ, շաքարային դիաբետի դեպքում՝ կետոացիդոտիկ և հիպերգլիկեմիկ կոմա):

Կոմա կարող է զարգանալ մի շարք հիվանդությունների վերջին շրջանում՝ ԿՆՀ-ի ծանր ախտահարման հետևանքով: Հետևաբար ներծին պատճառի կարգավիճակ կարող են ստանալ գրեթե բոլոր օրգան-համակարգերի անբավարարությունները, օրինակ՝ երիկամների, լյարդի, մարսողության, շնչառականի, արյան շրջանառության և այլն: Ներծին պատճառներից են նաև գլխուղեղի իշեմիկ կամ հեմոռագիկ ինսուլտը, ուռուցքը:

Վերոնշյալ գործոններն առաջացնում են գլխուղեղի *կառուցվածքային* և *փոխանակային վնասումներ*:

Կոմայի գլխավոր պաթոգենետիկ օղակներն են գլխուղեղի հիպօքսիան, թթվահիմնային հավասարակշռության խաթարումները, ինտոքսիկացիան, իոնների դիսբալանսը և նեյրոնների դրդունակության, նեյրոտրանսմիտերների հաշվեկշռի խանգարումները:

Կոմայի տարբեր տեսակների զարգացման մեջ մեծ նշանակություն ունի նաև ներգանգային ճնշման բարձրացումը, որը գանգի խոռոչի պատերի ռիզիդության հետևանքով միանգամից հաղորդվում է գլխուղեղին: Ներգանգային ճնշման բարձրացումը թուլացնում է գլխուղեղի արյան շրջանառությունը (զարգանում է գլխուղեղի իշեմիա) և հանգեցնում ճողվածքի առաջացմանը (գլխուղեղի հյուսվածքի ներհրում գանգի անցքերի մեջ):

Որոշ կոմաների էթիոլոգիան և պաթոգենեզն արդեն մանրամասն ներկայացվել են «Շաքարային դիաբետ» գլխում, իսկ որոշ տեսակների վերաբերյալ տեղեկատվությունը տե՛ս հաջորդ գլուխներում:

14.3. ՇՈԿ

Արյան շրջանառությամբ զբաղվող հայտնի ֆիզիոլոգ Վիտգերսը պնդում էր, որ «շոկը ոչ միայն կանգնեցնում է մեքենան, այլև կոտրում է մեխանիզմը»: Շոկը կյանքին սպառնացող գերուժգին ազդեցության նկատմամբ օրգանիզմի բազմահամակարգային երկփուլային ռեակցիան է: Բոլոր այն դեպքերում, երբ գործոնի ազդեցությամբ օրգանիզմի սթրես-համակարգին հաջողվում է ձևավորել կայուն հարմարվողականություն, այսինքն՝ ակտիվացնել կամ ձևավորել համապատասխան գործառութային (ֆունկցիոնալ) համակարգ, ապա պատասխան ռեակցիան կարելի է որակել որպես սթրես-ռեակցիա: Իսկ եթե գործոնն այս կամ այն պատճառով (գերուժգին է, արտառոց է տվյալ օրգանիզմի համար, թույլ է օրգանիզմի կայունությունը և այլն) գերազանցում է օրգանիզմի հարմարվողական հնարավորությունները, ապա անմիջապես զարգանում է սթրեսի 3-րդ՝ հյուժման կամ դեզադապտացիայի շրջանը: Փաստորեն շոկի դեպքում Սեյլեյի

առաջարկած սթրեսի տագնապի և հյուծման շրջանները յուրովի (երեկտիլ և տորպիդ փուլեր) պահպանվում են, սակայն բացակայում է ռեզիստենտականության շրջանը:

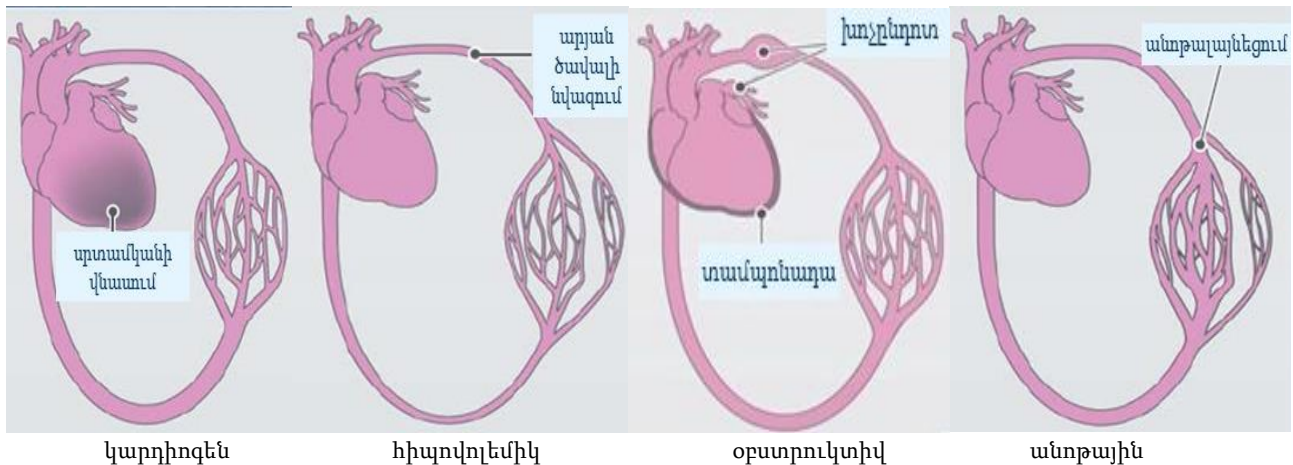
Բոլոր հեղինակների կողմից ընդունված շոկի սահմանում առ այսօր գոյություն չունի: Առավել ընդունելի են հետևյալ բնորոշումները:

Շոկը (անզլերեն shock նշանակում է հարված) **օրգանիզմի ընդհանուր, չափազանց ծանր վիճակն է, որն առաջանում է գերուժին, արտառոց ազդակի ազդեցությամբ և բնութագրվում է օրգան-համակարգերի ու նյութափոխանակության փուլային խանգարումներով:** Ըստ Ռոբինսոնի՝ շոկը վիճակ է, որի դեպքում նվազած սրտային արտամղումը կամ փոքրացած արդյունավետ շրջանառող արյան ծավալը խաթարում է հյուսվածքների պերֆուզիան և հանգեցնում նրանց հիպօքսիայի զարգացման: Հաշվի առնելով գոյություն ունեցող բոլոր բնորոշումները՝ կարելի է սահմանել. **շոկը վիճակ է, որի հիմքում առկա է սուր զարգացող համակարգային հիպոպերֆուզիան:**

Ինչպես երևում է վերջին երկու բնորոշումներից, շոկը բնութագրվում է հյուսվածքների հիպոպերֆուզիայով, որն իր հերթին պայմանավորում է հիպերլակտատեմիայի զարգացումը: Կաթնաթթուն համակարգային հիպոպերֆուզիայի հուսալի ցուցանիշ է, քանի որ փաստում է թերարյունամատակարարվող հյուսվածքներում անաերոբ փոխանակությանն անցնելը: Կաթնաթթվի մակարդակը 2մմոլ/լ և ավելին ապացուցում է շոկի առկայությունը:

14.3.1. Շոկերի դասակարգումը

Առավել կիրառելի է շոկի դասակարգումն *ըստ էթիոլոգիայի*. ըստ այդմ լինում են վնասվածքային (տրավմատիկ), հեմոռագիկ, դեհիդրատացիոն, այրվածքային, կարդիոգեն, հեմոտրանսֆուզիոն, սեպտիկ, անաֆիլաքտիկ և այլ շոկեր:



Նկ. 14-2. Ըստ առաջատար մեխանիզմի՝ շոկի տեսակները (նկարն ըստ՝ JL Vincent, Circulatory Shock, N. Engl. J. Med 2013; 369:1726-1734):

Տարածված է նաև շոկի դասակարգումն *ըստ առաջատար մեխանիզմի* (նկ. 14.2): Ըստ այդմ՝ շոկի տեսակներն են.

- **Հիպովոլեմիկ շոկ:** Նրա զարգացման հիմքում շրջանառող արյան ծավալի փոքրացումն է: Վերջինս կարող է դիտվել ծանր արյունահոսությունների, անզուսպ փսխումների, լուծերի և պոլիուրիայի դեպքում:
- **Կարդիոգեն շոկ:** Նրա զարգացման հիմքում սրտի պոմպային գործունեության սուր խանգարումն է, որը կարող է դիտվել, օրինակ՝ սրտամկանի ինֆարկտի դեպքում:

• *Օբստրուկտիվ շոկ*: Այն զարգանում է մեխանիկական գործոններով սրտի գործունեությունը խոչընդոտելու դեպքում, օրինակ՝ սրտապարկի խոռոչում հեղուկի կուտակման հետևանքով խաթարվում է փորոքների լեցունությունը (սրտի տամպոնադա): Որոշ հեղինակներ շոկի այս տեսակը դիտարկում են որպես կարդիոգեն շոկի տեսակ:

• *Անոթային կամ վերաբաշխական շոկ*: Նրա զարգացման հիմքում անոթների լայնացումն է և արյան ախտաբանական դեպոզիտները: Անոթային են նեյրոգեն, անաֆիլաքտիկ և սեպտիկ շոկերը:

Որոշ դեպքերում շոկի զարգացման հիմքում կարող են լինել մեկից ավել առաջատար մեխանիզմներ, օրինակ՝ տրավմատիկ շոկի դեպքում ինչպես հիպովոլեմիա, այնպես էլ վերաբաշխում՝ վնասման հետևանքով ձերբազատված անոթալայնիչ միջնորդների ազդեցությամբ:

14.3.2. Շոկի ախտաձագումը

Շոկի զարգացման շրջանները և մեխանիզմները ներկայացնենք վնասվածքային շոկի օրինակով: Նման մոտեցումը փաստարկված է նախ և առաջ նրանով, որ շոկին բնորոշ շրջանները գործնականում հստակ երևում են վնասվածքային շոկի դեպքում, առաջացող փոփոխություններն ակնհայտ են և վերջապես այն բավական լուրջ բժշկասոցիալական խնդիր է: Այսպես՝ հայտնի է, որ խաղաղ ժամանակ մահացության երրորդ պատճառը մեխանիկական ծանր վնասվածքներն են, իսկ մինչև 45 տարեկանը այն առաջին պատճառն է: ԱՀԿ-ի տվյալների համաձայն՝ աշխարհի ճանապարհներին տարեկան վնասվածք է ստանում 10 մլն մարդ, իսկ նրանց 1/4-ը զոհվում է: Տուժածների մի մասի դեպքում զարգանում է շոկ, որից միայն բուժման ընթացքում մահանում է 10-30%-ը:

Տարբեր մասնագետներ առաջարկում էին վնասվածքային շոկի ախտաձագման միակողմանի տեսություններ՝ արյան կորստի, տոքսեմիկ, պլազմայի կորստի, ինֆեկցիոն և նեյրոգեն: Մեր կարծիքով այդ տեսությունները ոչ թե բացառում, այլ լրացնում են միմյանց: Ինչպես նշում էր Մուպոն, վիրաբույժները երբեք այդքան թանաք չեն ծախսել, որքան շոկի տարբեր բացատրություններ շարադրելիս:

Առաջին անգամ անվանի ռուս վիրաբույժ պրոֆեսոր Ն. Ի. Պիրոգովն առաջարկել է վնասվածքային շոկի ընթացքը, ըստ նյարդային գործընթացների վիճակի, բաժանել հաջորդաբար զարգացող երկու փուլերի՝ էրեկտիլ և տորպիդ: Դրդման կամ էրեկտիլ (erection՝ լատիներեն նշանակում է լարվածություն) փուլը ներկայումս ընդունված է անվանել ադապտիվ, կոմպենսատոր կամ սկզբնական: Այն կարող է տևել 10-15 րոպե և բնութագրվում է հոգեշարժական դրդվածությամբ, զարկերակային ճնշման բարձրացմամբ, հաճախասրտությամբ, հաճախաշնչությամբ և այլն: Եթե ադապտացիան անբավարար է, իսկ ադապտացիան անբավարար է, ապա զարգանում է երկրորդ՝ արգելակման կամ տորպիդ փուլը (torpidus՝ լատիներեն նշանակում է անզգա), որն այժմ ընդունված է անվանել դեզադապտացիայի կամ դեկոմպենսացիայի փուլ: Վերջինս բնութագրվում է ԿՆՀ-ի խոր արգելակմամբ, զարկերակային ճնշման կտրուկ իջեցմամբ, հարաձուլ հաճախաշնչությամբ և այլն:

Կոմպենսացիայի շրջանում տարբեր ազդանշանների ազդեցությամբ, օրինակ՝ բացարձակ կամ հարաբերական հիպովոլեմիայի հետևանքով զարկերակային ճնշման իջեցումը (արգելակում է բարոռեցեպտորները, և վերանում է նրանց ընկճող ազդեցությունը ՄՆՀ-ի վրա) ակտիվացնում է սթրես համակարգն իր երկու ծայրամասային առանցքներով՝ սիմպաթոադրենալային և հիպոթալամուս-հիպոֆիզ-

մակերիկամային, որոնք իրագործում են կոմպենսացիայի առաջին՝ անոթասեղմիչ տեսակը: Հարկ է նշել, որ անոթային շոկերի դեպքում բացակայում է կոմպենսացիայի այս մեխանիզմը: Ձերբազատվում են մեծ քանակությամբ կատեխոլամիններ (արյան մեջ ադրենալինի կոնցենտրացիան մեծանում է 6 անգամ, իսկ նորադրենալինինը՝ 2 անգամ), վազոպրեսին և կորտիկոստերոիդներ: Առաջիններն առաջացնում են «արյան շրջանառության կենտրոնացման» ֆենոմեն. բազմաթիվ օրգաններում, օրինակ՝ երիկամներում, աղիքներում, լյարդում, ենթաստամոքսային գեղձում, մաշկում զարգացող իշեմիայի (նախամազանոթների α -ադրենալնկալիչների դրոման արդյունք) հետևանքով ուժգնանում է կենսական կարևոր օրգանների՝ գլխուղեղի և սրտի արյունամատակարարումը (տե՛ս «Ադապտացիա և սթրես, դերն ախտաբանության մեջ» գլուխը):

ՄՆՀ-ի ակտիվացման հետևանքով գերարտադրվող ադրենալինը β_1 -ընկալիչներով մեծացնում է սրտի կծկումների հաճախականությունը, կծկման ուժը, զրգիռի հաղորդման արագությունը, իսկ α -ընկալիչներով առաջացնում է ծայրամասային անոթասեղմում: Արդյունքում մեծանում են ԸՕԱԴ-ը և ՍԱ-ն:

Երիկամների իշեմիան (երիկամների արյունամատակարարումը փոքրանում է ավելի քան 5 անգամ) ակտիվացնում է ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոն համակարգը (ՌԱԱՀ): ՌԱԱՀ-ի հիմնական էֆեկտոր պեպտիդ անգիոտենզին II-ը (ԱՏ II) հզոր անոթասեղմիչ է և խթանում է ալդոստերոնի ձերբազատումը: Սրանից զատ մեծ կոնցենտրացիաներով ԱՏ II-ը մեծացնում է անտիդիուրետիկ հորմոնի արտադրությունը և ակտիվացնում ՄՆՀ-ն:

Վերոնշյալ մեխանիզմներով ծայրամասային անոթային դիմադրության և սրտի կծկողականության մեծացումը հաճախասրտության հետ բարձրացնում են զարկերակային ճնշումը և լավացնում հեմոդինամիկ ցուցանիշները: Մյուս կողմից՝ զարկերակիկների կծկումն ուժգնացնում է հյուսվածքների հիպոպերֆուզիան, որը ծանրացնում է շոկի ընթացքը:

Իշեմիկ օրգաններում շրջանառային հիպօքսիան «գործարկում» է հարմարվողական մեխանիզմների երկրորդ՝ անոթալայնիչ տեսակը, որի «նպատակն» է վերացնել իշեմիան: Այն «արդյունավետ» իրագործվելու դեպքում շոկն անցնում է հաջորդ, ավելի ծանր դեկոմպենսացիայի շրջան: Սուր գեներալիզացված շրջանառու հիպօքսիայի հետևանքով իշեմիկ օրգաններում, նաև անաերոբ փոխանակության ակտիվացման միջոցով կուտակվում են անոթալայնիչ և անոթների պատի թափանցելիությունը մեծացնող բազմաթիվ նյութեր՝ վազոակտիվ ամիններ, ջրածնի, կալիումի իոններ և այլն: Նրանց առաջացման գործում զգալի «ներդրում» ունեն վնասված հյուսվածքները. դեգրանուլացվում են պարարտ բջիջները, բջիջներից դուրս են գալիս լիզոսոմային ֆերմենտները, ակտիվանում են պրոտեոլիտիկ, կոմպլեմենտի համակարգերը: Նրանք պայմանավորում են շոկի մշտական ուղեկցի՝ տոքսեմիայի առաջացումը: Տոքսեմիայի զարգացմանը նպաստում է նաև աղիքների պատի հիպօքսիայի հետևանքով նեխման գործընթացների ուժգնացումը, որն ուղեկցվում է տոքսիկ նյութերի առաջացմամբ: Սրանից զատ աղիքների Գրամ-բացասական բակտերիաները նույնպես անցնում են արյուն և առաջացնում օրգանիզմի թունավորում էնդոտոքսիններով: Մկանների վնասումն ուղեկցվում է արտաբջջային K^+ -ի, ֆոսֆատների, միոգլոբինի և այլնի պարունակության մեծացմամբ: Ընդ որում՝ միոգլոբինը նեֆրոտոքսին է: Մեծ քանակությամբ գոյացած տոքսիկ նյութերի հեռացումը և վնասազերծումը բավարար քանակությամբ չի կատարվում, քանի որ երիկամների և լյարդի հիպոպերֆուզիան խաթարում է նրանց գործունեությունը: Արդյունքում արյան մեջ կուտակվում են

ազոտային փոխանակության արգասիքներ, զարգանում է ացիդոզ, խաթարվում են իոնային և սպիտակուցային հաշվեկշիռները, օսմոտիկ և օնկոտիկ ճնշումները: Ջարգացած նյութափոխանակային ացիդոզը նվազեցնում է ծայրամասային անոթների զգայունությունը սիմպաթիկ համակարգի պրետոր ազդեցության նկատմամբ:

Ակտիվանում են նաև նեյտրոֆիլները, որոնք առանցքային գործոն են համակարգային բորբոքային ռեակցիայի զարգացման համար: Ակտիվացած նեյտրոֆիլներն արտադրում և ձերբագատում են ցիտոկիններ, պրոտեազներ, թթվածնի և ազոտի ակտիվ տեսակներ: Արդյունքում վերանում է արյան շրջանառության կենտրոնացումը, այսինքն՝ սկսվում է շոկի երկրորդ՝ դեկոմպենսացիայի փուլը: Բոլորը միասին փոխում են հյուսվածքներում միկրոշրջանառությունը՝ մեծացնելով շունտային և նվազեցնելով մազանոթային արյան հոսքը, կատեխոլամինների նկատմամբ նախամազանոթային սֆինկտրների ռեակցիան: Ջարգանում են միկրոշրջանառության և փոխանակության շոկ-սպեցիֆիկ փոփոխությունները: Նախամազանոթների սեղմանների (սֆինկտրների) տոնուսի հյուսվածքային հետևանքով արյունը «լճանում» է ծայրամասային հունում: Վերջինս շոկի անդարձելի շրջան անցնելու սահմանն է: Այդ խանգարումների հետևանքով ծայրամասային հունում կուտակված արյան պլազման հեռանում է անոթներից հյուսվածքներ, այսինքն՝ կատարվում է արյան սեկվեստրացում՝ ձևավոր տարրերի անջատում պլազմայից: Արդյունքում փոքրանում է ՇԱԾ-ը և երակային հետհոսքը դեպի սիրտ: Արյան կուտակումը ծայրամասային հունում գերլցնում է միկրոանոթները, որը կարող է վնասող ազդեցություն ունենալ էնդոթելոցիտների վրա՝ խանգարելով նրանց հոմեոստատիկ գործունեությունը՝ արյունը պահել հեղուկ վիճակում և կարգավորել անոթների տոնուսը (NO-ի, պրոստագլիկլինի, էնդոթելին 1-ի միջոցով): NO-ի գոյացման տևական ուժգնացումը կարող է դառնալ կայուն վազոդիլատացիայի և հիպոտենզիայի պատճառ: Էնդոթելոցիտների վնասումն ակտիվացնում է Հազեմանի կոնտակտային գործոնը և կարող է հանգեցնել դիսեմինացված ներանոթային մակարդան համախտանիշի զարգացման: Սիրտ-անոթային համակարգի մակարդակով արատավոր շրջան է առաջանում՝ հանգեցնելով սրտային արտամղման փոքրացման և զարկերակային ճնշման իջեցման: Սիրտ-անոթային անբավարարության զարգացումը ախտաձագման ամենակրիտիկական օղակն է, քանի որ նրան հաջորդում է գլխուղեղի արյան շրջանառության խանգարումը մինչև իշեմիկ ինսուլտ: Եթե չեն կիրառվում անհապաղ և արդյունավետ բուժական միջոցառումներ, ապա հիպօքսիան և ացիդոզը անխուսափելիորեն հանգեցնում են նյութափոխանակության կրիտիկական խանգարումների, արյան մակարդան խաթարումների, «շոկային օրգանների» (օրինակ՝ «շոկային թոքեր», «շոկային երիկամներ») և բազմաօրգանային անբավարարության համախտանիշի զարգացման, որոնք էլ հաճախ ավարտվում են մահով:

Շոկի բոլոր տեսակների ախտաձագման մեջ գործում են ընդհանուր մեխանիզմներ: Միևնույն ժամանակ յուրաքանչյուր տեսակ ախտաձագումային առումով ունի առանձնահատկություններ, որոնք պայմանավորված են նրանց դեպքում գործարկվող գլխավոր ախտաձագումային օղակներով: Շոկը ինքնապրոգրեսիվող ախտաբանական գործընթաց է և առանց համապատասխան բուժման, այսինքն՝ առանց հիմնական ախտաձագումային օղակի վրա ազդեցության անխուսափելիորեն հանգեցնում է մահվան:

Շոկի տարբեր տեսակների առաջացման պատճառները և գլխավոր ախտաձագումային օղակներն են.

1. *Տրավմատիկ շոկ*: Չարգանում է որովայնի և կրծքավանդակի օրգանների, վերջույթների ծանր վնասվածքների դեպքում: Գլխավոր ախտաձագումային օղակներն են հյուսվածքների տարածուն վնասումը, ցավային աֆերենտացիան և հիպովոլեմիան:

2. *Դեհիդրատացիոն շոկ*: Չարգանում է օրգանիզմի զգալի դեհիդրատացիայի հետևանքով, որն իր հերթին կարող է պայմանավորված լինել անզուսպ փսխումներով, լուծով, պոլիուրիայով, սացիտով և այլն: Գլխավոր ախտաձագումային օղակը հիպովոլեմիան է:

3. *Այրվածքային շոկ*: Չարգանում է տարածուն և խոր այրվածքների դեպքում: Առաջին 12-36 ժամերի ընթացքում կտրուկ մեծանում է մազանոթների թափանցելիությունը, հատկապես այրվածքի շրջանում: Վնասված հատվածից մեծ քանակությամբ հեղուկ է արտահոսում (պլազմոռագիա) և գոլորշիանում: Բնականաբար գլխավոր ախտաձագումային օղակներն են հիպովոլեմիան և ցավային աֆերենտացիան:

4. *Հեմոռագիկ շոկ*: Ծագում է արտաքին (դանակահարություն, հրազենային վնասում, թոքերի տուբերկուլոզ և այլն) կամ ներքին (հեմոթորաքս, հեմոպերիտոնեում) արյունահոսությունների հետևանքով: Նրա գլխավոր ախտաձագումային օղակներն են հիպովոլեմիան, հիպօքսիան և ցավը (շատ դեպքերում):

5. *Անաֆիլաքտիկ շոկ*: Վերջինս ծանրագույն ալերգիկ ռեակցիա է: Նրա գլխավոր ախտաձագումային օղակներն են խիստ արագ զարգացող անոթալայնացումը (հիստամին), անոթների պատի թափանցելիության կտրուկ մեծացումը, համակարգային այտուցները (հիստամին, բրադիկինին, LTC₄, LTD₄, LTE₄, ԹՄԳ) և շնչարգելությունը (բրոնխոսպազմ, լարինգոսպազմ):

6. *Կարդիոգեն շոկ*: Այն առավել հաճախ սրտամկանի ինֆարկտի ծանրագույն բարդություններից մեկն է: Նրա զարգացման գործում մեծ դեր են կատարում սրտամկանի ախտահարված հատվածի չափերը (զարգանում է 30-40% և ավելի ախտահարման դեպքում): Սակայն այն կարող է զարգանալ սրտամկանի նույնիսկ փոքրածավալ ախտահարումների դեպքում, եթե դիտվում է արտահայտված ցավային համախտանիշ կամ զարգանում են փորոքային առիթմիաներ: Շոկի այս տեսակից մահացությունը 80% է: Կարդիոգեն շոկը բնութագրվում է արտահայտված զարկերակային հիպոտենզիայով և օրգանների հիպոպերֆուզիայով: Այս շոկի գլխավոր ախտաձագումային օղակներն են սրտի կծկողական գործառույթի, ռիթմի խանգարումները և ցավը:

7. *Սեպտիկ (էնդոտոքսիանային) շոկ*: Ինչպես հիշում եք «Բորբոքում» բաժնից, շոկը համակարգային սուր բորբոքման դրսևորում է: Խոսքն առաջին հերթին վերաբերում է սեպտիկ շոկին: Այն զարգանում է որպես սեպսիսի բարդություն: Ըստ 2016թ. «Սեպսիսի և սեպտիկ շոկի երրորդ միջազգային կոնսենսուսային բնորոշումների» (հայտնի է նաև որպես Sepsis-3)՝ սեպսիսն օրգանների գործառույթի՝ կյանքին վտանգ սպառնացող խանգարումն է, որն առաջանում է ինֆեկցիայի հանդեպ օրգանիզմի ոչ ադեկվատ պատասխանի հետևանքով: Իսկ սեպտիկ շոկը սեպսիսի այն ենթատեսակն է, որի դեպքում զարգացող շրջանառու, բջջային և նյութափոխանակային խաթարումներն այնքան արտահայտված են, որ զգալիորեն մեծացնում են մահացությունը:

Սեպտիկ շոկի պատճառներ են Գրամ-դրական միկրոօրգանիզմները (~50%), Գրամ-բացասական բակտերիաները (~30%), ինչպես նաև սնկային վարակները (~20%): Այս շոկն ունի կլինիկական մեծ նշանակություն, քանի որ մահացությամբ այն կարդիոգեն շոկից հետո երկրորդ տեղում է մահացությունը 20-40% է:

Միկրոօրգանիզմների ազդեցությամբ ակտիվանում են բնածին իմունիտետի բջիջները՝ մակրոֆագերը, նեյտրոֆիլները և այլն, որոնք ձերբագատում են բորբոքման միջնորդներ ու իմունասուպրեսիայի տարբեր գործոններ: Մակրոֆագերով ՈւՆԳ- α -ի,

ԻԼ-1-ի, ԻԼ-6-ի արտադրության չափազանց մեծացումը հանգեցնում է սեպտիսի անցմանը սեպտիկ շոկի: Հայտնի է, որ ՈւՆԳ-ն վնասում է անոթների էնդոթելը և հանգեցնում հիպոտոնիայի զարգացման: Անեղծ փորձարարական կենդանիներին ռեկոմբինանտային ՈւՆԳ-α ներմուծելիս առաջանում են սեպտիկ շոկին բնորոշ փոփոխություններ, իսկ վարակված կենդանիներին ՈւՆԳ-α-ի մոնոկլոնային հակամարմիններ ներմուծելը կանխում է նրա մահացու զարգացումը: Բացի նշվածից, միկրոօրգանիզմների արգասիքներն ակտիվացնում են բնածին իմունիտետի հումորալ տարրերը, հատկապես կոմպլեմենտի և կոագուլյացիայի համակարգերը: Այդ միջնորդների և միկրոօրգանիզմների արգասիքների ուղղակի ազդեցությամբ գործընթացում ներգրավվում են նաև էնդոթելային բջիջները, որոնք նույնպես սեպտիկ շոկի զարգացման էֆեկտոր բջիջներ են:

Վերոնշյալ խանգարումների զարգացմանը մասնակցում են նաև ԹՄՏ-ը և լիպիդային միջնորդները, ինչպես օրինակ՝ պրոստագլանդինները և ԹԱԳ-ը: Այդ էֆեկտոր մոլեկուլները նույնպես ակտիվացնում են էնդոթելային բջիջները՝ հանգեցնելով ադիեզիայի մոլեկուլների էքսպրեսիայի, պրոկոագուլյանտ ֆենոտիպի և երկրորդ ալիքի ցիտոկինների արտադրության: Էնդոթելոցիտների ակտիվացումը և լեյկոցիտային բորբոքային միջնորդների ձերբագատումը կարող են հանգեցնել թրոմբոզի, անոթային թափանցելիության մեծացման և վազոդիլատացիայի: Սեպտիկ բուժառուների 50%-ի դեպքում կա ԴՆՄ համախտանիշի զարգացման վտանգ:

Ակտիվացած էնդոթելը մեծացնում է iNOS-ի էքսպրեսիան և NO-ի արտադրությունը: Այս փոփոխությունները բորբոքման վազոակտիվ միջնորդների (օրինակ՝ ԹԱԳ-ի) կոնցենտրացիայի մեծացման հետ համակարգային թուլացնում են անոթների հարթ մկանները և մեծացնում անոթների պատի թափանցելիությունը: Արդյունքում առաջանում է հիպոտենզիա, և նվազում հյուսվածքների պերֆուզիան:

Այսպիսով, սեպտիկ շոկի գլխավոր ախտածագումային օղակներն են՝

1) էնդոթելի տարածուն վնասումը մանրէի տոքսիններով և բորբոքման միջնորդներով, որն առաջացնում է թափանցելիության մեծացում, տարածուն թրոմբոզացում,

2) տարածուն անոթալայնացումը (սեպտիկ շոկն անոթային շոկ է, որը բնութագրվում է ԸՕՄԴ-ի նվազումով):

Նշված բոլոր գործոնները կարող են առաջացնել բազմաօրգանային անբավարարություն (երիկամների, լյարդի, սրտի և թոքերի), որը կարող է դառնալ մահվան պատճառ:

8. Նեյրոզեն շոկ: Առաջանում է ողնուղեղի վնասվածքների դեպքում, երբ վնասվում է սիմպաթիկ նյարդային համակարգը: Գլխավոր ախտածագումային օղակներն են տարածուն անոթալայնացումը և հազվապես ստորոտները:

Անհրաժեշտ է նշել, որ շոկերի մեծամասնության ուշ շրջաններում որպես ախտածին մեխանիզմ հսկայական նշանակություն ունի աուտոինտոքսիկացիան: Հաճախ լրացուցիչ ազդակ է նաև ինֆեկցիոն գործընթացը:

14.4. Իրադրական խնդիր

26 տարեկան տղամարդն ընդունվել է հիվանդանոց ազդրի հրազենային վնասվածքով: Մաշկային ծածկույթները խիստ գունատ են, վերջույթները՝ սառը, պուլսը՝ 130 զարկ/րոպե, շնչառությունը՝ 22/րոպե, ԶՃ-ն՝ 80/50: Ինչպիսի՞ն կլինեն ստորև ներկայացված ցուցանիշները տվյալ հիվանդի դեպքում՝

1. զարկերակային բարոռեցեպտորների ակտիվությունը,

2. ընդհանուր ծայրամասային անոթային դիմադրությունը,
3. համակարգային մազանոթներում հեղուկի տեղաշարժը,
4. մեզի ծավալը:

Պատասխան

Մեծածավալ արյան կորստի հետևանքով հիվանդի դեպքում զարգացել է հիպոտենզիա, որի պատճառով կարոտիայան ծոցերում և աորտայի աղեղում առկա բարոռեցեպտորների ակտիվությունը նվազել է: Վերջինիս հետևանքով կակտիվանա ՄՆՀ-ն՝ առաջացնելով ծայրամասային անոթների կծկանք և ծայրամասային անոթային դիմադրության մեծացում: Համակարգային մազանոթներում հիդրոստատիկ ճնշման նվազման հետևանքով հեղուկի ֆիլտրացիան թուլացել է, ներծծումը՝ ուժգնացել: Երիկամներում ֆիլտրացիոն ճնշումը նվազել է, իսկ հեղուկի հետներծծումը՝ ուժգնացել, ուստի մեզի ծավալը նվազած է:

ԳԼՈՒԽ 15. ՀԵՄՈՍՏԱԶԻ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

Հեմոստազի համակարգը պահպանում է արյան հեղուկ վիճակը, երբ անոթն անեղծ է (ինտակտ է, վնասված չէ) և ապահովում է արյան մակարդումը, երբ անոթը վնասվում է: Հեմոստազի համակարգը կազմված է երեք բաղադրիչներից՝

- 1) անոթապատից և առաջին հերթին էնդոթելից,
- 2) թրոմբոցիտներից,
- 3) պլազմայի գործոններից՝ մակարդիչ, հակամակարդիչ և ֆիբրինոլիտիկ, հակաֆիբրինոլիտիկ:

Երանց դերը հեմոստազի համակարգում ավելի մանրամասն ներկայացնելու նպատակով նախ թվենք հեմոստազի իրադարձությունների հաջորդականությունն անոթի վնասված մասում.

1. Վնասումից անմիջապես հետո ռեֆլեկտոր մեխանիզմով զարգանում է անոթի կծկում, որին ապա մասնակցում են տեղում արտադրվող հումորալ գործոնները՝ էնդոթելին 1-ը (վնասված էնդոթելից), սերոտոնինը և թրոմբաքսան A₂-ը (TxA₂) (ակտիվացած թրոմբոցիտներից):

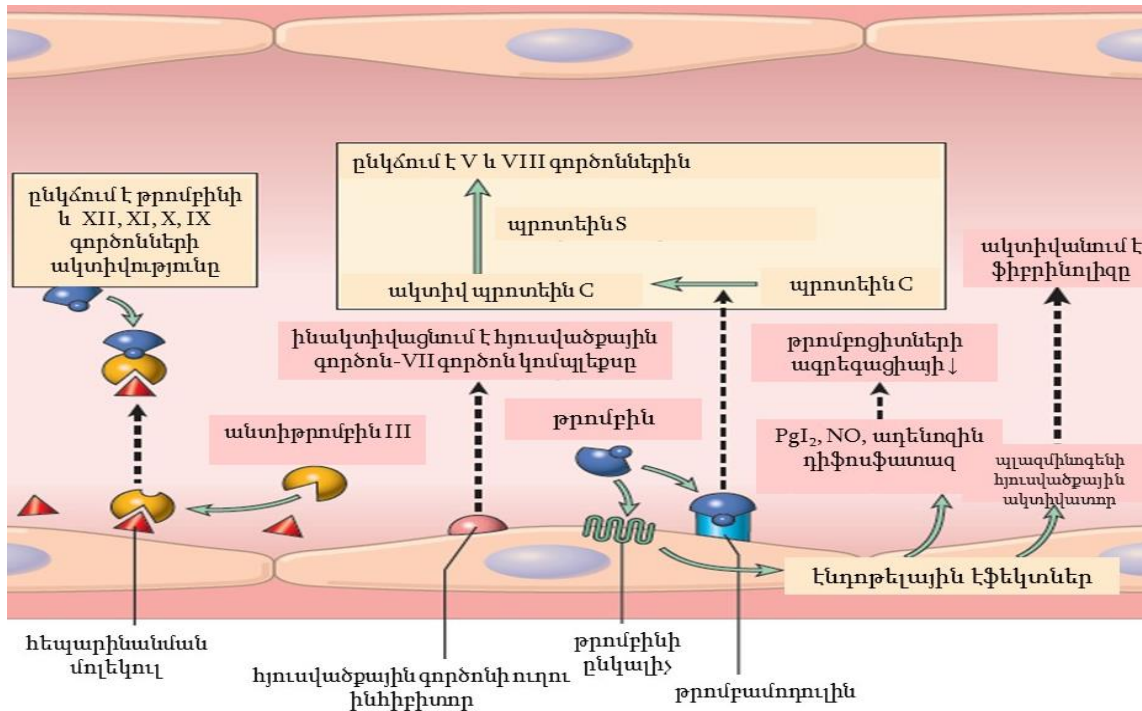
2. Էնդոթելի վնասման հետևանքով թրոմբոցիտները, շփվելով ենթաէնդոթելային կոլագենի հետ, ադհեզվում և ակտիվանում են, որն ուղեկցվում է թրոմբոցիտների ձևի փոփոխությամբ և հատիկների (գրանուլների) պարունակության ձեռքբերմամբ: Վերջիններիս ազդեցությամբ գործընթացին ներգրավվում են լրացուցիչ թրոմբոցիտներ (թրոմբոցիտների ագրեգացիա), և ձևավորվում է թրոմբ: Այս գործընթացը կոչվում է *առաջնային կամ անոթաթրոմբոցիտային հեմոստազ*:

3. Արյան պլազման, շփվելով վնասված հատվածի բջիջների մակերեսին առկա հյուսվածքային գործոնի (tissue factor-TF, հայտնի է նաև որպես թրոմբապլաստին կամ մակարդման III գործոն) հետ, ակտիվացնում է VII գործոնը՝ կոագուլյացիոն կասկադի գլխավոր թողարկիչը: Ապա ակտիվանում են մակարդման մյուս գործոնները (մանրամասները՝ ստորև): Կոագուլյացիոն կասկադի կուլմինացիան թրոմբինի գոյացումն է: Թրոմբինը ճեղքում է ֆիբրինոգենը մինչև ֆիբրին, որը պոլիմերանալով առաջացնում է անլուծելի ցանց: Այս գործընթացը կոչվում է *երկրորդային կամ կոագուլյացիոն հեմոստազ*:

Այժմ ավելի մանրամասն ներկայացնենք հեմոստազի համակարգի բաղադրիչների գործառույթները:

Էնդոթել: Անեղծ (ինտակտ) էնդոթելը բնութագրվում է հակաթրոմբոտիկ հատկություններով: Մի կողմից այն մեխանիկական պատնեշ է թրոմբոցիտների և դրանք ակտիվացնող ենթաէնդոթելային կոլագենի, ինչպես նաև պլազմայում առկա մակարդման VII գործոնի և այն ակտիվացնող հյուսվածքային գործոնի միջև (այն ունի էնդոթելի տակ տեղակայված ցանկացած բջիջ, օրինակ՝ միոցիտ, ֆիբրոբլաստ և այլն): Մյուս կողմից՝ էնդոթելը, արտադրելով տարատեսակ նյութեր, ստեղծում է «քիմիական» պատնեշ և կանխում թրոմբոցիտների ադհեզիան ու ագրեգացիան, ընկճում մակարդման գործընթացն ու նպաստում ֆիբրինոլիզին: Այսպես՝ NO-ն և պրոստագլիկլինը (Pgl₂) կանխում են թրոմբոցիտների ակտիվացումը, իսկ ադենոզիներկֆոսֆատազը քայքայում է թրոմբոցիտների ագրեգացիան խթանող ԱԿՖ-ն: Էնդոթելի հակամակարդիչ ազդեցությունները միջնորդված են թաղանթ-կապակցված հեպարինանման նյութերի, թրոմբամոդուլինի և հյուսվածքային գործոնի ուղու արգելակչի (ինհիբիտորի) (tissue factor pathway inhibitor-TFPI) արտադրությամբ: Հեպարինանման նյութերն ակտիվացնում են հակամակարդիչ գործոն անտիթրոմբին III-ը: Թրոմբամոդուլինը, կապելով թրոմբինը,

ձևավորում է համալիր, որն ակտիվացնում է մեկ այլ կարևոր հակամակարդիչ գործոն՝ պրոտեին C-ն: TFPI-ը ճնշում է արտաքին ուղու ակտիվությունը՝ ընկճելով հյուսվածքային գործոն/VII գործոն համալիրը: Էնդոթելի մասնակցությունը ֆիբրինոլիզին, այսինքն՝ գոյացած թրոմբի քայքայմանը, պայմանավորված է պլազմինոգենի հյուսվածքային ակտիվատորի արտադրությամբ (tissue plasminogen activator-tPA), որը պլազմինոգեն ակտիվացնող պրոտեազ է (նկ. 15.1):



Նկ. 15.1. Անեղծ էնդոթելի հակամակարդիչ հասկությունները (նկարն ըստ՝ Robbins and Cotran, PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE, Ninth Edition):

Այսպիսով, անեղծ էնդոթելը հակազդում է թրոմբոգոյացմանը, մինչդեռ վնասման դեպքում այն ձեռք է բերում հակառակ հասկություն: Մի կողմից, ինչպես արդեն նշվեց, էնդոթելի վնասման դեպքում թրոմբոցիտներն ամրանում են մերկացած կոլագենին՝ թողարկելով անոթաթրոմբոցիտային հեմոստազը, իսկ ստորադիր բջիջների վրա տեղակայված հյուսվածքային գործոնն ակտիվացնում է մակարդման VII գործոնը: Մյուս կողմից՝ վնասված կամ բորբոքային միջնորդներով ակտիվացած էնդոթելն էքսպրեսում է հյուսվածքային գործոն՝ թողարկելով կոագուլյացիոն հեմոստազը, ինչպես նաև ակտիվացնում է Վիլեբրանդի գործոնի էքսպրեսիան՝ նպաստելով թրոմբոցիտների ակտիվացմանը: Նվազում է NO-ի, Pgl₂-ի և հակամակարդիչ նյութերի արտադրությունը: Փոխվում է նաև էնդոթելի ֆիբրինոլիտիկ հասկությունը. tPA-ի փոխարեն արտադրվում է պլազմինոգենի ակտիվատորի ինհիբիտոր (plasminogen activator inhibitor-PAI-1), որն ընկճում է ֆիբրինոլիզը: Էնդոթելի պրոթրոմբոտիկ հասկությունների ուժգնացումն էնդոթելային դիսֆունկցիայի բնութագրիչներից է: Դրան ավելի մանրամասն կանդրադառնաք թրոմբոզի մեխանիզմներում:

Թրոմբոցիտներ: Անոթաթրոմբոցիտային հեմոստազ: Թրոմբոցիտների դերը հեմոստազում պայմանավորված է նրանց մակերևույթին առկա գլիկոպրոտեինային ընկալիչներով, երկու տեսակի հատիկների (α, δ) և բջջակմախքի հետ, որը կծկվելով նպաստում է թրոմբի ռետրակցիային: Բացի այդ, ակտիվացած թրոմբոցիտների բջջաթաղանթի ներքին մակերեսից բացասական լիցքավորված ֆոսֆոլիպիդ ֆոսֆատիդիլսերինը տեղափոխվում է դեպի թաղանթի արտաքին մակերես (ինչպես

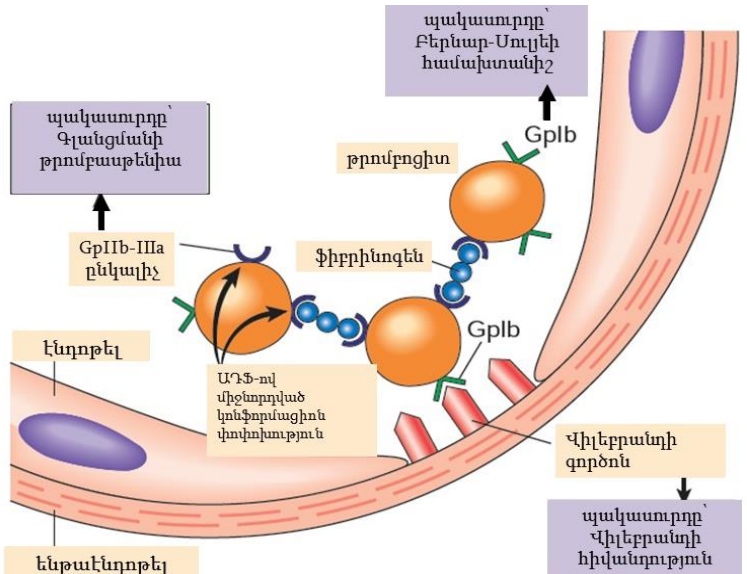
լինում է նաև ապոպտոզի դեպքում), սակայն ոչ թե «կե՛ր ինձ» ազդանշանը ձևավորելու, այլ կալցիումի իոնների միջոցով մակարդման համալիրները կապելու համար՝ դրանով կանխելով մակարդման տարածումը վնասման մասից դուրս:

Թրոմբոցիտների ադիզիան միջնորդվում է էնդոթելից և թրոմբոցիտներից ձերբագատվող Վիլեբրանդի գործոնով, որը թրոմբոցիտի գլիկոպրոտեինային GpIb ընկալիչը կամրջում է կոլագենի հետ՝ կանխելով թրոմբոցիտների «լվացումը» արյան արագ հոսքի պայմաններում:

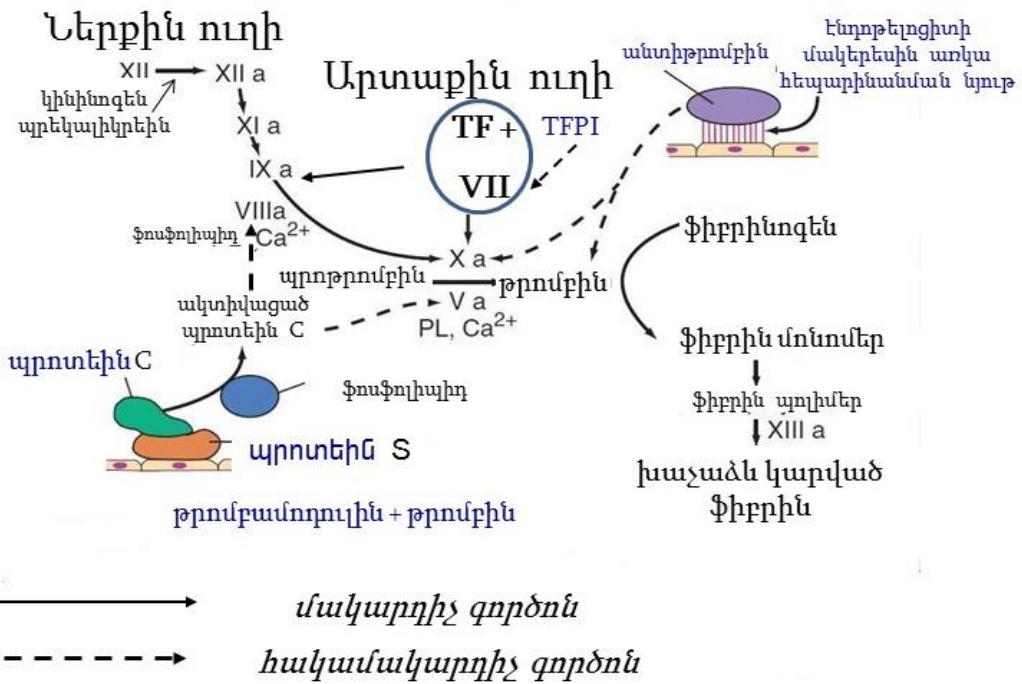
Ադիզիային հաջորդում է դեգրանուլացիան. ծ գրանուլներից ձերբագատվող կալցիումն անհրաժեշտ է կոագուլյացիոն կասկադի համար, իսկ ԱԿՖ-ն թրոմբոցիտների ագրեգացիայի հզոր խթանիչ է: Թրոմբոցիտների ագրեգացիայի կարևոր խթանիչներ են նաև ակտիվացած թրոմբոցիտներով արտադրվող TxA₂-ը և կոագուլյացիոն կասկադում գոյացող թրոմբինը, որն ազդում է թրոմբոցիտային PAR (protease-activated receptors) ընկալիչների վրա: ԱԿՖ-ի ազդեցությամբ թրոմբոցիտային GpIIb-IIIa ընկալիչը ենթարկվում է կոնֆորմացիոն փոփոխության, որի արդյունքում նրա խնամակցությունը ֆիբրինոգենի հանդեպ աճում է: Ֆիբրինոգենի համաչափ մոլեկուլը կամրջի դեր է կատարում թրոմբոցիտների միջև՝ ապահովելով դրանց ագրեգացիան (նկ. 15.2): Վերջապես, թրոմբոցիտների բջջակմախքի ակտիվացումը հանգեցնում է նրանց կրճատման և թաղանթների ձուլման՝ այդպիսով ձևավորելով առաջնային խցանը:

Անոթաթրոմբոցիտային հեմոստազի մոլեկուլային մեխանիզմների իմացությունը հնարավորություն է տալիս ստեղծելու դեղեր, որոնք կարող են ընկճել այդ գործընթացը թրոմբոզի զարգացման մեծ ռիսկ ունեցող հիվանդների շրջանում: Հակաթրոմբոցիտային դեղերն ընկճում են TxA₂-ի սինթեզը (ասպիրինի փոքր դեղաչափեր), պաշարում ԱԿՖ-ի ընկալիչները (կլոպիդոգրել), GpIIb-IIIa-ն (աբցիքսիմաբ) և այլն:

Կոագուլյացիոն հեմոստազ: Կոագուլյացիոն հեմոստազը հաջորդական և փոխադարձ ուժգնացնող ռեակցիաների կասկադ է, որի արդյունքում ձևավորվում է ֆիբրինային անլուծելի ցանց (նկ. 15.3): Յուրաքանչյուր փուլին մասնակցում են ֆերմենտը, սուբստրատը (ինակտիվ մակարդման գործոն, որն արդյունքում ակտիվանում է) և կոֆակտորը (այն արագացնում է ռեակցիան): Իրադարձությունները զարգանում են թրոմբոցիտների տրամադրած բացասական լիցքավորված ֆոսֆոլիպիդային մակերեսին, որին γ -կարբոքսիլացված գլուտամատի մնացորդներ պարունակող X, IX, VII և II գործոնները կապվում են կալցիումի իոնների միջոցով: Հիշեցնենք, որ նշված գործոններում գլուտամատի γ -կարբոքսիլացումը վիտամին K-կախյալ գործընթաց է:

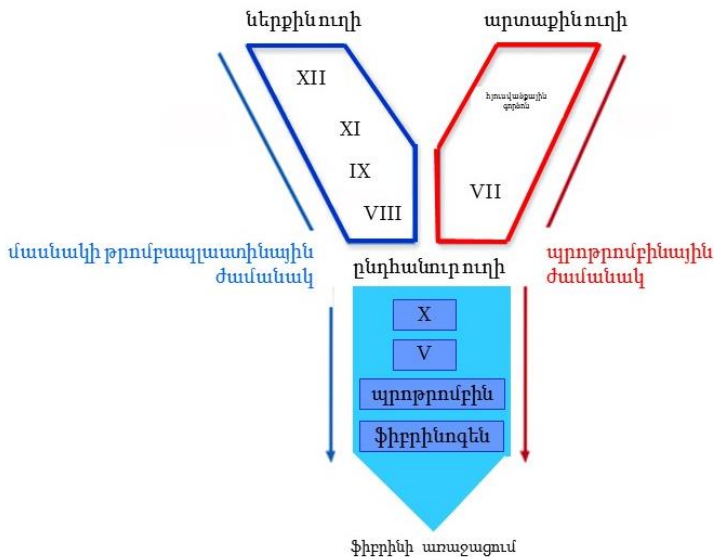


Նկ. 15.2. Թրոմբոցիտների ադիզիան և ագրեգացիան (նկարն ըստ Robbins and Cotran, PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE, Ninth Edition):



Նկ. 15.3. Կոագուլյացիոն հեմոստազ: Հապավումներ. TF՝ հյուսվածքային գործոն (թրոմբոպլաստին, III գործոն), TFPI՝ հյուսվածքային գործոնի ուղու ինհիբիտոր:

Կոագուլյացիոն հեմոստազն ընդունված է բաժանել արտաքին և ներքին ուղիների, որոնք միանում են՝ կոագուլյացիոն հեմոստազին տալով Y տառի տեսքը (նկ. 15.4): Արտաքին ուղին սկսվում է հյուսվածքային գործոնով (III գործոն) VII գործոնի ակտիվացմամբ: Արդյունքում գոյացած VIIa/հյուսվածքային գործոն համալիրը (արտաքին ուղու թենազը՝ տասներորդ գործոն ակտիվացնող) ակտիվացնում է X գործոնը: Արտաքին ուղին շատ արագ է և *in vivo* կոագուլյացիոն հեմոստազի գլխավոր թողարկիչն է:



Նկ. 15.4. Կոագուլյացիոն հեմոստազ:

սկսվում է ընդհանուր ուղին: Ակտիվացած X գործոնն²⁹ իր կոֆակտոր V գործոնի հետ

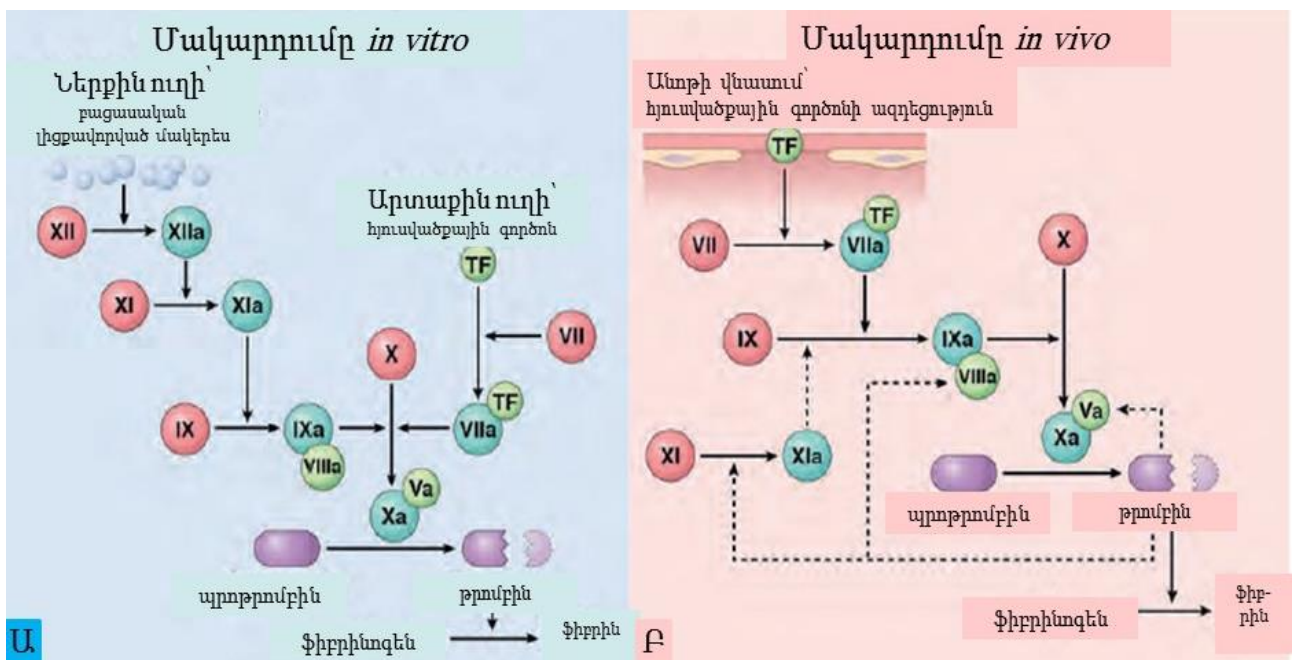
Ներքին ուղին թողարկվում է Հազեմանի գործոնի և անոթի վնասված մասի շփումից: Նրա ակտիվացմանը մասնակցում է կալիկրեին-կինինային համակարգը: Ակտիվացած XII գործոնն ակտիվացնում է XI գործոնը, որն իր հերթին ակտիվացնում է IX-ը: Վերջինս իր կոֆակտոր VIII գործոնի միջոցով ձևավորում է ներքին թենազային համալիրը, որն ակտիվացնում է X գործոնը: Ներքին ուղին դանդաղ է, բայց ավելի հզոր:

X գործոնի ակտիվացմամբ

²⁹ Այս գործոնի ակտիվ տեսակի՝ Xa-ի ինհիբիտորներն ունեն ընդհանուր վերջավորություն՝ xaban (օրինակ՝ Rivaroxaban), այսինքն՝ Xa-ի արգելակիչներ (անգլերեն to ban՝ արգելել): Դրանք կոագուլյացիոն հեմոստազի վրա ազդող միջոցներից առավել նոր, խոստումնալից (բայց թանկ) խումբն են:

կազմում է պրոթրոմբինազային համալիր, որը մակարդման II գործոնին՝ պրոթրոմբինին, դարձնում է ակտիվ թրոմբին: Վերջինս ձեռքում է ֆիբրինոգենը մինչև ֆիբրին մոնոմեր, որը պոլիմերանում է, ապա խաչաձև կարվում նույն թրոմբինով ակտիվացվող XIII գործոնով:

In vitro պայմաններում արտաքին և ներքին ուղու ընտրողական ակտիվացումը հնարավորություն է տալիս գնահատելու այդ ուղիների աշխատանքը լաբորատոր թեստերի միջոցով (պրոթրոմբինային ժամանակ և ակտիվացած մասնակի թրոմբապլաստինային ժամանակ): Մակայն *in vivo* կոագուլյացիոն հեմոստազի արտաքին և ներքին ուղիները գործում են փոխկապակցված (նկ. 15.5): *In vivo* հեմոստազը թողարկվում է հյուսվածքային գործոն/VII գործոն փոխազդեցությունից, որը հանգեցնում է X գործոնի ակտիվացմանը և քիչ քանակով թրոմբինի արագ առաջացմանը: Թրոմբինի այդ նախնական քանակը (որը բավարար չէ հեմոստազին անհրաժեշտ քանակի ֆիբրին գոյացնելու համար) ակտիվացնում է ներքին ուղու XI և VIII գործոնները՝ «պայթեցնելով» հզոր ներքին ուղին (շրջանցելով Հագենանի գործոնը) և ամպլիֆիկացնելով թրոմբինի նոր քանակների գոյացումը: VIIa/հյուսվածքային գործոն համալիրն ակտիվացնում է ոչ միայն X, այլև IX գործոնը: Այս սվյալների հիման վրա պարզ է դառնում, թե ինչու տարբեր գործոնների պակասուրդը *in vivo* թողնում է տարբեր հետևանքներ (Հագենանի գործոնի պակասուրդը չի ուղեկցվում արյունահոսությամբ, XI գործոնի պակասուրդի դեպքում դիտվում է մեղմ արտահայտված արյունահոսություն, իսկ IX և VIII գործոնների պակասուրդը հանգեցնում է ծանր արյունահոսության):



Նկ. 15.5. Հեմոստազը *in vitro* (U) և *in vivo* (F): *In vivo* VIIa/հյուսվածքային գործոն համալիրը IX գործոնի ամենակարևոր ակտիվատորն է, իսկ IXa/VIIIa համալիրը՝ X գործոնի: Կետագծով նշված են թրոմբինի առաջացրած դրական հետադարձ կապերը (նկարն ըստ՝ Robbins and Cotran, PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE, Ninth Edition):

Այսպիսով, կոագուլյացիոն հեմոստազի գլխավոր «հերոսի»՝ թրոմբինի մասնակցությունը հեմոստազին չի սահմանափակվում ֆիբրինոգենի ձեռքումով. թրոմբինը թրոմբոցիտների հզոր ակտիվատոր է, մասնակցում է մակարդիչ և հակամակարդիչ գործոնների ակտիվացմանը (հետադարձ դրական և բացասական

կապեր), ինչպես նաև ունի բորբոքամետ ազդեցություն՝ ակտիվացնելով էնդոթելի և լեյկոցիտների վրա եղող PAR ընկալիչներն ու նպաստելով հյուսվածքների վերականգնմանը:

Հակամակարդիչ գործոններ: Մակարդման գործընթացի տարածումը վնասման մասից դեպի անեղծ էնդոթել կամ մակարդման անտեղի գործարկումը կանխվում է հակամակարդիչ գործոնների շնորհիվ: Դրանք են՝

1) Պրոտեին C-ն և նրա կոֆակտոր պրոտեին S-ը, որոնք ինակտիվացնում են կոֆակտորներ V և VIII գործոնները: Պրոտեին C-ն և S-ը վիտամին K-կախյալ կերպով սինթեզվում են լյարդում: Պրոտեին C-ն էնդոթելի մակերեսին ակտիվանում է թրոմբին-թրոմբամոդուլին համալիրով:

2) Անտիթրոմբին III-ը, որն ինակտիվացնում է թրոմբինը և XII, XI, X, IX գործոնները: Այն արտադրվում է լյարդում: Հեպարինի առկայությամբ նրա ակտիվությունն աճում է հազարավոր անգամներ:

3) Հյուսվածքային գործոնի ուղու ինհիբիտորը (tissue factor pathway inhibitor-TFPI), որն ինակտիվացնում է հյուսվածքային գործոն-VII գործոն համալիրը:

Ֆիբրինոլիտիկ և հակաֆիբրինոլիտիկ համակարգեր: Արյան մակարդումը գործարկում է ֆիբրինոլիտիկ համակարգի աշխատանքը, որը սահմանափակում է թրոմբի չափերը և ավելի ուշ նպաստում նրա քայքայմանը: Ֆիբրինոլիզ իրականացնող ֆերմենտը պլազմինն է, որն արյան մեջ ինակտիվ պլազմինոգեն վիճակում է: Վերջինս պլազմինի վերածվում է ակտիվատորների միջոցով, որոնցից ամենակարևորը պլազմինոգենի հյուսվածքային ակտիվատորն է՝ tPA: Այն սինթեզվում է էնդոթելով և առավել ակտիվ է ֆիբրինի հետ կապված վիճակում: Հեմոստազի համակարգում գործող «բարի ավանդույթների» համաձայն՝ պլազմինի ակտիվությունը նույնպես խստորեն վերահսկվում է արյան մեջ առկա պլազմինի ինհիբիտոր α_2 -անտիպլազմինով, իսկ tPA-ի ակտիվությունը՝ պլազմինոգենի ակտիվատորի ինհիբիտոր PAI-1-ով³⁰: Պլազմինոգենի ակտիվատորներից է նաև ուրոկինազը, որը մեծ կոնցենտրացիայով առկա է մեզում: Այն արտադրվում է տարբեր բջիջներով և էքստրավասկուլյար կոմպարտմենտում ակտիվացնում է ֆիբրինոլիզը, մինչդեռ tPA-ն ինտրավասկուլյար ֆիբրինոլիզի հիմնական ակտիվացնողն է: Ստրեպտոկոկերի արտադրած ստրեպտոկինազը նույնպես պլազմինոգենի ակտիվատոր է և ժամանակին թրոմբի քայքայումը խթանելու նպատակով օգտագործվել է կլինիկայում: Այժմ այն դուրս է մղվել օգտագործումից՝ իր տեղը զիջելով ռեկոմբինատ tPA-ին՝ ավտեպլազին:

Արյան մեջ ֆիբրինի քայքայման արգասիքների (հատկապես խաչաձև կարված ֆիբրինի քայքայումից առաջացող D-դիմերի) բարձր մակարդակը վկայում է ֆիբրինոլիզի ակտիվացման մասին, որն իր հերթին վկայում է նախորդած իրադարձության թրոմբոզի մասին:

15.1. ՀԵՄՈՍՏԱԶԸ ԲՆՈՒԹԱԳՐՈՂ ԼԱԲՈՐԱՏՈՐ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐ

Անոթաթրոմբոցիտային հեմոստազը բնութագրող ցուցանիշներն են՝

1. թրոմբոցիտների քանակը (նորմայում 150000-400000/մմ³),

³⁰PAI-1-ի գերարտադրությունն է, որ առկա է մի շարք ախտերի դեպքում թրոմբոզի հակվածության հիմքում: Օրինակ՝ նրա արտադրության ուժգնացումը ճարպակալման դեպքում ընդերային ճարպային հյուսվածքով մեծացնում է թրոմբոզի հավանականությունը:

2. թրոմբոցիտների գործառության թեստերը. *in vitro* պայմաններում տարբեր նյութերի ազդեցությամբ ուսումնասիրվում է թրոմբոցիտների ագրեգացիան,

3. արյունահոսության ժամանակը (bleeding time, BT) (նորմայում մինչև 9 րոպե). *in vivo* թեստ է, չափվում է արյունահոսության տևողությունը քերծվածքից հետո: Երկարաձգվում է թրոմբոցիտոպենիաների, թրոմբոցիտոպաթիաների, ինչպես նաև անոթի պատի ախտահարման դեպքում:

Կոագուլյացիոն հեմոստազը բնութագրող ցուցանիշներն են.

1. Պրոթրոմբինային ժամանակը (prothrombin time-PT, 10-14 վրկ). *in vitro* թեստ է, ստուգում է արտաքին և ընդհանուր ուղիների աշխատանքը, ցույց է տալիս այն ժամանակը, որի ընթացքում արտաքին ուղու ակտիվացումը հանգեցնում է ֆիբրինի առաջացման, պայմանավորված է VII, X, V, II գործոնների և ֆիբրինոգենի քանակով կամ ակտիվությամբ: Միջազգային նորմավորված հարաբերությունը (INR) նորմայում 1-1,5 է: Այն տվյալ հիվանդի PT-ի հարաբերությունն է միջազգայնորեն ընդունված նորմին:

2. Ակտիվացված պարցիալ թրոմբոպլաստինային ժամանակը (activated partial thromboplastin time-aPTT, 25-38 վրկ). *in vitro* թեստ է, ստուգում է ներքին և ընդհանուր ուղիների աշխատանքը, ցույց է տալիս այն ժամանակը, որի ընթացքում ներքին ուղու ակտիվացումը հանգեցնում է ֆիբրինի առաջացման: Պայմանավորված է XII, XI, IX, VIII, X, V, II գործոնների և ֆիբրինոգենի քանակով կամ ակտիվությամբ:

3. Ֆիբրինի քայքայման արգասիքները (fibrin degradation products-FDP, օրինակ՝ D-դիմեր) վկայում են ֆիբրինոլիզի ակտիվացման մասին:

Կոագուլյացիոն թեստերի շեղումների հնարավոր պատճառները ներկայացված են աղյուսակ 15.1-ում:

Աղյուսակ 15.1.

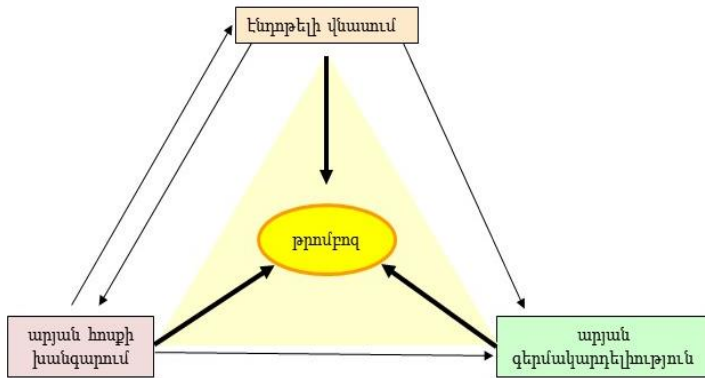
1. aPTT-ի երկարացում	<ul style="list-style-type: none"> • XII գործոնի, կալիկրեին-կինինային համակարգի անբավարարություն (կլինիկորեն արյունահոսություն չի դրսևորվում) • XI գործոնի անբավարարություն (թույլ կամ հազվակի արյունահոսություն) • VIII և IX գործոնների անբավարարություն (ծանր և հաճախակի արյունահոսություն)
2. PT-ի երկարացում	<ul style="list-style-type: none"> • VII գործոնի անբավարարություն • վիտամին K-ի անբավարարություն (վաղ նշան) • վարֆարինաթերապիա
3. aPTT-ի և PT-ի երկարացում	<ul style="list-style-type: none"> • I, II, V, X գործոնների (ընդհանուր ուղու գործոնների) անբավարարություն • վիտամին K-ի անբավարարություն (ուշ նշան) • վարֆարինաթերապիա

15.2. ՀԵՄՈՍՏԱԶԻ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐ

Հեմոստազի համակարգի խանգարումներն են՝

1. գերթրոմբոցիտոցիտոզ, որն արտահայտվում է թրոմբոզով,
2. թերթրոմբոցիտոցիտոզ, որն արտահայտվում է հեմոռագիկ համախտանիշով:

Վերթրոմբագոյացում: Բնութագրվում է թրոմբագոյացման ուժգնացումով և թրոմբաֆիլիայով (թրոմբագոյացման հակումով): Թրոմբագոյացմանը նպաստող գործոնները հայտնի են Վիրխովի եռյակ անվամբ (նկ. 15.6)



Նկ. 15.6. Թրոմբոզի զարգացման Վիրխովի եռյակը:

թրոմբոցիտների ակտիվացումը, իսկ երակային թրոմբոզների դեպքում՝ կոագուլյացիոն հեմոստազի ակտիվացումը և ստազը:

Այժմ անդրադառնանք անոթի պատի վնասումներին և արյան գերակարգելիության մեխանիզմներին:

1. Թրոմբոցիտների քանակի և գործառությանի ակտիվության մեծացում: Թրոմբոցիտոզները վիճակներ են, որոնք բնութագրվում են արյան միավոր ծավալում թրոմբոցիտների քանակի ավելացմամբ: Վտանգավոր է թրոմբոցիտների քանակի ավելացումը $600000/մմ^3$ և ավելի: Թրոմբոցիտոզներ զարգանում են թրոմբոպոեզը խթանող բորբոքամետ ցիտոկիններ ԻԼ-1-ի, ԻԼ-6-ի ազդեցությամբ (ռեակտիվ թրոմբոցիտոզ): Թրոմբոցիտոզը կարող է լինել նաև նեոպլաստիկ բնույթի՝ արյունաստեղծման միելոիդ ծիլի ուռուցքների դեպքում:

Թրոմբոցիտների գործառությանի ակտիվության բարձրացում դիտվում է աթերոսկլերոզի, շաքարային դիաբետի, զարկերակային հիպերտենզիայի և այլ դեպքերում: Վերջիններիս պայմաններում թրոմբոցիտների գերակտիվացումը պայմանավորված է էնդոթելային դիսֆունկցիայով:

2. Էնդոթելի վնասում: Այն կարող է զարգանալ տարաբնույթ ազդակների ներգործությամբ, ինչպիսիք են՝ մեխանիկական վնասումը, արյան տուրբուլենտ հոսքը, հիպերտենզիան, բորբոքման միջնորդները, նյութափոխանակային խանգարումները (հիպերգլիկեմիա, հիպերխոլեստերոլեմիա, հիպերհոմոցիստեինեմիա), ծխախոտի ծխում պարունակվող տոքսինները և այլն: Էնդոթելի վնասումը հանգեցնում է նրա հասկությունների փոփոխության՝ էնդոթելային դիսֆունկցիայի, որը բնութագրվում է թրոմբոտիկ, բորբոքամետ, անոթասեղմիչ նյութերի գերարտադրությամբ: Խանգարված գործառությամբ էնդոթելն էքսպրեսում է հյուսվածքային գործոն, ակտիվացնում է Վիլբերանդի գործոնի և պլազմինոգենի ակտիվատորի ինհիբիտորի՝ PAI-1-ի արտադրությունը: Նվազում է NO-ի, PGI₂-ի, հակամակարդիչ նյութերի (հեպարինանման նյութեր, թրոմբամոդուլին, TFPI), ֆիբրինոլիտիկ գործոն tPA-ի արտադրությունը: Էնդոթելային դիսֆունկցիան ախտածին կարևոր օղակ է աթերոսկլերոզի, զարկերակային հիպերտենզիայի, շաքարային դիաբետի անոթային բարդությունների զարգացման դեպքում:

3. Կոագուլյացիոն հեմոստազի բաղադրիչների գործառությանի խանգարումներ:

- Էնդոթելի վնասում,
- արյան հոսքի խանգարում (ստազ, տուրբուլենտ հոսք),
- արյան գերակարգելիություն (թրոմբոցիտների քանակի կամ ակտիվության մեծացում և կոագուլյացիոն հեմոստազի բաղադրիչների խանգարումներ):

Նշենք, որ զարկերակային թրոմբոզների զարգացման համար առավել կարևոր են անոթի պատի վնասումը, տուրբուլենտ հոսքը և

ա) Արյան մեջ պրոկոագուլյանտների քանակի շատացում կամ ակտիվության մեծացում: Լինում է առաջնային կամ ժառանգական և երկրորդային կամ ձեռքբերովի: Ժառանգական թրոմբոֆիլիայի ամենահաճախադեպ պատճառը մակարդման V գործոնի կետային մուտացիան է՝ լեյդենյան մուտացիան, որը տարածված է Եվրոպոսիոների 5%-ի շրջանում և ժառանգվում է աուտոսոմ-դոմինանտ տիպով: Այդ մուտացիայի հետևանքով V գործոնը կայուն է դառնում ակտիվացած պրոտեին C-ով քայքայման հանդեպ: Կլինիկորեն այն առավել հաճախ դրսևորվում է կրկնվող երակային թրոմբոզներով (հետերոզիգոտների դեպքում երակային թրոմբոզների ռիսկը մեծանում է 5 անգամ, իսկ հոմոզիգոտների դեպքում՝ 50 անգամ): Նկարագրված են նաև ժառանգական թրոմբոֆիլիաներ՝ պայմանավորված մակարդման մյուս գործոնների գերակտիվությամբ:

Արյան մեջ պրոկոագուլյանտների քանակի շատացման և ակտիվության մեծացման ձեռքբերովի պատճառներից են ծանր վնասվածքները, վիրահատությունները, հղիությունը, էստրոգենների ընդունումը, չարորակ ուռուցքները և այլն:

բ) Արյան մեջ հակամակարդիչների քանակի կամ ակտիվության նվազում: Պրոտեիններ C-ի և S-ի, անտիթրոմբին III-ի անբավարարությունը կարող է լինել ժառանգական և ձեռքբերովի: Ինչպես արդեն նշվեց, հակամակարդիչ գործոնների թերարտադրությունը բնորոշ է էնդոթելային դիսֆունկցիային:

գ) Ֆիբրինոլիտիկ գործոնների քանակի կամ ակտիվության նվազում: Ֆիբրինոլիզը դանդաղում է պլազմինոգենի հյուսվածքային ակտիվատորի (tPA), պլազմինոգենի ուրոկինազային ակտիվատորի, Հագենանի գործոնի պակասուրդի դեպքում: Ֆիբրինոլիզի ընկճում կարող է զարգանալ նաև արյան մեջ պլազմինոգենի ակտիվատորի ինհիբիտորի (PAI-1) և պլազմինի ինհիբիտորների (օրինակ՝ α_2 -անտիպլազմինի) ավելացման հետևանքով:

Թերթրոմբագոյացում: Բնութագրվում է անթաթրոմբոցիտային և կամ կոագուլյացիոն հեմոստազի խանգարմամբ, որն արտահայտվում է թրոմբագոյացման անբավարարությամբ և հեմոռագիկ համախտանիշով:

Թերթրոմբագոյացման զարգացման հիմքում կարող են լինել հետևյալ մեխանիզմները.

1. Անոթի պատի ախտահարում: Այն կարող է պայմանավորված լինել կոլագենի անբավարար սինթեզով: Կոլագենի սինթեզի ժառանգական խանգարում դիտվում է Էհլերս-Դանլոսի համախտանիշի դեպքում, իսկ ձեռքբերովի խանգարում՝ վիտամին C-ի պակասուրդի (ցինգա), Քուշինգի համախտանիշի դեպքում: Վերջինիս դեպքում գլյուկոկորտիկոիդների ավելցուկի հետևանքով ընկճվում է կոլագենի սինթեզը և ուժգնանում նրա քայքայումը: Անոթների ախտահարման հետևանքով հեմոռագիաներ են զարգանում նաև որոշ վարակների դեպքում, օրինակ՝ մենինգոկոկային սեպսիսի: Իմունային մեխանիզմներով միջնորդված անոթների ախտահարման օրինակներ են որոշ դեղորայքային գերզգայունության ռեակցիաները: Դրանք պայմանավորված են անոթի պատում իմունային համալիրների նստեցումով և դրանով թողարկված վնասումով ու բորբոքումով:

2. Թրոմբոցիտոպենիա և թրոմբոցիտոպաթիա: Թրոմբոցիտոպենիան արյան միավոր ծավալում թրոմբոցիտների քանակի նվազումն է ($<150\ 000/մմ^3$): Արյունահոսականություն դիտվում է թրոմբոցիտների՝ $50000/մմ^3$ -ից քիչ քանակի դեպքում, իսկ ծանր (սպոնտան) հեմոռագիաների վտանգ առաջանում է $20000/մմ^3$ -ից քիչ քանակի դեպքում: Քանի որ թրոմբոցիտներն իրենց արտադրած աճի գործոնների

շնորհիվ օժտված են անգիտորոշիկ հատկությամբ, ուստի նրանց քանակի քչացումը հանգեցնում է անոթների պատի վնասման հեշտացման:

Թրոմբոցիտոպենիայի պատճառները և զարգացման մեխանիզմներն են.

ա) Թրոմբոցիտոպոեզի ընկճումը, որը դիտվում է ապլաստիկ անեմիայի, վիտամին B₁₂-ի և ֆոլաթթվի անբավարարության, դեպի ոսկրածուծ ուռուցքների մետաստազավորման, արյան համակարգի ուռուցքների, ցիտոստատիկներով բուժման, իոնիզացնող ճառագայթման և այլնի դեպքում:

բ) Թրոմբոցիտների քայքայման ուժգնացումն իմունային և ոչ իմունային մեխանիզմներով: Իմունային միջնորդված քայքայումը կատարվում է հակաթրոմբոցիտային հակամարմինների ազդեցությամբ, օրինակ՝ աուտոիմունային թրոմբոցիտոպենիկ պուրպուրայի դեպքում: Ոչ իմունային թրոմբոցիտոպենիաներ կարող են զարգանալ սրտի արհեստական փականներ տեղադրելու (մեխանիկական վնասում) և ալկոհոլը տևական չարաշահելու (տոքսիկ վնասում) դեպքում:

գ) Թրոմբոցիտների օգտագործման ուժգնացումը, որը դիտվում է տարածուն թրոմբոզների, օրինակ՝ դիսեմինացված ներանոթային մակարդման (ԴՆՄ) համախտանիշի դեպքում:

դ) Փայծաղում թրոմբոցիտների ավելցուկային դեպոզիտումը, որը դիտվում է փայծաղի մեծացման դեպքում (սպլենոմեգալիա): Նորմայում թրոմբոցիտների մոտավորապես 30%-ը փայծաղում է: Սպլենոմեգալիան ուղեկցվում է դեպոզիտում թրոմբոցիտների քանակի աճով՝ որոշ դեպքերում հասնելով 90%-ի:

Թրոմբոցիտոպաթիան թրոմբոցիտների գործառության անլիարժեքությունն է: Այն լինում է ժառանգական և ձեռքբերովի: Ժառանգական թրոմբոցիտոպաթիաների հիմնական ախտաձևումային տեսակներն են.

ա) Թրոմբոցիտների ադիեզիայի խանգարումը: Բեռնար-Սուլլեյի համախտանիշով հիվանդների դեպքում առկա է GpIb-ի արատ, որի հետևանքով թրոմբոցիտները չեն կապվում Վիլեբրանդի գործոնի հետ:

Վիլեբրանդի հիվանդության զարգացման հիմքում առկա է էնդոթելոցիտների և մեգակարիոցիտների կողմից Վիլեբրանդի գործոնի արտադրության ժառանգական անբավարարությունը: Քանի որ Վիլեբրանդի գործոնը համալիր է առաջացնում VIII գործոնի հետ և պաշտպանում նրան արագ քայքայումից, ուստի այդ գործոնի անբավարարությունը հանգեցնում է արյան մեջ VIII գործոնի որոշակի երկրորդային անբավարարության: Այն ամենից տարածված ժառանգական արյունահոսական ախտն է (պոպուլյացիայում տարածվածությունը 1% է) և հիվանդների մեծ մասի դեպքում ունի թերևս ընթացք:

բ) Թրոմբոցիտների ագրեգացիայի խանգարումը: Գլանցմանի հիվանդության (թրոմբասթենիայի) դեպքում թրոմբոցիտների թաղանթում բացակայում կամ անբավարար է GpIIb/IIIa համալիրը, որի հետևանքով նրանք չեն կարողանում կապել ֆիբրինոգեն և առաջացնել ագրեգատներ:

գ) Թրոմբոցիտների գրանուլների արատները, օրինակ՝ α -հատիկների բացակայությունը գորշ թիթեղիկների համախտանիշի դեպքում:

Ձեռքբերովի թրոմբոցիտոպաթիաներ դիտվում են ուրեմիայի դեպքում և որոշ դեղեր ընդունելիս, ինչպիսիք են՝ ասպիրինը և այլ ՈՍՀԲԴ-ներ, որոնք պաշարում են թրոմբոցիտների ցիկլոքսիզենազը և դրանով ընկճում TxA₂-ի սինթեզը:

3. Կոագուլյացիոն հեմոստազի բաղադրիչների գործառության խանգարումներ.

ա) Արյան մեջ պրոկոագուլյանտների քանակի կամ ակտիվության նվազում: Պրոկոագուլյանտների անբավարարությունը կարող է լինել ինչպես ժառանգական,

այնպես էլ ձեռքբերովի: Ժառանգական տեսակներից են հեմոֆիլիա A-ն (VIII գործոնի պակասուրդ), հեմոֆիլիա B-ն (IX գործոնի պակասուրդ) և հեմոֆիլիա C-ն (XI գործոնի պակասուրդ): Հեմոֆիլիա A-ն և հեմոֆիլիա B-ն ժառանգվում են X-շղթայակցված ռեցեսիվ, իսկ հեմոֆիլիա C-ն՝ աուտոսոմ-ռեցեսիվ տիպով: Հեմոֆիլիա A-ն մահացու արյունահոսության ռիսկ ստեղծող ամենից տարածված ժառանգական հիվանդությունն է:

Ձեռքբերովի տեսակների զարգացման գործում կարևոր նշանակություն ունի լյարդի ախտահարումը, քանի որ արյան մակարդման գործոններից շատերը սինթեզվում են լյարդում: Վիտամին K-ի պակասը հանգեցնում է վիտամին K-կախյալ գործոնների (II, VII, X, IX) առաջացման ընկճման: Վիտամին K-ի անբավարարության պատճառ³¹ կարող են լինել աղիքների մանրէների քանակի նվազումը, օրինակ՝ հակաբիոտիկների ազդեցությամբ և երկարատև դիարեան, դեղերից՝ դիկումարինի ածանցյալները, օրինակ՝ վարֆարինը վիտամին K-ի անտագոնիստ է և հանգեցնում է II, VII, X, IX գործոնների ակտիվության ընկճման³²: Հարկ է նշել, որ վիտամին K-ի պակասուրդի և վարֆարինով բուժման դեպքում առաջինը երկարում է պրոթրոմբինային ժամանակը, քանի որ սկզբում նվազում է ամենակարճակյաց VII գործոնի ակտիվությունը (կիսատրոհման ժամանակը՝ 5 ժամ): Հետագայում նվազում է նաև II, IX, X գործոնների ակտիվությունը, որը նույնպես հանգեցնում է aPTT-ի երկարացմանը: Նմանապես լյարդի սինթետիկ ակտիվությունը գնահատելու համար ստուգվում է պրոթրոմբինային ժամանակը:

Ձեռքբերովի խանգարումները կարող են լինել նաև աուտոիմունային բնույթի, երբ հակամարմիններ են առաջանում մակարդման այս կամ այն գործոնի հանդեպ՝ ինակտիվացնելով նրան: Այսպես՝ մակարդման VIII գործոնի դեմ հակամարմինների առաջացումը հանգեցնում է ձեռքբերովի հեմոֆիլիա A-ի զարգացման:

Վերջապես, մակարդիչ գործոնների պակասուրդ զարգանում է ԴՆՄ համախտանիշի դեպքում՝ նրանց գերօգտագործման (սպառման) հետևանքով:

բ) Հակամակարդիչների քանակի կամ ակտիվության մեծացում, օրինակ՝ հեպարինի գերդոզավորման դեպքում:

գ) Ֆիբրինոլիտիկ գործոնների քանակի շատացում կամ ակտիվության մեծացում: Կարող է դիտվել պլազմինոգենի ակտիվատորների, օրինակ՝ tPA-ի գերարտադրության (կամ ալտեպլազի գերդոզավորման) կամ ֆիբրինոլիզի ինհիբիտորների, օրինակ՝ α_2 -անտիպլազմինի թերարտադրության դեպքում: Ֆիբրինոլիզի երկրորդային գերակտիվացում է դիտվում ԴՆՄ համախտանիշի դեպքում:

Կարևոր է նշել, որ առաջնային և երկրորդային հեմոստազի խանգարումներն ունեն կլինիկական և լաբորատոր տարբեր դրսևորումներ (աղյուսակ 15.2 և նկար 15.7):

³¹ Հաշվի առնելով մայրական կաթում վիտամին K-ի պարունակության քիչ, իսկ նորածինների աղիքների՝ դեռ ստերիլ լինելը, շատ երկրներում ընդունված է նորածիններին միանվագ վիտամին K ներարկելը:

³² Կուումարինային հակամակարդիչների հայտնագործումը կապված է երեքնուկ բույսի հետ: Խոնավ պայմաններում պահելու դեպքում այդ արժեքավոր անասնակերը հաճախ դառնում է կովերի մահացու արյունահոսության պատճառ: Պարզվեց, որ բորբոսասնկերի ազդեցությամբ խոտում առաջանում են կուումարինային նյութեր, որոնք պաշարում են վիտամին K-ի ակտիվ տեսակի առաջացումը:

Առաջնային և երկրորդային հեմոստազի անբավարարության դրսևորումները.

Դրսևորում	Առաջնային հեմոստազի անբավարարություն	Երկրորդային հեմոստազի անբավարարություն
1. վնասումից հետո արյունահոսության սկիզբ	անմիջապես	ուշացած
2. արյունահոսության տեղակայում	մակերեսային հյուսվածքներ (մաշկ, լորձաթաղանթ) → հեմոռագիկ ցան՝ պետեխիա*, պուրպուրա*, կապտուկներ՝ էկխիմոզներ*, քթից, լնդերից, արգանդից արյունահոսություններ	խորանիստ հյուսվածքներ (մկաններ, հոդեր, հետորովայնամզային տարածություն) → հեմատոմա, հեմարթրոզ
3. լաբորատոր տվյալներ	թրոմբոցիտների քանակի կամ գործառույթի նվազում, արյունահոսության ժամանակի (BT) երկարաձգում	aPTT-ի, PT-ի երկարաձգում

Ծանոթություն. *պետեխիան 1-3մմ չափի, իսկ պուրպուրան 3-10մմ չափի հեմոռագիկ ցաներ են, կապտուկները՝ էկխիմոզներ >1սմ:



Նկ. 15.7. Հեմոստազի անբավարարության դրսևորումները.

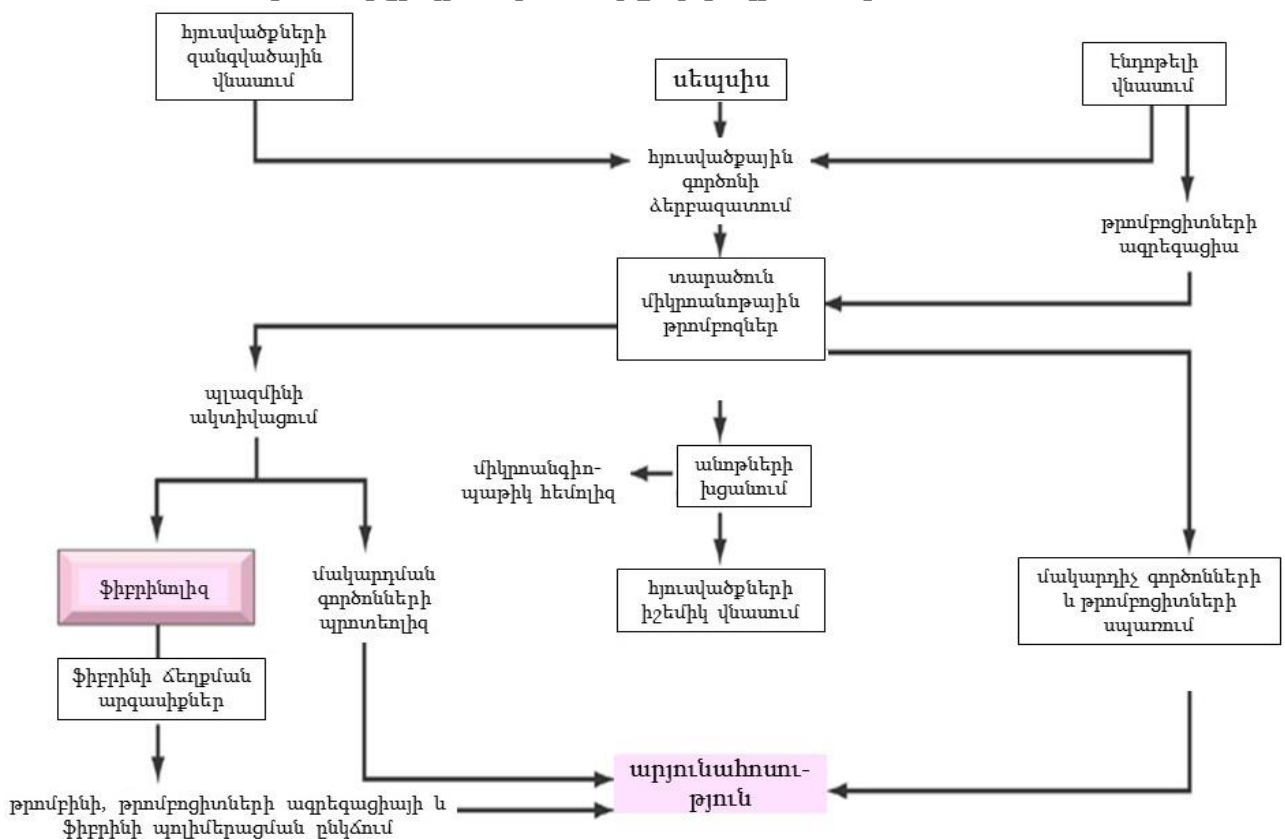
Ա. հեմոռագիկ ցանավորում թրոմբոցիտոպենիայով հիվանդի ձեռքի մաշկի վրա (երևում են պետեխիաներ, պուրպուրա, արմնկային ծալքի շրջանում՝ էկխիմոզ), (<https://www.hoacny.com/patient-resources/blood-disorders/thrombotic-thrombocytopenic-purpura>),
 Բ. աջ ծնկան հոդի հեմարթրոզ հեմոֆիլիա A-ով տառապող հիվանդի դեպքում:

15.3. ԴԻՍԵՄԻՆԱՑՎԱԾ ՆԵՐԱՆՈԹԱՅԻՆ ՄԱԿԱՐԴՄԱՆ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՇ

Հեմոստազի խանգարումներում ուրույն տեղ ունի դիսեմինացված ներանոթային մակարդման համախտանիշը: ԴՆՄ համախտանիշի զարգացման հիմքում առկա են արյան տարածուն մակարդումը և միկրոցիրկուլյատոր հունի անոթների թրոմբոզը, որը հանգեցնում է թրոմբոցիտների և մակարդիչ գործոնների սպառման ու ֆիբրինոլիզի երկրորդային ակտիվացման (թրոմբախեմոռագիկ համախտանիշ): ԴՆՄ համախտանիշը կոչվում է նաև սպառման կոագուլոպաթիա: Այն տարբեր հիվանդությունների ահեղ բարդություն է: ԴՆՄ-ն առաջանում է երկու գլխավոր մեխանիզմներով՝

- 1) հյուսվածքների զանգվածային վնասման հետևանքով մեծ քանակությամբ հյուսվածքային գործոնի անցումով դեպի արյուն,
- 2) ինֆեկցիոն գործոններով, բորբոքման միջնորդներով և իմունային համալիրներով էնդոթելի տարածուն վնասում:

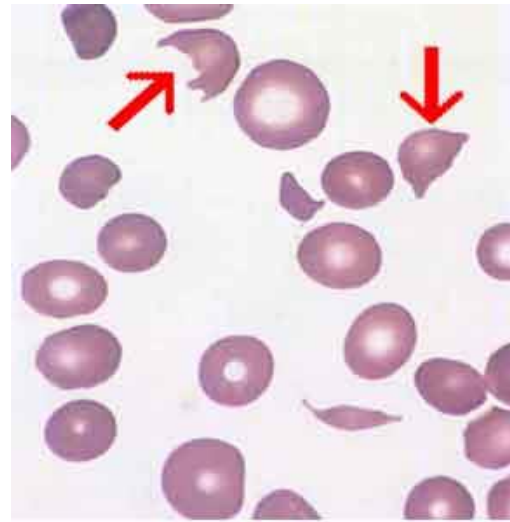
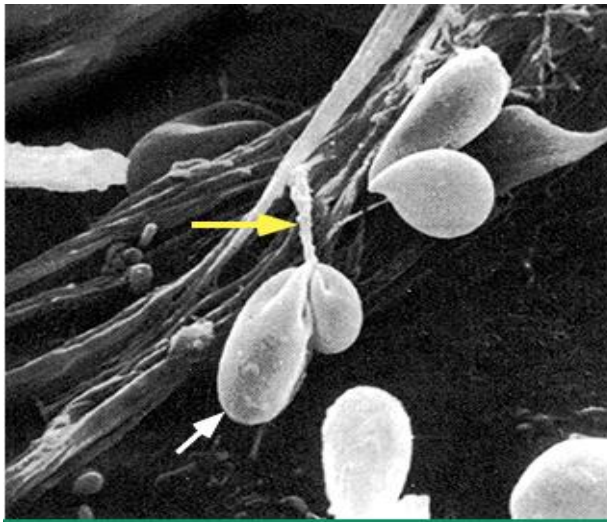
ԴՆՄ համախտանիշի դրսևորումները երկակի են (նկ. 15.8)



Նկ. 15.8. ԴՆՄ համախտանիշի ախտաձևագումը (նկարն ըստ՝ Robbins and Cotran, PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE, Ninth Edition):

1) բազմաթիվ թրոմբոզների գոյացումը և ֆիբրինի տարածուն նստեցումը միկրոցիրկուլյատոր հունում հանգեցնում է տարբեր օրգաններում (գլխուղեղ, սիրտ, թոքեր, երիկամներ, մակերիկամներ) իշեմիայի զարգացման և առաջացնում միկրոանոթային հեմոլիտիկ անեմիա (նկ. 15.9),

2) ֆիբրինոլիզի երկրորդային ակտիվացման և մակարդման գործոնների ու թրոմբոցիտների սպառման հետևանքով առաջանում են տարածուն հեմոռագիաներ:



Նկ. 15.9. Միկրոանգիոպատիկ հեմոլիզի մեխանիզմը ԴՆՄ համախտանիշի դեպքում. երիթրոցիտները ֆիբրինի թելերի միջով անցնելիս մասնատվում են՝ առաջացնելով շիտոցիտներ (ցույց է տրված սլաքներով) (նկարներն ըստ՝ Robbins and Cotran, PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE, 6th Edition):

15.4. Իրադրական խնդիր

32-ամյա կինը վերջին 6 տարվա ընթացքում ունեցել է խորանիստ երակների թրոմբոզի 3 դեպք: Հիվանդի պրոթրոմբինային ժամանակը նորմալ է և մնում է անփոփոխ, երբ նրա պլազմայի նմուշին ավելացվում է ակտիվացված պրոտեին C: Ի՞նչն է նպաստել թրոմբագոյացմանը:

Պատասխան

Առողջ մարդու արյան պլազմայի նմուշին ակտիվացված պրոտեին C-ի ավելացումը հանգեցնում է V գործոնի քայքայման և պրոթրոմբինային ժամանակի երկարաձգման: Տվյալ հիվանդի դեպքում պրոթրոմբինային ժամանակը մնացել է անփոփոխ, որը վկայում է լեյդենյան մուտացիայի առկայության մասին, որը V գործոնը կայուն է դարձրել պրոտեին C-ով քայքայվելու հանդեպ:

ԳԼՈՒԽ 16. ԱՐՅԱՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

16.1. ԷՐԻԹՐՈՑԻՏՆԵՐԻ ՀԱՄԱԿԱՐԳՈՒՄ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԸ ԵՎ ՌԵԱԿՏԻՎ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Կարմիր արյունը բնութագրող լաբորատոր ցուցանիշները ներկայացված են աղյուսակ 16.1-ում:

Աղյուսակ 16.1.

Կարմիր արյունը բնութագրող լաբորատոր ցուցանիշները.

Ցուցանիշ	Տղամարդ	Կին
հեմոգլոբին (Hb)	130-160գ/լ	120-150գ/լ
Էրիթրոցիտների քանակ (ծայրամասային արյան մեջ)	4,3-5,9x10 ¹² /լ	3,5-5,0x10 ¹² /լ
հեմատոկրիտ	39-49%	35-45%
ռետիկուլոցիտների քանակ	0,5-1,5%	
Էրիթրոցիտային ինդեքսներ. - Էրիթրոցիտային միջին ծավալ՝ mean cell volume (MCV) ³³ - Էրիթրոցիտում հեմոգլոբինի միջին պարունակություն՝ mean cell hemoglobin (MCH) ³⁴ - Էրիթրոցիտում հեմոգլոբինի միջին կոնցենտրացիա՝ mean cell hemoglobin concentration (MCHC) ^{35, 36}	80-100մկմ ³ 27-32 պիկոգրամ 320-360գ/լ	

Էրիթրոցիտների մորֆոլոգիան ուսումնասիրվում է արյան քսուքում (Էրիթրոցիտների ձևը, չափը, ներառուկների առկայությունը) (նկ. 16.1):

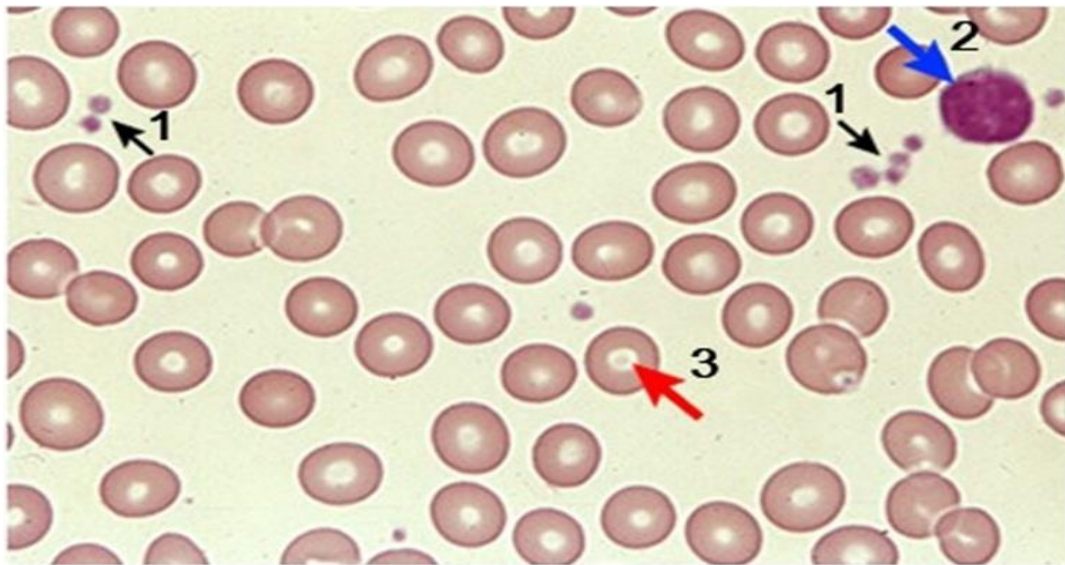
Էրիթրոցիտների համակարգում քանակական փոփոխություններն արտահայտվում են արյան միավոր ծավալում նրանց քանակի նվազումով՝ *էրիթրոպենիայով*, և մեծացումով՝ *էրիթրոցիտոզով*: Էրիթրոպենիան սովորաբար ուղեկցվում է հեմոգլոբինի քանակի քչացումով (անեմիայով):

³³ Փոխարինում է նախկինում միայն տրամագծի չափման վրա հիմնվող եզրակացությանը:

³⁴ Արյան միավոր ծավալում եղած էրիթրոցիտներում հեմոգլոբինի միջին պարունակությունն է ըստ զանգվածի (1պիկոգրամ=10⁻¹² գրամ):

³⁵ Բնութագրում է մեկ էրիթրոցիտում առկա հեմոգլոբինի միջին պարունակությունը: Վերցված արյան նմուշում առկա էրիթրոցիտներում հեմոգլոբինի միջին կոնցենտրացիան է (զանգված/ծավալ հարաբերությունը):

³⁶ MCH և MCHC ցուցանիշները փոխարինում են նախկին գունային ցուցանիշին (Fi - farb index), որն արտահայտում էր հեմոգլոբինի քանակի և էրիթրոցիտների թվի հարաբերությունը և մոտավոր նկարագրում մեկ էրիթրոցիտին բաժին ընկնող հեմոգլոբինի քանակը՝ հաշվի չառնելով էրիթրոցիտների չափերը: Վերջինիս համաձայն հնարավոր էին հիպո-, նորմո- և հիպերքրոմ վիճակներ, որը ներկայիս MCHC ցուցանիշով հաշվելու դեպքում խիստ սահմանափակում է հիպերքրոմ վիճակների առկայության հնարավորությունը:



Նկ. 16.1. Ծայրամասային արյան քսուքը նորմայում՝ 1) թրոմբոցիտներ, 2) լիմֆոցիտ, 3) էրիթրոցիտ: Էրիթրոցիտների տրամագիծը մոտավորապես հավասար է լիմֆոցիտի կորիզի տրամագծին: Էրիթրոցիտի կենտրոնական գունատությունը տրամագծի 1/3-ն է (<https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-anemia>):

16.1.1. Անեմիաներ

Անեմիան կամ սակավարյունությունն ախտաբանական վիճակ է, որը բնութագրվում է արյան միավոր ծավալում հեմոգլոբինի պարունակության փոքրացմամբ, որը սովորաբար ուղեկցվում է նաև էրիթրոպենիայով: Այս առումով բացառություն են երկաթապակասությային վիճակների և թալասեմիաների որոշ տեսակներ, երբ էրիթրոցիտների քանակը նորմալ է: Անեմիան կարող է լինել ինքնուրույն հիվանդություն, բայց հաճախ այլ հիվանդությունների (համախտանիշների) դրսևորում է կամ բարդություն: Անեմիաները բնութագրվում են հեմատոկրիտի (ձևավոր տարրերի ծավալի հարաբերությունն է արյան ընդհանուր ծավալին) փոքրացմամբ³⁷:

Անեմիան բնութագրող հիմնական ախտածին մեխանիզմն արյան թթվածնային տարողության նվազումը և հեմիկ հիպօքսիայի զարգացումն է: Գլխուղեղի հիպօքսիայի հետևանքով դիտվում են գլխապտույտ, գլխացավ, ուշագնացություն, քնի և ուշադրության կենտրոնացման խանգարումներ: Ջարգանում է մաշկի, տեսանելի լորձաթաղանթների գունատություն: Դրսևորվում են նաև հիպօքսիայի դեպքում գործարկվող կոմպենսացիան արտացոլող նշաններ՝ սրտխփոց, հևոց, որոնք հատկապես արտահայտված են ֆիզիկական ակտիվության դեպքում: Նշված ոչ սպեցիֆիկ դրսևորումների հետ մեկտեղ անեմիաների առանձին տեսակներին բնորոշ են նաև սպեցիֆիկ նշաններ, որոնց կանդրադառնանք ստորև:

Անեմիաների դասակարգումը: Կան անեմիաների տարբեր դասակարգումներ: Առավել ընդունված է անեմիաների դասակարգումը հետևյալ չափանիշներով (աղյուսակ 16.2):

³⁷ Քանի որ հեմոգլոբինի կոնցենտրացիայի և հեմատոկրիտի ցուցանիշների վրա ազդում է պլազմայի քանակը, ուստի պլազմայի ծավալի ավելացումը կարող է առաջացնել անեմիայի կեղծ պատկեր, իսկ պլազմայի ծավալի նվազումը կարող է քողարկել անեմիան:

Անեմիաների դասակարգումը.

Չափանիշներ	Անեմիաների տեսակները	Ցուցանիշների տատանման սահմաններ
1. ըստ էթիոլոգիայի	1) ժառանգական 2) ձեռքբերովի	
2. ըստ պաթոգենեզի	1) պոստհեմոռագիկ 2) հեմոլիտիկ 3) դիսէրիթրոպոետիկ	
3. ըստ արյունաստեղծման տեսակի	1) նորմոբլաստային 2) մեգալոբլաստային	
4. ըստ ոսկրածուծի ռեակցիայի	1) ռեգեներատոր 2) հիպոռեգեներատոր	Գնահատվում է ռետիկուլոցիտների քանակով:
5. ըստ էրիթրոցիտում հեմոգլոբինի պարունակության	1) նորմոքրոմ 2) հիպոքրոմ	նորմալ MCH, MCHC նվազած MCH, MCHC
6. ըստ էրիթրոցիտների չափերի	1) նորմոցիտային 2) միկրոցիտային 3) մակրոցիտային	MCV = 80-100 մկմ ³ MCV < 80 մկմ ³ MCV > 100 մկմ ³
7. ըստ ընթացքի	1) սուր 2) քրոնիկական	

16.1.1.1. Անեմիաների զարգացման մեխանիզմները

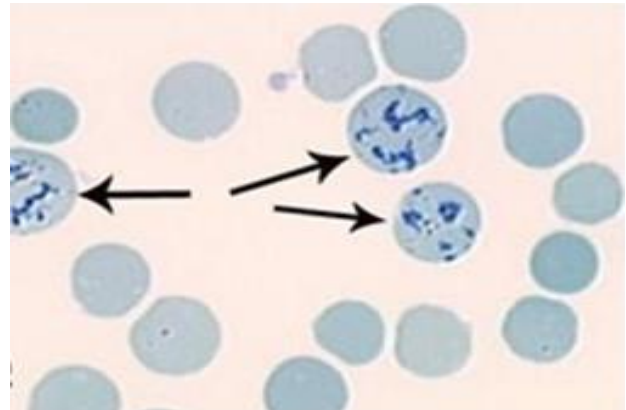
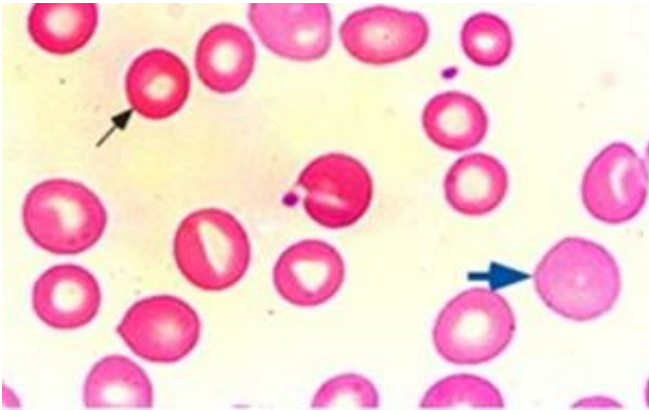
Մարդու օրգանիզմում օրական քայքայվում է էրիթրոցիտների մոտավորապես 1%-ը և ճիշտ այդքան էլ առաջանում է: Ուստի անեմիա կզարգանա կա՛մ էրիթրոցիտների կորստի ավելացման, կա՛մ առաջացման նվազման հետևանքով: Էրիթրոցիտների ավելցուկային կորուստը կարող է պայմանավորված լինել արյունահոսությամբ (պոստհեմոռագիկ՝ հետարյունահոսական անեմիա) կամ էրիթրոցիտների ուժգնացած քայքայմամբ՝ հեմոլիզով (հեմոլիտիկ անեմիա): Էրիթրոցիտների առաջացման էրիթրոպոեզի խանգարումները հանգեցնում են դիսէրիթրոպոետիկ անեմիաների զարգացմանը:

Այսպիսով, ըստ զարգացման մեխանիզմի կան անեմիաների երեք տեսակներ՝ պոստհեմոռագիկ, հեմոլիտիկ և դիսէրիթրոպոետիկ:

Էրիթրոցիտների ավելցուկային կորստի դեպքում ոսկրածուծում կոմպենսատոր խթանվում է էրիթրոպոեզը, որը հանգեցնում է արյան մեջ էրիտասարդ էրիթրոցիտների՝ ռետիկուլոցիտների քանակի ավելացման (ռետիկուլոցիտոզի) (նկ. 16.2):

Հետևաբար, պոստհեմոռագիկ և հեմոլիտիկ անեմիաներին բնորոշ է ոսկրածուծի վերականգնողական (ռեգեներատոր) ռեակցիան: Դիսէրիթրոպոետիկ անեմիայի դեպքում ոսկրածուծի ռեակցիան խախտված է (հիպոռեգեներատոր ռեակցիա), ուստի

արյան մեջ ռետիկուլոցիտների քանակի ավելացում չի դիտվում (ռետիկուլոպենիա):



16.2.ա. Ծայրամասային արյան քսուքում առկա է ռետիկուլոցիտոզ: Ի տարբերություն հասուն էրիթրոցիտների (նշված է բարակ սլաքով)՝ ռետիկուլոցիտները (նշված է հաստ սլաքով) չափերով ավելի մեծ են, չունեն կենտրոնական գունատություն, ցիտոպլազմը ի հաշիվ ՌՆԹ-ի առկայության ներկված է մանուշակագույն:

16.2.բ. Ռետիկուլոցիտների ցիտոպլազմում մեթիլեն կապույտով ներկելիս հայտնաբերվում են ՌՆԹ-ի կուտակումներ (<https://labhelpline.com/2019/06/20/reticulocyte-count/>):

16.1.1.2. Պոստհեմոռագիկ անեմիաներ

Ինչպես նշվեց, պոստհեմոռագիկ (հետարյունահոսական) անեմիաների զարգացման հիմքում առկա է էրիթրոցիտների ավելցուկային կորուստը: Հետարյունահոսական անեմիաները լինում են սուր և քրոնիկական: Վերջիններս առաջացման պատճառն արտաքին կամ ներքին արյունահոսություններն են:

Սուր պոստհեմոռագիկ անեմիա: Այն զարգանում է մեծ քանակությամբ արյան միանվագ կորստի հետևանքով, օրինակ՝ խոշոր անոթների վնասման, ստամոքսից, աղիքներից կամ արգանդից արյունահոսությունների դեպքերում:

Սուր արյունահոսությունից հետո առաջին ժամերի ընթացքում, թեև շրջանառող արյան ծավալը նվազում է, սակայն հեմոգլոբինի կոնցենտրացիան և հեմատոկրիտը չեն փոխվում, քանի որ եղել է ն՝ ձևավոր տարրերի, և՛ պլազմայի համաչափ կորուստ: Արյան կորստից հետո 2-3 օրվա ընթացքում շրջանառող արյան ծավալը վերականգնվում է դիուրեզի նվազման, հյուսվածքային հեղուկի՝ դեպի անոթային հուն անցնելու պատճառով (հիդրեմիկ կոմպենսացիա): Այդ ժամանակ հեմոգլոբինի կոնցենտրացիան և հեմատոկրիտի ցուցանիշը փոքրանում են: Էրիթրոցիտներն ունեն նորմալ չափեր և գույն (նորմոցիտային, նորմոքրոմ անեմիա): Էրիթրոպոեզի խթանման հետևանքով (կոմպենսացիայի ուսկրածուծային փուլ) արյունահոսությունից 4-5 օր անց ծայրամասային արյան մեջ մեծանում է երիտասարդ տեսակների՝ ռետիկուլոցիտների քանակը (ռետիկուլոցիտոզ):

Քրոնիկական պոստհեմոռագիկ անեմիան զարգանում է փոքր քանակությամբ արյան բազմակի կորստի հետևանքով (ստամոքսի, աղիքների խոց, ուռուցքներ, արյունահոսություններ թոքերից, քթից և այլն): Քրոնիկական հետարյունահոսական անեմիան ընթանում է երկարապակասուրդային անեմիայի տիպով:

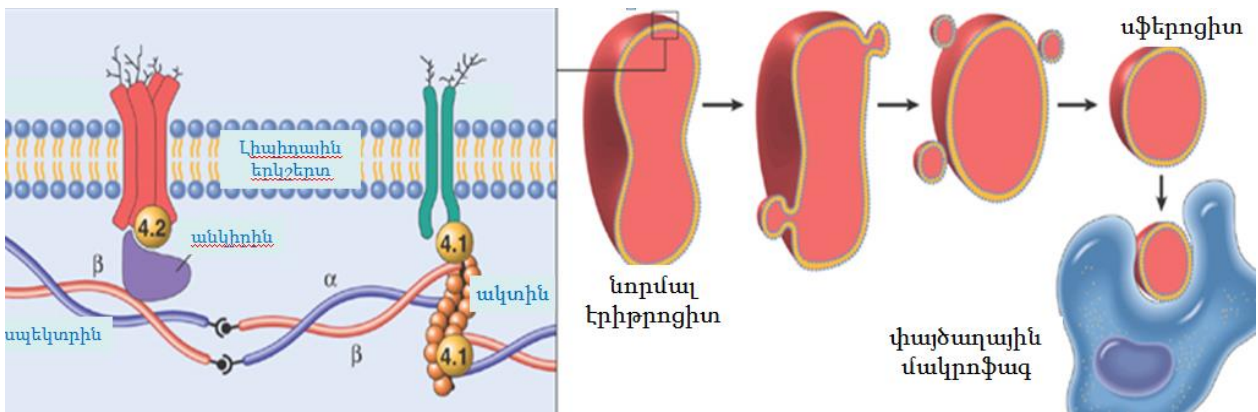
16.1.1.3. Հեմոլիտիկ անեմիաներ

Հեմոլիտիկ անեմիաների զարգացման հիմքում առկա է էրիթրոպոեզը գերազանցող *էրիթրոցիտների ուժգնացած քայքայումը* (հեմոլիզը): Հեմոլիզը կարող է լինել ինչպես ներբջջային (փայծաղի և լյարդի մակրոֆագերում), այնպես էլ արտաբջջային (ներանոթային՝ անոթների լուսանցքում): Ներբջջային հեմոլիզի դեպքում զարգանում է փայծաղի և լյարդի մեծացում (համապատասխանաբար սպլենոմեգալիա և հեպատոմեգալիա), իսկ ներանոթայինի դեպքում՝ հեմոգլոբինուրիա: Հեմոլիտիկ անեմիաները ռեգեներատոր են և բնութագրվում են արյունաստեղծման նորմոբլաստիկ տեսակով: Հեմոլիզի հետևանքով արյան մեջ շատանում է հեմոգլոբինի քայքայումից առաջացող բիլիռուբինի քանակը, որի հետևանքով կարող է զարգանալ դեղնուկ:

Հեմոլիտիկ անեմիաները լինում են ժառանգական կամ առաջնային և ձեռքբերովի կամ երկրորդային:

Ժառանգական (առաջնային) հեմոլիտիկ անեմիաներ: Նրանք բաժանվում են 3 մեծ խմբերի՝

1. մեմբրանապաթիաների,
2. ֆերմենտապաթիաների,
3. հեմոգլոբինապաթիաների:



Նկ. 16.3. Հեմոլիզը փայծաղում (նկարն ըստ՝ Robbins and Cotran, PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE, Ninth Edition):

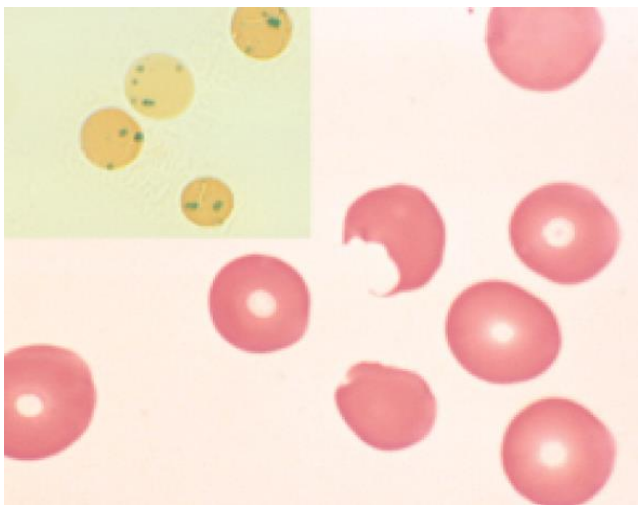
1. Մեմբրանապաթիաներ: Նրանց զարգացման հիմքում առկա են էրիթրոցիտների թաղանթի ժառանգական արատները: Մեմբրանապաթիայի օրինակ է *ժառանգական սֆերոցիտոզը (միկրոսֆերոցիտային անեմիա)*: Վերջինիս զարգացման հիմքում առկա է էրիթրոցիտի բջջակմախքի բաղադրության խանգարումը: Ժառանգվում է աուտոսոմ-դոմինանտ տիպով: Մի շարք մուտացիաներ կարող են հանգեցնել թաղանթի կայունությունն ապահովող սպիտակուցների (α -սպեկտրին, β -սպեկտրին, անկիրին և այլն) արատի կամ պակասուրդի, որի հետևանքով էրիթրոցիտները սկսում են կորցնել թաղանթի առանձին հատվածներ (նկ. 16.3): Բջջի մակերես/ծավալ հարաբերակցությունը ստիպում է էրիթրոցիտին ձեռք բերել տվյալ ծավալի համար նվազագույն մակերես պահանջող ձևը՝ գունդ: Իսկ գնդաձև (սֆերիկ) էրիթրոցիտը պակաս ունակ է դեֆորմացվելու միկրոշրջանառու հունում: Սյդպիսի էրիթրոցիտներին հատկապես «դաժան» փորձություններ են սպասվում փայծաղում, որտեղ նրանց վերջիվերջո հաճույքով խժռում են ֆագոցիտները:

2. Ֆերմենտապաթիաներ (էնզիմոպաթիաներ): Չարգանում են էրիթրոցիտներում որոշ ֆերմենտների ժառանգական անբավարարության հետևանքով: Առավել տարածված են՝

- ա) գլիկոլիզի ֆերմենտների պակասուրդը,
- բ) պենտոզաֆոսֆատային ցիկլի ֆերմենտների պակասուրդը,
- գ) գլյուտաթիոնի համակարգի ֆերմենտների պակասուրդը:

ա) էրիթրոցիտներում էներգագոյացման հիմնական ուղին գլիկոլիզն է: Գլիկոլիզի ֆերմենտների (*պիրուվատկինազ, հեքսոկինազ, ֆոսֆոֆրուկտոկինազ* և այլն) ժառանգական պակասն առաջացնում է ԱԵՖ-ի սինթեզի ընկճում, իոնների անդրթաղանթային փոխադրման խանգարումներ, էրիթրոցիտներում իոնային հաշվեկշռի խաթարումներ (Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- իոնների կուտակում), հիպերհիդրատացիա (ուռճացում) և որպես հետևանք՝ հեմոլիզ:

բ) Հատկապես տարածված է պենտոզֆոսֆատային ցիկլի ֆերմենտների պակասուրդը: Մարդկության 5%-ի դեպքում առկա է *գլյուկոզ-6-ֆոսֆատ դեհիդրոգենազի (Գ6ՖԴ) ժառանգական պակասը*, որի արդյունքում խանգարվում է ՆԱԴՖ-ի վերականգնումը, իսկ վերջինս օգտագործվում է գլյուտաթիոնի վերականգման համար: Վերականգնված գլյուտաթիոնը էրիթրոցիտների հակաօքսիդանտային համակարգի կարևոր բաղադրիչն է. գլոբինի SH-խմբերը և թաղանթները պաշտպանում է տարբեր օքսիդիչների ազդեցությունից, ապահովում է օրգանական և անօրգանական գերօքսիդների չեզոքացումն ու կանխում լիպիդների ազատռադիկալային գերօքսիդացումը: Գ6ՖԴ-ի պակասուրդի պայմաններում սննդում որոշ լոբազիներ օգտագործելու դեպքում (ֆավիզ), օքսիդացնող հատկությամբ օժտված որոշ դեղամիջոցների (խինին, սալիցիլատներ) ընդունելու հետևանքով էրիթրոցիտներում զարգանում է օքսիդատիվ սթրես: Օքսիդացած հեմոգլոբինն առաջացնում է պրեցիպիտատներ, որոնք տեղակայվում են թաղանթի տակ և կոչվում են Հեյնցի մարմնիկներ (նկ. 16.4-ի վերին ձախ անկյունում): Փայծաղի մակրոֆագերը Հեյնցի մարմնիկները հեռացնում են մասնակի ֆագոցիտոզով՝ արդյունքում գոյացնելով «կծած» տեսք ունեցող էրիթրոցիտներ (նկ. 16.4), որոնք հեշտությամբ ենթարկվում են նաև ներանոթային հեմոլիզի: Այս ախտով հիվանդանում են հիմնականում սողամարդիկ, որովհետև այն ժառանգվում է X-քրոմոսոմի հետ շղթայակցված:



Նկ. 16.4. Հեյնցի մարմնիկներ և «կծած» էրիթրոցիտներ (նկարն ըստ՝ Robbins and Cotran, PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE, Ninth Edition):

գ) Գլյուտաթիոնի համակարգի ֆերմենտների՝ *գլյուտաթիոնսինթետազի, գլյուտաթիոնտեղուկտազի և գլյուտաթիոնպերօքսիդազի* պակասուրդը հազվադեպ է հանդիպում: Վերջինս, թուլացնելով էրիթրոցիտների հակաօքսիդանտային պաշտպանությունը, հանգեցնում է նրանց ազատռադիկալային վնասման:

3. Հեմոգլոբինապաթիաներ: Նրանց զարգացման հիմքում առկա են հեմոգլոբինի սինթեզի ժառանգական խանգարումները:

Առողջ մարդու էրիթրոցիտները պարունակում են HbA, HbA₂ և HbF (աղյ. 16.3):

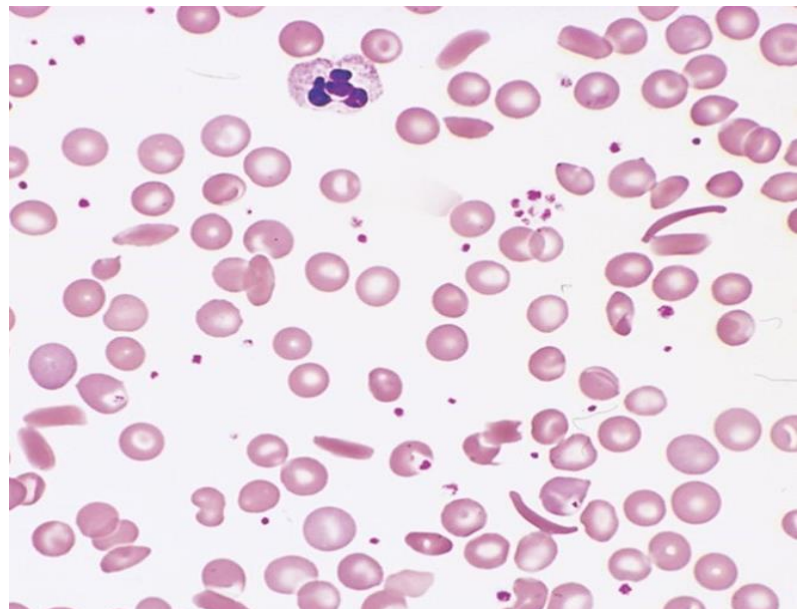
Հեմոգլոբինի տեսակներն ու բաղադրությունը նորմալում և տարբեր ախտերի դեպքում.

	Հեմոգլոբինի տեսակը	Հեմոգլոբինի բաղադրությունը
նորմալ տեսակներ	HbA (95%)	2 α 2 β
	HbA ₂ (3,5-4,5%)	2 α 2 δ
	HbF (1-1,5%)	2 α 2 γ
մանգաղաձև բջջային անեմիա	HbS	2 α 2 β^* ($\beta^{Glu \rightarrow Val}$)
α -թալասեմիա	HbH Hb Բարտ	4 β 4 γ (երկուսի խնամակցությունն էլ թթվածնի հանդեպ շատ մեծ է)
β -թալասեմիա	HbA (նվազած) HbA ₂ (նորմալ կամ բարձր) HbF (բարձր) և α -գլոբինի ագրեգատներ	պայմանավորված մուտացիայի տեսակով, տարբեր չափերով է նվազած β -շղթաների սինթեզը

Հեմոգլոբինապաթիաները բնորոշվում են հեմոգլոբինի ախտաբանական տեսակների սինթեզով: Նրանք տարբերվում են միմյանցից հիմնականում գլոբինի կառուցվածքով: Առավել տարածված են՝

- ա) մանգաղաձև-բջջային անեմիան,
- բ) թալասեմիաները:

ա) *Մանգաղաձև-բջջային անեմիան* կամ *հեմոգլոբինոզ S-ը* բնութագրվում է կառուցվածքային գենի մուտացիայի հետևանքով անոմալ HbS-ի սինթեզով: HbS-ում β -շղթայի 6-րդ դիրքում գլյուտամինաթթուն փոխարինված է հիդրոֆոբ վալինով: Արդյունքում փոխվում է հեմոգլոբինի մոլեկուլի լիցքը, փոքրանում լուծելիությունը (հատկապես հիպոօսիայի դեպքում), այն բյուրեղանում է, և էրիթրոցիտներն ընդունում են մանգաղի ձև (նկ. 16.5):



Նկ. 16.5. Մանգաղաձև էրիթրոցիտներ (նկարն ըստ՝ Robbins and Cotran, PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE, Ninth Edition):

Էրիթրոցիտների կայունությունը նվազում է, նրանց կյանքի տևողությունը՝ կարճանում (30 օր): Հեմոլիզը կատարվում է փայծաղում և լյարդում, ինչպես նաև որոշ չափով՝ ներանոթային: Մանգաղաձև էրիթրոցիտներն առաջացնում են միկրոանոթների խցանում: Որոշ հեղինակներ այս ախտը կոչում են նաև *մանգաղաձև-բջջային հիվանդություն*, այսինքն՝ կարևորվում է ոչ միայն անեմիան, այլև վազոօկլյուզիվ կրիզները՝ նրանց բնորոշ ցավերով, ինչպես նաև փայծաղի ախտահարումը և այլն:

Մանգաղաձև-բջջային անեմիան ժառանգվում է ոչ լրիվ դոմինանտությամբ: Հոմոզիգոտներն առանց հատուկ խնամքի և բուժման մահանում են կյանքի առաջին տարում:

բ) *Թալասեմիաներ* (thalass-ծով³⁸): Նրանց զարգացումը պայմանավորված է հեմոգլոբինի ամբողջական շղթաների սինթեզի խանգարումներով: Հիշենք, որ HbA-ի մոլեկուլը կազմված է գլոբինի երկուական α - և β -շղթաներից: *α -թալասեմիայի* դեպքում խախտված է գլոբինի α -շղթաների, *β -թալասեմիայի* դեպքում՝ β -շղթաների սինթեզը: Հեմոգլոբինի առանձին շղթաների սինթեզի խանգարման հետևանքով խախտվում է նրանց հավասարակշռությունը, չհաշվեկշռված շղթաներն առաջացնում են նստվածք: Այդպիսի էրիթրոցիտների կյանքի տևողությունը կարճանում է. նրանք արագ քայքայվում են փայծաղում և մոնոնուկլեար ֆագոցիտային համակարգի այլ օրգաններում:

Թալասեմիան և մանգաղաձև-բջջային անեմիան, առավել հաճախադեպ են այն երկրներում, որտեղ տարածված է մալարիան: Ենթադրվում է, որ համապատասխան անոմալ հեմոգլոբինների առկայությունն էրիթրոցիտներում մեծացնում է նրանց կայունությունը մալարիայի պլազմոդիումի հանդեպ:

Ձեռքբերովի հեմոլիտիկ անեմիաներ: Բնութագրվում են առավելապես ներանոթային հեմոլիզով: Առաջացնող պատճառներն ըստ բնույթի լինում են՝

- ա) ֆիզիկական,
- բ) քիմիական,
- գ) կենսաբանական:

ա) Ֆիզիկական գործոններից կարևոր նշանակություն ունեն արյան օսմոտիկ ճնշման իջեցումը և էրիթրոցիտների մեխանիկական վնասումը: Արյան օսմոտիկ ճնշման իջեցում կարող է զարգանալ, օրինակ, մեծ քանակությամբ հիպոտոնիկ լուծույթներ ներարկելու դեպքում: Արդյունքում ջուրը վերաբաշխվում է արյան պլազմայից դեպի հարաբերականորեն հիպերօսմոլյար բջիջ, որն առաջացնում է էրիթրոցիտի ուռճացում և քայքայում: Էրիթրոցիտների մեխանիկական վնասում կարող է զարգանալ՝

- սրտի փականների պրոթեզավորման հետևանքով՝ կարծր նյութից պատրաստված պրոթեզի դեպքում,
- ԴՆՄ համախտանիշի դեպքում՝ միկրոշրջանառու անոթներում նստած ֆիբրինի թելիկներով,
- երկարատև քայքի կամ վազքի հետևանքով:

բ) Քիմիական գործոններից հեմոլիտիկ անեմիա կարող են առաջացնել կապարի, պղնձի, ֆոսֆորի միացությունները:

գ) Կենսաբանական բնույթի գործոններ են տարբեր օրգանիզմները և նրանց կենսագործունեության արգասիքները՝ օձի, կարիճի թույները, բակտերիային տոքսինները (հեմոլիտիկ ստրեպտոկոկ, ստաֆիլոկոկ, անաերոբ մանրէներ), նախակենդանիները (մալարիայի պլազմոդիում) և այլն:

Ձեռքբերովի հեմոլիտիկ անեմիաների խմբում են *խմունային հեմոլիտիկ անեմիաները*: Դրանց զարգացումը կարող է պայմանավորված լինել էրիթրոցիտների անտիգենների հանդեպ աուտոհակամարմինների առաջացումով (աուտոիմունային հեմոլիտիկ անեմիա): Հակամարմինները, կապվելով էրիթրոցիտի թաղանթի հետ՝

³⁸ Տվյալ դեպքում խոսքը հավանաբար Միջերկրական ծովի մասին է, որի շրջակայքում տարածված էր մալարիան: Թալասեմիայի մեղմ տեսակների դեպքում անհատը շահում է անեմիան թեթև է արտահայտված, իսկ մալարիայից պաշտպանությունը՝ ուժեղ:

- կատարում են օպսոնինի դեր. նպաստում են փայծաղի ֆագոցիտների կողմից էրիթրոցիտի կլանմանը,
- ակտիվացնում են կոմպլեմենտի համակարգը՝ հանգեցնելով էրիթրոցիտների քայքայմանը:

Իմուն-միջնորդված հեմոլիզ կարող է զարգանալ նաև անհամատեղելի արյան փոխներարկման պատճառով կամ մոր և պտղի միջև ռեզուս-անհամատեղելիության դեպքում:

16.1.1.4. Դիսէրիթրոպոետիկ անեմիաներ

Դիսէրիթրոպոետիկ անեմիաների զարգացման հիմքում առկա է էրիթրոպոեզի ընկճումը: Վերջինս կարող է զարգանալ հետևյալ մեխանիզմներով՝

1. պակասուրդային (դեֆիցիտային)՝

- ա) նուկլեինաթթուների սինթեզի ընկճումով պայմանավորված՝ վիտամին B₁₂-պակասուրդային և ֆոլաթթուպակասուրդային (ֆոլաթթուդեֆիցիտային) անեմիաներ,
- բ) հեմի սինթեզի խանգարման հետևանքով զարգացող անեմիաներ, օրինակ՝ երկաթպակասուրդային (երկաթդեֆիցիտային) անեմիաներ,
- գ) գլոբինի սինթեզի խանգարման հետևանքով զարգացող անեմիաներ (տե՛ս հեմոգլոբինապաթիաները³⁹),

2. ցողունային բջիջների վնասում (ապլաստիկ անեմիա),

3. էրիթրոպոետիկ արտադրության նվազում (քրոնիկական էրիկամային անբավարարություն, քրոնիկական հիվանդության անեմիա),

4. բորբոքման հետևանքով պահեստային երկաթի դուրսբերման խանգարում (քրոնիկական հիվանդության անեմիա),

5. ոսկրածուծի ախտահարում՝ լեյկեմիաների, ուռուցքային մետաստազների դեպքում,

6. էնդոկրին խանգարումներ (հիպոթիրեոզ):

Անդրադառնանք դիսէրիթրոպոետիկ անեմիաների ամենատարածված տեսակներին:

16.1.1.4.1. Վիտամին B₁₂- և ֆոլաթթու-պակասուրդային անեմիաներ

Վիտամին B₁₂-ը (ցիանկոբալամին) ներմուծվում է օրգանիզմ կենդանական ծագման սննդով: Աղիքներում այն միանում է ստամոքսի առպատային բջիջներով արտադրվող Գասլի ներքին գործոնի հետ և որպես համալիր կապվում զստադիքի դիստալ հատվածի լորձաթաղանթի բջիջների հատուկ ընկալիչներին, այնուհետև ներծծվում է արյան մեջ: Պահեստավորվում է լյարդում, պաշարները 2-5գ են, այդ իսկ պատճառով սննդի հետ անբավարար քանակությամբ ներմուծվելու դեպքում վիտամինի պակասի նշաններն ի հայտ են գալիս միայն 3-6 տարի հետո:

Ֆոլաթթուն (վիտամին B₉) հիմնական պարունակվում է բուսական սննդում (ամենից շատ՝ կանաչ բանջարեղենում): Այն ներծծվում է աղիճ աղիքի պրոքսիմալ հատվածում: Ֆոլաթթվի պահեստները լյարդում ավելի համեստ են, և անբավարար ներմուծելու դեպքում վիտամինի պակասուրդ է զարգանում մի քանի ամիս անց:

³⁹ Թալասեմիան կարող է միաժամանակ դիտարկվել և՛ իբրև հեմոլիտիկ, և՛ իբրև դիսէրիթրոպոետիկ անեմիա:

Էթիոլոգիան: Վիտամին B₁₂-պակասուրդային և ֆոլաթթու-պակասուրդային անեմիաների առաջացման պատճառներն են.

ա) Մանրում նրանց տևական անբավարարությունը (ալիմենտար), օրինակ՝ բացարձակ բուսակերության դեպքում զարգանում է վիտամին B₁₂-ի պակասուրդ:

բ) Աուտոիմունային ատրոֆիկ գաստրիտը, երբ զարգանում է Ադիսոն-Բիրմերի հիվանդություն (չարորակ, պերնիցիոզ անեմիա): Այս ախտի զարգացումը պայմանավորված է առպատային բջիջների աուտոիմունային վնասումով: Հատկապես մեծ դեր ունի իմունիտետի բջջային օղակը, հետագայում առաջանում են նաև հակամարմիններ ստամոքսի լորձաթաղանթի առպատային բջիջների և կամ Կասլի ներքին գործոնի նկատմամբ:

գ) Մտամոքսի մասնահատումը (ռեզեկցիան) կարող է առաջացնել վիտամին B₁₂-ի պակասուրդ Կասլի ներքին գործոնի անբավարարության հետևանքով:

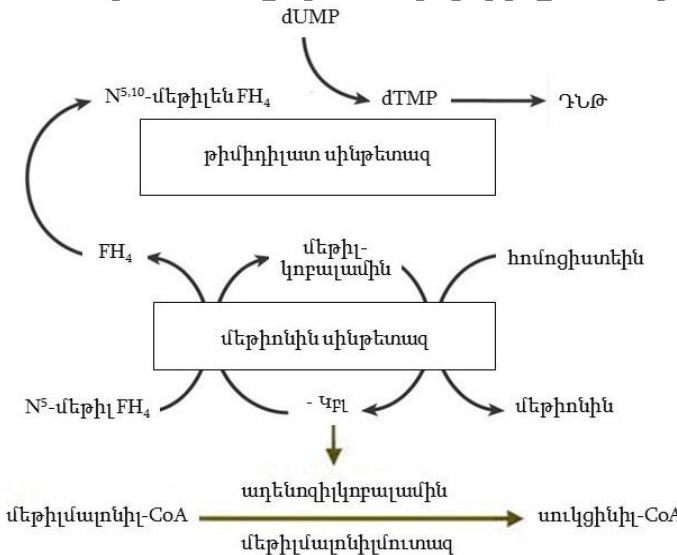
դ) Քրոնիկական էնտերիտը, մալաբսորբցիա առաջացնող այլ ախտերն ընկճում են այս վիտամինների ներծծումը: Զստադիքի (դիստալ հատվածի) մասնահատումն առաջացնում է վիտամին B₁₂-ի պակասուրդ:

ե) Դիֆիլոբոթրիոզը. լայն ժապավենաձև որդը յուրացնում է մեծ քանակությամբ վիտամին B₁₂:

զ) Վիտամին B₁₂-ի և ֆոլաթթվի պահանջի մեծացումը հղի կանանց և կերակրող մայրերի շրջանում:

է) Լյարդի դիֆուզ ախտահարումները, օրինակ՝ ցիռոզը, հեպատիտը, երբ խանգարվում է վիտամին B₁₂-ի և ֆոլաթթվի պահեստավորումը և մետաբոլիզմը:

ը) Դեղերի ազդեցությունը. որոշ դեղեր կարող են ընկճել այս վիտամինների ներծծումը կամ փոխանակությունը (այսպես, հակաուռուցքային և իմունամոդուլյատորային դեղ մետոտրեքսատն ընկճում է ֆոլաթթվի մետաբոլիզմը):

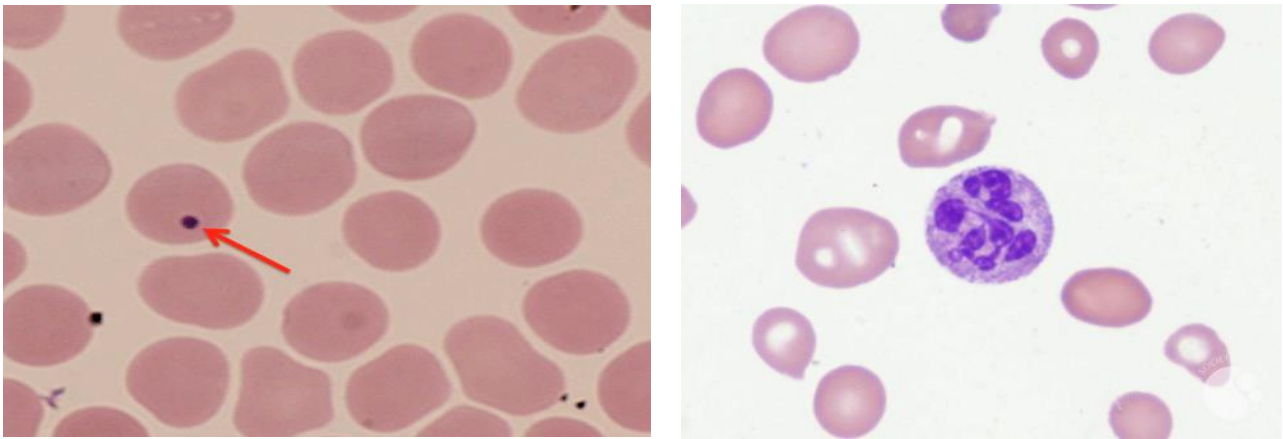


Նկ. 16.6. ԴՆԹ-ի սինթեզը:

Պարթոզենեզը: Վիտամին B₁₂-ն ունի երկու կոֆերմենտային տեսակ՝ մեթիլկոբալամին և ադենոզիլկոբալամին: Մեթիլկոբալամինն ապահովում է նորմոբլաստային արյունաստեղծումը: Նրա ազդեցությամբ ֆոլաթթվից առաջանում է կոֆերմենտային տեսակ՝ տետրահիդրոֆոլաթթուն, որը մասնակցում է թիմիդինֆոսֆատի սինթեզին և նրա ընդգրկմանը բաժանվող բջիջների ԴՆԹ-ի կազմում (նկ. 16.6): Վիտամին B₁₂-ի և ֆոլաթթվի պակասի դեպքում խաթարվում է ԴՆԹ-ի սինթեզը, իսկ արդյունքում՝ բջիջների բաժանումը, այդ թվում նաև հեմոպոեզը:

Արյունաստեղծումը դառնում է մեզալոբլաստային, որը բնորոշվում է ավելի թույլ միտոտիկ ակտիվությամբ: Առաջացող մեզալոբլաստները և մեզալոցիտներն օժտված են թույլ դիմադրողականությամբ, կյանքի կարճ տևողությամբ (մինչև 50%-ը քայքայվում է արդեն ոսկրածուծում):

Ծայրամասային արյան պատկերը: Ծայրամասային արյան մեջ քչանում է էրիթրոցիտների քանակը, սակայն նրանցում հեմոգլոբինի քանակը նվազած չէ, քանի որ թիմիդինֆոսֆատը չի մասնակցում ՌՆԹ-ի սինթեզին, ուստի սպիտակուցի սինթեզը բջջում չի տուժում: Էրիթրոցիտները չափերով մեծացած են, միջին էրիթրոցիտային ծավալը (MCV) մեծ է 100 մկմ³-ից: Ըստ արյունաստեղծման տեսակի՝ անեմիան մեգալոբլաստային է, դիտվում է անիզոցիտոզ, էրիթրոցիտներում կարող են հայտնաբերվել կորիզանյութի մնացորդներ (Հոուել-Շոլիի մարմնիկներ, նկ. 16.7): Կարևոր ախտորոշիչ նշանակություն ունի նեյտրոֆիլների կորիզի գերհատվածավորումը (5 և ավելի հատվածների առկայություն, նկ. 16.7):



Նկ. 16.7. Հոուել-Չոլիի մարմնիկներ և գերհատվածավորված կորիզով նեյտրոֆիլ (<http://imagebank.hematology.org/image/60400/hypersegmented-neutrophil?type=atlas>):

Հիվանդության ուշ շրջանում զարգանում է նաև պանցիտոպենիա (արյան բոլոր ձևավոր տարրերի քանակի քչացում):

Նշենք, որ արյան պատկերը վիտամին B₁₂-ի և ֆոլաթթվի պակասության դեպքում նույնն է, քանի որ երկուսն էլ մասնակցում են ՌՆԹ-ի սինթեզին: Երկու դեպքում էլ արյան մեջ բարձրանում է հոմոցիստեինի մակարդակը, որն առաջացնում է էնդոթելի վնասում: Սակայն վիտամին B₁₂-ը որպես ադենոզիլկոբալամին մասնակցում է ևս մեկ ռեակցիայի՝ մեթիլմալոնատից սուկցինատի առաջացմանը (նկ. 16.6): Վիտամին B₁₂-ի պակասության դեպքում այս ռեակցիան չի ընթանում, որը հանգեցնում է նյարդային հյուսվածքում միելինի սինթեզի խանգարման և նյարդերի ու հաղորդիչ ուղիների ախտահարմանը՝ համապատասխան նյարդաբանական կլինիկական պատկերով (վերջույթների պարէսթեզիա, պրոպրիոցեպտիվ զգացողության խանգարումներ և այլն), իսկ արյան մեջ բարձրանում է մեթիլմալոնատի մակարդակը: Այս նշանները բացակայում են ֆոլաթթվի պակասության դեպքում:

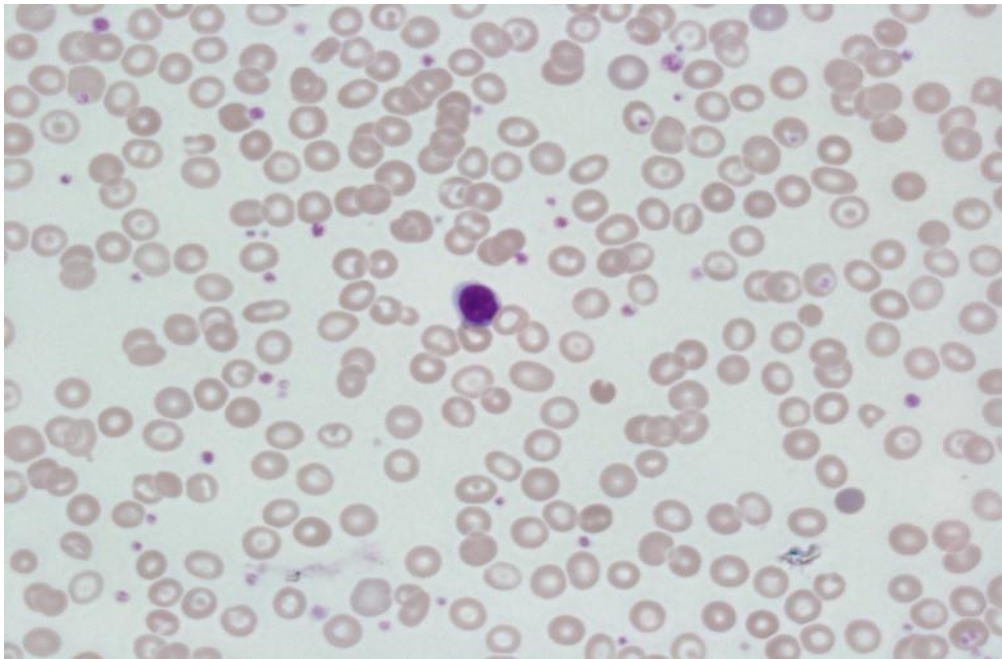
Վիտամին B₁₂-ի և ֆոլաթթվի անբավարարությամբ պայմանավորված միտոզի խանգարումների հետևանքով ախտահարվում են ոչ միայն ոսկրածուծը, այլև մաշկն ու լորձաթաղանթները՝ բերանի խոռոչում առաջացնելով բնորոշ դրսևորումներ, օրինակ՝ լեզվի պտկիկների հարթեցում («լաքապատ լեզու»):

16.1.1.4.2. Երկաթ-պակասության անեմիաներ

Անեմիայի առավել տարածված տեսակն է (80-95%): Երկաթը ներմուծվում է օրգանիզմ սննդի հետ: Ստամոքսում աղաթթվի ազդեցությամբ ոչ հեմային երկաթը դառնում է ավելի լուծելի, ուստի և ավելի մատչելի ներծծման համար: Ներծծումը

կատարվում է տասներկուամատնյա աղիքում, ընդ որում հեմային երկաթը ներծծվում է ավելի լավ, քան ոչ հեմայինը: Արյան մեջ երկաթը կապվում է տրանսպորտային սպիտակուց տրանսֆերինի հետ: Ոսկրածուծի էրիթրոիդ շարքի զարգացող բջիջները կլանում են տրանսֆերինի հետ միացած երկաթը՝ օգտագործելով այն հեմի սինթեզի համար: Երկաթի ավելցուկը պահեստավորվում է լյարդում, ոսկրածուծում, փայծաղում որպես ֆերիտին, մասամբ էլ հեմոսիդերին:

Էթիոլոգիան: Երկաթ-պակասուրդային անեմիաները երկաթի բացասական հաշվեկշռի հետևանք են: Նրանց առաջացման պատճառները տարբեր են՝
ա) ալիմենտար անբավարարությունը, հատկապես սննդակարգում կարմիր մսի պակասը (քանի որ այն պարունակում է հեշտ յուրացվող հեմային երկաթ),
բ) ստամոքսի հիպոացիդ, անացիդ վիճակների, ստամոքսի մասնահատման հետևանքով երկաթի լուծելիության խանգարումը,
գ) տասներկուամատնյա աղիքում երկաթի ներծծման խանգարումները (էնտերիտներ, մասնահատում),
դ) քրոնիկական արյունահոսությունների հետևանքով երկաթի կորստի մեծացումը՝ օրվա ընթացքում 2մգ-ից ավելի,
ե) երկաթի պահանջի մեծացումը, որը դիտվում է հղի կանանց և կերակրող մայրերի դեպքում, երեխաների աճի շրջանում և այլն:



Նկ. 16.8. Ծայրամասային արյան պատկերը երկաթ-պակասուրդային անեմիայի դեպքում: Լիմֆոցիտի (սկարի կենտրոնում) կորիզի համեմատ էրիթրոցիտներն ավելի փոքր են, կենտրոնական գունատությունը՝ մեծ, քան տրամագծի 1/3-ը (<https://pressbooks.library.ualberta.ca/mlsci/chapter/hypochromic-microcytic-anemias-iron/>):

Պաթոգենեզը: Երկաթի՝ վերոնշյալ պատճառներով զարգացող բացասական հաշվեկշռի հետևանքով անբավարար է սինթեզվում հեմը:

Ծայրամասային արյան պատկերը: Արյունաստեղծումը նորմոբլաստային է: Ծայրամասային արյան մեջ էրիթրոցիտների քանակը քչացած է (որոշ դեպքերում նորմալ, անգամ մի փոքր ավելացած), սակայն հատկապես քչացած է հեմոգլոբինի քանակը: Բնականաբար, անեմիան հիպոքրոմ է: Դիտվում է միկրոցիտոզ (միջին էրիթրոցիտային ծավալը փոքր է 80 մկմ³-ից), պոյկիլոցիտոզ (տարբեր ձև ունեցող բջիջների առկայություն),

Էրիթրոցիտների «սովերներ» (նկ.16.8): Արյան պլազմայում քչացած են երկաթի (սիդերոպենիա) և ֆերիտինի քանակները:

16.1.1.4.3. Ապլաստիկ անեմիաներ

Նրանք բնութագրվում են ցողունային բջիջների հիպոպլազիայով և ապլազիայով: Ապլաստիկ անեմիաների ախտաձագման մեջ կարևոր նշանակություն ունեն ցողունային բջիջներում նուկլեինաթթուների և սպիտակուցների սինթեզի խանգարումները, իմունային և աուտոիմունային գործընթացների հետևանքով ցողունային բջիջների վնասումը:

Ըստ ծագման՝ ապլաստիկ անեմիաները կարող են լինել ժառանգական և ձեռքբերովի:

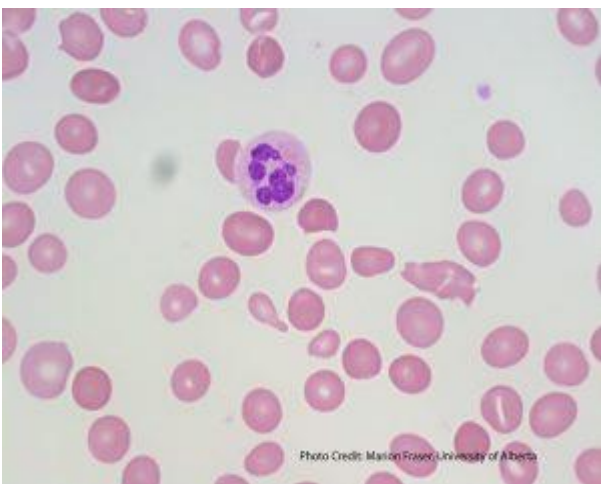
Ժառանգական ապլաստիկ անեմիաները զարգանում են արյունաստեղծման ժառանգական վնասումների հետևանքով: Այս խմբում է Ֆանկոնիի անեմիան, որի դեպքում խանգարված է ԴՆԹ-ի ռեպարատիվ համակարգի գործունեությունը:

Ձեռքբերովի ապլաստիկ անեմիաների պատճառներն են՝

- ✓ քիմիական գործոնները՝ բենզոլ, լևոմիցետին, ինդոմետացին, քիմիապրեպարատներ,
- ✓ իոնիզացնող ճառագայթումը,
- ✓ որոշ վիրուսներ,
- ✓ էրիթրոցիտների նախորդող բջիջների աուտոիմունային վնասումը,
- ✓ իդիոպաթիկ (չճշտված պատճառով):

Ոսկրածուծի և ծայրամասային արյան պատկերը: Ոսկրածուծում քչանում է ցողունային բջիջների քանակը, ընկճվում է նրանց պրոլիֆերացիան, ուստի զարգանում է բոլոր ձևավոր տարրերի սակավություն՝ պանցիտոպենիա:

16.1.2. Իրադրական խնդիր



58 տարեկան կինը գանգատվում է վերջին 6 ամսվա ընթացքում ի հայտ եկած դյուրհոգնելիությունից և հևոցից: Նա նշում է նաև լեզվի ցավ և ծակծկոց ոտնաթաթերում: Հիվանդը քայլելիս հաճախ կորցնում է հավասարակշռությունը: Լեզուն վառ կարմիր է, փայլուն, հարթված պտկիկներով: Լաբորատոր հետազոտության տվյալներն են՝ Hb-ն՝ 86գ/լ, MCV-ն՝ 118մկմ³, թրոմբոցիտները՝ 110000/մմ³, լեյկոցիտները՝ 3500/մմ³, ռեոիկուլոցիտները՝ 0,3%: Ծայրամասային արյան պատկերը ներկայացված է նկարում:

1. Ո՞րն է հիվանդի հավանական ախտորոշումը:
2. Որո՞նք են դրա զարգացման հիմնական պատճառները:

Պատասխան

1. MCV-ի զգալի մեծացումը ցույց է տալիս, որ առկա է արտահայտված մակրոցիտոզ: Մակրոցիտային անեմիայի պատճառներից են վիտամին B₁₂-ի և ֆոլաթթվի պակասությունը:

Դրանք ունեն միննույն արյունաբանական պատկերը (մեզալոբլաստային արյունաստեղծում), երկու դեպքում էլ արյան մեջ հայտնաբերվում են գերհատվածակորիզավոր նեյտրոֆիլներ, և հիվանդի դեպքում կարող է դիտվել լեզվի պտկիկների հարթեցում («լաքապատ լեզու»)՝ պայմանավորված էպիթելային հյուսվածքի պրոլիֆերացիայի ընկճմամբ: Սակայն վիտամին B₁₂-ի պակասության դեպքում դիտվում են նաև նյարդաբանական խանգարումներ (տվյալ հիվանդի դեպքում՝ ոտնաթաթերի ծակծկոց, հավասարակշռության խանգարում)՝ պայմանավորված միելինի սինթեզի խանգարմամբ:

2. Վիտամին B₁₂-ն առկա է հիմնականում կենդանական սննդում: Ուստի բացարձակ բուսակերությունը կարող է առաջացնել վիտամին B₁₂-ի պակասություն: Վիտամին B₁₂-ի ներծծման համար անհրաժեշտ է Կասլի ներքին գործոնը: Ատրոֆիկ գաստրիտի դեպքում նվազում է առպատային բջիջների քանակը, որը հանգեցնում է Կասլի ներքին գործոնի արտադրության նվազման: Զստադիքի վերջնահատվածի մասնահատման դեպքում խանգարվում է Կասլի ներքին գործոն-վիտամին B₁₂ համալիրի ներծծումը:

16.2. ԼԵՅԿՈՑԻՏՆԵՐԻ ՀԱՄԱԿԱՐԳՈՒՄ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԸ ԵՎ ՌԵԱԿՏԻՎ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Լեյկոցիտներն իմունային համակարգի կարևոր բաղադրիչներն են և, բնականաբար, ցանկացած ագրեսիայի դեպքում մասնակցում են օրգանիզմի պատասխանի ձևավորմանը: Նորմայում ծայրամասային արյան մեջ լեյկոցիտների քանակը տատանվում է 4000-10000/մմ³ սահմաններում: Նրանց տեսակները և գործառնությունները ներկայացված են աղյուսակ 16.4-ում:

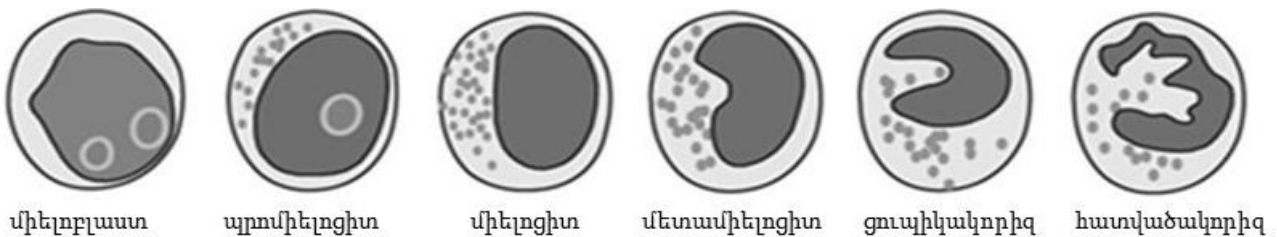
Աղյուսակ 16.4.

Լեյկոցիտների տեսակները և գործառնությունները.

Բջիջ	Նորմալ քանակ (%)	Գործառնություն	Կյանքի տևողությունը
1. լիմֆոցիտ	20-40	իմունային պատասխան	տարիներ
2. մոնոցիտ	2-10	ֆագոցիտոզ, անտիգենի ներկայացում	ամիսներ, տարիներ
3. էոզինոֆիլ	1-5	հակահելմինթային պաշտպանություն, ալերգիա	8-12 օր
4. նեյտրոֆիլ	50-75*	ֆագոցիտոզ, հատկապես սուր բորբոքում	մինչև 10 օր
5. բազոֆիլ	0-1	բորբոքում, ալերգիա	ժամեր, օրեր

* Մետամիելոցիտ՝ 1%, ցուպիկակորիզ՝ 1-5%, հատվածակորիզ՝ 45-70%:

Լեյկոպոեզը սկսվում է ոսկրածուծի պլուրիպոտենտ ցողունային բջջից: Պլուրիպոտենտ ցողունային բջջիցը սկիզբ է տալիս երկու մուլտիպոտենտ ցողունային բջջիչների՝ ընդհանուր լիմֆոիդ և ընդհանուր միելոիդ: Ընդհանուր լիմֆոիդ ծիլից զարգանում են T- և B-լիմֆոցիտները և բնական քիլերները, ընդհանուր միելոիդ ծիլից զարգանում են գրանուլոցիտները (նկ. 16.9), մոնոցիտները, թրոմբոցիտները և էրիթրոցիտները:

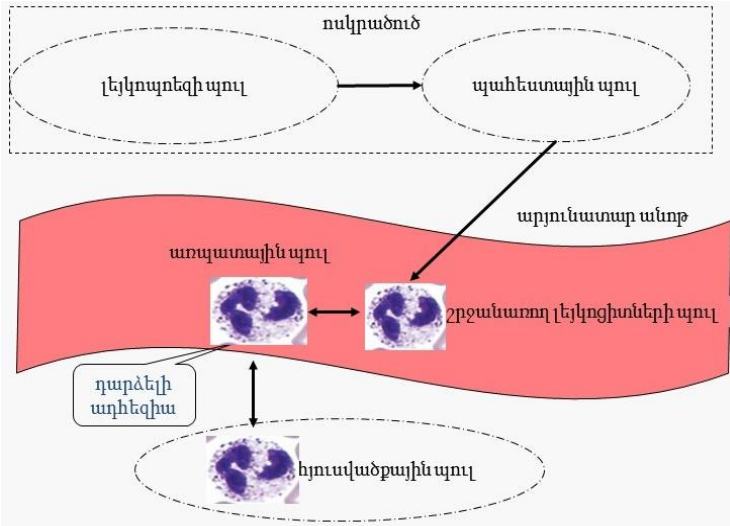


Նկ. 16.9. Գրանուլոցիտների հասունացման փուլերը (www.medscape.com):

Օրգանիզմում լեյկոցիտները բաշխված են մի քանի պուլերում⁴⁰ «պահեստներում» (նկ. 16.10), որոնց մասին իմացությունը հնարավորություն է տալիս հասկանալու լեյկոցիտների քանակական փոփոխությունների զարգացման մեխանիզմները: Պարզաբանենք դա նեյտրոֆիլների օրինակով: Նորմայում նեյտրոֆիլների մոտ 90%-ը ոսկրածուծի երկու պուլերում է՝ կիսվող բջջիցներից բաղկացած գրանուլոպոեզի պուլում

⁴⁰ Անգլերեն pool՝ ավազան, կուտակում բառից:

և հասուն բջիջներից բաղկացած պահեստային պուլում: Ոսկրածուծից նեյտրոֆիլներն անցնում են արյուն, որտեղ նրանց ընդհանուր քանակի 2-3%-ն է: Արյան նեյտրոֆիլների մոտ կեսը շրջանառող պուլն է (արյան ընդհանուր քննությամբ որոշվում է հենց այս պուլը), իսկ մյուս կեսը՝ առպատային պուլը (նեյտրոֆիլները սելեկտիվների միջոցով դարձելիորեն ամրացած են էնդոթելին): Նեյտրոֆիլների մնացած մասը (7-8%) հյուսվածքներում է (հյուսվածքային պուլ): Հարկ է նշել, որ լեյկոցիտների բաշխումը պուլերում դինամիկ գործընթաց է:



Նկ. 16.10. Լեյկոցիտների բաշխումն օրգանիզմում:

Գրանուլոպոեզի խթանում և ոսկրածուծից լեյկոցիտների առաքման ուժգնացում կատարվում է բորբոքման դեպքում միջնորդների, օրինակ՝ ԻԼ-1-ի, ԻԼ-6-ի, ՈԻՆԳ-ի ազդեցությամբ: Մակայն շրջանառող պուլը ոչ միայն չի նվազում, այլև ավելանում է ոսկրածուծում լեյկոպոեզի ակտիվացման և դեպի արյուն նեյտրոֆիլների անցման խթանման հետևանքով: Անհրաժեշտ է նշել, որ ծանր բորբոքման դեպքում դեպի հյուսվածքներ լեյկոցիտների խիստ ուժգնացած արտագաղթով պայմանավորված շրջանառող

պուլը կարող է նվազել:

Լեյկոցիտների դեմարգինացիա՝ ապաեզրավորում (առպատային դիրքից անցում շրջանառող պուլ), կատարվում է սթրես հորմոնների՝ կատեխոլամինների և գլյուկոկորտիկոիդների ազդեցությամբ, որոնք նվազեցնում են սելեկտինների էքսպրեսիան:

Կան լեյկոցիտների քանակական փոփոխությունների երկու տեսակներ՝ լեյկոպենիաներ և լեյկոցիտոզներ:

16.2.1. Լեյկոպենիաներ

Լեյկոպենիաներն արյան միավոր ծավալում լեյկոցիտների քանակի փոքրացմամբ բնութագրվող վիճակներն են (1մմ³-ում 4000-ից ցածր): Լեյկոպենիա կարող է զարգանալ լեյկոցիտների տարբեր տեսակների քանակի քչացման հետևանքով, օրինակ՝ նեյտրոպենիա, լիմֆոպենիա և այլն: Նրանց զարգացման հիմքում կարող են լինել հետևյալ մեխանիզմները.

1. *Գրանուլոպոեզի ընկճում:* Դիտվում է կարմիր ոսկրածուծի ուռուցքային ախտահարման, ճառագայթման, քիմիաթերապիայի, վիտամիններ B₉-ի և B₁₂-ի անբավարարության դեպքում:

2. *Լեյկոցիտների քայքայման ուժգնացում* հակամարմիններով կամ *սեկվեստրացիա* մեծացած փայծաղում:

3. *Լեյկոցիտների եզրավորում՝ մարգինացիա.* սելեկտինների և ադիեզիայի այլ մոլեկուլների էքսպրեսիայի ուժգնացման հետևանքով շրջանառող լեյկոցիտներն ընդունում են առպատային դիրք:

4. *Ակտիվացած արտազաղթ (միգրացիա)* դեպի հյուսվածքներ: Դիտվում է ծանր բորբոքումների դեպքում:

Քանի որ լիմֆոցիտները, մոնոցիտները և էոզինոֆիլները լեյկոցիտների միայն փոքր մասն են, ապա լեյկոպենիա գործնականում դիտվում է այն դեպքում, երբ արյան մեջ քչացած է նեյտրոֆիլների քանակը: Ընդ որում՝ նեյտրոպենիան կարող է ուղեկցվել այլ լեյկոցիտների քանակի քչացմամբ:

Նեյտրոպենիաների կլինիկական կարևորություն ունեցող ծանր տեսակ է *ագրանուլոցիտոզը*, երբ նեյտրոֆիլների քանակը ծայրամասային արյան 1մմ³-ում քիչ է 500-ից: Ագրանուլոցիտոզները լինում են *միելոտոքսիկ* և *իմունային*: Միելոտոքսիկ ագրանուլոցիտոզները զարգանում են ոսկրածուծի ուռուցքային ախտահարման, ուռուցքները բուժելու նպատակով կիրառվող ցիտոստատիկ դեղամիջոցների, իոնիզացնող ճառագայթման և այլ գործոնների ազդեցության հետևանքով, որոնք ընկճում են ոսկրածուծի ցողունային բջիջները և գրանուլոպոեզը: Ծանր դեպքերում ոսկրածուծը կարող է լրիվ դատարկվել (պանմիելոֆոզիզ), ընդ որում՝ ախտահարվում է ամբողջ միելոիդ ծիրը՝ առաջացնելով անեմիա, ագրանուլոցիտոզ, թրոմբոցիտոպենիա:

Իմունային ագրանուլոցիտոզ զարգանում է մի շարք հիվանդությունների դեպքում, երբ գրանուլոցիտների վաղաժամ մահը պայմանավորված է հակալեյկոցիտային հակամարմինների առաջացումով: Իմունային ագրանուլոցիտոզը կարող է լինել աուտոիմունային (համակարգային կարմիր գայլախտ, ռևմատոիդ արթրիտ և այլն) կամ պայմանավորված լինել արտածին անտիգենների և կամ հապտենների նկատմամբ հակամարմինների առաջացմամբ, որոնք, գրոհելով լեյկոցիտի մակերեսին ամրակայված անտիգենի վրա, առաջացնում են լեյկոցիտի հակամարմին-միջնորդված քայքայում: Հապտենի դերում կարող է լինել դեղը (ՈՍՀԲԴ, սուլֆանիլամիդներ): Աուտոիմունային ագրանուլոցիտոզի դեպքում հակալեյկոցիտային հակամարմիններ են առաջանում չփոփոխված գրանուլոցիտների հանդեպ: Վերջինիս զարգացման մեջ զգալի դեր է տրվում T-ռեգուլյատորների ակտիվության նվազեցմանը, որոնք նորմալում ճնշում են սեփական անտիգենների հանդեպ հակամարմինների առաջացումը:

Ագրանուլոցիտոզները բնութագրվում են օրգանիզմի հակաինֆեկցիոն կայունության նվազմամբ: Բերանի խոռոչում (նկ. 16.11), ինչպես նաև մաշկում, ստամոքսաղիքային ուղու լորձաթաղանթում առաջանում են դեստրուկտիվ օջախներ: Հաճախ, սապրոֆիտ ֆլորայով պայմանավորված, զարգանում է Գրամ-բացասական սեպսիս, բնորոշ են նաև բարձր մահացությամբ ծանր սնկային վարակները:



Նկ. 16.11. Բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի կանդիդոզ (ձախից) և մաշկի խոցամեռուկային ախտահարում ագրանուլոցիտոզով հիվանդների դեպքում (աջից):

16.2.2. Լեյկոցիտոզներ

Լեյկոցիտոզներն արյան միավոր ծավալում լեյկոցիտների քանակի շատացմամբ (1մմ³-ում 10000-ից բարձր) բնութագրվող վիճակներն են: Լեյկոցիտոզ կարող է զարգանալ

լեյկոցիտների տարբեր տեսակների քանակի շատացման հետևանքով, օրինակ՝ նեյտրոֆիլիա, լիմֆոցիտոզ և այլն:

Լեյկոցիտոզների որոշ տեսակներ առաջանում են ֆիզիոլոգիական տարբեր վիճակներում, օրինակ՝ նեյտրոֆիլիա դիտվում է ֆիզիկական վարժանքի ժամանակ, սնունդ ընդունելուց հետո, հղիության III եռամսյակում և այլն, կամ լիմֆոցիտոզ դիտվում է մինչև 4-5 տարեկան երեխաների շրջանում:

Լեյկոցիտոզների ճնշող մեծամասնության զարգացումը պայմանավորված է օրգանիզմի վրա տարբեր ախտածին գործոնների ազդեցությամբ: Նրանց առաջացման առավել հաճախադեպ պատճառը սուր վարակներն են, երբ ուժգնանում է ոսկրածուծից լեյկոցիտների անցումն արյուն, որին միանում է լեյկոպոեզի խթանումը: Ընդհանուր առմամբ լեյկոցիտոզների զարգացման հիմքում առկա են հետևյալ մեխանիզմները՝

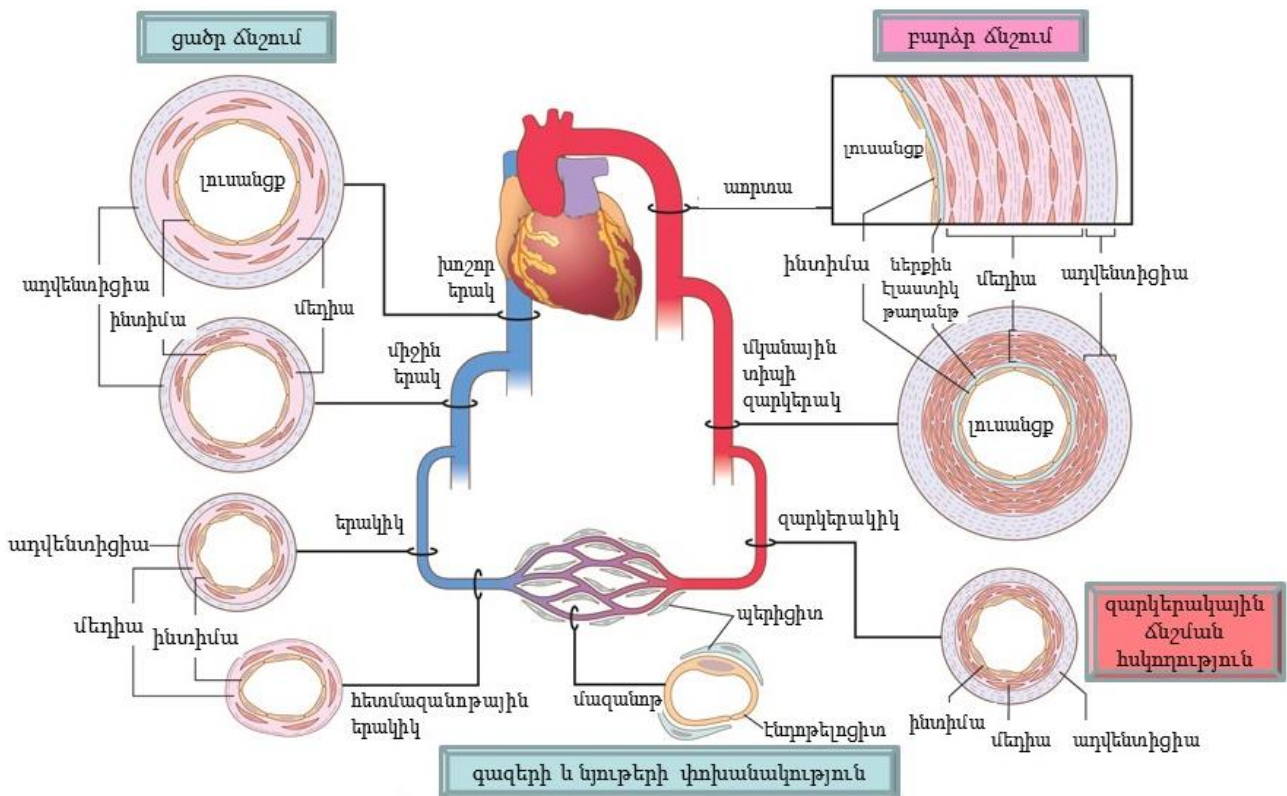
1. ոսկրածուծում գրանուլոպոեզի խթանումը,
2. ոսկրածուծից առաքման ուժգնացումը,
3. լեյկոցիտների ապաեզրավորումը,
4. դեպի հյուսվածքներ լեյկոցիտների միգրացիայի ընկճումը:

Լեյկոցիտոզներից նեյտրոֆիլիաները դիտարկելիս «կորիզային ձախ թեքում» հասկացողությունն ուսումնասիրելու անհրաժեշտություն է առաջանում: Վերջինս բնորոշ է միայն նեյտրոֆիլների քանակական փոփոխություններին, քանի որ միայն նրանց անհաս տեսակները նորմալում կարող են հայտնաբերվել ծայրամասային արյան մեջ: Կորիզային ձախ թեքումը ծայրամասային արյան մեջ ոչ հասուն, այդ պատճառով էլ ոչ հատվածավորված կորիզով նեյտրոֆիլների ավելացումն է (սովորաբար ցուպիկակորիզավորների, իսկ երբեմն նաև մետամիելոցիտների և ավելի տհաս բջիջների, նկ. 16.9): Դրա զարգացումը պայմանավորված է ախտածին տարբեր գործոնների ազդեցությամբ գրանուլոպոեզի խթանմամբ և ոսկրածուծից նրանց առաքման արագացմամբ: Փաստորեն, կորիզային ձախ թեքումը մեծ մասամբ (բացառությամբ ուռուցքային ախտահարումների) օրգանիզմի նորմալ կամ բարձր ռեակտիվականության դրսևորումներից մեկն է:

ԳԼՈՒԽ 17. ԶԱՐԿԵՐԱԿԱՅԻՆ ՀԻՊԵՐՏԵՆԶԻԱՆԵՐԻ ԱՒՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

Օրգանիզմի հոմեոստատիկ կարևորագույն ցուցանիշներից է համակարգային զարկերակային ճնշումը (ԶՃ): ԶՃ-ն օրգանիզմի կոշտ հաստատուններից չէ, սակայն այն նույնպես պահպանվում է նորմալի որոշակի սահմաններում, թեպետ ոչ այնքան նեղ որքան արյան pH-ը: ԶՃ-ի կարգավորումն իրագործվում է առաջին հերթին միջին և մանր զարկերակների (մկանային, ռեգիստիվ տեսակի) տոնուսի կարգավորման հաշվին, ուստի ԶՃ-ի խանգարումները հաճախ դիտարկվում են որպես այս անոթների ախտաբանության տեսակներ:

Անեղծ զարկերակների պատը բաղկացած է երեք շերտերից՝ ինտիմայից (tunica intima), մեդիայից (tunica media) և ադվենտիցիայից (tunica externa) (նկ. 17.1):



Նկ. 17.1. Անեղծ զարկերակների կառուցվածքը և ԶՃ-ի հսկողությունը (ըստ Կոտրանի և համահեղ., 2016թ.):

1. Ինտիման, այսինքն՝ ներքին շերտը, ներառում է էնդոթելը, բարակ ենթաէնդոթելային հյուսվածքը և ներքին էլաստիկ թաղանթը, որն անջատում է այն մեդիայից: Էնդոթելը երկարավուն բջիջների միաշերտ է: Վնասման դեպքում նրա վերականգնումը կատարվում է էնդոթելոցիտների միտոտիկ բաժանման հաշվին: Վերջինս կատարվում է էնդոթելոցիտներից, թրոմբոցիտներից և շրջապատող շարակցական հյուսվածքից ձևավորվող աճի գործոնների ազդեցությամբ:

2. Մեդիան հարթմկանային բջիջների շրջանաձև խուրձ է, որն էլաստիկ թաղանթով անջատվում է արտաքին շերտից: Վերջինս կազմված է հաստ էլաստիկ թելերից և պարուրաձև տեղակայված կոլագենային ֆիբրիլների խրձերից:

3. Ադվենտիցիան անոթապատի արտաքին թաղանթն է: Այն կազմված է մեծ քանակությամբ ֆիբրոբլաստներ պարունակող փխրուն շարակցական հյուսվածքից և

ներհյուսվում է անոթի շրջապատին: Աղվենտիցիայի կարևոր առանձնահատկությունը նյարդային վերջավորությունների և անոթապատը սնող անոթների՝ *vasa vasorum*-ի առկայությունն է:

Անոթների գործունեության համար առավել մեծ նշանակություն ունեն հարթմկանային և էնդոթելի բջիջները: Հարթմկանային բջիջները ներդրումն ունեն գործոնների ազդեցությամբ ստեղծում են անոթապատի ակտիվ լարվածությունը (անոթային տոնուսի վազոմոտոր բաղադրիչ) և օրգանիզմի պահանջներին համապատասխան անոթների լուսանցքի որոշակի մեծությունը: Մյուս կողմից՝ էնդոթելն ունակ է սինթեզելու մեծ քանակությամբ կենսաբանորեն ակտիվ նյութեր «արյուն - հյուսվածքների (օրգանների) բջիջներ» սահմանին և այդպիսով կատարելու «մաքսատան» գործառույթ:

Համակարգային զարկերակային ճնշման խանգարումները լինում են **զարկերակային հիպերտենզիաներ և հիպոտենզիաներ** (վերջինս տե՛ս «Գիտակցության կորուստ: Շոկերի ախտաբանություն» գլխում):

Զարկերակային հիպերտենզիան (ՉՀ) արյան մեծ շրջանառության զարկերակներում արյան ճնշման բարձրացմամբ բնութագրվող վիճակն է, որի դեպքում դիտվում է սիստոլիկ ՉՃ-ի բարձրացում 140 մմ ս. ս. և ավելի և կամ դիաստոլիկ ՉՃ-ի բարձրացում 90 մմ ս. ս. և ավելի (ՉՃ-ի ցուցանիշներն ԱՀԿ-ի տվյալների համաձայն):

ՉՃ-ի բարձրացումը սովորաբար մինչև սուր սիրտ-անոթային բարդությունների առաջացումը չի ուղեկցվում արտահայտված կլինիկական նշաններով: Այն կարող է հանգեցնել գլխուղեղի իշեմիկ կամ հեմոռագիկ ինսուլտի և սրտամկանի հիպերտրոֆիայի զարգացման: Բացի դրանից, ՉՀ-ն ռիսկի գործոն է աթերոսկլերոզի և սրտամկանի ինֆարկտի զարգացման համար: Հետևաբար ՉՀ-ն ժամանակին հայտնաբերելը կանխարգելիչ բժշկության կարևորագույն խնդիրներից է: Անհրաժեշտ է նշել, որ ՉՀ-ն նաև սոցիալական և բժշկագիտական լուրջ խնդիր է, որի մասին վկայում են հետևյալ վիճակագրական տվյալները՝

- ԱՀԿ-ի տվյալներով ՉՀ-ն առկա է չափահաս բնակչության 15-25%-ի շրջանում:
- Երևանում ՉՀ-ն առկա է չափահաս բնակչության 24-30%-ի շրջանում:
- Դեպքերի 95%-ի պատճառը չի պարզվում:

ՉՀ-ն տարբերակում են հետևյալ չափանիշներով.

1. Ըստ ծագման (էթիոլոգիայի)

ա) Առաջնային ՉՀ. հիվանդների 95%-ի դեպքում ՉՃ-ի բարձրացման կոնկրետ պատճառը մնում է չճշտված, և այդպիսի խանգարումը դասակարգվում է որպես առաջնային կամ էսենցիալ (ԷՀ) կամ իդիոպաթիկ հիպերտենզիա:

բ) Երկրորդային ՉՀ. այն ՉՀ-ները, որոնց պատճառները հայտնաբերվում են, կոչվում են երկրորդային կամ սիմպտոմատիկ զարկերակային հիպերտենզիաներ: Այս դեպքում ՉՀ-ն որևէ ախտորոշված հիվանդության նշաններից մեկն է:

2. Ըստ բարձրացած ՉՃ տեսակի՝

ա) սիստոլիկ ՉՀ,

բ) դիաստոլիկ ՉՀ,

գ) սիստոլիկ-դիաստոլիկ ՉՀ:

3. Ըստ սրտի հարվածային ծավալի փոփոխության.

ա) Հիպերկինետիկ կամ արտանետման ՉՀ. ՉՃ-ն բարձրանում է սրտի միացային գործունեության ուժգնացման հետևանքով, երբ ռեզիստիվ անոթների լարվածությունը նորմալ է կամ իջած: Այս սիստոլիկ հիպերտենզիան զարգանում է ԷՀ-ի վաղ շրջանում,

ինչպես նաև որոշ սիմպտոմատիկ հիպերտենզիաների, օրինակ՝ հիպերթիրեոզի դեպքում:

բ) *Էուկիինետիկ ՁՀ*: այս դիաստոլիկ հիպերտենզիան ձևավորվում է, օրինակ՝ ԷՀ-ի միջանկյալ շրջանում, այսինքն՝ երբ անցում է կատարվում դեպի դիմադրության հիպերտենզիա: ՁՃ-ն բարձրանում է անոթային լարվածության կարգավորման խանգարման հետևանքով: Ծայրամասային դիմադրության բարձրացումը մեծացնում է սրտի հետքենվածությունը, որն աստիճանաբար փոքրացնում է սրտի արտամղման ծավալը մինչև նորմալ մակարդակ:

գ) *Հիպոկիինետիկ ՁՀ (գլխատված հիպերտենզիա կամ դիմադրության հիպերտենզիա)* դիտվում է ԷՀ-ի ուշ շրջանում, այսինքն՝ սրտի դեկոմպենսացիայի դեպքում: Սրտի արտամղման ծավալը և հետևաբար սիստոլիկ ՁՃ-ն դառնում են նորմայից ցածր, իսկ դիաստոլիկ ՁՃ-ն ծայրամասային բարձր դիմադրության հաշվին մեծանում է:

4. Ըստ ընթացքի.

ա) *Դանդաղ պրոգրեսիվող («բարորակ») ՁՀ*: այն կարող է տևել տարիներ և նույնիսկ տասնամյակներ ու սովորաբար դասվում է հիպերկիինետիկ կամ էուկիինետիկ տեսակի հիպերտենզիաներին:

բ) *Արագ պրոգրեսիվող («չարորակ») ՁՀ*: այն գերազանցապես բնութագրվում է դիաստոլիկ ճնշման բարձրացմամբ և սրտի արտամղման ծավալի փոքրացմամբ: Հաճախ դիտվում է երկկամային ծանր ախտահարումների դեպքում և պայմանավորված է ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոն համակարգի (ՌԱԱՀ) ազդեցությունների գերակշռմամբ:

17.1. ԷՍԵՆՑԻԱԼ ԶԱՐԿԵՐԱԿԱՑԻՆ ՀԻՊԵՐՏԵՆԶԻԱ

Էսենցիալ հիպերտենզիան ժառանգական նախատրամադրվածությամբ⁴¹ բազմագործոն հիվանդություն է, որի հիմնական կլինիկական դրսևորումը զարկերակային ճնշման (սիստոլիկ և կամ դիաստոլիկ) քրոնիկական կայուն բարձրացումն է:

Էթիոլոգիան: Ե՛վ վիճակագրական տվյալները, և՛ բնորոշումը փաստում են, որ ԷՀ-ն ոչ այնքան ախտորոշում է, որքան նկարագրություն: Այն միայն վկայում է, որ անհայտ պատճառներով բարձրանում է տվյալ հիվանդի ՁՃ-ի մակարդակը:

Էսենցիալ կամ իդիոպաթիկ հիպերտենզիա անվանումը նշանակում է, որ այդ ախտի էթիոլոգիան պարզ չէ: Ավելին՝ քանի որ այդ ախտորոշումը դրվում է այն դեպքում, երբ չեն հայտնաբերվում ՁՀ-ի պատճառները («նեգատիվ ախտորոշման» մեթոդ), ուստի ԷՀ-ի էթիոլոգիան քննարկելիս հիմնական ուշադրությունը պետք է դարձնել ռիսկի գործոններին: Ժամանակի ընթացքում հնարավոր է, որ ԷՀ-ի կազմից առանձնացվեն այլ նոզոլոգիաներ՝ իրենց պատճառներով, կամ հայտնաբերվեն ՁՀ-ի պատճառները: Այդ դեպքում կարծում ենք, որ անհրաժեշտություն կառաջանա վերանայելու նաև ԷՀ-ի անվանումը և խմբագրելու նրա բնորոշումը:

ԷՀ-ի ռիսկի գործոններն են.

1. *Ժառանգական նախատրամադրվածությունը:* ԷՀ-ի ախտաձագման մեջ կարևոր դեր են կատարում ժառանգական գործոնները, սակայն այս հիվանդության գենետիկ ցուցիչները դեռևս հայտնաբերված չեն: Հիվանդների I աստիճանի հարազատների շրջանում հիվանդացության հաճախականությունը հավաստիորեն ավելի մեծ է, քան ընդհանուր պոպուլյացիայում: Գենետիկ գործոնների կարևոր դերի մասին է վկայում

⁴¹ Տե՛ս «Ընդհանուր էթիոլոգիա» ենթագլուխը:

հետևյալ դիտարկումը. եթե երեխայի երկու ծնողները և եղբայրը (կամ քույրը) տառապում են էՀ-ով, ապա նրա դեպքում էՀ-ի զարգացման հավանականությունը հասուն տարիքում 40-60% է, իսկ եթե եղբայրը մոնոզիգոտ երկվորյակ է, ապա ռիսկը հասնում է 80%-ի:

Տրամաբանորեն ՁՃ-ի կարգավորման յուրաքանչյուր օղակում ժառանգական արատի առկայությունը մեծացնում է էՀ-ով հիվանդանալու հավանականությունը: Այդ դեպքում տարբեր ռիսկի գործոններից որևէ մեկի ազդեցությունը կարող է հանգեցնել գենետիկ արատի էքսպրեսիայի և էՀ-ի զարգացման:

2. *Սուր կամ քրոնիկական հոգեհուզական գերլարումը:* 1922թ. Գ.Ֆ. Լանգն առաջնային հիպերտենզիան դիտարկել է որպես «կանոնավորման հիվանդություն» և նրա առաջարկով այն կոչվել է «հիպերտոնիկ հիվանդություն»: էՀ-ի ծագման կարևոր գործոն են տևական հոգեհուզական գերլարվածությունը և բացասական հույզերը: Դրա մասին են վկայում հետևյալ փաստերը. այն հաճախադեպ էր Լենինգրադի պաշարումն ապրած մարդկանց («պաշարման հիպերտոնիա») կամ այն անձանց շրջանում, որոնք ունեն «սթրեսային» մասնագիտություններ, օրինակ՝ մանկավարժները, օդաչուները, դերասանները և այլն: Հայտնի է, որ ցանկացած սթրեսորի ազդեցության դեպքում մարդու օրգանիզմում առաջացող փոփոխությունները պետք է ապահովեն «փախուստի կամ պայքարի» ռեակցիան: Այո՛, այս դեպքում պետք է բարձրանա ՁՃ-ն, որպեսզի հյուսվածքներն ապահովի անհրաժեշտ պերֆուզիայով: Այսինքն՝ կենսաբանական նպատակի առումով ՁՃ-ի բարձրացումը հարմարվողական է: Սակայն ի տարբերություն կենդանական աշխարհի ներկայացուցիչների՝ ժամանակակից մարդը հաճախ հնարավորություն չունի սեփական հույզերը «մարելու» շարժողական ակտիվությամբ: Եվ ՁՃ-ի այդպիսի բարձրացումները ժամանակի ընթացքում ստեղծում են կառուցվածքային հենք, որն ամրապնդում է ՁՃ-ի բարձրացումը: Այս ամենի հիման վրա Գ. Ֆ. Լանգը և Ա. Լ. Մյասնիկովը հիպերտոնիկ հիվանդությունն անվանեցին «չհակազդված հույզերի հիվանդություն»: Ըստ նրանց կոնցեպտի (արտասահմանյան գրականության մեջ այն կոչվում է «ռուսական տեսություն» (Russian point of view))՝ հոգեհուզական տևական գերլարված վիճակը խաթարում է բարձրագույն նյարդային գործունեությունը, խանգարվում են կեղևային և ենթակեղևային կարգավորող մեխանիզմները, որոնք, ի վերջո, ախտաբանական գործընթացում են ներգրավում ՁՃ-ի մակարդակը վերահսկող ծայրամասային օղակները և հումորալ գործոնները: Այդ մոտեցումը հենվում է Կ. Մ. Բիկով - Ի. Գ. Կուրցինի կորտիկովիսցերալ տեսության վրա՝ գլխուղեղի կեղևի գործունեության խանգարում → կեղև-ենթակեղևային փոխհարաբերության դեգինտեգրացիա → ՁՃ-ն բարձրացնող ծայրամասային ազդեցություններ:

3. *Արական սեռը, կանանց դեպքում դաշտանադադարը:* Պարզվել է, որ մինչև 50 տարեկան հաճախ հիվանդանում են տղամարդիկ, իսկ 50-ից հետո՝ կանայք: Վերջինս պայմանավորված է էստրոգենների զարգացող պակասությամբ:

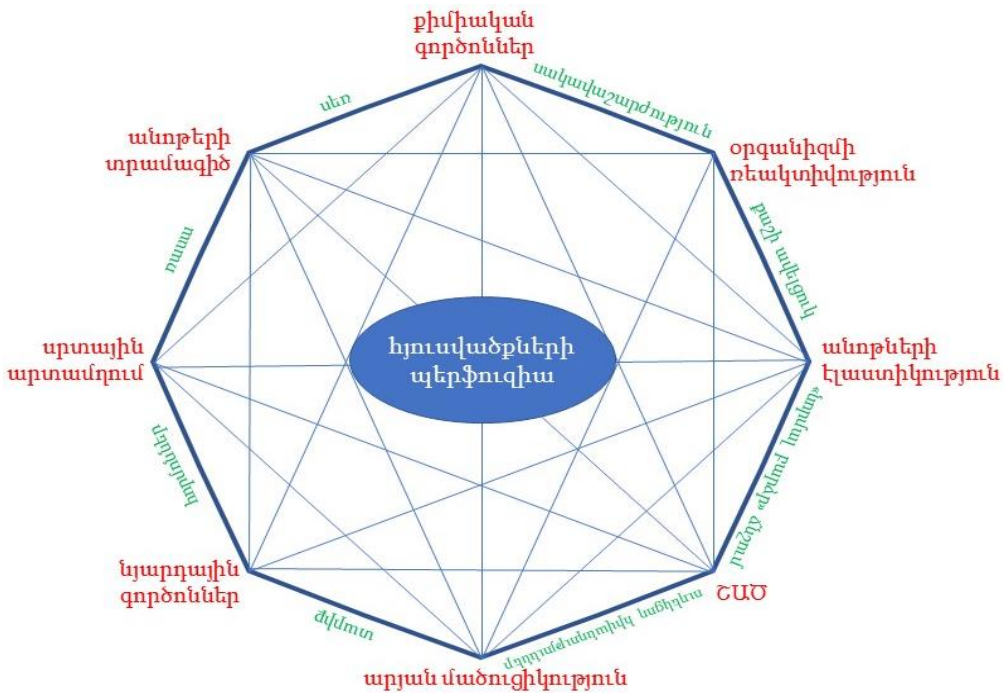
4. *Դիսլիպոպրոտեինեմիան (ՅԽԼ↑, ԲԽԼ↓), հիպերխոլեստերոլեմիան (խոլեստերոլի մակարդակը 6,5 մմոլ/լ-ից բարձր):*

5. *Ծխելը:*

6. *Տարիքը:* ՁՃ-ի հաճախականությունը բարձրանում է տարիքին զուգընթաց և 65 տարեկանից սկսած՝ գերազանցում 50%-ը: Ըստ ակադեմիկոս Ա. Ա. Բոգոմոլեցի՝ էՀ-ն «մարդու կյանքի աշնան հիվանդությունն է, որը հնարավորություն չի տալիս նրան ապրելու իր կյանքի ձմեռը»: Սակայն երբեմն առաջնային հիպերտենզիա զարգանում է նաև երիտասարդ տարիքում (հիպերտենզիայի յուվենիլ տեսակ):

7. *Ռասայական պատկանելիությունը*: ԷՀ-ի տարածվածությունն ավելի մեծ է սևամորթների շրջանում: Ավելին՝ նրանց դեպքում այդ հիվանդությունն ավելի դժվար է բուժվում: Նշվածը նույնպես վկայում է ժառանգական գործոնի մասին:

Ռիսկի գործոններն են նաև սակավաշարժությունը, ճարպակալումը և շաքարային դիաբետը (տե՛ս համանուն գլուխները), ակոհոլի չարաշահումը, կոկաինի օգտագործումը, «նորմալ բարձր» ճնշումը⁴², սննդում NaCl-ի շատ (էսկիմոսների շրջանում ԷՀ-ն հազվադեպ է, և պատճառներից մեկը սննդակարգում կերակրի աղի գրեթե բացակայությունն է), իսկ կալիումի և կալցիումի քիչ պարունակությունը, վիտամին D-ի պակասությունը (այն հանգեցնում է օրգանիզմում նատրիումի պահմանը և զարկերակիկների էնդոթելով անոթալայնիչների, օրինակ՝ պրոստագլիկլինի արտադրության խանգարմանը):



Նկ. 17.2. Ի. Փեյջի օկտաէդր:

Ժամանակակից բժշկության մեջ դարձյալ լայնորեն տարածված է ԷՀ-ի առաջացման պատճառների վերաբերյալ «մոզաիկ տեսությունը», որի հեղինակը ամերիկացի ականավոր գիտնական Իրվին Փեյջն է: Այդ տեսության համաձայն՝ տարաբնույթ գործոնները հիվանդության ձևավորման հարցում սիներգիկ են գործում: Ի. Փեյջի կարծիքով ՉՀ-ն հյուսվածքների հիպոպերֆուզիան հաղթահարելու միջոց է: Համաձայն այդ տեսության՝ ՉՀ-ն դետերմինացված է ութ հիմնական գործոնների համակցմամբ, որոնք միավորվում են Փեյջի օկտաէդրում (նկ. 17.2): Իրանք են՝ անոթների էլաստիկությունը, արյան մածուցիկությունը, սրտային արտամղումը, անոթների տրամագիծը, ՇԱԾ-ը, օրգանիզմի ռեակտիվությունը, նյարդային և քիմիական տարբեր գործոնները: Այսպիսով, ի տարբերություն «ռուսական տեսության»՝ նյարդային մեխանիզմները ոչ թե գերիշխող են, այլ սիներգիկ հարաբերություններով գործում են մնացած գործոնների հետ: Նոր տվյալները հնարավորություն տվեցին լրացնելու օկտաէդրի յուրաքանչյուր կողմը (նկ. 17.2):

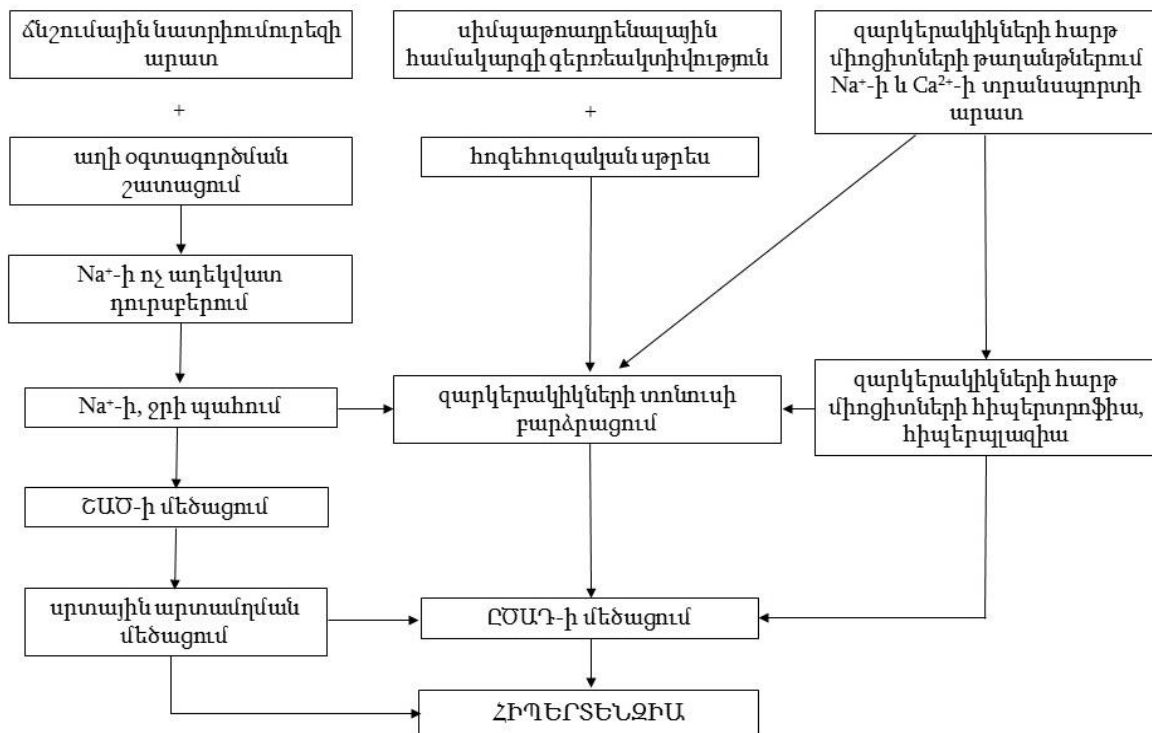
⁴² «Նորմալ բարձր» ճնշում է սխատուիկը՝ 130-139 մմ ս.ս., դիաստոլիկը՝ 85-89 մմ ս.ս.:

Փորձագետների եվրոպական ասոցիացիան առաջարկել է 7 «ուկե» կանոններ (Էսենցիալ հիպերտենզիայի «հակառիսկի» գործոններ), որոնք կօգնեն խուսափելու ԷՀ-ի զարգացումից կամ առնվազն չեն սադրի նրա զարգացումը: Դրանք են՝

- մարմնի զանգվածի նվազումը,
- սննդում կենդանական ճարպերի փոխարինումը բուսականով,
- սննդում բջջանքի և բարդ ածխաջրերի (միրգ, բանջարեղեն և այլն) օգտագործումը,
- խոլեստերոլով հարուստ սննդի օգտագործման սահմանափակումը,
- կերակրի աղի օգտագործման սահմանափակումը,
- հրաժարումը ծխելուց,
- հրաժարումը ալկոհոլից:

Պաթոզենեզը: Ամենայն հավանականությամբ ԷՀ-ով հիվանդների առանձին խմբերում առկա են ՉՀ-ի ախտածին տարբեր մեխանիզմներ: Քանի որ ԷՀ-ի դեպքում խանգարումների իրական բնույթն անհայտ է, ուստի նրա ախտածագումը բացատրելու համար անհրաժեշտ է հասկանալ, թե նորմալ ֆիզիոլոգիական մեխանիզմների որ փոփոխությունները կհանգեցնեն ՉՀ-ի կայուն քրոնիկական բարձրացման:

Ինչպես հիշում եք, փակ համակարգերում հեղուկի ճնշումը որոշվում էր Պուազեյլի օրենքով (տե՛ս «Մինկոպեն»): Ըստ այդմ՝ ՉՀ-ի մակարդակը որոշվում է երեք ինտեգրող փոխազդող հեմոդինամիկ գործոններով՝ սրտային արտամղումով (ՍԱ), ընդհանուր ծայրամասային անոթային դիմադրությամբ (ԸԾԱԴ) և շրջանառող արյան ծավալով (ՇԱԾ), իսկ համակարգային ՉՀ-ի մակարդակի կանոնավորումն ապահովում են պրեսոր և դեպրեսոր համակարգերը:

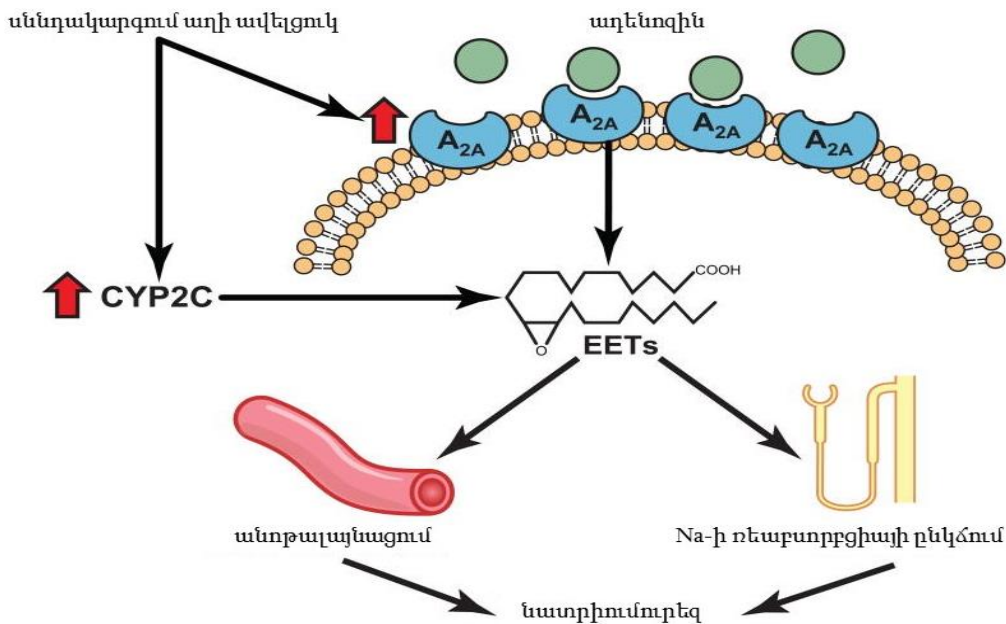


Նկ. 17.3. Տեսություններով առաջարկվող մեխանիզմների գույգորդումը:

Տարիների ընթացքում առաջարկվել են ԷՀ-ի զարգացման մեխանիզմների վերաբերյալ գենետիկ տարբեր տեսություններ, որոնցից առավել ընդունելի են հետևյալ երեքը: Հարկ է նշել, որ դրանք չեն հակասում միմյանց, և չի բացառվում նրանց գույգորդումը (նկ. 17.3):

1. Պրետոր դիուրեզի և նատրիումուրեզի առաջնային խանգարումներ: Այս տեսության համաձայն՝ առկա է գենետիկ արատ, որն արտահայտվում է երիկամ-ծավալային մեխանիզմի խանգարմամբ: Նշված կանոնավորող մեխանիզմը նորմալում արտահայտվում է նրանով, որ նույնիսկ ճնշման փոքր-ինչ բարձրացումը մեծացնում է երիկամներով Na^+ -ի և ջրի հեռացումն այնքան ժամանակ, մինչև ՇԱԾ-ի փոքրացման միջոցով ճնշումը չնորմալանա:

Արտաբջջային նատրիումի հաշվեկշիռը պայմանավորված է հիմնականում սննդով ընդունած և երիկամներով հեռացվող Na^+ -ի հարաբերակցությամբ: Նատրիումի պարունակության շատացումն ուղեկցվում է ջրի պահումով, որը մեծացնում է շրջանառող արյան ծավալը և հետևաբար սրտային արտամղումը: Հյուսվածքների զարգացող հիպերպերֆուզիան գործարկում է ինքնականոնավորող մեխանիզմը՝ անոթասեղմումը: Արդյունքում մեծանում են ԸՕՄԴ-ը և ՋՃ-ն: Սրան ի պատասխան՝ գործարկվում են ՋՃ-ի նորմալացմանը (վերադարձին ելքային մակարդակի) ուղղված բազմաթիվ մեխանիզմներ: Երիկամներում ընկճվում է նատրիումի հետներծումը (ուժգնանում է նատրիումուրեզը), որի հետևանքով ուժգնանում է նատրիումի և ջրի հեռացումն օրգանիզմից: Այս գործընթացները շարունակվում են մինչև ՋՃ-ի նորմալացումը: Մի շարք մասնագետների կարծիքով այս մեխանիզմը ՋՃ-ի պահպանման առավել հուսալի և կայուն գործիքներից է: Մակայն գենետիկ արատների առկայության դեպքում խաթարվում է այս գործընթացը: Արդյունքում նատրիումի հեռացման ակտիվացումը կատարվում է ՋՃ-ի ավելի մեծ ցուցանիշների դեպքում, քան նորմալում է: Այսպիսով, ՋՃ-ի միայն զգալի բարձրացումն է գործարկում երիկամ-ծավալային մեխանիզմը: Փաստորեն, պրետոր դիուրեզի և նատրիումուրեզի գործարկման շեմքը բարձրանում է, որը հանգեցնում է ՋՃ-ի կայուն տևական մեծացման:



Նկ. 17.4. ՋՃ-ի կարգավորումը նրա բարձրացման և սննդում նատրիումի ավելցուկի դեպքում: Հապավումներ. EETs՝ էպօքսիէկոզատրիենաթթուներ, CYP2C՝ ցիտոքրոմ p4502C, A_{2A}՝ ադենոզինի ընկալիչներ:

Ճնշումային նատրիումուրեզի մեխանիզմները բազմաթիվ են, և դրանք շարունակվում են ուսումնասիրվել: Օրինակ՝ ՋՃ-ի բարձրացումը և սննդակարգում նատրիումի ավելցուկը խթանում են ցիտոքրոմ p4502C-ն (նկ. 17.4), ինչպես նաև մեծացնում ադենոզինի ընկալիչների էքսպրեսիան, որի արդյունքում մեծանում է

Էպօքսիէլկոգատրիէնաթթուների սինթեզը, որն էլ հանգեցնում է նատրիումուրեզի ակտիվացման: Ներկայացված որևէ օղակում գենետիկ արատի առկայությունը խաթարում է տվյալ գործընթացը, և բարձրանում է զարկերակային ճնշումը:

2. *Բջջաթաղանթի գենետիկ արատներ:* Դրանց հետևանքով բջիջներում կուտակվում են նատրիումի և կալցիումի ավելցուկ իոններ: Նման խաթարում հայտնաբերվում է էսենցիալ հիպերտենզիայով հիվանդների բազմաթիվ բջիջներում, օրինակ՝ Էրիթրոցիտներում, թրոմբոցիտներում, հարթ միոցիտներում: Բջջում նատրիումի կոնցենտրացիայի ավելացումը հանգեցնում է պոտենցիալ-կախյալ կալցիումական խողովակների բացման միջին տևողության մեծացման, որի հետևանքով ուժգնանում է դեպի բջիջ կալցիումի ներհոսքը: Վերջինս միանում է կալմոդուլինի հետ, առաջացնում է միոզինի թեթև շղթաների տրանսֆորմացիա և հետագա ֆոսֆորիլացման միջոցով հանգեցնում քիմիական էներգիայի փոխակերպման մեխանիկականի, այսինքն՝ կծկման: Բացի դրանից, կալցիումկալմոդուլինային մեխանիզմն ակտիվացնում է Na^+/H^+ փոխանակությունը, որը մի կողմից հանգեցնում է նատրիումի մուտքի ավելացման, իսկ մյուս կողմից՝ բջջային պոտենցիալի փոփոխության միջոցով հարթականային բջիջներն ավելի զգայուն է դարձնում աճի և անոթասեղմիչ գործոնների ազդեցության հանդեպ: Նատրիումի ավելցուկային կուտակումն անոթապատի բջիջներում բարձրացնում է նրանցում օսմոտիկ ճնշումը և առաջացող ուռճացման հետևանքով փոքրանում է անոթների լուսանցքն ու բարձրանում ծայրամասային անոթային դիմադրությունը:

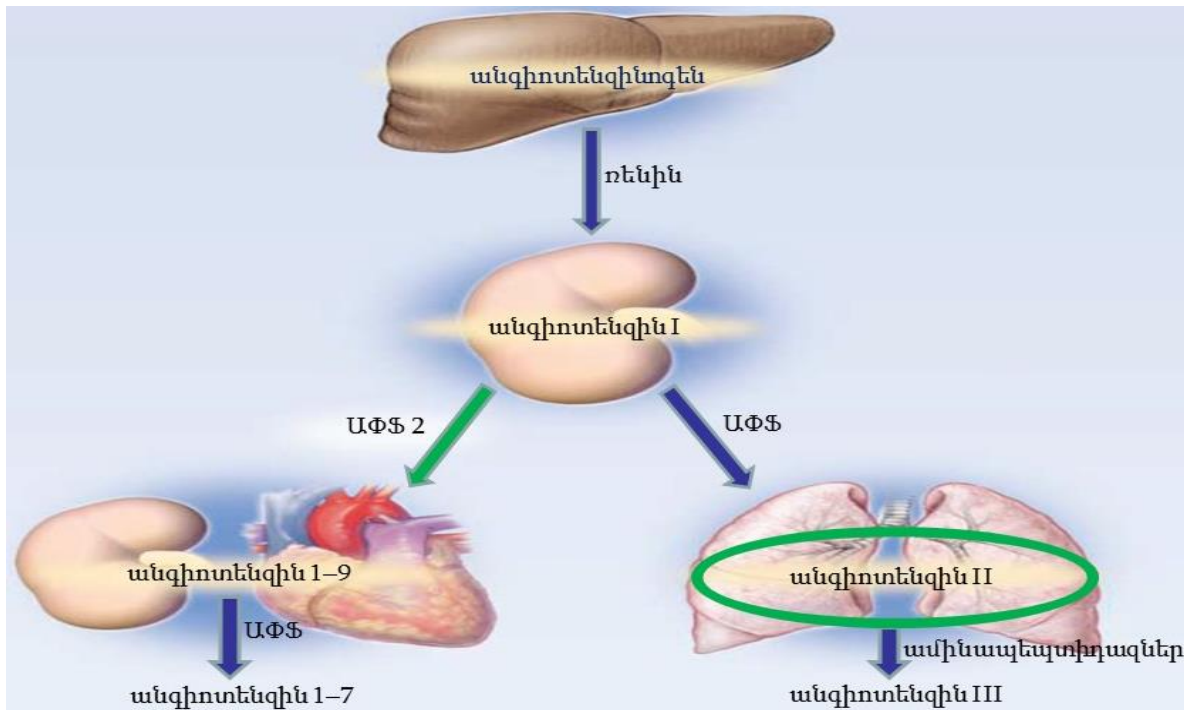
Այսպիսով, իոնների կուտակումը խթանում է հարթ միոցիտների կծկողական ակտիվությունը, անոթապատի բջիջների ուռճացման միջոցով նեղացնում անոթների լուսանցքը և մեծացնում անոթների հարթ միոցիտների զգայունությունն անոթասեղմիչների ու աճի գործոնների հանդեպ: Թվարկած մեխանիզմներն էլ պայմանավորում են զարկերակային ճնշման քրոնիկական կայուն բարձրացումը:

3. *Միմպաթոադրենալային համակարգի գենետիկորեն միջնորդված գերտեակտիվություն:* Տվյալ գենետիկ խաթարման առկայության դեպքում ՄՆՀ-ն «սենսիբիլիզացված» է տարբեր սթրեսորների ազդեցության հանդեպ: Արդյունքում սադրիչ գործոնի ներգործությամբ կատարվում է անոթասեղմիչների, մասնավորապես կատեխոլամինների գերարտադրություն, և նրանց հանդեպ մեծանում է անոթների զգայունությունը, որի հետևանքով մեծանում են ԸՕԱԴ-ն և ՄԱ-ն: Ներկայումս հայտնի է, որ ՄՆՀ-ի ակտիվացումը մակաձում է սիրտ-անոթային համակարգի ռեմոդելավորումը, էնդոթելային դիսֆունկցիան, ինսուլինառեզիստենտությունը:

Ինչպես նշվեց, համակարգային ՋՃ-ի մակարդակի կանոնավորումն ապահովում են պրեսոր և դեպրեսոր համակարգերը: Օրգանիզմի պրեսոր պոտենցիալում առանցքային դեր է կատարում ՌԱԱՀ-ը (նկ. 17.5): Այդ համակարգի ակտիվացումը ՋՃ-ի ցանկացած տեսակի ախտաձագման պարտադիր բաղադրիչն է: ՌԱԱՀ-ն բարձրացնում է ՋՃ-ն բազմաթիվ մեխանիզմներով: Դիտումները ցույց են տվել, որ ԷՀ-ով հիվանդների 50%-ի դեպքում արյան պլազմայում ռենինի պարունակությունը նորմալ է, 30%-ի դեպքում՝ նվազած, և միայն 20%-ի դեպքում է այն շատ: Մակայն ՋՃ-ի բարձրացումը պետք է հանգեցնի ռենինի արտազատման ընկճման, ուստի հիվանդների շրջանում նույնիսկ ռենինի «նորմալ» կոնցենտրացիան պետք է դիտարկել որպես բարձր:

ՌԱԱՀ-ի հիմնական էֆեկտոր պեպտիդն անգիոտենզին II-ն (ԱՏ II) է: Այն հզոր անոթասեղմիչ է և խթանում է ալդոստերոնի ձեռքբազատումը: Սրանից զատ մեծ կոնցենտրացիաներով ԱՏ II-ը մեծացնում է անտիդիուրետիկ հորմոնի արտադրությունը և ակտիվացնում սիմպաթոադրենալային համակարգը: Անհրաժեշտ է հատուկ նշել, որ ԱՏ II-ն առաջացնում է ՋՃ-ի կայուն և տևական բարձրացում, որը պայմանավորված է

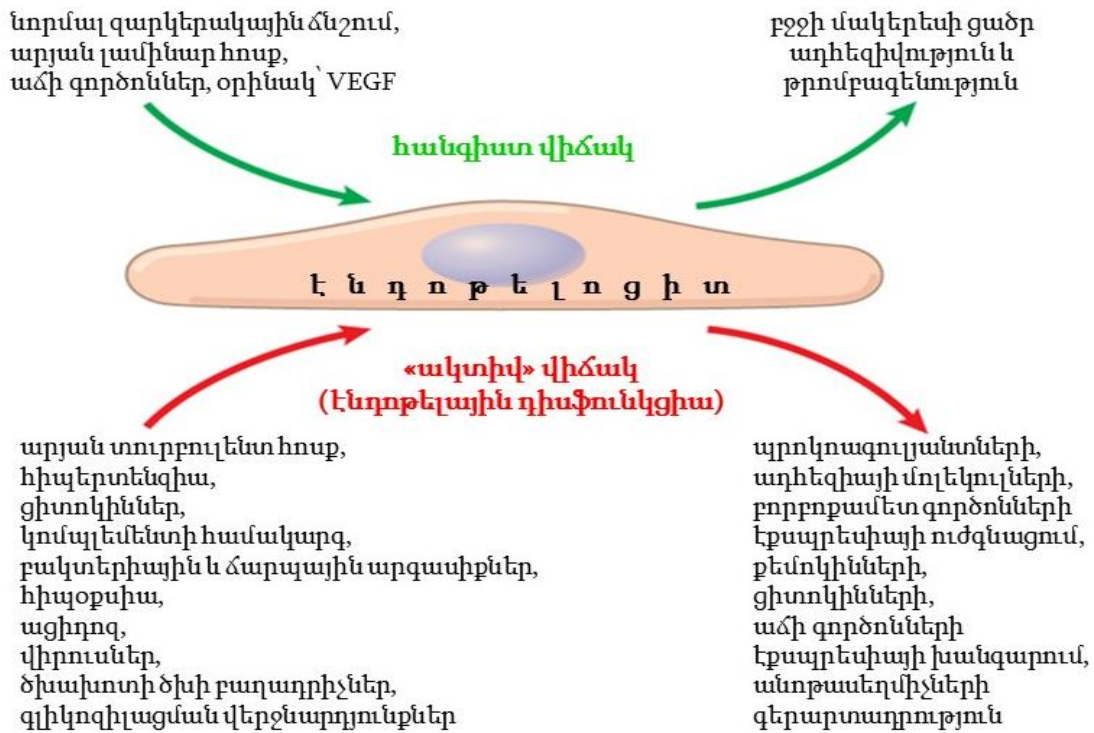
նրա բավական դանդաղ ֆերմենտատիվ քայքայմամբ: Ներկայումս առավել լիարժեք ուսումնասիրված են անգիոտենզինի ընկալիչներից երկուսը՝ թաղանթ-կախյալ, G-սպիտակուցի հետ համակցված ԱՏ1-ը և ԱՏ2-ը: Ընդ որում՝ անգիոտենզինի հիպերտենզիվ ազդեցություններն իրագործվում են ԱՏ1-ով, իսկ հակահիպերտենզիվը՝ ԱՏ2-ով:



Նկ. 17.5. ՌԱԱՀ: Ռենինն անգիոտենզինոգենը դարձնում է անգիոտենզին I: Վերջինս անգիոտենզին-փոխարկող ֆերմենտով (ԱՓՖ) վերածվում է անգիոտենզին II-ի, իսկ ԱՓՖ2-ով՝ անգիոտենզին 1-9, ապա ԱՓՖ-ով՝ անգիոտենզին 1-7, որն անոթալայնիչ է: ՉՀ-ի դեպքում գերակշռում է ԱՓՖ-անգիոտենզին II ուղին:

ԱՏ II-ը մակաձում է *էնդոթելային դիսֆունկցիա*: Ֆիզիոլոգիական պայմաններում էնդոթելը կատարում է կարևոր հոմեոստատիկ դեր՝ ապահովելով անոթի համապատասխան լուսանցքը և անոթապատի թույլ թրոմբոգենությունը: Մակայն մի շարք բազմաբնույթ վնասող գործոնների ազդեցությամբ այն ընկալում է իրավիճակն իբրև վթարային (նկ. 17.6): Էնդոթելի բջիջները «կատաղեցնող» ԱՏ II-ի ազդեցության հետևանքով էնդոթելոցիտների արտադրանքի պրոֆիլը «խաղաղից» անցնում է «պատերազմականի»․ պրոստացիկլինի և ազոտի օքսիդի փոխարեն սկսում են սինթեզել ադիեզիայի մոլեկուլներ, բորբոքամետ ցիտոկիններ, պրոկոագուլյանտներ և անոթասեղմիչներ: Էնդոթելի այսպիսի ֆենոտիպային փոփոխությունները ձևավորում են ԷՀ-ի ախտաձագման մյուս կարևոր օղակը՝ էնդոթելային դիսֆունկցիան:

Այս հասկացողությունը ախտաբանական տարբեր պրոցեսների դեպքում էնդոթելի մորֆոլոգիական փոփոխությունները բնութագրելու նպատակով առաջարկվել է 1960թ. Վիլիամս-Կրետչմերի և համահեղինակների կողմից: Հետագայում այդ երևույթի վերաբերյալ հետազոտություններում, նրա մեկնաբանության շրջանակներն ընդլայնվեցին: Ներկայումս այն կարելի է սահմանել հետևյալ կերպ. **էնդոթելային բջիջների գործառության ակտիվության տևական, սկզբունքորեն դարձելի փոփոխությունը կոչվում է էնդոթելային դիսֆունկցիա**:

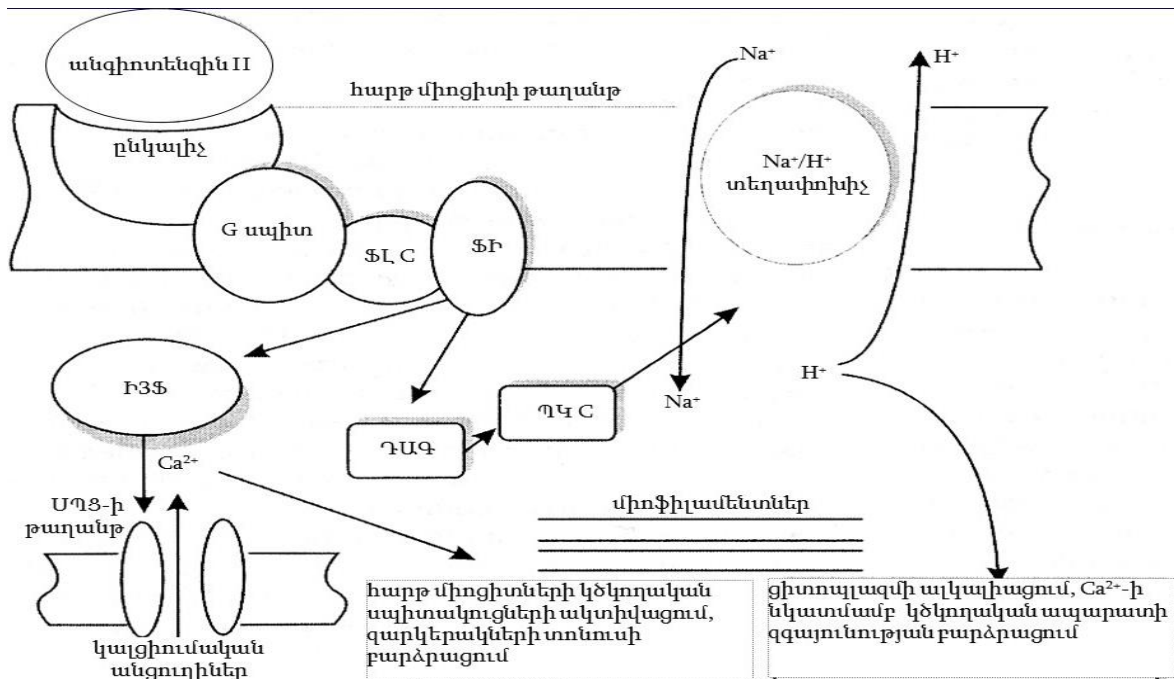


Նկ. 17.6. Էնդոթելային դիսֆունկցիա:

Միրտ-անոթային հիվանդությունների զարգացման գործում էնդոթելային դիսֆունկցիայի դերն այնքան մեծ է, որ բժշկության մեջ կիրառվում է «էնդոթել-կախյալ հիվանդություններ» տերմինը: Այն ախտածին գործոն է աթերոսկլերոզի, սրտի իշեմիկ հիվանդության, էսենցիալ հիպերտենզիայի և այլ հիվանդությունների զարգացման համար:

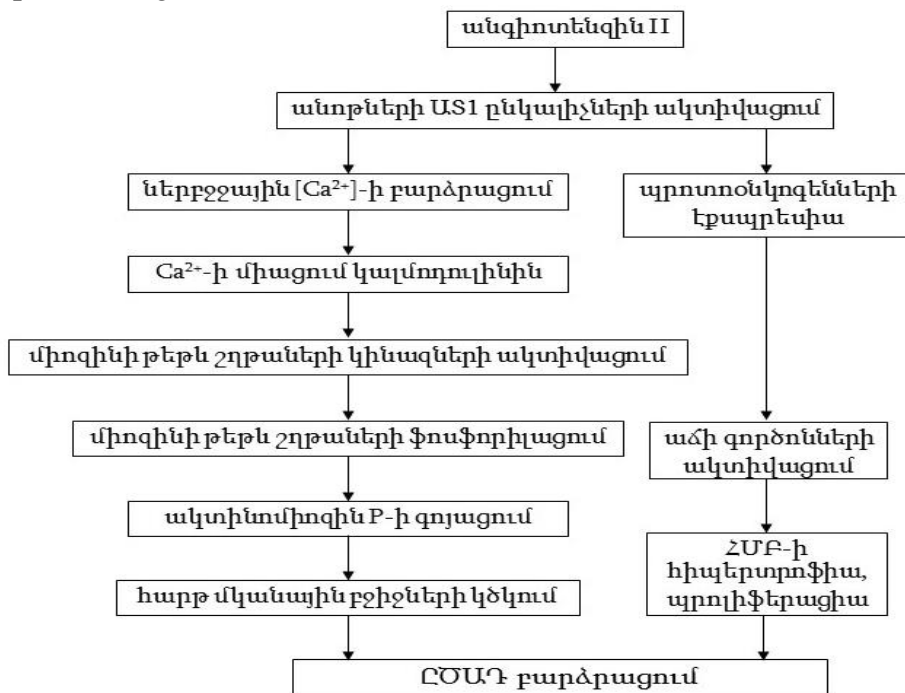
Այսպիսով, էնդոթելային դիսֆունկցիան դրսևորվում է անոթասեղմիչների սինթեզի գերակշռությամբ՝ անոթալայնիչների հանդեպ, պրոագրեգանտների գերակշռությամբ՝ հակագրեգանտների հանդեպ, բորբոքամետ ցիտոկինների գերակշռությամբ՝ հակաբորբոքայինների հանդեպ, աճի գործոնների գերարտադրությամբ, ադիեզիայի մոլեկուլների էքսպրեսիայի ուժգնացմամբ (նկ. 17.6): Այս ամենը հանգեցնում է զարկերակային հիպերտենզիայի զարգացմանը:

Ներկայումս անոթապատի վրա անգիոտենզին II-ի ազդեցության մոլեկուլային մեխանիզմները լավ ուսումնասիրված են: Ինչպես երևում է նկար 17.7-ից, անոթապատի հարթ միոցիտի ընկալիչների հետ ԱՏ II-ի փոխազդեցությունից հետո դիտվում է ֆոսֆոլիպազ C-ի G-սպիտակուց միջնորդված ակտիվացում: Արդյունքում գոյացած երկրորդային միջնորդներից ինոզիտոլեոֆոսֆատը (ԻՖ₃) նպաստում է սարկոպլազմատիկ ցանցից (ՄՊՑ) կալցիումի իոնների ձերբազատմանը, որն էլ ակտիվացնում է կծկողական սպիտակուցները և մեծացնում անոթի տոնուսը: Մյուս կողմից՝ դիացիլգլիցերոլը (ԴԱԳ) պրոտեինկինազ C միջնորդված ակտիվացնում է Na⁺/H⁺ փոխանակիչը: Արդյունքում Na⁺-ի ավելցուկային մուտքը ցիտոպլազմ և, ընդհակառակը, դեպի արտաբջջային տարածություն պրոտոնների ուժգնացած հեռացումը բջջից հանգեցնում են աճի և անոթասեղմիչ գործոնների հանդեպ անոթի զգայունության մեծացմանը: Ի դեպ, նատրիումի կոնցենտրացիայի մեծացումը հարթ միոցիտում հանգեցնում է պոտենցիալ-կախյալ կալցիումական խողովակների բացման միջին տևողության մեծացման, որի հետևանքով ուժգնանում է դեպի բջիջ կալցիումի ներհոսքը:



Նկ. 17.7. Անգիոտենզին II-ի ազդեցության մոլեկուլային մեխանիզմները:

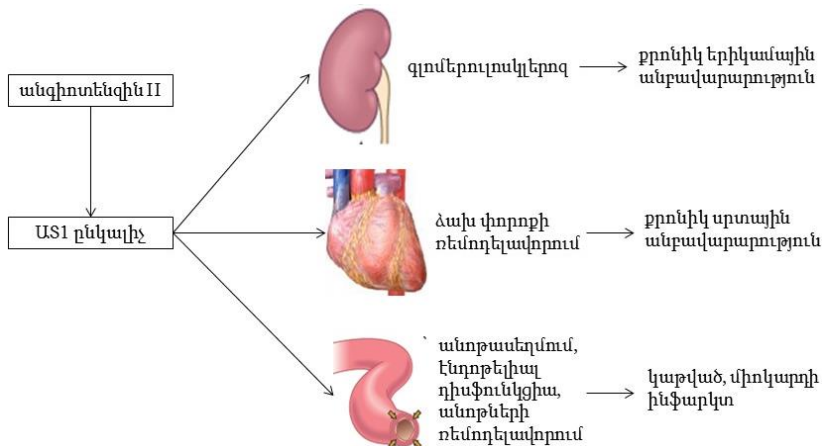
ԱՏ II-ն առաջացնում է անոթապատի ռեմոդելավորում, քանի որ օժտված է միտոզեն ազդեցությամբ: **Զարկերակների մորֆոլոգիական և գործառնության փոփոխությունները, որոնք մակաձում են անգիոտենզին II-ը և այլ կենսաբանորեն ակտիվ նյութեր, կոչվում են անոթապատի ռեմոդելավորում:** Վերջինս գեներալիզացված է և միջնորդված է պրոտոնկոզենների էքսպրեսիայով, որը կալցիումկախյալ գործընթաց է: Նկար 17.8-ում ներկայացված կենսաքիմիական ռեակցիաների վերջնական օղակը թրոմբոցիտային և ֆիբրոբլաստների աճի գործոնների արտադրությունն է, որն էլ հանգեցնում է հարթմկանային բջիջների (ՀՄԲ) հիպերտրոֆիայի, հիպերպլազիայի և անոթապատի հաստացման:



Նկ. 17.8. ԱՏ II-ը՝ որպես աճի գործոն:

US II-ի ազդեցությամբ ուժգնանում է ալդոստերոնի արտազատումը: Ալդոստերոնի հայտնի ազդեցություններից զատ նա ունի նաև արտահայտված պրոֆիբրոզեն ազդեցություն, որը որոշում է նրա մասնակցությունը սրտի (պարզված է ձախ փորոքի համար) և անոթապատի ռեմոդելավորման գործընթացներում՝ նպաստելով թիրախ օրգանների ֆիբրոզին և գործառույթային անբավարարությանը:

US II-ն ունակ է ակտիվացնելու ՄՆՀ-ն՝ ուժգնացնելով նորադրենալինի սինթեզը և ձեռքբերումը սինապտիկ ճեղք, միաժամանակ ընկճելով նրա հետզավթումը: ՄՆՀ-ի տոնուսի բարձրացումը ՋՀ-ի ախտածագման կարևորագույն մեխանիզմներից մեկն է:



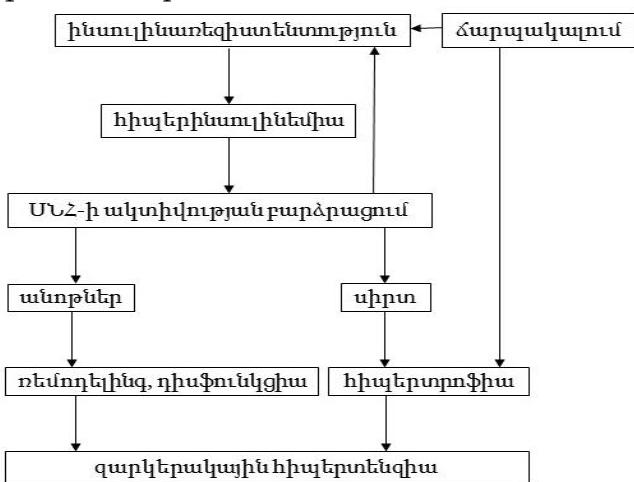
Նկ. 17.9. US II-ի տևական բարձր մակարդակը վնասում է օրգանները:

հոսքը, խթանում ռենինի սեկրեցիան և խորացնում ախտաբանական կասկադը:

US II-ի տևական բարձր մակարդակը ծանր ախտահարում է սիրտը, երիկամները (նկ. 17.9) և գլխուղեղը: Անհրաժեշտ է հիշել, որ զարկերակային կայուն հիպերտենզիա հնարավոր է միայն այն դեպքում, եթե ախտաբանական գործընթացում ներգրավված են երիկամները, որոնք նորմալում ունակ են իջեցնելու ՋՃ-ն: Երիկամների գործառույթի խանգարումներն ուղեկցվում է օրգանիզմում ջրի և Na^+ -ի պահումով: Ենթադրվող պատճառներն են՝

Ինչպես նկատեցիք, ներկայացված բոլոր մեխանիզմները փոխկապված են և կարող են գործարկել մեկմեկու: Խնդիրը միայն այն է, թե որն է (կամ որոնք են) թողարկիչը, և նրա (նրանց) դեմ պայքարելով՝ կանխել մյուսների զարգացումը:

Անոթների էնդոթելային դիսֆունկցիան և ռեմոդելինգը մեծացնում են ԸՄԱԴ-ը, քչացնում երիկամների արյան



Նկ. 17.10. Հիպերինսուլինեմիայի հիպերտենզիվ ազդեցությունը:

հիպերգլիկեմիայով, որն իր հերթին հանգեցնում է միկրոանգիոպաթիաների (տե՛ս գլյուկոտոքսիկության դերը ՇԴ-ի բարդությունների ախտածագման մեջ), և որպես

1. երիկամային արյան շրջանառության կանոնավորման խանգարումը,
2. Na^+ -ն օրգանիզմում պահող իոնային անցուղիների արատները,
3. երիկամների աշխատանքի հումորալ կանոնավորման խանգարումները:

Պարզվել է, որ ԷՀ-ի ախտածագման մեջ կարևոր դեր կարող է կատարել ինսուլինը (նկ. 17.10): ՋՀ-ով հիվանդների շրջանում (հատկապես մարմնի ավելցուկային զանգվածով կամ տիպ II շաքարային դիաբետով) դիտվում են ինսուլինառեզիստենտության նշաններ: Ինսուլինկայունությունն ուղեկցվում է

հետևանք՝ կոմպենսատոր հիպերինսուլինեմիայով: Վերջինս կարող է բարձրացնել ՁԾ-ն հետևյալ մեխանիզմներով.

1. Խթանում է Na^+ -ի հետներծծումը նեֆրոնի պրոքսիմալ խողովակներում:

2. Ակտիվացնում է ՄՆՀ-ն՝ արյան մեջ բարձրացնելով կատեխոլամինների պարունակությունը և պոտենցում նրանց ազդեցությունը:

3. Թողնում է միտոզեն ազդեցություն՝ նպաստելով արտերիոլների հարթմկանային բջիջների հիպերպլազիային և նրանց կծկողունակության բարձրացմանը:

4. Խանգարում է իոնների տեղափոխումը պլազմատիկ թաղանթով, որի հետևանքով մեծանում է Ca^{2+} -ի կոնցենտրացիան ցիտոպլազմում, ուստի և զարկերակիկների հիմքային տոնուսը:

Էսենցիալ հիպերտենզիայի ախտաձագման մեջ էական դեր ունի նաև համակարգային «մեղմ» բորբոքումը. մի կողմից այն նպաստում է էնդոթելային դիսֆունկցիայի, իսկ մյուս կողմից՝ մետաբոլիկ համախտանիշի զարգացմանը: Վերջինիս բաղադրիչներն ամրապնդում են հիպերտենզիայի առաջացումը: Բացի այդ, համակարգային քրոնիկական բորբոքային ազդանշանումը նպաստում է անոթների ռեմոդելավորմանը: Բարձրացած ՁԾ-ի դեպքում անոթներում մեծանում է բջիջների մեխանիկական վնասումը (հիդրավլիկ անոթային վնասում), որը բորբոքային տեղաշարժերի լրացուցիչ հրահրող է դառնում:

Հիպերտենզիաների ախտաձագման մեջ բավական կարևոր է արատավոր շրջանների ձևավորումը, որը հանգեցնում է տվյալ ախտաբանության ինքնապրոգրեսիվման: Այսպես, օրինակ՝ ՁԾ-ի կայուն բարձրացումն առաջացնում է անոթների ռեմոդելինգ, որն իրեն հերթին, փոքրացնելով նրանց լուսանցքը, ծայրամասային անոթային դիմադրության մեծացման միջոցով բարձրացնում է ՁԾ-ն:

17.2. ԵՐԿՐՈՐԴԱՅԻՆ ԿԱՄ ՍԻՄՊՏՈՄԱՏԻԿ (ԱԽՏԱՆՇԱՆԱՅԻՆ) ԶԱՐԿԵՐԱԿԱՅԻՆ ՀԻՊԵՐՏԵՆԶԻԱՆԵՐ

Երկրորդային զարկերակային հիպերտենզիաների դեպքում ՁԾ-ի բարձրացումն այլ ախտորոշված հիվանդության ախտանիշ է: Սիմպտոմատիկ հիպերտենզիայի հիմնական տեսակներն են.

Նեյրոզեն ՁԶ: Առաջանում է ՁԾ-ի կանոնավորմանը մասնակցող ԿՆՀ-ի կառույցների ախտահարումների հետևանքով, օրինակ՝ գլխուղեղի ուռուցքների, սալջարդի, ցնցումների, իշեմիայի, բորբոքման և այլ դեպքերում:

Երիկամային ՁԶ: Ծագում են երիկամների հիվանդությունների (գլոմերուլոնեֆրիտ, պիելոնեֆրիտ, նորագոյացություններ, ամիլոիդոզ, աթերոսկլերոզ և այլն) դեպքում, երբ խանգարվում է ռեգիոնար արյան շրջանառությունը (վազոռենալ կամ ռենովասկուլյար զարկերակային հիպերտենզիա), և ախտահարվում՝ երիկամային պարենքիմը (ռենոպարենքիմատոզ կամ ռենոպրիվ զարկերակային հիպերտենզիա):

Վազոռենալ հիպերտենզիայի զարգացման հիմքում առկա է իշեմիայի հանգեցնող ներերիկամային արյան հոսքի խանգարումը, օրինակ՝ երիկամային զարկերակի նեղացման հետևանքով ուժգնանում է յուքստագլոմերուլյար ապարատով ռենինի արտազատումը, և ակտիվանում՝ ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոն համակարգը:

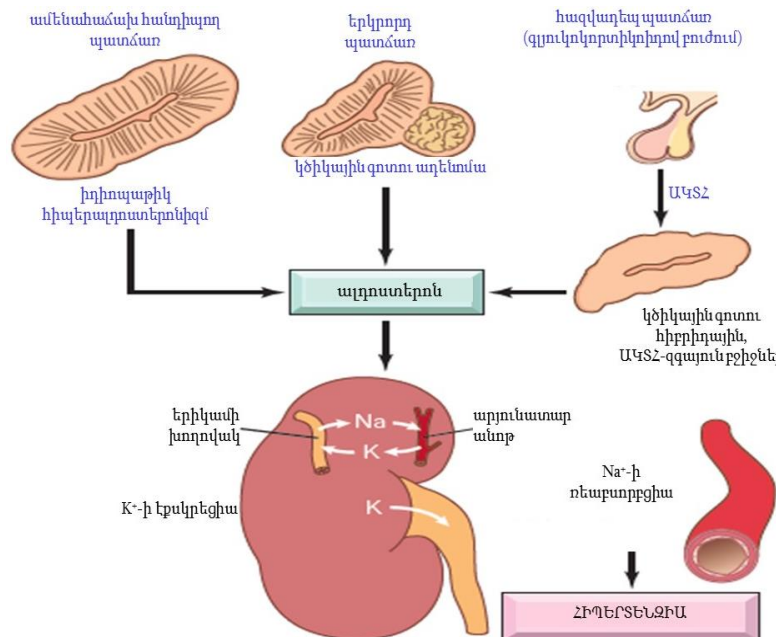
Ռենոպրիվ հիպերտենզիայի առաջացման պատճառ կարող է լինել երիկամային հյուսվածքի զանգվածի փոքրացումը, օրինակ՝ երիկամի մասնահատման, ուռուցքային ախտահարման, տարբեր ծագման գլոմերուլոսկլերոզի հետևանքով: Ռենոպրիվ հիպերտենզիայի ախտաձագմումային հիմքը երիկամների դեպրեսոր համակարգի

անբավարարությունն է, ինչպես նաև նատրիումի և ջրի էքսկրեցիայի խանգարումը: Երիկամների դեպրեսոր համակարգից են երիկամների միջուկային նյութով արտադրվող պրոստագլանդիններ A_2 -ը և E_2 -ը, ուրոդիլատինը (երիկամային նատրիումուրետիկ հորմոն), կալիկրեին-կինինային համակարգը և այլն: Այս նյութերը ՌԱԱՀ-ի ֆիզիոլոգիական ներհակորդներ (անտագոնիստներ) են:

Էնդոկրին ՋՀ: Էնդոկրին ծագման սիմպտոմատիկ զարկերակային հիպերտենզիաներ գերազանցապես դիտվում են ֆեոքրոմոցիտոմայի, առաջնային ալդոստերոնիզմի (Կոնի համախտանիշ), հիպերթիրեոզի և հիպոթիրեոզի, Քուշինգի հիվանդության ու համախտանիշի դեպքում:

Ֆեոքրոմոցիտոման մակերիկամների միջուկային նյութի հորմոն ակտիվ ուռուցք է: Այդ հիվանդների արյան մեջ և մեզում կատեխոլամինների (ադրենալին, նորադրենալին, դոֆամին) կոնցենտրացիան մեծանում է 10-100 անգամ: Կատեխոլամինների ավելցուկով է պայմանավորված հիպերտենզիան: Կատեխոլամիններից նորադրենալինը խթանում է անոթների α -ադրենալնկալիչները և բարձրացնում ՋՀ-ն անոթասեղմիչ ազդեցության շնորհիվ: Ադրենալինն ազդում է նաև α - և β -ադրենալնկալիչների վրա, որի հետևանքով առաջանում է ոչ միայն անոթասեղմում, այլև զգալի խթանվում է սրտի աշխատանքը:

Առաջնային ալդոստերոնիզմ (Կոնի համախտանիշ): Այս հիվանդության մորֆոլոգիական սուբստրատն առավելապես մակերիկամների կեղևի կծիկային գոտու ադենոմները և իդիոպաթիկ հիպերալդոստերոնիզմն են (նկ. 17.11): Դրանք ուղեկցվում են հիպերալդոստերոնիզմով և հիպերտենզիայով:



Նկ. 17.11. Ալդոստերոնային հիպերտենզիա:

Մակերիկամների կեղևի գերգործառույթի հետևանքով զարգացող հիպերտենզիաների զարգացման ախտաձագումային հիմքը օրգանիզմում Na^+ -ի և ջրի ավելցուկային պահումն է:

Քուշինգի հիվանդություն և համախտանիշ: Երկու դեպքում էլ դիտվում է գյուկոկորտիկոիդների մակարդակի բարձրացում: Վերջինս մեծացնում է սրտում և անոթներում ադրենալնկալիչների խտությունը, ինչպես նաև կատեխոլամինների հանդեպ նրանց զգայունությունն ու խթանում լյարդում

անգիոտենզինոգենի արտադրությունը: Էական նշանակություն ունի նաև նրանց միներալոկորտիկոիդանման հիպերտենզիվ ազդեցությունը: Այս ամենի հետևանքով բարձրանում է ՋՀ-ն:

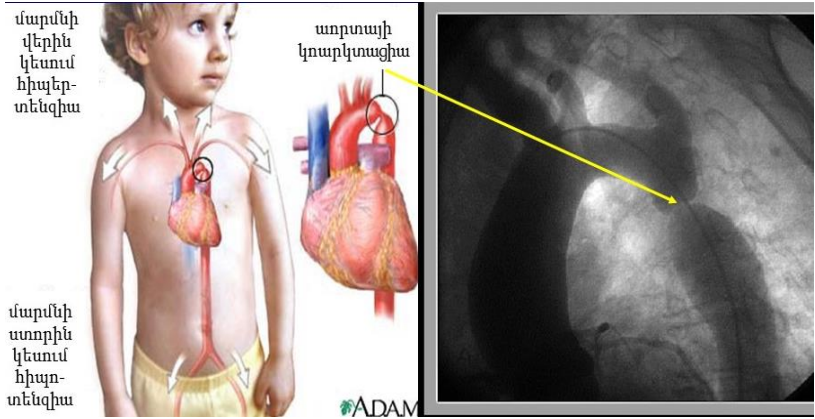
Հիպերթիրեոզ: Այս դեպքում սրտային արտամղման մեծացման հետևանքով բարձրանում է սիստոլիկ ՋՀ-ն, իսկ դիաստոլիկը մնում է նորմալ կամ իջնում է ի հաշիվ նյութափոխանակային անոթալայնիչ նյութերի կուտակման:

Հիպոթիրեոզ: Թիրեոիդ հորմոններն ակտիվացնում են սարկոպլազմատիկ ցանցի կալցիում-կախյալ ԱԵՖ-ազի էքսպրեսիան՝ հեշտացնելով հարթ միոցիտների թուլացումը: Հիպոթիրեոզի դեպքում այդ գործընթացի անբավարարության հետևանքով

բարձրանում է անոթապատի միոցիտների տոնուսը, բնականաբար նաև դիաստոլիկ ճնշումը: Ախտածին նշանակություն ունի նաև անոթապատի լորձայտուցը, որի հետևանքով նեղանում է անոթների լուսանցքը:

Հեմոդինամիկ ՁՀ: Այն առաջանում է սրտի կամ խոշոր անոթների փոփոխությունների հետևանքով: Որոշ դեպքերում (աորտայի կոարկտացիա, ոչ սպեցիֆիկ աորտոարտերիտ) հիպերտենզիան ռեգիոնալ է, իսկ մյուսներում՝ համակարգային բնույթի:

Աորտայի կոարկտացիան կրծքային աորտայի սկզբնամասի բնածին հատվածային նեղացումն է (նկ. 17.12), որն արյան մեծ շրջանառությունում ստեղծում է երկու ռեժիմ՝ մարմնի վերին կեսում հիպերտենզիա, իսկ ստորինում՝ հիպոտենզիա: Այն տղամարդկանց շրջանում չորս անգամ ավելի հաճախադեպ է, քան կանանց շրջանում:



Նկ. 17.12. Աորտայի կոարկտացիա:

Ոչ սպեցիֆիկ աորտոարտերիտն աուտոիմունային ծագմամբ համակարգային անոթային հիվանդություն է, որը բնութագրվում է աորտայի և մագիստրալ զարկերակների բարձրացած ռիզիդությամբ, ինչպես նաև նրանց ստենոզով: Այդ հիվանդության կլինիկական նշաններից է ՁՀ-ն, որի զարգացումը պայմանավորված է ծայրամասային անոթային դիմադրության բարձրացմամբ:

Որոշ դեպքերում սիմպտոմատիկ հիպերտենզիա կարող է զարգանալ տարբեր արտածին գործոնների ազդեցությամբ, որոնցից նշանակալի են դեղերը (վերջինս կոչվում է **դեղորայքային հիպերտենզիա**): Վերջիններս, ազդելով ՁՀ-ի կարգավորման տարբեր օղակների վրա, կարող են առաջացնել նրա բարձրացում: ՁՀ-ի մակարդակը կարող է բարձրանալ գլյուկոկորտիկոիդներով, ցիկլոսպորին A-ով (իմունադեպրեսանտ է, որն օգտագործվում է օրգանների փոխպատվաստումից հետո), սիմպաթոմիմետիկներով, օրինակ՝ ֆենիլպրոպանոլամինով (օգտագործվում է հարբուխի դեպքում) բուժման դեպքում: Բացի դրանից, ՁՀ-ի բարձր մակարդակ դիտվում է կոկաին օգտագործող անձանց շրջանում:

Կանանց շրջանում երկրորդային ՁՀ կարող է ծագել պերօրալ հակաբեղմնավորիչներ ընդունելիս: Կոնտրացեպտիվները պարունակում են էստրոգենի և պրոգեստերոնի տարբեր համակցումներ: Էստրոգենները (հաբերում կիրառվում են ֆիզիոլոգիականից մեծ չափաբաժիններ) խթանում են անգիոտենզինոգենի առաջացումը լյարդում, որն էլ հանգեցնում է անգիոտենզին II-ի արտադրության ուժգնացման: Իսկ պրոգեստերոնը նպաստում է օրգանիզմում նատրիումի և ջրի պահմանը:

17.3. ՁՀ-Ի ԲԱՐԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

ՁՀ-ի կլինիկական նշանակությունը մեծ է ծանր բարդություններ առաջացնելու առումով:

Սրտամկանի հետժանրաբեռնվածության մեծացման հետևանքով զարգանում է նրա *հիպերտրոֆիա*: Միաժամանակ տևական հիպերտենզիայի պայմաններում

ախտահարված, ռեմոդելավորված անոթներով իրագործվող միկրոշրջանառությունը չի բավարարում գերծանրաբեռնվածության պայմաններում աշխատող սրտամկանի պահանջները՝ մեծացնելով սրտամկանի իշեմիկ ախտահարման, մասնավորապես *սրտամկանի ինֆարկտի* զարգացման հավանականությունը: Նշվածից զատ ՁՀ-ն պսակաձև անոթների աթերոսկլերոզի վտանգի գործոն է: Համանման մեխանիզմներ են առկա *գլխուղեղի կաթվածի* զարգացման հիմքում: Նշվածին գումարվում է գլխուղեղի բջիջների բացառիկ մեծ պահանջկոտությունը՝ աղեկվատ արյունամատակարարման առումով, ինչպես նաև անոթների էլաստիկ հատկությունների նվազումը, որը ՁՀ-ի կտրուկ բարձրացումների դեպքում խիստ մեծացնում է անոթի պատռման և արյունազեղման վտանգը (հեմոռագիկ կաթված):

Երիկամների և աչքի ցանցենու անոթները ևս ենթարկվում են քրոնիկական վնասման, որը կարող է հանգեցնել համապատասխանաբար *կուրության* և *քրոնիկական երիկամային անբավարարության* զարգացման:

Աորտայի շերտազատում զարգանում է այն դեպքում, երբ արյան հոսքը, թափանցելով աորտայի պատի մեջ, ճեղքում է նրա միջին շերտը՝ մեղիան՝ ձևավորելով արյունով լցված գրպանիկ կամ խոռոչ: Այս ախտի դեպքերի 90%-ը զարգանում է հիպերտենզիայով տառապող հիվանդների շրջանում: ՁՀ-ով հիվանդների աորտայի պատը սնուցող անոթների ախտահարման պատճառով խանգարվում է տեղային արյան հոսքը, և իշեմիկ վնասված աորտան տեղի է տալիս նրա վրա ազդող բարձր սիստոլիկ ճնշմանը՝ փեղեկվելով վերջինիս ազդեցությամբ:

17.4. Իրադրական խնդիր

Բուժզննմամբ պարզվել է, որ 55 տարեկան կինն ունի 160/105 ՁՃ, պուլսը՝ 70 զարկ/րոպե: Նա որևէ գանգատ չունի և առողջական լուրջ խնդիր երբևէ չի ունեցել: Որովայնի օրգանների սոնոգրաֆիկ քննությունը ցույց է տվել ձախ երիկամի զգալի փոքրացում: Կատարվել է երիկամային անգիոգրաֆիա և հայտնաբերվել է ձախ երիկամային զարկերակի որոշակի մասի նեղացում: Ստորև նշված լաբորատոր տվյալներից որի՞ առկայությունն է հավանական տվյալ հիվանդի դեպքում՝

- ա) մեզում նատրիումի մեծ պարունակությունը,
- բ) արյան մեջ կալիումի բարձր մակարդակը,
- գ) արյան մեջ ռենինի բարձր մակարդակը,
- դ) մեզում կետոնային մարմինների առկայությունը:

Պատասխան

Ձախ երիկամային զարկերակի նեղացման հետևանքով զարգացել է երիկամի հիպոպերֆուզիա, որը հանգեցրել է ռենինի ուժգնացած ձերբազատման: ՌԱԱՀ-ի գերակտիվացման հետևանքով զարգացել է ռենովասկուլյար կամ վազոռենալ հիպերտենզիա:

Արյան մեջ K^+ -ի բարձրացած մակարդակը բնորոշ է ալդոստերոնի թերարտադրությանը, որի դեպքում դիտվում է նաև մեզով Na^+ -ի հեռացման ուժգնացում:

Կետոնուրիան բնորոշ է շաքարային դիաբետին:

ԳԼՈՒԽ 18. ՄՐՏԻ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

Միրտ-անոթային համակարգի հիվանդություններն առաջին տեղում են մարդկանց հաշմանդամության և մահվան պատճառների մեջ: Թեպետ վերջին տարիներին սրտային որոշ հիվանդությունների բուժման արդյունավետությունը մեծացել է, որի հետևանքով մեծացել է նաև հիվանդների ապրողունակությունն ու նվազել մահացությունը, սակայն սրտային անբավարարությունը (ՄԱ) տարածվում է վտանգավոր արագությամբ: Այսպես՝ ԱՄՆ-ում տարեկան հայտնաբերվում է ՄԱ-ի մինչև 400000 նոր դեպք: Հատկապես տնտեսապես զարգացած երկրներում ՄԱ-ով հիվանդացության մակարդակի բարձրացումը պայմանավորված է ոչ առողջ ապրելակերպով, տեխնիկական առաջընթացով պայմանավորված սակավաշարժությամբ, ճարպակալմամբ, մարդկանց կյանքի տևողության մեծացմամբ և այլն:

ՄԱ-ն ինքնուրույն նոզոլոգիական միավոր, հիվանդություն չէ: Այն տարբեր հիվանդությունների դեպքում զարգացող վիճակ է: ՄԱ-ն գործնականում սրտի բոլոր հիվանդությունների հիմնական դրսևորումն է: Մեծահասակների շրջանում, 70-80% դեպքերում ՄԱ-ի զարգացման պատճառներն են սրտի իշեմիկ հիվանդությունը, զարկերակային հիպերտենզիան և նրանց զուգորդումը: 10-15% դեպքերում ՄԱ-ն զարգանում է սրտի արատների և սրտամկանի այլ հիվանդությունների, օրինակ՝ միոկարդիտի, կարդիոմիոպաթիայի հետևանքով:

Սրտի վնասման ախտաֆիզիոլոգիական ուղիներն են (նկ. 18.1)

1. Պոմպային գործունեության խանգարումը:

Այն արտահայտվում է սրտամկանի կծկման ուժի թուլացմամբ (սիստոլիկ թերգործառույթ) և սրտային արտամղման նվազմամբ կամ նրա թուլացման խանգարմամբ (դիաստոլիկ թերգործառույթ):

2. Արյան հոսքի խոչընդոտը:

Տարբեր պատճառներով կարող են նեղանալ սրտի հաղորդակցվող խոռոչների փականային անցքերը կամ նրա ելանցքերը՝ աորտան, թոքային զարկերակը: Այդպիսի վիճակ կարող է դիտվել բնածին արատների, ռևմատիզմի և այլ դեպքերում:

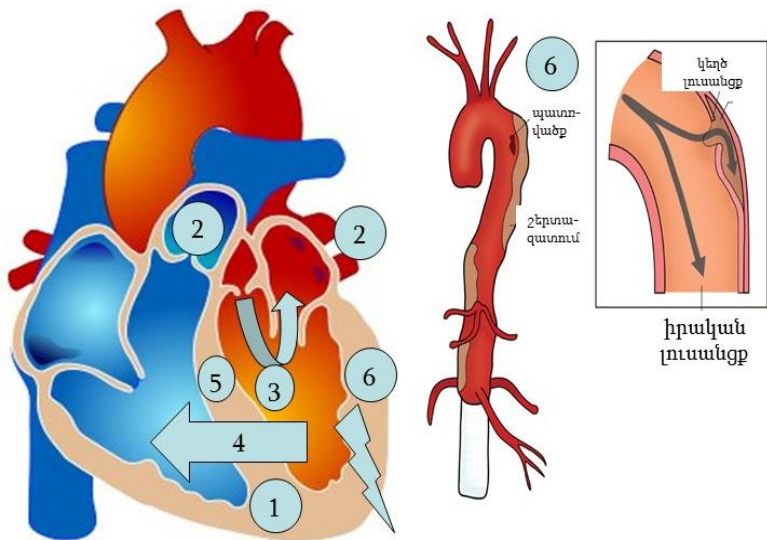
Այսօրինակ՝ խանգարումները մեծացնում են սրտամկանի կծկման ուժի պահանջը՝ հետձանրաբեռնվածությունը:

3. Ռեգուլյատացիան կամ արյան հետհոսքը:

Ծագում է փականների բնածին կամ ձեռքբերովի ախտահարումների դեպքում: Օրինակ՝ աորտայի կիսալուսնաձև փականի անլիարժեք փակումը հանգեցնում է արյան մի մասի հետհոսքին՝ դեպի ձախ փորոք՝ մեծացնելով վերջնադիաստոլիկ ծավալը՝ այդպիսով մեծացնելով նախաձանրաբեռնվածությունը:

4. Արյան շունտավորումը:

Երբեմն արյունը կարող է անմիջապես անցնել սրտի աջ կեսից ձախը կամ հակառակը: Օրինակ՝ միջփորոքային միջնապատի արատի դեպքում



Նկ. 18.1. Սրտի վնասման ախտաֆիզիոլոգիական ուղիները:

ձախ փորոքից արյունն անցնում է աջ փորոք՝ փոքրացնելով ձախ փորոքից աորտա մղվող արյան ծավալը և մեծացնելով աջ փորոքի ծանրաբեռնվածությունը:

5. Առիթմիաները: Ծագում են սրտի կանոնավոր կծկումների համար անհրաժեշտ իմպուլսների առաջացման և հաղորդման խանգարումների պատճառով, որը կարող է զգալիորեն խանգարել սրտի գործառույթն ընդհուպ մահացու էլք, ինչպես, օրինակ՝ փորոքային ֆիբրիլյացիայի դեպքում, երբ մեծ հաճախականությամբ, անկանոն կծկումների հետևանքով փորոքը չի կարողանում արյուն դուրս մղել:

6. Սրտի կամ խոշոր անոթների պատռումները (օրինակ՝ ձախ փորոքի դանակահարումից ծագած վնասում կամ աորտայի շերտազատում): Նրանք առաջացնում են արտաքին կամ ներքին ծանր արյունահոսություն, որը հանգեցնում է սուր, գերծանր սիրտ-անոթային անբավարարության:

18.1. ՄՐՏԱՅԻՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆ

ՄԱ-ի վերաբերյալ կան բազմաթիվ բնորոշումներ, սակայն դրանք կա՛մ համընդհանուր չեն, կա՛մ շատ ընդհանուր են՝ որոշ դեպքերում չարտացոլելով երևույթի կոնկրետ մեխանիզմները: Ըստ մեզ՝ առավել համապարփակ, երևույթը հնարավորինս լիարժեք բնութագրող բնորոշում է տրվել Վ.Ա. Վոյնովի կողմից (2017թ.). «Սրտային անբավարարությունը սրտի ախտաբանության տիպային տեսակ է, որի դեպքում սրտի պոմպային գործունեությունը չի ապահովում օրգանիզմի նյութափոխանակային պահանջներին համապատասխան համակարգային հեմոդինամիկայի մակարդակ (չկոմպենսացված տեսակ) կամ այն ապահովում է գոյություն ունեցող և կամ նոր ձևավորվող կոմպենսատոր մեխանիզմների շնորհիվ (կոմպենսացված տեսակ)»:

Մենք առաջարկում ենք հետևյալ բնորոշումը. «Սրտային անբավարարությունը տարաբնույթ հիվանդությունների հետևանքով զարգացող վիճակ է, երբ սրտամկանն ի գործու չէ իր պոմպային գործունեությամբ բավարարելու օրգանիզմի փոխանակային պահանջները»:

18.1.1. Սրտային անբավարարության դասակարգումը

ՄԱ-ն դասակարգվում է հետևյալ չափանիշներով:

1. Ըստ սրտի արտամղման ծավալի մեծության՝ լինում են.

- *Հիպերսիստոլիկ* կամ *մեծացած արտանետումով ՄԱ*: Այն հազվադեպ տեսակ է՝ պայմանավորված փոխանակային պահանջների մեծացմամբ: Կարող է զարգանալ անեմիաների ծանր տեսակների, թիրեոտոքսիկոզի և արյան զարկերակ-երակային շունտավորման դեպքում:

- *Կանգային անբավարարություն* կամ *նվազած արտանետումով անբավարարություն*: Առաջացնում են այն հիվանդությունները, որոնք խաթարում են սրտի պոմպային գործունեությունը, օրինակ՝ սրտի իշեմիկ հիվանդությունը (ՄԻՀ), միոկարդիտը և սրտամկանն ախտահարող այլ հիվանդություններ:

2. Ըստ առաջացման պատճառի և զարգացման մեխանիզմների՝ լինում են.

- *Սրտամկանային ՄԱ*: Տարբեր ախտածին ազդակներն անմիջականորեն վնասում են սրտամկանը, որի հետևանքով զարգանում է սրտի այս կամ այն ախտը (օրինակ՝ բակտերիաները, վիրուսները, անտիբիոտիկները կարող են առաջացնել միոկարդիտ, կորոնար անբավարարությունը՝ ՄԻՀ և այլն): Վերջինս պայմանավորում է սրտային անբավարարության զարգացումը: ՄԱ-ի այս տեսակի ախտաձագումային հիմքը

կազմում են միոկարդի երկու հիմնական հատկություններից որևէ մեկի՝ կծկողականության (կարդիոմիոցիտների կծկման ուժի և արագության) և թուլացման (կծկումից հետո՝ մկանաթելերի թուլացման արագության) ախտածնորեն նշանակալի փոփոխությունները:

• *Գերբեռնվածության ՄԱ:* Այս դեպքում պատճառն անեղծ սրտամկանի վրա ծանրաբեռնվածության մեծացումն է: Կան սրտի գերծանրաբեռնվածության երկու տեսակներ՝ նախածանրաբեռնվածություն և հետծանրաբեռնվածություն:

Նախածանրաբեռնվածությունն արտացոլում է սրտի ծանրաբեռնվածությունը դիաստոլայի վերջում (անմիջապես սիստոլայից առաջ): Դա դիաստոլայի վերջում սրտամկանը ձգող արյան ծավալն է (վերջնադիաստոլիկ ծավալ), որը նորմալում գլխավորապես պայմանավորված է դեպի սիրտ երակային վերադարձով: Սրտի նախածանրաբեռնվածության մեծացում կարող է զարգանալ ՇԱԾ-ի մեծացման՝ հիպերվոլեմիայի, սրտի փականների անբավարարության և միջնապատերի արատների դեպքում:

Հետծանրաբեռնվածությունն այն դիմադրությունն է, որը կծկվող նախասիրտը կամ փորոքը պետք է հաղթահարի արյունը դուրս մղելիս: Աորտայում կամ թոքային զարկերակներում արյան ճնշումը որքան բարձր է, այնքան ավելի ուժեղ կծկում է անհրաժեշտ, նույն ծավալով արյուն մղելու համար: Սրտի հետծանրաբեռնվածությունը մեծացնում են սրտի միջխոռոչային անցքերի և ելանցքերի (աորտայի և թոքային զարկերակացողունի) նեղացումները, ՋՀ-ն և այլն:

• *Խստը տեսակը* զարգանում է այն դեպքում, երբ ծանրաբեռնվածությունը մեծանում է վնասված սրտամկանի վրա (էսենցիալ հիպերտենզիայի ուշ շրջաններ, փականների ռևմատիկ ախտահարման գուգորդումը միոկարդիտի հետ և այլն):

3. Ըստ սրտի ախտահարված բաժնի՝ լինում են.

• *Աջ սրտային անբավարարություն:* Սուր աջ սրտային անբավարարության առավել հաճախադեպ պատճառներ են ձախ փորոքի խոշոր օջախային ինֆարկտը, որը տարածվում է դեպի աջ սիրտ, աջ փորոքի մեկուսացված խոշոր օջախային նեկրոզը և թոքային զանգվածային թրոմբաւերոլիան: Քրոնիկական աջ սրտային անբավարարության պատճառներ կարող են լինել ձախ սրտային քրոնիկական անբավարարությունը, քրոնիկական օբստրուկտիվ թոքային հիվանդությունները⁴³, ծանր թոքաբորբը, թոքային հիպերտենզիան և այլն: Վերջիններս կարող են հանգեցնել «թոքային սրտի» (cor pulmonale) ձևավորման, որը ներառում է թոքային հիպերտենզիան, աջ փորոքի հիպերտրոֆիան, նրա դիլատացիան և սրտային անբավարարությունը:

Աջ ՄԱ-ի դեպքում աջ սիրտն ի գորու չէ երակային արյունն ուղարկելու արյան մեծ շրջանառությունից դեպի փոքր շրջանառություն: Արդյունքում մեծանում է ճնշումն աջ փորոքում, աջ նախասրտում, ապա՝ մեծ շրջանառության երակներում: Ծայրամասերում զարգանում է երակային կամ կանգային գերարյունություն, որը հանգեցնում է ոտնաթաթերի և սրունքների այտուցների զարգացման: Ավելցուկային արյունը կուտակվում է լյարդում, որի հետևանքով նրա չափերը մեծանում են, և զարգանում է հեպատոմեգալիա: ՄԱ-ի տևականության դեպքում շրջանառու հիպօքսիայի հետևանքով խանգարվում է լյարդի գործունեությունը, և նրա բջիջները կարող են մահանալ (նկ. 5.4): Դոներակային համակարգում կանգային երևույթները կարող են հանգեցնել փայծաղի չափերի մեծացման (սպլենոմեգալիա) և սսցիտի զարգացման: Խանգարվում է

⁴³ Հավաքական հասկացողություն է, որը միավորում է շնչուղիների պրոգրեսիվող խցանմամբ ընթացող նոզոլոգիական միավորները՝ քրոնիկական բրոնխիտը և էմֆիզեման:

երիկամների արտազատական գործունեությունը, ջուրը պահվում է օրգանիզմում, որը խորացնում է ծայրամասային այտուցների և ասցիտի զարգացումը: Ստամոքս-աղիքային համակարգում արյան կանգը խանգարում է մարսողությունը և սննդանյութերի ներծծումը:

• *Ձախ սրտային անբավարարություն:* Այն ավելի հաճախադեպ է, քան աջ սրտայինը: Դա պայմանավորված է նրանով, որ ախտաբանական տարբեր վիճակներն ավելի հաճախ ախտահարում են ձախ փորոքը, մյուս կողմից՝ վերջինս գործառությանն առումով ավելի ծանրաբեռնված է (եթե աջ փորոքն արյուն է մղում միայն իր մոտ հարևաններին՝ թոքերին, ապա ձախ փորոքն ապահովում է բոլոր օրգանների արյունամատակարարումը): Ձախ սրտային անբավարարությունն առաջացնում են սրտամկանի ինֆարկտը, ՁՀ-ն, առիթմիաները, աորտայի ելանցքի նեղացումը, աորտայի կիսալուսնաձև փականի անբավարարությունը, միոկարդիտը և սրտամկանն ախտահարող այլ հիվանդություններ: Ձախ ՍԱ-ի հետևանքով խախտվում է արյան արտահոսքը թոքային երակներից, թոքային մազանոթներում բարձրանում է հիդրոստատիկ ճնշումը, որի հետևանքով զարգանում է կանգային այտուց (թոքերի կարդիոգեն այտուց):

Նվազող սրտային արտամղումը հանգեցնում է երիկամների հիպոպերֆուզիայի և ՌԱԱՀ-ի ակտիվացման, որի հետևանքով հեղուկի պահումն օրգանիզմում ավելի է ծանրացնում թոքերի այտուցը: Երիկամների արտահայտված հիպոպերֆուզիայի հետևանքով խաթարվում է օրգանիզմից ազոտային արգասիքների հեռացումը, և զարգանում է պրեռենալ ազոտեմիա: Քրոնիկական ՍԱ-ի ծանր դեպքերում զարգացող գլխուղեղի հիպօքսիան կարող է առաջացնել հիպօքսիկ էնցեֆալոպաթիա:

Ձախ և աջ սրտային անբավարարությունները կարող են զարգանալ միմյանցից անկախ, սակայն կարող են և զարգանալ մեկը մյուսի հետևանքով: Այսպես՝ ձախ սրտային անբավարարության հետևանքով թոքերում առաջանում է արյան կանգ, զարգանում է թոքային հիպերտենզիա (այդ թվում Կիտանի մեխանիզմով⁴⁴), որի հետևանքով գերծանրաբեռնվում է աջ փորոքը, և ի վերջո զարգանում է *տոտալ ՍԱ*:

4. Ըստ սրտային ցիկլի փուլի առաջնային խանգարման տարբերում են՝

• *Միստոլիկ անբավարարություն:* Նրա զարգացումը կարող է պայմանավորված լինել սրտի կծկողականությունը նվազեցնող ախտերի զարգացմամբ: Միստոլիկ անբավարարության առաջացման հիմնական պատճառներն են կորոնար անբավարարությունը, միոկարդիտները և այլն: Այս դեպքում սրտի արտամղման ֆրակցիան (հարվածային ծավալի և վերջնաաղիաստոլիկ ծավալի հարաբերությունն է) փոքրացած է (ԱՖ<45%): Առողջ մարդկանց շրջանում այս ցուցանիշը տատանվում է 50-70%-ի սահմաններում:

• *Դիաստոլիկ անբավարարություն:* Վերջին տարիներին մեծ հետաքրքրություն է առաջացնում ՍԱ-ի դիաստոլիկ տեսակը. այս դեպքում արտամղման ֆրակցիան նվազած

⁴⁴ Կիտանի մեխանիզմ. ձախ նախասրտում ճնշումը բարձրանալու հետևանքով կծկանքի են ենթարկվում թոքային զարկերակիկները: Ի տարբերություն այլ հյուսվածքների, որտեղ հիպօքսիան առաջացնում է անոթների լայնացում (որի միջոցով մեծանում է թթվածնի մատակարարումը), թոքային հյուսվածքում զարգանում է անոթասեղմում: Այս երևույթը հայտնի է որպես թոքային հիպօքսիկ վազոկոնստրիկցիա կամ Էյլեր-Լիլեստրանդի մեխանիզմ: Այս մեխանիզմի հիմքում առկա է (գոնե մասամբ) թոքային զարկերակիկներում HIF-կախյալ ազդանշանումը: Թոքային զարկերակներում դիմադրության բարձրացման հետևանքով գերծանրաբեռնվում է աջ սիրտը, որը տևական լինելու դեպքում կարող է նպաստել աջ փորոքի հիպերտրոֆիային, ապա նաև աջ սրտային անբավարարության զարգացմանը:

չէ, սակայն սրտամկանի թուլացման գործընթացի խանգարման հետևանքով նվազած են փորոքների դիաստոլիկ արյունալցումը և հարվածային ծավալը: Նրա զարգացման առավել հաճախադեպ պատճառներից է հիպերտենզիան, որը սկզբնական շրջանում հանգեցնում է ձախ փորոքի պատի հաստացմանը՝ նեղացնելով խոռոչը (կոնցենտրիկ հիպերտրոֆիա, տե՛ս ստորև): Մեկ այլ պատճառ է սրտապարկի խոռոչում հեղուկի կուտակումը, որը սեղմում է սրտամկանը և խանգարում դիաստոլիկ թուլացմանը: Դիաստոլիկ սրտային անբավարարություն գերազանցապես դիտվում է 65 տարեկանից մեծ հիվանդների և ավելի հաճախ կանանց շրջանում:

Եթե համեմատենք սրտամկանի կծկման և թուլացման գործընթացների փոխհարաբերությունն օրգանիզմում այլ նմանօրինակ անտագոնիստական պրոցեսների հետ (օրինակ՝ ՋՃ-ի կանոնավորման պրեսոր և դեպրեսոր համակարգեր, ԿՆՀ-ում դրդման և արգելակման գործընթացներ, արյան մակարդիչ և հակամակարդիչ համակարգեր և այլն), ապա կարելի է պարզել այդ «անտագոնիստների» պոտենցիալների անհավասարություն: Այսպես՝ պրեսոր համակարգն ավելի հզոր է, քան դեպրեսորը, դրդման գործընթացն ուժեղ է արգելակումից, մակարդիչ պոտենցիալը գերազանցում է հակամակարդիչին: Այս համեմատությունը տեղայնացնելով սրտում՝ կարելի է ասել, որ սրտամկանի կծկողականությունը թուլացումից հզոր է: Այլ կերպ լինել չի էլ կարող. սիրտը նախ և առաջ «պարտավոր» է կծկվել, ապա նոր թուլանալ («դիաստոլան առանց սիստոլայի անիմաստ է, իսկ սիստոլան առանց դիաստոլայի՝ անհնար»): Թվարկված «անհավասարությունները» ձևավորվել են էվոյուցիայի ընթացքում և ունեն պաշտպանողական-հարմարվողական նշանակություն: Բնականաբար, երբ օրգանիզմում մեծանում են պահանջները «անտագոնիստների» հանդեպ, առաջին հերթին «խաղից հեռանում է թույլ օղակը», որը և դիտվում է սրտում: Ձախ փորոքի դիաստոլիկ դիսֆունկցիան հաճախ ծագում է ավելի վաղ, քան սիստոլիկը:

18.1.2. ՄԱ-ի դեպքում գործարկվող կոմպենսացիայի մեխանիզմները

Սրտային անբավարարության հիմնական չափանիշը սրտային արտամղման փոքրացումն է: Այն գործարկում է ներսրտային և արտասրտային փոխկապված կոմպենսատոր մեխանիզմները, որոնք ուղղված են նորմալ հեմոդինամիկայի վերականգնմանը: Կոմպենսացիայի մեխանիզմները, ըստ զարգացման արագության, լինում են սեղմաժամկետ և երկարաժամկետ:

Սեղմաժամկետ կոմպենսացիայի մեխանիզմներ: Նրանցից են.

1) **Հետերոմետրիկ մեխանիզմը:** Սրտի փորոքների սիստոլիկ դիսֆունկցիայի սկզբնական շրջանում միանում են ՄԱ-ի կոմպենսացիայի ներսրտային (ինտրակարդիալ) մեխանիզմները, որոնցից ավելի վաղ և հուսալին **Ֆրանկ-Ստառլինգի** կամ **հետերոմետրիկ մեխանիզմն է** կամ **սրտի հետերոմետրիկ գերգործառույթը**. սրտամկանի կծկման ուժն ուղիղ համեմատական է դիաստոլայի ժամանակ միոֆիբրիլների երկարությանը: Նրա իրագործումը կարելի է ներկայացնել հետևյալ կերպ: Սրտի կծկողական գործառույթի խանգարման հետևանքով փոքրանում է նրա հարվածային ծավալը (արդյունքում մեծանում է արյան մնացորդային ծավալը) և երկկամների արյունամատակարարումը: Վերջինս նպաստում է ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոն համակարգի ակտիվացմանը, որի հետևանքով ի վերջո մեծանում է շրջանառող արյան ծավալը և երակային արյան վերադարձը դեպի սիրտ: Դիաստոլիկ լցման մեծացման հետևանքով մկանաթելերը ձգվում են, ակտինի և միոզինի թելերի հեռավորությունը մեծանում է, որի արդյունքում հաջորդ կծկման ուժը, համաձայն

Ֆրանկ-Ստաուինգի օրենքի, մեծանում է: Արդյունքում սրտի հարվածային ծավալի մեծացման հաշվին նորմալանում է սրտային արտամղումը: Այս մեխանիզմի գործարկումը բնորոշ է նաև նախածանրաբեռնվածության մեծացման այլ դեպքերին: Անհրաժեշտ է նշել, որ երբ վերջնադիաստոլիկ ճնշումը բարձրանում է ավելի քան 18-22 մմ ս. ս-ով, կամ մկանաթելերը երկարում են 25%-ով և ավելի, ապա միոֆիբրիլները չափազանց ձգվում են, և Ֆրանկ-Ստաուինգի մեխանիզմը չի գործում: Այդ դեպքում հարվածային ծավալը փոքրանում է, և կարող է անգամ զարգանալ ասիստոլիա:

2) Նեյրոհումորալ կոմպենսատոր մեխանիզմներ: Սրտային արտամղման փոքրացման հետևանքով զարկերակային ճնշման իջեցումն արգելակում է կարոտիայան ծոցի և աորտայի աղեղի բարոընկալիչները, և վերանում է նրանց ընկճող ազդեցությունը ՄՆՀ-ի վրա: ՄՆՀ-ն ակտիվանում է, և ուժգնանում է կատեխոլամինների ձերբազատումը: Վերջիններս, փոխազդելով կարդիոմիոցիտների β_1 -ադրենալինայիչների հետ, մեծացնում են սրտի կծկումների հաճախականությունը և կծկման ուժը: Այս տեղաշարժերը պայմանավորված են դեպի կարդիոմիոցիտներ կալցիումի մուտքի մեծացմամբ: Ի դեպ, սրտի կծկման ուժը մեծանում է մկանաթելերի լարվածության ուժգնացման հաշվին (նախկինում այդ մեխանիզմը կոչվում էր **հոմեոմետրիկ**): Բացի դրանից, կատեխոլամինները մեծացնում են միտոքոնդրիումների և սարկոպլազմատիկ ցանցի Ca^{2+} -ԱԵՖ-ազի գործունեության ուժգնությունը, որի հետևանքով Ca^{2+} -ի արագ հեռացումը ցիտոպլազմից նպաստում է սրտամկանի դիաստոլիկ թուլացմանը:

ՄՆՀ-ի ազդեցությամբ դրդվում են նաև երիկամների յուքստագլոմերուլյար ապարատի բջիջների β -ադրենալինայիչները, և ուժգնանում է ռենինի ձերբազատումը: Ռենինի ձերբազատման այլ խթանիչներ են կատեխոլամինների ազդեցությամբ առաջացող երիկամային կծիկների առբերող զարկերակիկների նեղացումը և սրտային արտամղման փոքրացման հետևանքով զարգացող երիկամների հիպոպերֆուզիան: Արդյունքում ակտիվանում է ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոն համակարգը: Ալդոստերոնի ազդեցությամբ ուժգնանում է նատրիումի և ջրի հետներծծումը երիկամներում:

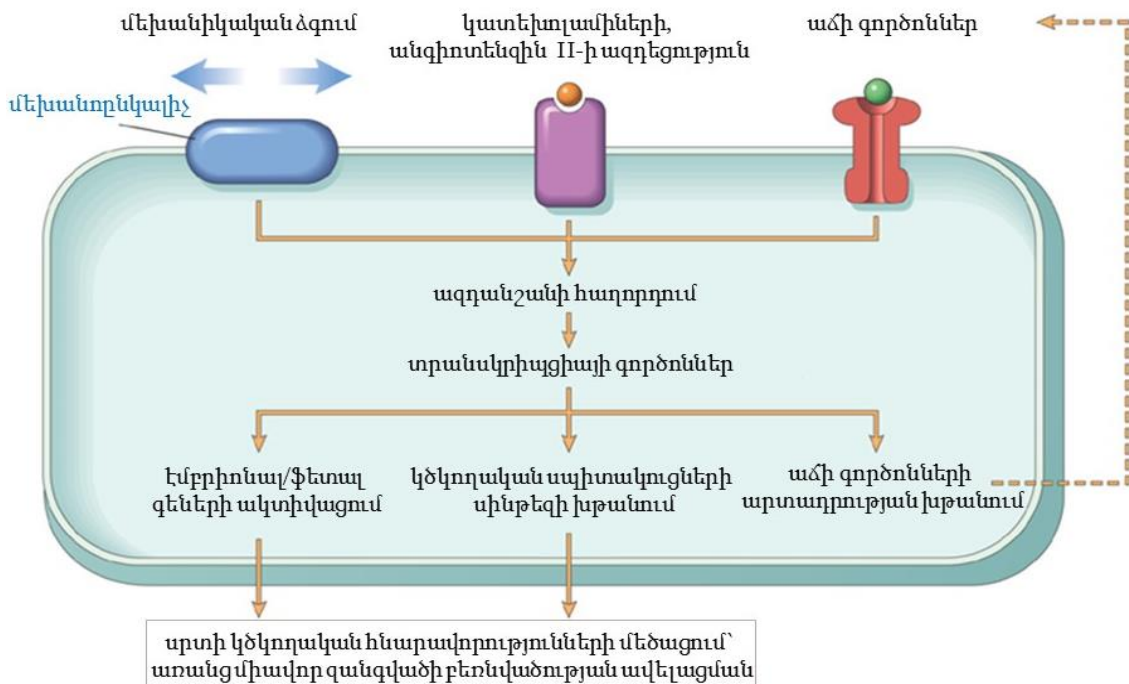
Սրտային արտամղման նվազման (կարոտիայան ծոցերում և աորտայի աղեղում եղող բարոընկալիչների ընկճման հետևանքով), ինչպես նաև անգիոտենզին II-ի ազդեցությամբ խթանվում է ԱԴՀ-ի ձերբազատումը: Վերջինս ուժգնացնում է ջրի հետներծծումը երիկամներում՝ նորից մեծացնելով ՇԱՕ-ը:

Այսպիսով, վերոնշյալ մեխանիզմների միջոցով սրտի արտամղումը նորմալանում է հարվածային ծավալի և հաճախության մեծացման հաշվին: Սակայն նշենք, որ թե՛ ՄՆՀ-ն, թե՛ անգիոտենզին II-ն ու ԱԴՀ-ն առաջացնում են ծայրամասային անոթասեղմում՝ դրանով մեծացնելով սրտի հետծանրաբեռնվածությունը:

Արտասրտային կոմպենսատոր մեխանիզմների թվին, բացի նեյրոհումորալ մեխանիզմներից, դասվում է նաև հաճախաշնչությունը: Շնչառության բուսական ծավալի մեծացումը նպաստում է արյան նորմալ գազային կազմի պահպանմանը: Սրանից գատ, հաճախացած շնչառությունն ուժգնացնում է երակային հետհոսքը դեպի սիրտ շնչառական պոմպի գործունեության հետևանքով (հաճախակի շնչառության դեպքում կրծքավանդակում շատանում են բացասական ճնշման էպիգոդները, որոնք ուժգնացնում են երակային հետհոսքը դեպի սիրտ):

Երկարաժամկետ կոմպենսացիայի մեխանիզմներ: Սրտամկանի հիպերտրոֆիա: Վերոնշյալ անհապաղելի կոմպենսատոր մեխանիզմներն առաջացնում են սրտի գերգործառույթ. մեծանում է սրտի միավոր զանգվածի վրա ընկնող ծանրաբեռնվածությունը (կառույցների գործունեության ուժգնությունը):

Կարդիոմիոցիտները վերջնականապես տարբերակված և բաժանման ունակությունը կորցրած մկանային բջիջներ են: Այդ իսկ պատճառով բջիջները ծանրաբեռնվածության մեծացմանը պատասխանում են սարկոմերների (կծկողական տարրեր) և միտոքոնդրիումների գոյացման ուժգնացմամբ:



Նկ. 18.2. Սրտամկանի հիպերտրոֆիայի մեխանիզմները:

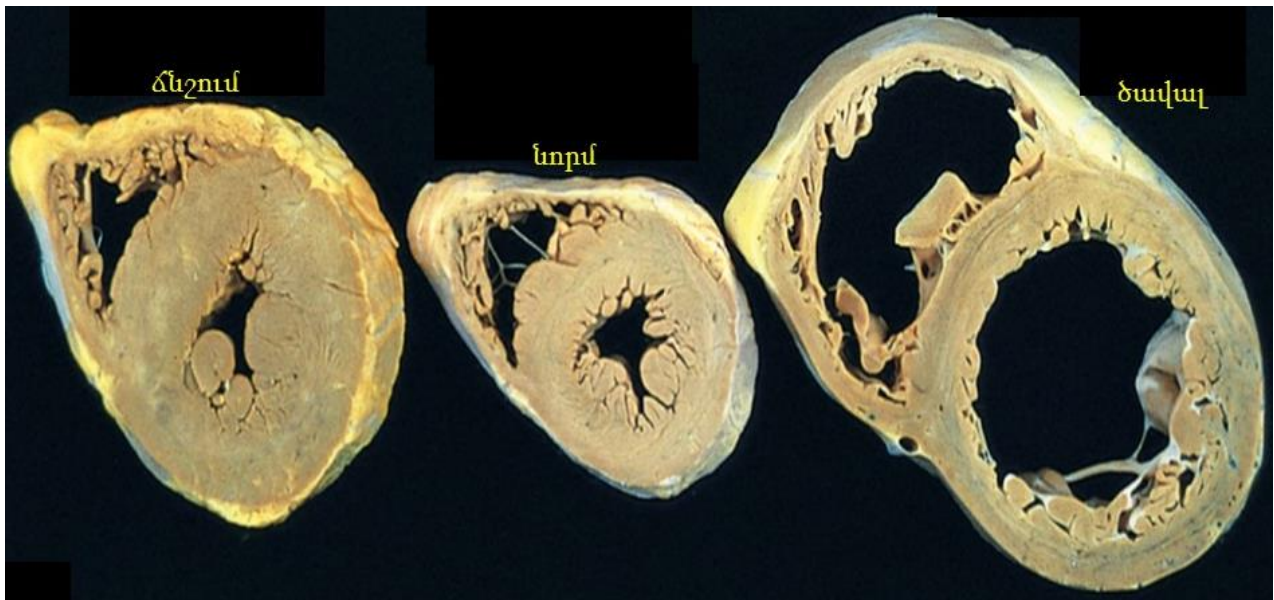
Սրտամկանի հիպերտրոֆիայի թողարկման մեխանիզմները բազմազան են. թողարկիչ գործոնների դերում դիտարկվում են կարդիոմիոցիտների գերձգումը և համապատասխան մեխանաընկալիչների ակտիվացումը, ինտրոպիզմը մեծացնող կենսաբանորեն ակտիվ նյութերի ազդեցությունը՝ US II, կատեխոլամիններ, էնդոթելին 1, ինչպես նաև աճի գործոնների (օրինակ՝ ինսուլինանման աճի գործոն-1, ֆիբրոբլաստների աճի գործոն, տրանսֆորմացնող աճի գործոն՝ TGF- β) ազդեցությունը (նկ. 18.2): Դրանք MAP կինազային կասկադի միջոցով ակտիվացնում են աճն ապահովող տրանսկրիպցիոն գործոնները: Կարդիոմիոցիտները սկսում են սինթեզել աճի գործոններ և ընկալիչներ նրանց համար: Արդյունքում ուժգնանում է նուկլեինաթթուների և սպիտակուցների սինթեզը, կարդիոմիոցիտները չափերով մեծանում են, այսինքն՝ զարգանում է սրտամկանի կոմպենսատոր հիպերտրոֆիա: Վերջինս դադարում է, երբ միավոր զանգվածի վրա ընկնող ծանրաբեռնվածությունը հասնում է նորմայի:

Հարկ է նշել, որ սրտի հետերոմետրիկ գերգործառույթի դեպքում սրտամկանի հիպերտրոֆիան դանդաղ է զարգանում, իսկ հոմեոմետրիկ դեպքում՝ արագ:

US II-ով և կենսաբանական այլ ակտիվ նյութերով մակաձվող սրտամկանի մորֆոլոգիական և գործառության փոփոխությունների համալիրը կոչվում է սրտի ռեմոդելավորում:

Պայմանավորված ծանրաբեռնվածության տեսակով՝ սրտամկանի հիպերտրոֆիան տարբեր «ուղղությամբ» է ընթանում: Ավելին՝ հիպերտրոֆիային զուգընթաց փոխվում է փորոքի «երկրաչափությունն» ու ձևը (նկ. 18.3): Լինում են սրտի ռեմոդելավորման երկու հիմնական տեսակներ՝ **էքսցենտրիկ** և **կոնցենտրիկ**:

Ռեմոդելավորման տեսակը որոշվում է նրա ձևավորման պայմաններով: Երբ հիպերտրոֆիայի թողարկման առաջնային խթանիչը ճնշմամբ գերժանրաբեռնվածությունն է (օրինակ՝ աորտայի անցքի ստենոզ, ՉՉ), ապա պատի լարվածության մեծացումը հանգեցնում է սարկոմերների գուգահեռ ռեպլիկացիայի, առանձին միոցիտների և սրտի պատի հաստացման, խոռոչի չափի նվազման ու կոնցենտրիկ հիպերտրոֆիայի զարգացման: Արդյունքում փոքրանում է նախաձանրաբեռնվածությունը, որը սահմանափակում է Ֆրանկ-Ստաուլինգի մեխանիզմի գործարկումը: Այս դեպքում սիստոլիկ գործառույթը որոշ ժամանակ կարող է պահպանվել, սակայն սրտի պատի թուլացման խանգարման հետևանքով տուժում է կարդիոմիոցիտների արյունամատակարարումը, և զարգանում է իշեմիա: Իսկ երբ հիպերտրոֆիայի թողարկման առաջնային խթանիչը ծավալով գերժանրաբեռնվածությունն է (օրինակ՝ աորտայի փականի անբավարարություն), պատի դիաստոլիկ գերժանրաբեռնվածությունը հանգեցնում է սարկոմերների ռեպլիկացիայի՝ առկա սարկոմերների շարունակությամբ, կարդիոմիոցիտների երկարեցման, խոռոչի չափերի մեծացման և էքսցենտրիկ հիպերտրոֆիայի զարգացման: Խոռոչի չափերի մեծացումը հանգեցնում է նախաձանրաբեռնվածության մեծացման և Ֆրանկ-Ստաուլինգի մեխանիզմով սրտի հարվածային ծավալի ավելացման:



Նկ. 18.3. Սրտի ռեմոդելավորման տեսակները:

Գործարկվող կոմպենսատոր մեխանիզմները ՄԱ-ի սուր և քրոնիկական տեսակների դեպքում շատ ընդհանրություններ ունեն, բայց միևնույն ժամանակ նրանց միջև գոյություն ունեն նշանակալի տարբերություններ: Սուր ՄԱ-ի դեպքում սրտի վրա ընկնող ծանրաբեռնվածությունն այնքան մեծ է, որ կարդիոմիոցիտների միտոքոնդրիումներում արտադրված էներգիան գործնականում ծախսվում է միայն կծկումներ իրագործելու վրա, որի հետևանքով պլաստիկ գործընթացները (այդ թվում նաև միտոքոնդրիումների վերարտադրությունը) էներգետիկ ապահովվածությունից զրկվում են: Արդյունքում սրտամկանում զարգանում է էներգազոյացնող տարրերի պրոգրեսիվոր մահ, որը հանգեցնում է սրտի էներգետիկ հյուծման և նրա «մահվան»:

Քրոնիկական ՄԱ-ի դեպքում ծանրաբեռնվածությունն այդքան մեծ չէ, որի հետևանքով էներգիայի զգալի մասը ծախսվում է պլաստիկ գործընթացների վրա. արդյունքում զարգանում է հիպերտրոֆիա: Սրա շնորհիվ սիրտը երկարատև կատարում է իր նորմալ հեմոդինամիկ գործունեությունը: Սակայն հիպերտրոֆիայի

«թերությունների» հետևանքով ի վերջո զարգանում է հիպերտրոֆիայի ենթարկված սրտի «մաշման» համալիր, որն առկա է պրոգրեսիվոդ սրտային անբավարարության հիմքում:

18.1.3. Հիպերտրոֆիկ սրտի դեկոմպենսացիայի մեխանիզմները

Հիպերտրոֆիկ սրտի «մաշման» մեխանիզմներն են.

1. Սրտի հաղորդչական համակարգը և սիրտը նյարդավորող վեգետատիվ նյարդաթելերը հիպերտրոֆիայի չեն ենթարկվում: Հիպերտրոֆիկ օրգանում փոքրանում է սիմպաթիկ նյարդավորման խտությունը, նորադրենալինի ծախսը գերազանցում է նրա սինթեզը, և վերջինիս պարունակությունը սրտամկանում նվազում է 3-5 անգամ: Արդյունքում նվազում են սիմպաթիկ նյարդային համակարգի դրական ինոտրոպ և թուլացնող ազդեցությունները: Այս ամենի հետևանքով, բնականաբար, խաթարվում է սրտի կառավարելիությունը, և խանգարվում է նրա նորմալ գործունեությունը:

2. Եթե հիպերտրոֆիկ կարդիոմիոցիտի մակերեսը մեծանում է քառակուսի անգամ, իսկ ծավալը՝ խորանարդ անգամ, ապա բջջի միավոր զանգվածին ընկնող մակերեսը փոքրանում է: Արդյունքում խանգարվում է դեպի բջիջ փոխանակության ելանյութերի և բջջից վերջնանյութերի տեղաշարժը:

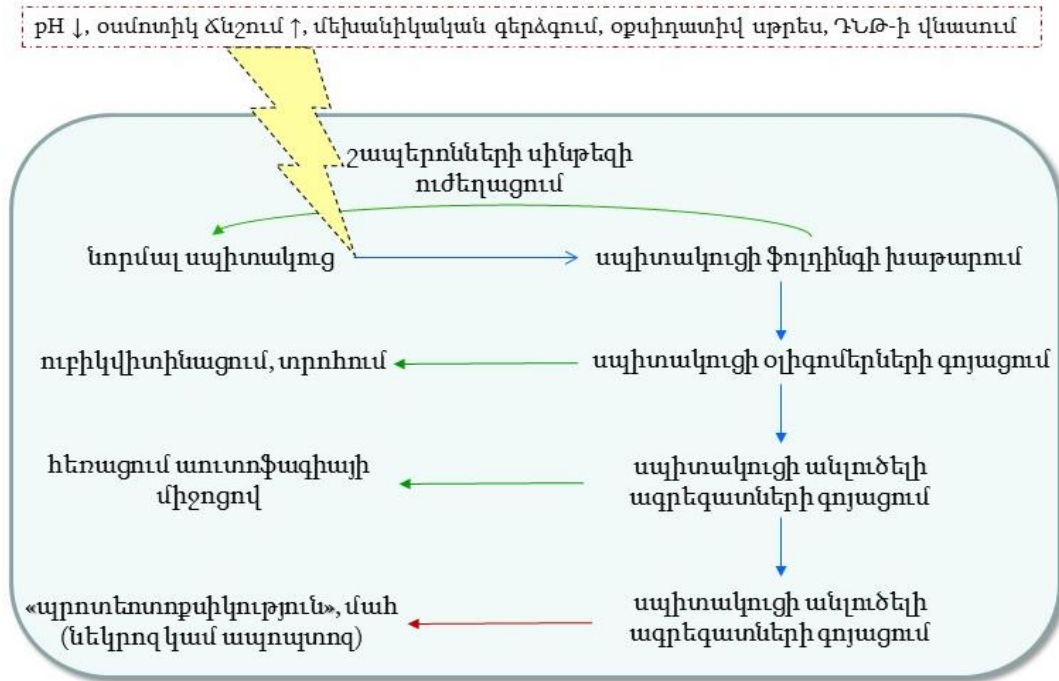
3. Միկրոանոթների աճը ետ է մնում սրտամկանի զանգվածից, որի հետևանքով զարգանում է հարաբերական կորոնար անբավարարություն: Հիպերտրոֆիկ կարդիոմիոցիտներում անբավարար է դառնում ԱԵՖ-ի սինթեզը: Միտոքոնդրիումների քանակի հարաբերական անբավարարությունը և միոզինային ԱԵՖ-ազի պահանջվածից ետ մնալը սրտամկանի բջիջներում խաթարում են էներգաապահովման գործընթացները: Բացի դրանից, հիպերտրոֆիկ սրտի փոխանակային պահանջները մեծ են, բնականաբար մեծանում է նաև սրտամկանով թթվածնի օգտագործումը: Այդ իսկ պատճառով հիպերտրոֆիկ սիրտը հակված է դեկոմպենսացիայի:

4. Քանի որ սրտամկանը դրդունակ հյուսվածք է, ուստի հնարավոր է կարդիոմիոցիտների վնասումը գերդրդումից (հիշեցնում է նեյրոնների էքսայտոտոքսիկությունը): ՄԱ-ի դեպքում կոմպենսատոր խթանված է ՄՆՀ-ն (ապացուցվել է, որ սրտային անբավարարությամբ տառապող հիվանդների արյան մեջ բարձրացած է նորադրենալինի մակարդակը): Կատեխոլամինների գերքանակների ազդեցությամբ կարդիոմիոցիտներում բարձրանում է կալցիումի մակարդակը, որը սկզբում հարմարվողականորեն ուժգնացնում է կծկման ուժը, իսկ հետո՝ գործարկում «կալցիումական սթրեսը» (հիպերտրոֆիան նույնպես ծանրաբեռնում է կարդիոմիոցիտները Ca^{2+} -ով): Այս պայմաններում խանգարվում է սրտի դիաստոլիկ թուլացումը, և ձևավորվում են չթուլացող կծկումներ (կոնտրակտուրաներ), որոնք հանգեցնում են հարվածային ծավալի փոքրացմանը: Նշվածից գատ բջիջների կալցիումական ծանրաբեռնվածությունը մեծացնում է առիթմիաների զարգացման հավանականությունը: Այս պայմաններում «կալցիումական սթրեսից» չմահացած կարդիոմիոցիտներում՝ որպես հարմարվողական գործընթաց, թուլանում է β_1 -ընկալիչների էքսպրեսիան:

5. Պոստմիտոտիկ բջիջները (կարդիոմիոցիտներ և նեյրոններ) «ստիպված» են շատ ավելի մեծ ուշադրություն դարձնել «անձնական հիզիենային»: Նկ. 18.4-ում ներկայացված վնասող գործոնների ազդեցությամբ բջջում խանգարվում է սպիտակուցների ֆոլդինգը: Եթե ի պատասխան ապաֆոլդավորված սպիտակուցների մեծ քանակների գոյացման բջիջը չի կարողանում դրանցից ազատվել, ապա դրանց կուտակումներն առաջացնում են

ագրեգատներ, որոնք տոքսիկ ազդեցություն են թողնում բջջի վրա: Մասնագետներն այն անվանել են «պրոտեոտոքսիկություն» (տե՛ս «Բջջի վնասման ախտաբանությունը»):

6. Քրոնիկական հիպոքսիայի, կալցիումական և օքսիդատիվ սթրեսի, չֆոլդավորված սպիտակուցի կուտակման հետևանքով որոշ կարդիոմիոցիտներում ակտիվանում է ապոպտոզի ծրագիրը:



Նկ. 18.4. Պրոտեոտոքսիկություն:

ՄԱ-ի դեպքում կարդիոմիոցիտները վնասվում են նաև համընդհանուր այլ մեխանիզմներով, որոնց ծանոթ էք «Բջջի վնասման ախտաբանություն» գլխից: Միննույն ժամանակ պետք է հիշել, որ կարդիոմիոցիտները դասվում են իշեմիայի հանդեպ առավել զգայուն բջիջների շարքին («Բջջի վնասման ախտաբանություն», «Հիպոքսիա»):

Վերոգրյալ մեխանիզմներով սրտի կծկողական գործունեությունն աստիճանաբար նվազում է: Զարգանում է հյուսվածքների ընդհանուր շրջանառու հիպոքսիա: Վերջինս սկզբում կարող է կոմպենսացվել հյուսվածքներում օքսիհեմոգլոբինի դիսոցման ուժգնացմամբ, էրիթրոպոեզի խթանմամբ և այլն: Սակայն նշվածներն ի վերջո անբավարար են:

ՄԱ-ի ախտորոշումը, կանխագուշակումը և բուժման արդյունավետությունը գնահատելու նպատակով արյան մեջ որոշվում են որոշ նյութերի՝ կենսացուցիչների (բիոմարկերների) մակարդակները: Վերջիններս արտացոլում են սրտամկանի լարվածությունը և վնասումը (նատրիումուրետիկ պեպտիդներ, տրոպոնին), կոմպենսատոր նեյրոհումորալ մեխանիզմների ակտիվությունը (կատեխոլամիններ, ալդոստերոն, ԱԴՀ) և այլն: ՄԱ-ի կենսացուցիչներից **ուսկե ստանդարտ են** նախասրտային և ուղեղային նատրիումուրետիկ պեպտիդների (ՆՊ) մակարդակների բարձրացումն արյան մեջ: ՆՊ-երն արտադրվում են ի պատասխան սրտամկանի ձգվածության և գերլարման, ծավալային ու ճնշումային գերձանրաբեռնվածության դեպքում⁴⁵: Ստացվում է, որ ՆՊ-ի մակարդակի բարձրացումն արտացոլում է սրտի «տանջանքները»: Սակայն ՆՊ-երը սրտի «տառապանքների» լուռ վկաներ չեն, նրանք ամեն կերպ փորձում են

⁴⁵ Այս պայմաններում ՆՊ-եր արտադրում են նաև փորոքների կարդիոմիոցիտները:

նվազեցնել սրտամկանի վրա ընկնող ծանրաբեռնվածությունը: ՆՊ-երն առաջացնում են անոթալայնանք, նատրիումուրեզ, ՌԱԱՀ-ի ակտիվության ընկճում, ֆիբրոզի և սրտամկանի հիպերտրոֆիայի ընկճում:

Վերջին տարիներին քրոնիկական ՍԱ-ի բուժման մարտավարությունը վերանայվել է, և սիրտը «մտրակող» դեղերի (սրտային գլիկոզիդներ) փոխարեն նախապատվությունը տրվում է «բեռները» նվազեցնողներին՝ ԱՓՖ պաշարիչներին, միզամուղներին, β-ադրենապաշարիչներին և այլն: Ինչպես տեսնում եք, սրտաբաններն այս դեպքում նատրիումուրետիկ պեպտիդի գործելակերպի կողմնակիցներն են, հայտնի ռուսական ասացվածքին համահունչ՝ «Тяже едешь, дальше будешь»:

18.2. ԿՈՐՈՆԱՐ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆ: ՄՐՏԻ ԻՇԵՄԻԿ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆ

Կորոնար անբավարարությունը ՍԱ-ի կարևորագույն պատճառներից է: Այս հասկացողության մեջ միավորվում են կորոնար արյան շրջանառության և սրտամկանի նյութափոխանակային պահանջների անհամապատասխանության բոլոր դեպքերը: Այդպիսի իրավիճակներ կարող են առաջանալ մի կողմից պսակաձև արյան շրջանառության խանգարման, իսկ մյուս կողմից՝ սրտի գործառության ակտիվության մեծացման դեպքում: Վերջինիս դեպքում մեծանում են սրտամկանի էներգետիկ պահանջները, բայց կանոնավորման մեխանիզմները չեն կարող ապահովել կորոնար արյան շրջանառության մեծացման համապատասխան մակարդակ:

Կորոնար անբավարարությունն առաջացնող պատճառները բաժանվում են երկու խմբի՝ *կորոնարոզեն* և *ոչ կորոնարոզեն*: Ընդ որում՝ կորոնարոզեն գործոններն առաջացնում են բացարձակ կորոնար անբավարարություն, իսկ ոչ կորոնարոզեն գործոնները՝ հարաբերական կորոնար անբավարարություն:

Կորոնարոզեն գործոններից են պսակաձև անոթների աթերոսկլերոզը, թրոմբոզը (հաճախ աթերոսկլերոզի հետևանք է), կծկանքը և այլն: Այս գործոնները սահմանափակում և կամ ընդհատում են կորոնար արյան շրջանառությունը:

Ոչ կորոնարոզեն գործոնները սրտամկանում ուժգնացնում են թթվածնի և կամ փոխանակության ելանյութերի օգտագործումը կամ նվազեցնում են սրտամկանում նրանց պարունակությունը: Սրտամկանում թթվածնի և կամ փոխանակության ելանյութերի օգտագործումն ուժգնացնում են բոլոր այն գործոնները, որոնք սրտում զգալիորեն բարձրացնում են կատեխոլամինների մակարդակը (թողնում են դրական քրոնոտրոպ և ինոտրոպ ազդեցություններ), օրինակ՝ սթրեսի կամ ֆեոքրոմացիտոմայի դեպքում: Սրտի աշխատանքի զգալի և կամ տևական բարձրացում կարող են առաջացնել չափազանց ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունը, սուր ՁՀ-ն, շրջանառող արյան ծավալի մեծացումը (հիպերվոլեմիա) և այլն: Նշված գործոնները սովորաբար ակտիվացնում են նաև ՄՆՀ-ն: Սրտամկանում և արյան մեջ թթվածնի և կամ փոխանակության նյութերի պարունակության նվազում կարող է դիտվել, օրինակ, հիպօքսեմիայի և օքսիդացման ելանյութերի պակասուրդի դեպքում:

Կորոնար անբավարարությունը սրտի իշեմիկ հիվանդության (ՄԻՀ) ախտաձագումային հիմքն է: ՄԻՀ-ը սրտի ախտաբանության կարևոր և սուր խնդիրներից մեկն է, հիրավի, «մեր ժամանակաշրջանի համաճարակը»: Տնտեսապես զարգացած երկրներում սիրտ-անոթային հիվանդություններից մահվան մոտավորապես 50%-ը բաժին է ընկնում այս հիվանդությանը:

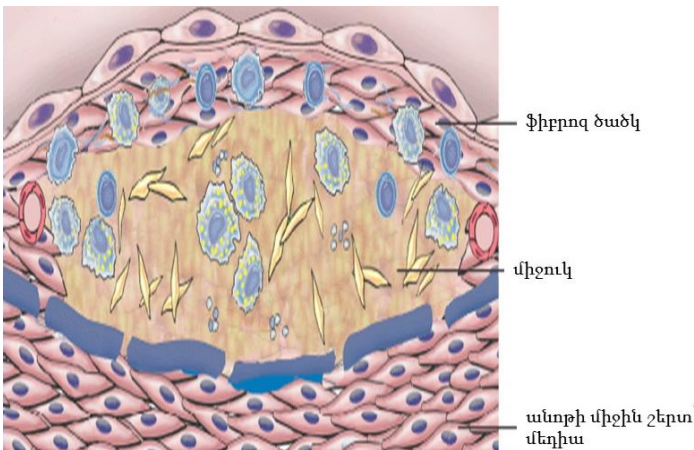
«Սրտի իշեմիկ հիվանդություն» (հոմանիշը «սրտի կորոնար հիվանդություն») տերմինը կլինիկական բժշկության մեջ հայտնվել է 1962թ., երբ ԱՀԿ-ի փորձագետների կոմիտեի առաջարկությամբ այդ նոզոլոգիական միավորում ընդգրկվեցին սրտի այն հիվանդությունները, որոնց առաջացումը պայմանավորված է սրտամկանի թթվածնով անբավարար մատակարարմամբ:

Սրտի իշեմիկ հիվանդությունը ախտաբանության տեսակ է, որի զարգացման հիմքում առկա է սրտամկանի անբավարար արյունամատակարարումը:

ՄԻՀ-ի էթիոլոգիան: Պ. Հոպկինսի և Ռ. Վիլիամսի (1984թ.) տվյալների համաձայն՝ կան ՄԻՀ-ի 280 տարբեր ռիսկի գործոններ: Սակայն նրանցից միայն 50-60-ն են իրապես պայմանավորված ՄԻՀ-ի զարգացմամբ: Ապացուցված է, որ միայն մեկ ռիսկի գործոնի առկայության դեպքում մահացու ելքի հավանականությունը 50-59 տարեկան տղամարդկանց շրջանում մոտակա 10 տարում 51% է: ՉՀ-ի զուգորդումը ծխելու կամ հիպերխոլեստերոլեմիայի հետ 166%-ով մեծացնում է այդ վտանգը: Այդ երեք գործոնների զուգորդման դեպքում մահացության ցուցանիշը 5 անգամ գերազանցում է նրանց բացակայության դեպքում արձանագրված ցուցանիշներին:

ՄԻՀ-ի դեպքերի 95-99%-ի պատճառը պսակաձև անոթների աթերոսկլերոզն է: Վերջինիս զարգացման ռիսկի գործոնները հարաբերականորեն բաժանվում են երկու խմբի՝ անփոփոխ կամ կոնստիտուցիոնալ և փոփոխելի: Առաջիններից են սեռը, տարիքը և ժառանգականությունը, իսկ փոփոխելիներն ավելի շատ ու բազմազան են՝ դիսլիպիդեմիա (արյան պլազմայում խոլեստերոլի և տրիգլիցերիդների մակարդակի բարձրացում), ՉՀ, ծխախոտամոլություն, ՇՌ, ճարպակալում, սննդում տրանս-ճարպերի⁴⁶ մեծ քանակ, ֆիզիկական ցածր ակտիվություն, հեմոստազի խանգարումներ և այլն:

ՄԻՀ-ի պաթոգենեզը: **Աթերոսկլերոզը՝ որպես կորոնար անբավարարության զարգացման հիմնական ախտածին գործոն:** Աթերոսկլերոզը բնութագրվում է անոթների (հիմնականում խոշոր և միջին զարկերակների) ինտիմայում յուրօրինակ վնասման զարգացմամբ (աթերոմա), որը փոքրացնում է անոթի լուսանցքը:



Նկ. 18.5. Աթերոմայի կառուցվածքը:

աթերոսկլերոտիկ վահանիկը կազմված է «միջուկից», որում առկա են քայքայված բջիջների մնացորդները, խոլեստերոլը և նրա էթերները, կալցիումը, T-լիմֆոցիտները, ինչպես նաև փրփուրավոր բջիջները (փրփուրաբջիջներ):

Արտաքինից աթերոման պատված է սպիտակ ֆիբրոզ ծածկով, որը ձևավորվում է կոլագենային և էլաստինային թելերից, պրոտեոգլիկաններից, հարթ միոցիտներից, մակրոֆագերից, փրփուրավոր բջիջներից (նկ. 18.5):

⁴⁶ Տրանս-ճարպերն առաջանում են մարգարինի արտադրության ժամանակ պոլիչիագեցած ճարպաթթուների հիդրոմից: Ապացուցվել է, որ դրանք բարձրացնում են ՑԽԼ-ի և իջեցնում ԲԽԼ-ի մակարդակն արյան մեջ: Այն երկրներում, որտեղ օրենքով սահմանված է սննդում տրանս-ճարպերի պարունակության խիստ վերահսկողություն, նկատվել է սրտամկանի ինֆարկտի դեպքերի քչացում:

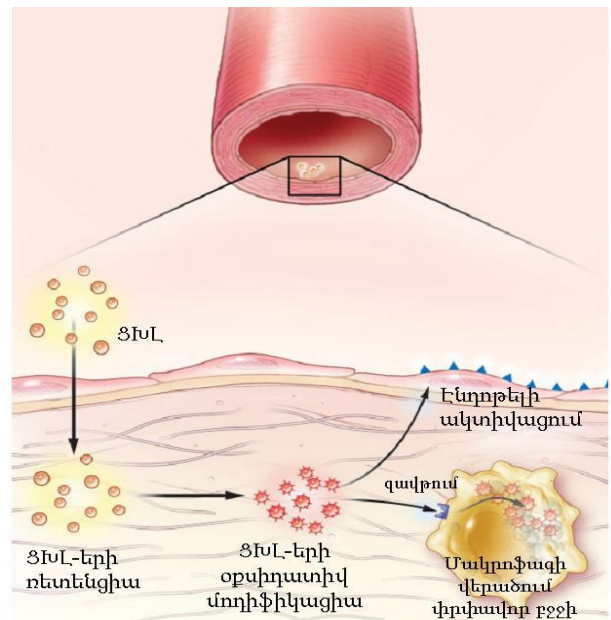
Աթերոսկլերոզի ժամանակակից տեսությունը կոչվում է «վնասման ի պատասխան» տեսություն: Խոսքը, անշուշտ, էնդոթելի վնասման մասին է: Աթերոսկլերոզի սկզբնական փուլում էնդոթելային դիսֆունկցիայի հանգեցնող կոնկրետ մեխանիզմները վերջնականապես հստակեցված չեն: «Մեդադրյալների» շարքում են հիպերտենզիան, հիպերլիպիդեմիան, հիպերգլիկեմիան, ծխախոտի թույները, հոմոցիստեինը, բորբոքային ցիտոկինները, նույնիսկ ինֆեկցիոն գործոնները: Ամենայն հավանականությամբ, էնդոթելային բջիջն ամենատարբեր վնասող ենթասուր ազդեցություններին պատասխանում է ներբջջային միևնույն ազդանշանային կասկադով⁴⁷: Հետևաբար էնդոթելային դիսֆունկցիան թողարկող գործոնը տարբեր հիվանդների դեպքում կարող է տարբեր լինել (հիվանդության բազմազանությունը) ևս մեկ դրսևորում): Ինչևէ, հեղինակների մեծ մասի կողմից առավել կարևորվում են ներկայացված պատճառներից երկուսը՝ հեմոդինամիկ խանգարումները և հիպերլիպիդեմիան:

Հեմոդինամիկ խանգարումներ: Արյան հոսքի տուրբուլենտության կարևորությունն ապացուցում է այն դիտարկումը, որ աթերոսկլերոտիկ վահանիկներն առավելապես առաջանում են անոթների ճյուղավորումների հատվածում: *In vitro* հետազոտություններով ապացուցվել է, որ լամինար հոսքի դեպքում էնդոթելոցիտներում էքսպրեսվում են մի շարք գեներ, որոնց կոդավորած սպիտակուցները, օրինակ՝ սուպերօքսիդ դիսմուտազը, NO սինթետազը, ունեն հակաաթերոգեն ազդեցություն:

Հիպերլիպիդեմիա: Հիպերլիպիդեմիայի աթերոգեն ազդեցության մեխանիզմներն են.

- Քրոնիկական հիպերլիպիդեմիան, մասնավորապես հիպերխոլեստերոլեմիան կարող է ուղղակիորեն վնասել էնդոթելային բջիջները՝ մեծացնելով թթվածնի ազատ ռադիկալների արտադրությունը: Ազատ ռադիկալները ոչ միայն վնասում են հյուսվածքը, այլև քսացնում են ազոտի օքսիդի քանակը՝ այն փոխակերպելով պերօքսիդիտի: Արդյունքում անոթալայնիչ ու հակաազդեցան ազդեցության փոխարեն առաջանում է թթվածնի ևս մեկ ակտիվ տեսակ, որը խորացնում է հյուսվածքի վնասումը:

- Քրոնիկական հիպերլիպիդեմիայի պատճառով լիպոպրոտեինները սկսում են կուտակվել անոթի ինտիմայում: Այստեղ լիպիդներն օքսիդացվում են մակրոֆագային կամ էնդոթելային ծագման ազատ ռադիկալների ազդեցությամբ: Այս օքսիդացումը խիստ կարևոր նշանակություն ունի, քանի որ ՑԽԼ-ների հենց օքսիդացված տեսակներն են զավթվում մակրոֆագերի «հավաքարար» ընկալիչներով (scavenger receptor): Արդյունքում այս մոդիֆիկացված լիպոպրոտեինները մարսող մակրոֆագերը վերածվում են փրփուրավոր բջիջների (նկ. 18.6): Բացի այդ, օքսիդատիվ



Նկ. 18.6. Փրփուրավոր բջիջների ձևավորումը:

⁴⁷ Ֆրիդրիխ Նիցշեն ասում էր. «Այն, ինչն ինձ չի սպանում, ինձ դարձնում է ավելի ուժեղ»: Էնդոթելոցիտի դեպքում ստացվում է. «Այն, ինչն ինձ չի սպանում (բայց վնասում է), ինձ դարձնում է դիսֆունկցիոնալ»:

մոդիֆիկացիայի ենթարկված ՑԽԼ-ները խթանում են աճի գործոնների, ցիտոկինների և քեմոկինների արտադրությունն էնդոթելով և մակրոֆագերով: Քեմոկինների ազդեցությամբ այստեղ «օգնության եկող» նորանոր մոնոցիտներն արժանանում են նույն ճակատագրին՝ նորից վերածվելով փրփուրավոր բջիջների: Արատավոր այս շրջանի շարունակմանը մեծապես նպաստում է հիվանդի սննդակարգը: Վերջապես, օքսիդացված ՑԽԼ-ներն ունեն ցիտոտոքսիկ ազդեցություն էնդոթելոցիտների և հարթ միոցիտների վրա, ու առաջացնում են էնդոթելային դիսֆունկցիա: Օքսիդացված ՑԽԼ-ների վճռորոշ նշանակությունն աթերոզենեզում հաստատվում է այն փաստով, որ նրանք հայտնաբերվում են մակրոֆագերում վահանիկի ձևավորման բոլոր փուլերում:

Աթերոսկլերոտիկ գործընթացի ծագման, առաջընթացի և բարդությունների առաջացման առումով առանցքային դեր է կատարում **բորբոքումը**: Աթերոզենեզի դեռ վաղ փուլերում դիսֆունկցիոնալ էնդոթելը, ունենալով մեծացած թափանցելիություն, դեպի ինտիմա է բաց թողնում ՑԽԼ-ն, ինչպես նաև սկսում է էքսպրեսել ադիեզիայի մոլեկուլներ, որոնք նպաստում են լեյկոցիտների արտագաղթին: Մասնավորապես VCAM-1-ը կապում է մոնոցիտները և T-լիմֆոցիտները:

Մոնոցիտները մակրոֆագերի վերածվելուց հետո սկսում են կլանել լիպոպրոտեիններ՝ ներառյալ օքսիդատիվ մոդիֆիկացված լիպոպրոտեինները: Մոնոցիտների արտագաղթը, տարբերակումը մակրոֆագերի, ապա փրփուրավոր բջիջների և լիպոպրոտեինների կլանումն ի սկզբանե պաշտպանական գործընթացից (չէ՞ որ նրանք հեռացնում են վնասող պոտենցիալ ունեցող լիպիդները) վերածվում է ախտածինի. մակրոֆագերը սկսում են արտադրել ցիտոկիններ (օրինակ՝ ՈւՆԳ- α), աճի գործոններ, քեմոկիններ, ազատ ռադիկալներ, որոնք խորացնում են պրոցեսը:

T-լիմֆոցիտները հավաքագրվում են դեպի ինտիմա, փոխազդում մակրոֆագերի հետ և գործարկում բորբոքման քրոնիկացումը: Անկախ ակտիվացման ճանապարհից՝ T-լիմֆոցիտներն ինտիմայում սկսում են արտադրել իրենց բնորոշ ցիտոկիններ, օրինակ՝ γ -ԻՖՆ, որոնք խթանում են մակրոֆագերը, էնդոթելոցիտները և հարթ միոցիտները: Քրոնիկական բորբոքման հետևանքով ակտիվացված լեյկոցիտները և անոթապատի բջիջները ձերբագատում են աճի գործոններ, որոնք խթանում են հարթ միոցիտների պրոլիֆերացիան և արտաբջջային մատրիքսի (ԱԲՄ) բաղադրիչների սինթեզը:

Նարթ միոցիտների պրոլիֆերացիան և ԱԲՄ-ի արտադրությունն ախտածագումային այն իրադարձություններն են, որոնք վաղ աթերոսկլերոտիկ ախտահարումը՝ ճարպային բիծը, վերածում են հասուն աթերոմայի: Աթերոսկլերոտիկ էնդոթելային դիսֆունկցիայի հետևանքով ախտահարված պսակաձև անոթի պատն արտադրում է առավելապես անոթասեղմիչներ և պրոագրեզանտներ՝ թրոմբաքսան A_2 , էնդոթելիններ, սերոտոնին, ԹԱԳ և այլն (նրանց ազդեցությամբ կատարվում է կալցիումի ուժգնացած տեղափոխում դեպի զարկերակիկների հարթկանային բջիջներ), քան անոթալայնիչներ ու հակաագրեզանտներ՝ NO, ադենոզին, պրոստագլիկին:

Այսպիսով, մեծանում է թրոմբոզի ռիսկը և զգայունությունն անոթասեղմիչների նկատմամբ: Կծկանքը սովորաբար զարգանում է անոթների տարբեր աստիճանի աթերոսկլերոտիկ ախտահարման հատվածներում և չունի գեներալիզացված բնույթ: Ավելին՝ ախտահարված անոթը կարող է խեղաթյուրված (դիլերգիկ) պատասխանել անոթալայնիչներին՝ հիստամինին, ացետիլխոլինին, ադրենալինին, որոնք այս պայմաններում թողնում են անոթասեղմիչ ներգործություն: Դիսֆունկցիան ուղեկցվում է նաև էնդոթելով աճի գործոնների և բորբոքամետ ցիտոկինների ակտիվ արտադրությամբ:

Աթերոսկլերոզի ծանր հետևանքներից են ՄԻՀ-ը, սրտամկանի ինֆարկտը, աորտայի անևրիզմը և այլն: Աթերոսկլերոզի ստորն ներակայացված էլքերը ևս ապահովում են նրանց զարգացումը:

• Պսակաձև զարկերակների ախտահարման դեպքում հաճախ կարող է զարգանալ կրիտիկական նեղացում՝ իշեմիայի զարգացումով: Ստենոզի ձևավորումն ուղեկցվում է համապատասխան պսակաձև անոթի ավազանում արյան հոսքի սահմանափակմամբ: Մակայն ինքնականոնավորման մեխանիզմների շնորհիվ լայնանում են անոթները, և փոքրանում է անոթային հունի դիմադրությունը ստենոզից դիստալ հատվածներում, որը նպաստում է այդ շրջանում արյան շրջանառության պահպանմանը: Արյան հոսքն առավելագույնս փոքրանում է, երբ զարգանում է կրիտիկական նեղացում (երբ անոթի լուսանցքը փոքրանում է 70%-ով): Ինքնականոնավորման մեխանիզմներն արդյունավետության տեսանկյունից անհետանում են, երբ լուսանցքը փոքրանում է 90 և ավելի տոկոսով:

• Անոթապատի դեֆորմացիա, որը հանգեցնում է անևրիզմի զարգացման՝ հետագա երկրորդային պատռվածքով և կամ թրոմբոզի զարգացմամբ:

• Աթերոսկլերոտիկ վահանիկը կարող է պատռվել՝ առաջացնելով հյուսվածքային էմբոլիա կամ թրոմբոզ: Վերջինս սրտամկանի ինֆարկտի առավել հաճախադեպ պատճառն է:

Սրտի իշեմիայի հետևանքով նրա բջիջներն անբավարար են ստանում առաջին հերթին թթվածին, որը խաթարում է էներգագոյացման և նյութափոխանակային այլ գործընթացները (տե՛ս «Բջջի վնասման ախտաբանություն» գլուխը և «Սրտային անբավարարության ախտաբանություն» ենթագլուխը), որն իշեմիկ գոտում պայմանավորում է սրտամկանի կծկողական գործառույթի խանգարումը և ցավային համախտանիշի զարգացումը:

Սրտամկանի սուր իշեմիայի կլինիկական դրսևորումներից են.

Ստենոկարդիան: Նրա կլինիկական պատկերը մանրամասն նկարագրել է Վ. Գեբերդենը 1768-ին: Նա առաջարկել է "angina pectoris" տերմինը, որը թարգմանաբար նշանակում է «կրծքային հեղձուկ»: Ստենոկարդիային բնորոշ է ցավային համախտանիշի զարգացումը, որն արտահայտվում է հետկրծոսկրային սեղմող բնույթի ցավերով: Հաճախ ցավերը ճառագայթում են դեպի ձախ ուս, նախաբազուկ, դաստակ:

Սրտամկանի ինֆարկտը: Այն պսակաձև զարկերակներով արյունամատակարարման սուր ընդհատման հետևանքով առաջացող սրտամկանի նեկրոզն է: Նրա կլինիկական ախտորոշիչ չափանիշներից մեկն ուժգին ցավային համախտանիշն է (հետկրծոսկրային ճնշող, սեղմող բնույթի ցավեր, որոնք ճառագայթում են դեպի ձախ ուս, ձեռք և կզակ) 15-20 րոպեից ավելի տևողությամբ, որը նիտրոգլիցերինով չի անցնում: Սրտամկանի ինֆարկտ ախտորոշումը հաստատվում է ԷՍԳ-ով և լաբորատոր տվյալներով (տեղեկատվական է արյան մեջ կարդիոմիոցիտների վնասման սպեցիֆիկ ցուցիչների՝ կրեատինինիկազի MB ֆրակցիայի և տրոպոնինի քանակի շատացումը):

Սրտային (կորոնար) հանկարծամահություն կոչվում է հանկարծակի մահը, որն առաջանում է «կորոնար աղետի» (անզինոզ ցավեր, առիթմիաներ) առաջին նշանները հայտնվելուց անմիջապես հետո (ակնթարթորեն) կամ 1 ժամվա ընթացքում: Այն սովորաբար զարգանում է սրտի որևէ տառապանք ունեցող անձանց շրջանում: Սրտային հանկարծամահության հիմնական պատճառը փորոքների ֆիբրիլյացիան է:

18.3. Իրադրական խնդիր

50 տարեկան տղամարդը վերջին երկու տարիների ընթացքում ունենում է հետկրծոսկրային ցավերի կարճատև նոպաներ՝ միջին ծանրության ֆիզիկական աշխատանք կատարելիս: Հիվանդը նշում է, որ ծխում է: Նրա ՄՁԻ-ն 32 է, ՋՃ-ն՝ 155/95մմ ս. ս., պուլսը՝ 79/րոպե: Պսակաձև անոթների անգիոգրաֆիան ցույց է տվել ձախ պսակաձև զարկերակի առաջային վայրէջ ճյուղի 75% նեղացում:

Ո՞րն է հետկրծոսկրային ցավերի առաջացման հավանական մեխանիզմը: Զարկերակների նկարագրված ախտահարման ախտաձագման մեջ ո՞ր բջիջներն են առաջնային թիրախը:

Պատասխան

Ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության հետ կապված հետկրծոսկրային ցավի նոպաները բնորոշ են լարման ստենոկարդիային: Ֆիզիկական աշխատանքը մեծացնում է սրտի վրա ընկնող ծանրաբեռնվածությունը, ուստի և սրտամկանի թթվածնի պահանջը: Նորմայում պսակաձև զարկերակները լայնանում են՝ ուժգնացնելով արյունամատակարարումը: Սակայն արթերոսկլերոտիկ ախտահարման դեպքում դա հնարավոր չէ: Զարգանում է հիպոքսիա, սրտամկանում կուտակվում է կաթնաթթու և այլ ցավածին նյութեր:

Հիվանդի դեպքում առկա են արթերոսկլերոզի զարգացման մի քանի ռիսկի գործոններ՝ տարիքը, սեռը, ծխախոտի օգտագործումը, ճարպակալումը, զարկերակային հիպերտենզիան, որոնք վնասում են էնդոթելը և «դռներ բացում» արթերոսկլերոզի զարգացման համար:

ԳԼՈՒԽ 19. ՄԱՐՍՈՂՈՒԹՅԱՆ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

Մարսողական համակարգն օրգանիզմն ապահովում է սննդանյութերով, վիտամիններով, ջրով և էլեկտրոլիտներով: Այն բաց համակարգ է և ենթարկվում է բազմաթիվ ախտածին գործոնների ազդեցությանը: Բնական է, որ այս համակարգում պետք է գործեն իմունային համակարգի պաշտպանական մեխանիզմները: Այստեղ ներկայացված են և՛ բնական, և՛ ադապտիվ իմունիտետի բաղադրիչները: Նշվածից զատ այն օժտված է բացառիկ պլաստիկությամբ, որի շնորհիվ հարմարվում է տարբեր ազդեցություններին: Հայտնի է, որ ստամոքսի լորձաթաղանթի լրիվ նորացում լինում է միջինը 5 օրերի ընթացքում, իսկ վնասման դեպքում նրա և տասներկուամսյա աղիքի լորձաթաղանթն արագ վերականգնվում է 15-30 րոպեների ընթացքում հիմքային թաղանթով էպիթելային բջիջների տեղաշարժման (միգրացիայի) ճանապարհով: Նոր բջիջները գոյանում են վնասման տեղում ձերբագատվող աճի գործոնների ազդեցությամբ լորձաթաղանթի ցողունային բջիջներից: Ընդ որում, այդ աճի գործոնները, օրինակ՝ TGF- α -ն, նաև խթանում են լորձագոյացումը և փոքրացնում աղաթթվի արտադրությունը:

Այս համակարգն աչքի է ընկնում մեծ զգայունությամբ՝ ցանկացած ազդակ, այդ թվում նաև այնպիսիք, որոնք առաջին հայացքից, թվում է, անմիջական կապ չունեն նրա հետ, կարող են ունենալ վնասող ազդեցություն, օրինակ՝ հոգեհուզական սթրեսը:

Մարսողական համակարգը վնասող գործոնները լինում են անմիջական կամ ուղղակի ազդեցության և միջնորդված կամ անուղղակի: Անմիջական ազդեցության գործոններն ըստ իրենց բնույթի լինում են քիմիական (օրինակ՝ դեղեր, թույներ, ալկոհոլ, սննդային հավելումներ, ծխախոտի այրման արգասիքներ), ֆիզիկական (օրինակ՝ ճառագայթում, օտար մարմին, կոպիտ, չափազանց սառը կամ տաք սնունդ) և կենսաբանական (օրինակ՝ մանրէներ, դրանց թույները, հելմինթներ, հիպովիտամինոզներ):

Միջնորդված ազդեցությամբ գործոններ կարող են լինել այլ օրգանների ու համակարգերի ախտահարումները (արյան շրջանառություն, երիկամներ, լյարդ, ներզատիչ գեղձեր) և մարսողական համակարգի կանոնավորման մեխանիզմների խանգարումները, օրինակ՝ նյարդային ազդեցությունների և կենսաբանական ակտիվ նյութերի (կենսածին ամիններ, պրոստագլանդիններ, հորմոններ և այլն) անբավարարությունը կամ ավելցուկը:

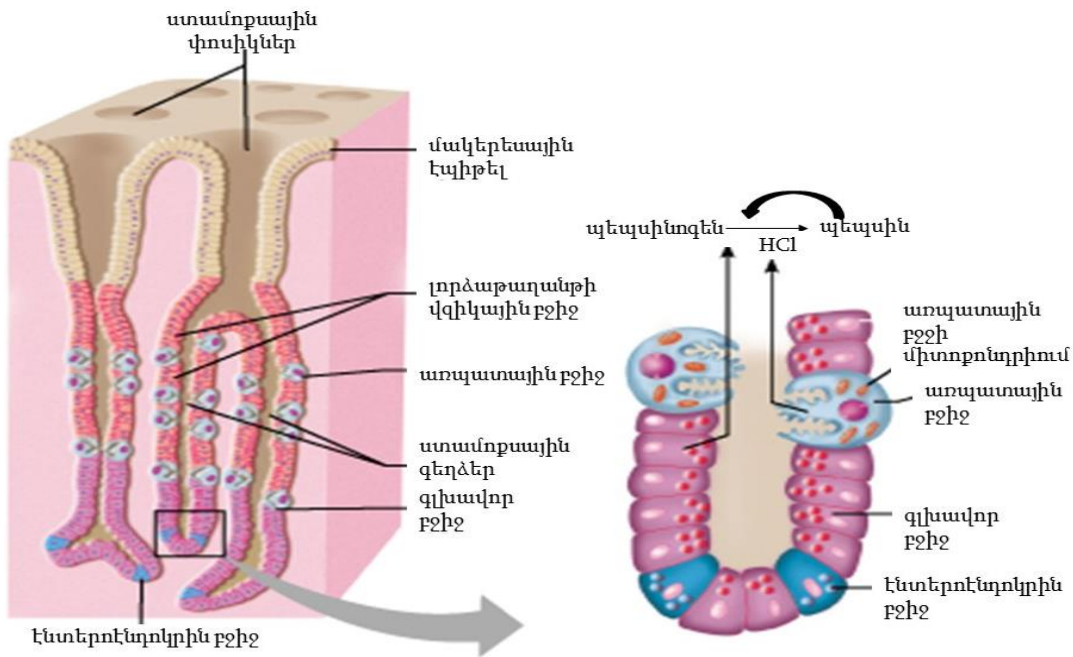
Վերոնշյալ գործոնների ազդեցությամբ կարող են խանգարվել՝

- ախորժակը,
- բերանի խոռոչում սննդի մշակումը,
- ըմպանով և որկորով նրա տեղափոխումը,
- ստամոքսում և աղիքներում մարսողությունը:

Հաջորդ ենթավերնագրերում կանդրադառնանք մարսողական համակարգի ախտաբանության առավել տարածված տեսակներին:

19.1. ՍՏԱՄՈՔՍԻ ԵՎ ՏԱՄՆԵՐԿՈՒՄԱՏՆՅԱ ԱՂԻՔԻ ԽՈՑԱՅԻՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆ

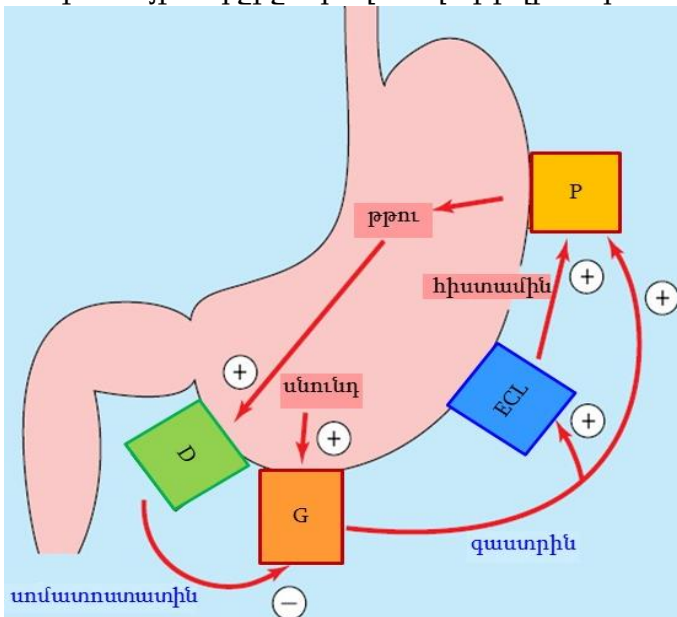
Նախ համառոտ հիշեցնենք ստամոքսի լորձաթաղանթի կառուցվածքը: Այն կազմված է չորս տեսակի բջիջներից՝ լորձ արտադրող, գլխավոր (արտադրում են պեպսինոգեն), առպատային (արտադրում են աղաթթու և Կապլի ներքին գործոն) և էնտերոէնդոկրին (ECL-, G-, D-բջիջներ) (նկ. 19.1): Առպատային բջիջներով աղաթթվի



Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

Նկ. 19.1. Ստամոքսի լորձաթաղանթի կառուցվածքը:

արտադրությունը կանոնավորվում է հետադարձ բացասական կապի սկզբունքով: Ստամոքսահյուսքի թթվայնության նվազումը հանգեցնում է ստամոքսի ելքում պիլորիկ մասում, տեղակայված G-բջիջներով գաստրինի արտադրությանը, որն «անձամբ», ինչպես նաև ECL-բջիջներով հիստամինի արտադրությունը խթանելով, ուժգնացնում է առպատային բջիջներով աղաթթվի արտադրությունը (նկ. 19.2): Եվ հակառակը,



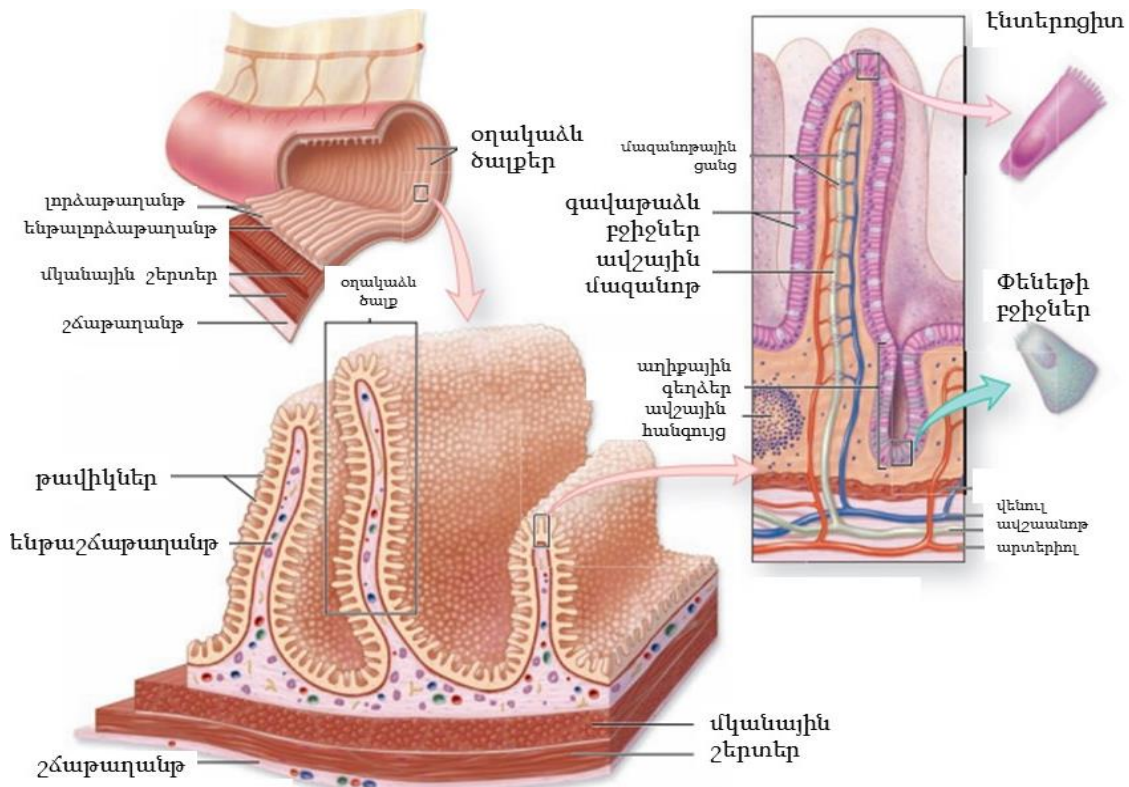
Նկ. 19.2. Աղաթթվի արտադրության ինքնակարգավորումը: Հապավումներ. D՝ սոմատոստատին արտադրող բջիջներ, G՝ գաստրին արտադրող բջիջներ, ECL՝ էնտերոքրոմաֆինանման, հիստամին արտադրող բջիջներ, P՝ աղաթթու արտադրող առպատային կամ պարիետալ բջիջներ:

Ծանոթություն. «+»-ով նշված է խթանումը, իսկ «-»-ով՝ ընկճումը:

ստամոքսահյուսքի թթվայնության բարձրացումը հանգեցնում է D-բջիջներով սոմատոստատինի արտադրության, որն ընկճում է առպատային, ինչպես նաև ECL- և G-բջիջները: Բացի այդ, պարասիմպաթիկ նյարդային համակարգը (ՊՆՀ) նույնպես խթանում է աղաթթվի ձեռքբազատումը (նկ. 19.5):

Տասներկումատնյա աղիքի (ՏՄԱ) (ինչպես և բարակ աղիքի մյուս բաժինների) լորձաթաղանթը լավազույնս հարմարված է այստեղ ընթացող մարսման և ներծծման պրոցեսներին. այն առաջացնում է արտափքումներ՝ թավիկներ, որոնք մեծացնում են լորձաթաղանթի մակերեսը: Այդ նույն նպատակով թավիկները ծածկող գլանաձև էպիթելային բջիջները, էնտերոցիտները, ունեն միկրոթավիկներ: Էնտերոցիտների միջև ցրված են լորձ արտադրող գավաթաձև բջիջները, իսկ

մանրէասպան նյութերի (լիզոցիմ, դեֆենսիններ) արտադրությունը կատարվում է թավիկների հիմքում առկա Փենեթի բջիջներով (նկ. 19.3):



Նկ. 19.3. Տասներկուամատնյա աղիքի լորձաթաղանթի կառուցվածքը (նկարն ըստ` Junqueira's Basic Histology Text and Atlas, 13th Edition):

Խոցային հիվանդությամբ (ԽՀ) հիվանդացությունն ամբողջ աշխարհում (հատկապես զարգացած երկրներում) չնայած նվազում է, սակայն այն դեռ մնում է բավական տարածված ախտաբանություն: Վերջին 2-3 տասնամյակներում բժշկությունը լուրջ քայլեր է արել այս ախտն ավելի արդյունավետ կանխարգելելու և բուժելու հարցում, բայց կհամոզվենք, որ դեռ շատ հարցեր մնում են չբացահայտված:

Աշխարհում ԽՀ-ի տարածվածությունը մեծահասակների շրջանում 6-10% է: Հիվանդացության աճ նկատվում է 40-60 տարեկանում, և այն ավելի մեծ է քաղաքաբնակների շրջանում: Տղամարդկանց շրջանում ԽՀ զարգանում է ավելի հաճախ, գերազանցապես մինչև 50 տարեկանը:

Գոյություն ունեն ԽՀ-ի բազմաթիվ բնորոշումներ, սակայն մեր կողմից առավել ընդունելի է Ջոն Դել Վալի բնորոշումը. **«Խոցային հիվանդությունը հետերոգեն հիվանդությունների խումբ է, որոնք բնութագրվում են ընդհանուր դրսևորմամբ՝ ստամոքսի կամ տասներկուամատնյա աղիքի լորձաթաղանթի արատով»:** Ըստ այս բնորոշման՝ ԽՀ-ն հավաքական հասկացողություն է, և հնարավոր է, որ ժամանակի ընթացքում նրանից առանձացվեն այլ նոզոլոգիաներ, ինչպես օրինակ՝ դա կատարվեց Ջոլինգեր-Էլիսոնի համախտանիշը⁴⁸ նկարագրելուց հետո:

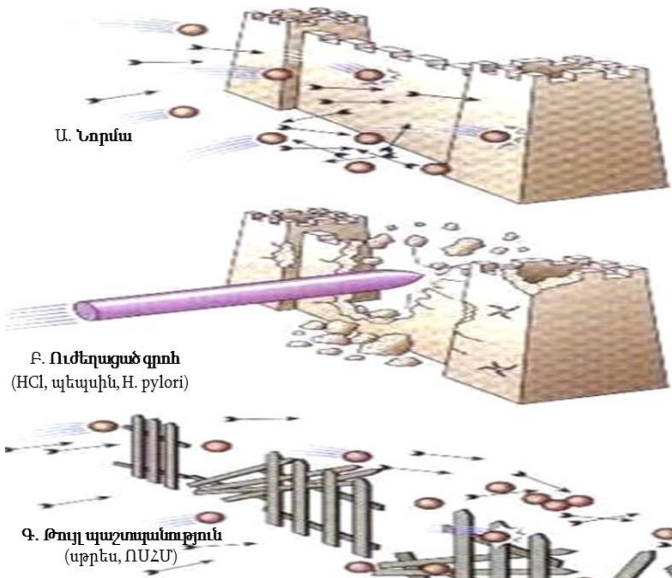
⁴⁸ Այդ համախտանիշի զարգացումը պայմանավորված է ենթաստամոքսային գեղձում կամ հարակից օրգաններում տեղակայված գաստրին արտադրող ուռուցքով: Այն բնութագրվում է արյան մեջ գաստրինի մակարդակի խիստ բարձրացումով: Դրան ի պատասխան՝ ակտիվանում և հիպերպլազիայի են ենթարկվում ստամոքսի առպատային բջիջները՝ արտադրելով մեծ քանակությամբ աղաթթու: Ստամոքսի թթվայնության բարձրացումը հանգեցնում է խոցերի առաջացմանը ստամոքսում, ՏՄՄ-ում և նույնիսկ աղիճ աղիքում:

19.1.1. ԽՆ-ի էթիոլոգիան և ախտաձագումը

Ուսումնասիրություններից պարզ է դարձել, որ խոցային հիվանդության հիմնական պատճառները երկուսն են՝ *Helicobacter pylori*-ն և ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղերը (ՈՍՀԲԴ): Մի շարք գործոններ՝ անոթային անբավարարությունը, այլ դեղեր և վարակներ, ճառագայթային բուժումը և այլն, առաջացնում են *ախտանշանային (սիմպտոմատիկ) խոցեր*: Կան նաև շատ հազվադեպ *H. pylori*-նեգատիվ խոցեր, երբ չի նշվում նաև ՈՍՀԲԴ գործոնը, և բացառվում են մյուսները: Այս դեպքերում կլինիցիստները ստիպված են ախտորոշել *իդիոպաթիկ խոց*:

Խոցային հիվանդության զարգացման գործընթացում կարևոր նշանակություն ունեն նաև հետևյալ ռիսկի գործոնները՝

- ժառանգական նախատրամադրվածությունը⁴⁹,
- քրոնիկական հոգեհուզական սթրեսը,
- արական սեռին պատկանելը,
- ծխախոտամոլությունը,
- ակոհոլի չարաշահումը,
- ստամոքսից սննդի էվակուացիայի խանգարումը և այլն:



Նկ. 19.4. Խոցային հիվանդության ախտաձագումը:

ազրեսիայի գործոնների գերակշռումը: Փաստորեն, ԽՆ-ի ախտաձագումը հասկանալու համար անհրաժեշտ է դիտարկել լորձաթաղանթում գործող պաշտպանության և ազրեսիայի մեխանիզմներն ու նրանց փոխհարաբերության այն խանգարումները, որոնք կհանգեցնեն լորձաթաղանթի ամբողջականության խանգարման՝ խոցի ձևավորման⁵⁰:

Ջոն Դել Վալի բնորոշումից կարելի է ենթադրել, որ ԽՆ-ով հիվանդների առանձին խմբերում առկա են խոցի զոյացման ախտաձագումային տարբեր մեխանիզմներ: Սակայն մի բան ակնհայտ է՝ խոցային հիվանդությունը լորձաթաղանթի «պաշտպանության» և «ազրեսիայի» գործոնների փոխհարաբերության խանգարման հետևանք է (նկ. 19.4): Ընդ որում՝ ստամոքսի խոցային հիվանդության ախտաձագման մեջ վճռորոշ դեր է կատարում պաշտպանության գործոնների անարդյունավետությունը, իսկ տասներկու մատնյա աղիքի պեպտիկ խոցերի զարգացման մեջ՝

⁴⁹ Որոշ հեղինակների տվյալներով ժառանգականությունը ծանրաբեռնված է հիվանդների 40%-ի դեպքում: Գենետիկ գործոնների դերի մասին վկայում են հետևյալ փաստերը.

- Մոտ ազգականների դեպքում հիվանդության զարգացման վտանգը 10 անգամ ավելի մեծ է:
- Դիտվում է հիվանդության զարգացման համակցում արյան I խմբի հետ. դուռդենալ խոցերի զարգացման հավանականությունը նրանց դեպքում մեծ է 30-40%-ով:

⁵⁰ Խոցեր ծագում են ՍԱՈւ-ի՝ ստամոքսաիյուրի հետ շփվող այն հատվածներում, որտեղ առկա են լորձաթաղանթային պատնեշի «թերություններ», և այդպիսիք կոչվում են *պեպտիկ խոցեր*:

Պաշտպանական մեխանիզմներ: Հայտնի է, որ նորմալում ստամոքսի լորձաթաղանթը մշտապես ենթարկվում է աղաթթվի և պեպսինի ազդեցությանը: Փաստորեն, պաշտպանության առաջին գիծը լորձաթաղանթի բջիջներն են, որոնք արտազատում են լորձ և բիկարբոնատներ: Վերջիններիս հաշվին կազմվում է ֆիզիկաքիմիական պատնեշ, որը դոնոր (գել) է և էպիթելի մակերևույթին պահպանում է չեզոք միջավայր: Լորձը կազմված է գլիկոպրոտեիններից և պրոտեոգլիկաններից, ու այն նորմալում ենթակա չէ պեպտիկ քայքայման: Ավելին՝ ոչ ջրալույծ գելը գործում է որպես ֆիլտր՝ կանխելով մեծ մոլեկուլային զանգվածով նյութերի, այդ թվում նաև պեպսինի անցումը դեպի էպիթել: Լորձային պատնեշն ընտրողաբար (սելեկտիվ) կանխում է ջրածնի իոնների հետադարձ դիֆուզիան ստամոքսի խոռոչից դեպի էպիթել: Մինչդեռ տևական գերթթվայնությունը և լորձի քանակական ու որակական կազմի փոփոխությունները հանգեցնում են լորձային պատնեշի հաղթահարման և H⁺ իոնների հետադարձ դիֆուզիայի: Դրա հետևանքով պարարտ և էնտերոքրոմաֆինանման բջիջներից (ECL-բջիջներ) ուժգնանում է հիստամինի ձեռքբազատումն ու ակտիվանում խոլիներգիկ համակարգը: Արդյունքում խթանվում է աղաթթվի և պեպսինի արտադրությունը՝ ձևավորելով խոցագոյացնող արատավոր շրջան:

Պաշտպանական համակարգի մյուս միավորներն են բջիջների արագ նորացվելու (ռեպարացիա) հատկությունը, առատ արյունամատակարարումը և պաշտպանության քիմիական միջնորդների արտազատումը (պրոստագլանդիններ, սոմատոստատին): Պաշտպանական համակարգի կարևոր բաղադրիչ են պրոստագլանդինները, որոնք՝

1. ճնշում են առպատային բջիջների ակտիվությունը,
2. խթանում են լորձազատումը, գլիկոպրոտեինների սինթեզը, մեծացնում լորձի հիդրոֆոբությունը, դրանով իսկ նվազեցնում H⁺-ի հետադարձ դիֆուզիան,
3. ակտիվացնում են բիկարբոնատների արտազատումը,
4. ուժգնացնում են արյունամատակարարումը,
5. ուժգնացնում են վերականգնումը (ռեգեներացիան):

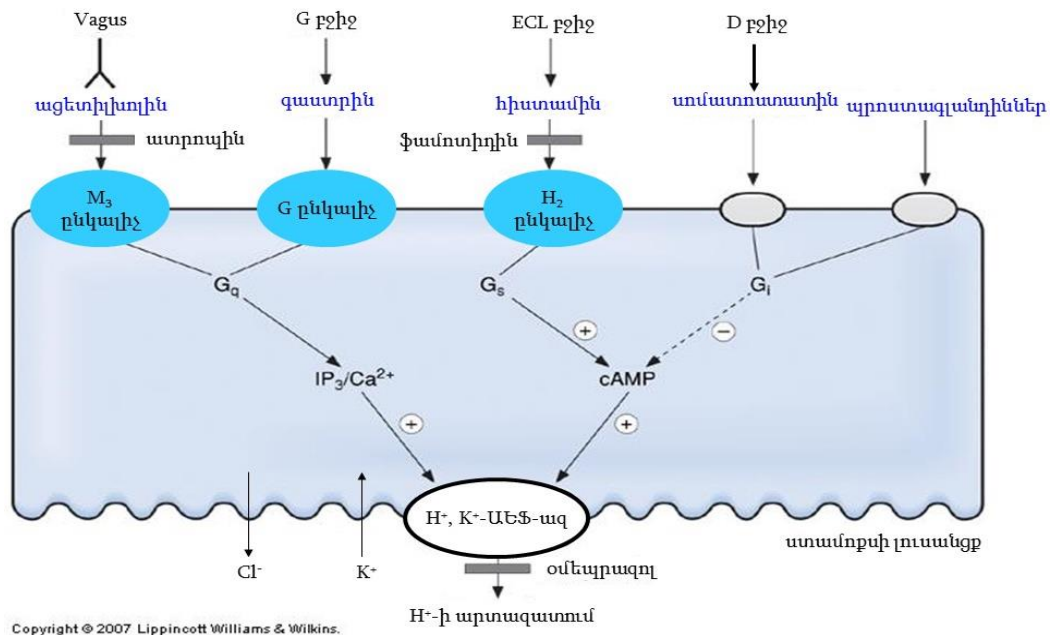
Վնասող գործոններից է թթվապեպտիկը: ԽՆ-ին (հատկապես SUՄ-ի) հաճախ նախորդում և ուղեկցում է աղաթթվի ու պեպսինի գերարտադրությունը: Այդ հիվանդների դեպքում հայտնաբերվում է ստամոքսի առպատային և գլխավոր բջիջների, ամենայն հավանականությամբ գենետիկորեն պայմանավորված հիպերպլազիա:

ԽՆ-ի դեպքում խանգարվում է կենսածին ամինների, առաջին հերթին հիստամինի փոխանակությունը:

Հիստամինն աղաթթվի արտադրությունը խթանում է ցԱՄՖ-կախյալ H₂-ընկալիչների միջոցով (նկ. 19.5): Հիվանդության սրացման դեպքում սովորաբար հիստամինի սինթեզն այնքան է ուժգնանում, որ արյան մեջ հայտնվում է ազատ հիստամին: Փոխվում է մազանոթային արյան շրջանառությունը, մեծանում անոթապատի թափանցելիությունը և ուժգնանում պեպսինի արտադրությունը (հիստամինը գլխավոր բջիջների հզոր խթանիչ է):

ԽՆ-ի զարգացման հարցում որոշակի նշանակություն տրվում է դուռոդենոզաստրալ ռեֆլյուքսին (ԴԳՌ), երբ դուռոդենալ պարունակությունը՝ լեղին և պանկրեատիկ հյուսվածք, անցնում են ստամոքս: Տասներկուամսնյա աղիքի դիսկինեզիան և ստամոքսի անտրալ բաժնի տոնուսի նվազումը նպաստում են ԴԳՌ-ին, դարձնում այն տևական և ուժգին:

Պեպտիկ խոցերի զարգացումը հիմնականում մակածում են *Helicobacter pylori*-ն և ՈՍՀԲԴ-ի տևական ընդունումը (PUBMED MESH):



Նկ. 19.5. Ջրածնի իոնների արտազատման կանոնավորումը և համուղորումը:

Դուռդենոգաստրալ ռեֆլյուքսը նաև լուրջ վտանգի գործոն է քրոնիկական ատրոֆիկ գաստրիտի և ստամոքսի քաղցկեղի ձևավորման համար: ԴԳՌ-ի հետևանքով.

- Քայքայվում է ստամոքսի լորձը, որի արդյունքում իրագործվում է աղաթթվի ու պեպսինի ագրեսիվ ազդեցությունը լորձաթաղանթի վրա:
- Վնասվում և քայքայվում են էպիթելային բջիջների թաղանթները:
- Խթանվում է գաստրինի արտադրությունը:
- Արգելակվում է լորձաթաղանթի վերականգնումը, որը նպաստում է նրա ապաճին:
- Առաջանում է քրոնիկական բորբոքում, այդ թվում նաև պարարտ բջիջների դեգրանուլացիայի հաշվին: Արդյունքում զարգանում են անտրալ գաստրիտ և ստամոքսի լորձաթաղանթի աղիքային մետապլազիա:

19.1.2. *H. pylori*-ի ախտածին նշանակությունը խոցային հիվանդության ախտաձագման մեջ

1982թ. Բ. Մարշալը և Ռ. Ուորենը անջատեցին ու նկարագրեցին մարդու ստամոքսի պիլորիկ բաժնում պարազիտող մանրէ *Helicobacter pylori*-ն: Ֆիզիոլոգիայի և բժշկության բնագավառում 2005թ. Նոբելյան մրցանակը շնորհվել է Բարի Մարշալին և Ռոբին Ուորենին «*Helicobacter pylori* բակտերիայի և նրա՝ գաստրիտի և խոցային հիվանդության մեջ ունեցած դերը բացահայտելու համար»:



Նկ. 19.6. *Helicobacter pylori*:

H. pylori-ի դերը ԽՀ-ի ախտաձագման մեջ այնքան մեծ է, որ այն կարելի է դիտարկել որպես ինֆեկցիոն հիվանդություն: Սակայն ԽՀ-ն դասական ինֆեկցիոն հիվանդություն չէ, քանի որ միայն *H. pylori*-ով վարակումը բավարար չէ հիվանդության զարգացման համար: Ներկայումս նշվում է, որ դուռդենալ

խոցի առաջացման համար անհրաժեշտ է առնվազն երկու գործոնների համակցումը՝ թթվապեպտիկ և *Helicobacter pylori*: Մյուս կողմից՝ այս հարուցիչը կարող է հայտնաբերվել նաև առողջ անձանց դեպքում:

H. pylori-ն Գրամ-բացասական, կապնոֆիլ (ածխաթթու գազ «սիրող») պարուրաձև ցուպիկ է, որը բևեռներից մեկում ունի 2-6 մտրակներ և ունակ է արտադրելու բազմաթիվ դետերգենտ նյութեր (նկ. 19.6):

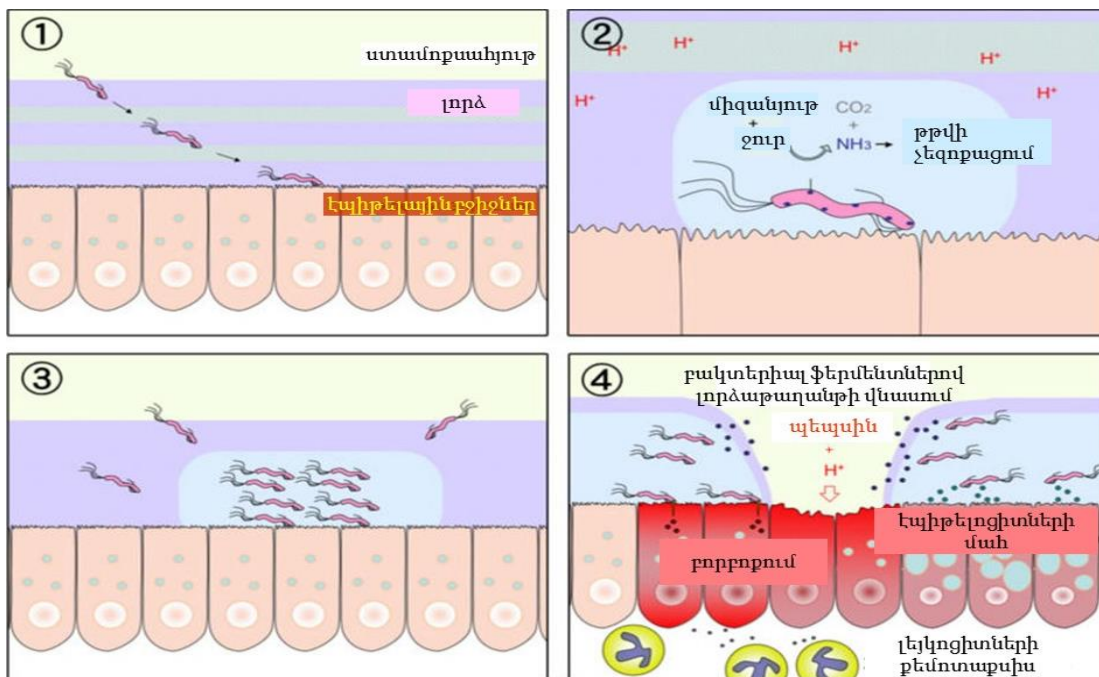
***H. pylori*-ի համաճարակաբանությունը:** Ինֆեկցիայի աղբյուրը մարդն է: Փոխանցման ճանապարհներն են՝

- ✓ ֆեկալ-օրալ,
- ✓ յաթրոգեն (վարակում էզոֆագոգաստրոսկոպիայի ժամանակ),
- ✓ օրալ-օրալ:

H. pylori-ին արտադրում է հետևյալ գործոնները՝

- ✓ ուրեազ,
- ✓ կատալազ, օքսիդազ, սուպերօքսիդիզիմուտազ,
- ✓ ագրեսիայի գործոններ՝ CagA, VacA, IcaA,
- ✓ մուցինազ և դեստրուկցիա առաջացնող այլ նյութեր:

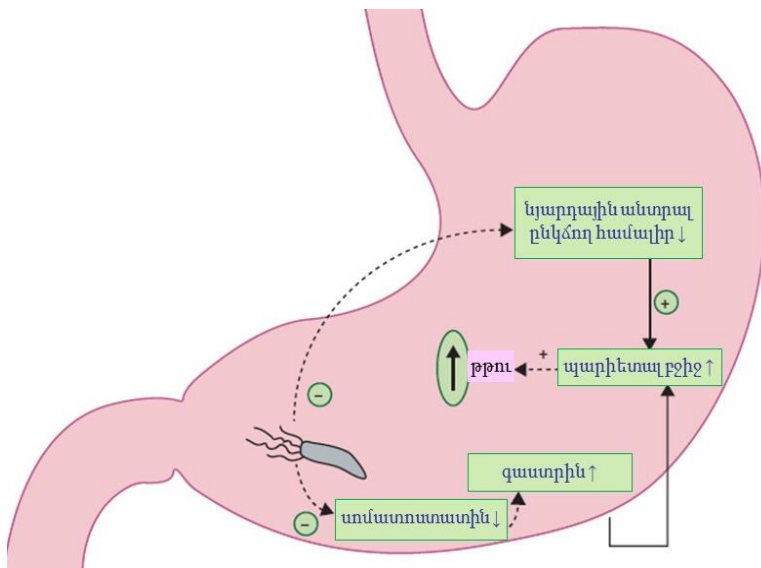
H. pylori-ն, հայտնվելով ստամոքսում, հանդիպում է իր կենսագործունեության համար անբարենպաստ պայմանների (թթու միջավայր): Թթու միջավայրը մակաձում է *H. pylori*-ն ուրեազի արտադրությունը, որն արյունատար հունից ներթափանցող միզանյութը վերածում է ամոնիակի և ածխաթթու գազի (նկ. 19.7.2): Ուրեազը ոչ միայն



Նկ. 19.7. Ստամոքսի խոցի առաջացումը *Helicobacter pylori*-ով:

նպաստում է հարուցչի շուրջ հիմնային ամպիկի գոյացմանը, որում նա կարողանում է վերապրել, այլև գոյացած ամոնիակը բավարարում է լորձի հիմնայնացմանը: Այնուհետև հարուցչից ձեռքբազատվում և ակտիվանում են մուկոլիտիկ/պրոտեոլիտիկ ֆերմենտները: Վերջիններս քայքայելով լորձի պոլիմերները, մուցինը, ջրիկացնում են այն, և *H. pylori*-ն, օգտագործելով մտրակներն ու պարուրաձևությունը, հնարավորություն է ստանում նրանում ազատ լողալու (նկ. 19.7.1 և նկ. 19.7.3): Ավելին՝ լորձի քայքայման հետևանքով ջրածնի իոնները, պեպսինը կարող են թափանցել լորձաթաղանթ և տարրալուծել այն (նկ. 19.7.4): *H. pylori*-ն լորձային պատնեշի միջով հասնում է ստամոքսի էպիթելին, ադիեզվում

և կապվում ստամոքսի էպիթելի մակերեսին էքսպրեսված ընկալիչների հետ: Դրանից հետո *H. pylori*-ն սեփական ազդեսիայի գործոններով վնասում է էպիթելային բջիջները (հատկապես VacA պոզիտիվ շտամները)՝ էպիթելային պատնեշը դարձնելով ավելի թափանցելի (նկ. 19.7.4):



Նկ. 19.8. Գերթթվարտադրությունն անտրալ գաստրինի դեպքում:

արտադրությունը դուրս է գալիս հսկողությունից և ուժգնանում՝ հանգեցնելով առպատային ու հիստամին արտադրող էնտերոքրոմաֆինանման բջիջների հիպերպլազիայի և հիպերտրոֆիայի (գաստրինը նաև տրոֆիկ ազդեցություն ունի առպատային և էնտերոքրոմաֆինանման բջիջների վրա): **Փաստորեն, ստամոքսի IuZ-ի ախտաձագման մեջ *H. pylori*-ով վարակումը կարող է լինել առաջնային, իսկ աղաթթվի գերարտադրությունը՝ երկրորդային օղակ:**

***H. pylori*-ի հանդեպ իմունային պատասխանի յուրահատկությունները:** Փաստված է, որ *H. pylori*-ի իմունաձին մոլեկուլներն ունակ են թափանցելու նաև չփոփոխված լորձաթաղանթով՝ գործարկելով տեղային իմունային պատասխան: Սակայն իմունային պատասխանը լիարժեք չէ. *H. pylori*-ն ստիպում է «հանդուրժել իրեն»՝ ճնշելով T-հելպերները և ակտիվացնելով Treg-ը, որոնք ընկճում են իմունային պատասխանը և մակաձուլ իմունային տուլերանտություն: Բակտերիան, ունենալով բարձր մուտագենություն, անտիգենները փոփոխելու միջոցով կարող է սողոսկել իմունային հսկողությունից: Դրանում դեր կարող է ունենալ անտիգենային միմիկրիայի «հնարքը». *H. pylori*-ն իր թաղանթի վրա էքսպրեսում է մարդու անտիգենների կառուցվածքային նմանակներ: Տիրոջ իմունային համակարգը, շփվելով այդ անտիգենների հետ, ընկճում է իմունային պատասխանը համապատասխան Treg-երի միջոցով: *H. pylori*-ն կարծես թե արտոնյալ կարգավիճակ է ստանում, չնայած շարունակում է էքսպրեսել նաև վիրուլենտության գործոններ: Իսկ եթե իմունային պատասխանը, այնուամենայնիվ, զարգանա, գոյացած հակամարմինները կարող են խաչաձև փոխազդել սեփական անտիգենների հետ և առաջացնել աուտոիմունային վնասում:

Այսպիսով, ստամոքսի լորձաթաղանթում *H. pylori*-ն, աղաթթուն և պեպսինը մակաձուլ են բորբոքային գործընթաց, որն ուղեկցվում է նեյտրոֆիլային ինֆիլտրացիայով: Վերջինս առաջանում է երկու մեխանիզմներով՝

- ուղղակի՝ *H. pylori*-ով (նեյտրոֆիլներն ակտիվացնող լուծելի սպիտակուցների արտազատման միջոցով),

Ուրեազի ազդեցությամբ առաջացած ամոնիակով միջավայրի տեղային հիմնայնացումը հանգեցնում է D-բջիջների՝ «իրականության հետ կապի կորստին», իսկ ստամոտսատինի թերարտադրությունը նպաստում է թթվի գերարտադրությանը (նկ. 19.8): Այսինքն՝ կատարվում է D-բջիջների ազդանշանային խաբկանք: Մյուս կողմից՝ ամոնիակը փոքրացնում է ստամոքսի անտրալ բաժնում այդ բջիջների քանակը, որի հետևանքով գաստրինի

• անուղղակի՝ միջնորդված էպիթելոցիտներով արտադրված ԻԼ-8-ով և բորբոքամետ կասկադի թողարկմամբ:

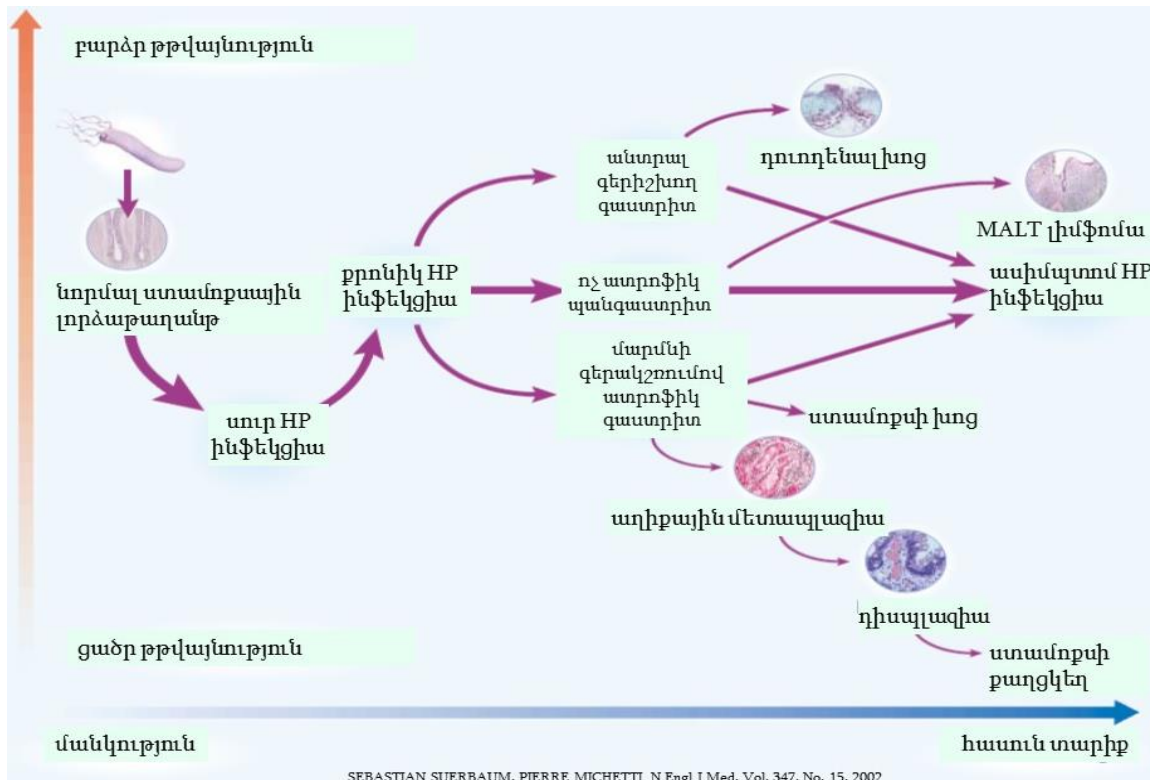
Նեյտրոֆիլներն ակտիվացնող սպիտակուցներ ունեն *H. pylori*-ի բոլոր հայտնի շտամերը, որն էլ բացատրում է վարակվածների 100%-ի դեպքում նեյտրոֆիլային ինֆիլտրացիայի առկայությունը: ԻԼ-8-ի ազդեցությամբ նեյտրոֆիլների քեմոտաքսիսի ֆենոմենն առավել արտահայտած է CagA-դրական և VacA-դրական շտամների դեպքում:

Հարկ է նշել, որ ենթալորձային շերտում ձևավորվող բորբոքային ներսփռանքը, բացի նեյտրոֆիլներից պարունակում է նաև լիմֆոցիտներ, մակրոֆագեր, պլազմատիկ և պարարտ բջիջներ: Նշվածները սինթեզում և ձերբագատում են մի շարք բորբոքամետ ցիտոկիններ՝ ԻԼ-1, ԻԼ-8, ԻԼ-12, TNF- α և այլն: Արտահայտված բորբոքումն ուղեկցվում է էպիթելի նեկրոզով և խոցային արատի ձևավորմամբ: Վերջինիս ձևավորմանը մասնակցում է նաև *H. pylori*-ով մակաձված էպիթելոցիտների ապոպտոզը, որում դեր ունեն *H. pylori*-ի LՊՄ-ն, VacA տոքսինը, ուրեազի շնորհիվ արտադրված ամոնիակը, ինչպես նաև նեյտրոֆիլներով և մոնոցիտներով արտադրված ազատ ռադիկալները:

Այս ամենը, իհարկե, ընդունելի է, սակայն հիվանդության ախտաձագման մեջ կարևոր է ոչ միայն այն, թե ինչու է գոյանում խոց, այլև ինչու այն չի ապաքինվում: Փորձերով պարզվել են, որ հարուցչով վարակված կենդանիների դեպքում բջիջների մահն ապոպտոզի ճանապարհով մեծանում է 270%-ով, իսկ հետադարձ կապի սկզբունքով ուժգնացող վերականգնողական պրոլիֆերացիան՝ 40%-ով: Ամենայն հավանականությամբ ապաքինման ուշացման հիմնական պատճառը հենց սա է: Սակայն ինչպես է դա կատարվում, քանի որ հայտնի է, որ *H. pylori*-ն վերականգնվող էպիթելը մինչև տարբերակման որոշակի մակարդակ չի գաղութացնում: Հավանաբար դա պայմանավորված է *H. pylori*-ի ուրեազով միզանյութի տրոհումից առաջացող ամոնիակի ապոպտոտիկ ազդեցությամբ:

Սովորաբար վարակումը լինում է մանկական տարիքում: Սուր վարակն առաջացնում է թթվարտադրության տարանցիկ նվազում և այս փուլում հազվադեպ է ախտորոշվում: Քրոնիկական վարակվածությունը 80-90%-ի դեպքում անախտանիշ է ընթանում (նկ. 19.9): Բակտերիային և տիրոջ մի շարք գործոնների հարաբերությամբ պայմանավորված՝ հնարավոր են հետևյալ զարգացումները. եթե բորբոքային պրոցեսը գերիշխում է ստամոքսի անտրալ մասում, ապա առաջացած գերթթվությունը հանգեցնում է դուռդենալ խոցի առաջացմանը: Իսկ եթե բորբոքային պրոցեսը ներառում է ստամոքսի ողջ մարմինը, ապա *H. pylori*-ով առպատային բջիջների վնասումը հանգեցնում է թթվազոյացման նվազման: Արդյունքում զարգանում է ատրոֆիկ գաստրիտ: Այդ պայմաններում ստամոքսում գոյանում են հատվածներ, որոնք ցածր թթվայնության դեպքում փոխում են իրենց էպիթելի տեսակը՝ ադիքային մետապլազիա: Հետագա փոփոխությունները և տարբերակման խանգարումները հանգեցնում են նոր մուտացիաների կուտակման և ի վերջո քաղցկեղի զարգացման: Այս առումով *H. pylori*-ն շարունակում է վնասող ազդեցությունը, ընկճում արատավոր բջիջներում ապոպտոզի մի շարք մեխանիզմներ, անուղղակիորեն նպաստում պրոտոօնկոգենների էքսպրեսիային: Չմոռանանք նաև վերևում նկարագրված իմունասուպրեսիան: Այդ ամենը քրոնիկական ուռուցքամետ բորբոքման ֆոնին հանգեցնում է քաղցկեղի զարգացման:

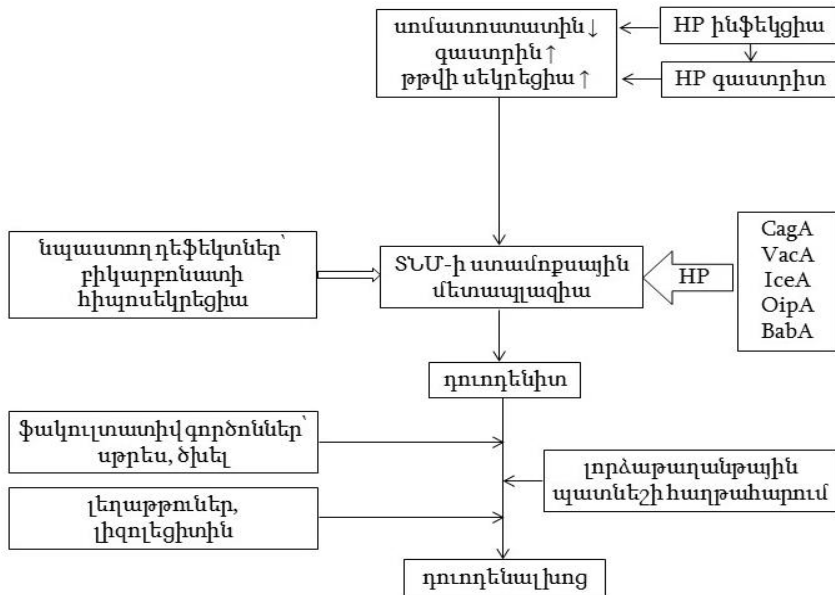
H. Pylori-ի հանդեպ մակաձված իմունային պատասխանի արդյունքում ստամոքսի պատում կուտակված լիմֆոցիտները պրոլիֆերացվում են և կարող են չարորականալ՝ առաջացնելով MALT-լիմֆոմա (MALT-mucosa associated lymphoid tissue՝ լորձաթաղանթ կապակցված ավշային հյուսվածք):



SEBASTIAN SUERBAUM, PIERRE MICHETTI N Engl J Med, Vol. 347, No. 15, 2002

Նկ. 19.9. *H. pylori*-ով մակաձվող ախտածին սցենարները:

Դուոդենալ խոցի ախտածագումն այլ է, քանի որ *H. pylori*-ն չի գաղութացնում և ախտահարում նորմալ լորձաթաղանթի գլանաձև բջիջները: Ստամոքսի թթու պարունակության տևական արտանետումը տասներկուամսնյա աղիքի լուսանցք հանգեցնում է նրա էպիթելի ստամոքսային մետապլազիայի զարգացմանը (գլանաձև



բջիջների փոխարինում ստամոքսի էպիթելով): *H. pylori*-ն, ընտրողաբար բնակվելով միայն մետապլազիայի ենթարկված էպիթելում, ախտահարում է այդ փոխված բջիջները և դրանք դարձնում անկայուն աղաթթվի, պեպսինի, պանկրեատիկ ֆերմենտների և լեղու ազդեցության հանդեպ: Այդ գործոնները, գործարկելով լորձաթաղանթի բորբոքում, վերոնշյալ ճանապարհներով ձևավորում են խոց (նկ. 19.10):

Նկ. 19.10. Դուոդենալ խոցի ախտածագումը (նկարն ըստ Malfertheiner et al., 2009, Lancet): Ծանոթություն. լիզոլիզինն առաջանում է լեղուց պանկրեատիկ հյուսի ֆոսֆոլիպազի ազդեցությամբ:

19.2. ՄԱԼԱԲՍՈՐԲՑԻԱՅԻ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՇ

Բարակ աղիքներում մարսողության և ներծծման գործընթացների ընտրողական կամ ամբողջական (տոտալ) խանգարմամբ պայմանավորված ախտանիշների համախումբը կոչվում է մալաբսորբցիայի համախտանիշ (լատ. mal-հիվանդություն, absorbeo-կլանում եմ):

Մալաբսորբցիայի զարգացման պատճառները տարաբնույթ են: Մալաբսորբցիայի պատճառ կարող են դառնալ բարակ աղիքի ներծծող մակերեսի փոքրացումը (օրինակ՝ որոշ դեղեր, ճառագայթումը, վիտամին B₁₂-ի անբավարարությունը նվազեցնում են բջիջների պրոլիֆերացիան), լորձաթաղանթի բորբոքումը, ստամոքսի և աղիքների արյան հոսքի, ենթաստամոքսային գեղձի ֆերմենտների և լեղու արտադրության խանգարումները և այլն:

Մալաբսորբցիայի դրսևորումները: Մալաբսորբցիան բնութագրվում է ճարպերի, ճարպալույծ և ջրալույծ վիտամինների, սպիտակուցների, ածխաջրերի, էլեկտրոլիտների, հանքային նյութերի ու ջրի ներծծման խանգարումներով և դրսևորվում քրոնիկական դիարեայով: Դրա հետևանքով առաջանում են քաշի անկում, մկանային զանգվածի կորուստ:

Երկաթի, վիտամին B₁₂-ի, ֆոլաթթվի ներծծման թուլացումը հանգեցնում է անեմիաների զարգացման և լորձաթաղանթների ախտահարման, վիտամին D-ինը՝ ոսկրերում ցավերի, տետանիայի, օստեոմալյացիայի զարգացման, վիտամիններ K-ինը և C-ինը՝ արյունահոսության, վիտամին A-ինը՝ հավկուրության առաջացման: Կալցիումի անբավարարության հետևանքով զարգանում է օստեոպորոզ և կամ օստեոմալյացիա:

Սպիտակուցների անբավարարության, ալբումինների սինթեզի խանգարման հետևանքով նվազում է արյան օնկոտիկ ճնշումը, և առաջանում են այտուցներ, իսկ իմունագլոբուլինների սինթեզի ընկճման հետևանքով կարող է զարգանալ իմունապակասուրդ:

Բարակ աղիքներում ներծծման չենթարկված սննդանյութերը դառնում են մանրէների համար հրաշալի կերակուր, և դրանց փոխանակության արդյունքում գոյացած գազերն առաջացնում են *մեթեորիզմ*՝ փորափքանք: Մալաբսորբցիայի կարևոր նշանը *ստեատորեան* է, որի դեպքում կղանքը մեծածածավալ է, փրփրոտ, զարշահոտ, դեղնավուն կամ թույլ գունավորված, իսկ լաբորատոր հետազոտությամբ կղանքում հայտնաբերվում են ճարպի չմարսված կաթիլներ:

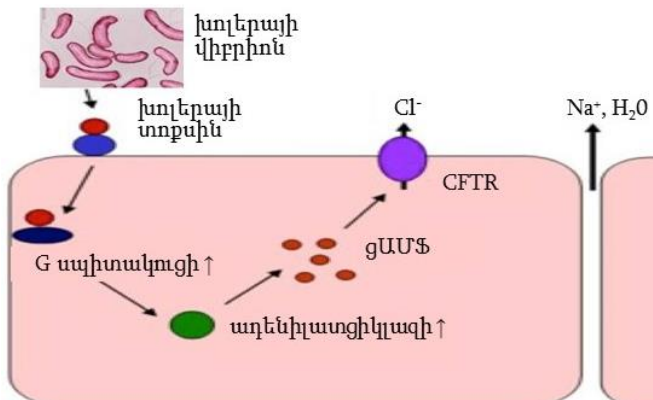
19.3. ԼՈՒԾԵՐ

Աղիքներում ներծծման պրոցեսների խանգարումը և կղանքի ծավալի մեծացումը կոչվում է լուծ (դիարեա): Կարևոր է նշել, որ լուծը ոչ թե օրվա ընթացքում կղազատման (դեֆեկացիաների) քանակի փոփոխությունն է, այլ հենց կղանքի ընդհանուր ծավալի մեծացումը՝ օրվա ընթացքում 200գ-ից ավելի: Նորմայում կղանքում ջրի պարունակությունը սովորաբար 60-85% է, իսկ լուծի դեպքում՝ զգալի շատ:

Լուծը կարող է լինել ինչպես թեթև, անցողիկ տհաճություն պատճառող վիճակ, այնպես էլ ծանր, կյանքին վտանգ սպառնացող ախտ: Ծանր լուծի դեպքում հեղուկի զգալի կորստի հետևանքով կարող է զարգանալ հիպովոլեմիկ (դեհիդրատացիոն) շոկ: Էլեկտրոլիտների կորուստը կարող է հանգեցնել ԹՀՀ-ի և դրդունակ հյուսվածքների գործունեության խանգարումների: Ամբողջ աշխարհում լուծի պատճառով մահանում են

5 տարեկանից փոքր ավելի քան 700000 երեխաներ՝ լուծը դարձնելով մահվան առաջատար պատճառներից մեկն այդ տարիքային խմբում:

Լուծը բազմաթիվ աղիքային և արտաաղիքային հիվանդությունների ախտանիշ է: Ըստ գլխավոր ախտաձագումային օղակի՝ տարբերում են դիարեայի չորս տեսակներ.



Նկ. 19.11. Դիարեայի ախտաձագումը խոլերայի դեպքում: Հապավում. CFTR՝ քլորի իոնների անցուղի:

Իոնների CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) անցուղիները՝ հանգեցնելով Cl^- իոնների՝ բարակ աղիքի լուսանցք արտազատմանը: Ստեղծված էլեկտրական գրադիենտի ազդեցությամբ Na^+ իոններն անցնում են աղիքի լուսանցք՝ բարձրացնելով օսմոտիկ ճնշումը և նպաստելով ջրի անցմանը (նկ. 19.11): Արդյունքում զարգանում է լուծ: Մեկրետոր լուծի դեպքում հեղուկի կորուստը կարող է լինել խիստ արտահայտված և արագ հանգեցնել ջրազրկման: Պերօռալ ռեհիդրատացիայի դեպքում կիրառվող լուծույթները պարունակում են նատրիումի աղեր և գլյուկոզ, որը հեշտացնում է Na^+ -ի ներծծումը $gԱՄՖ$ -ի քանակից կախում չունեցող Na^+ /գլյուկոզ-կոտրանսպորտերի միջոցով: PgE -ն նույնպես խթանում է Cl^- իոնների արտազատումը՝ $gԱՄՖ$ -ի քանակը մեծացնելով և դրանով ակտիվացնելով Cl^- -ի անցուղիները: Հետևաբար ՈՍՀԲ-երը մեղմացնում են սեկրետոր լուծը:

Մեկրետոր դիարեան չի դադարում քաղցի դեպքում:

• *Էքսուդատիվ լուծ:* Առաջանում է դեպի աղիքների լուսանցք բորբոքային էքսուդատի արտազատման դեպքում: Այն առաջանում է սուր աղիքային վարակների, օրինակ՝ շիգելոզի, ամեոբային դիզենտերիայի և աղիքի քրոնիկական բորբոքային հիվանդությունների դեպքում: Բնութագրվում է կղանքում լորձի, արյան, մեծաքանակ լեյկոցիտների առկայությամբ, ցավոտ կղազատմամբ: Նքոցներով ուղեկցվող արյունային, փոքրածավալ լուծը կոչվում է *դիզենտերիա*:

Քաղցի դեպքում այս լուծը չի դադարում:

• *Հիպերկինետիկ լուծ:* Նրա զարգացումը պայմանավորված է աղիքի պերիստալտիկ ակտիվության մեծացմամբ և դրսևորվում է գրգռված աղիքի համախտանիշով ու թիրեոտոքսիկոզով հիվանդների դեպքում: Աղիքների պարունակության արագ տրանսպորտի հետևանքով խաթարվում է ջրի ներծծումը, որը հանգեցնում է լուծի զարգացման: Քաղցի դեպքում լուծը մեղմանում է:

• *Հիպերօսմոլյար (օսմոտիկ) լուծ:* Նրա զարգացումը պայմանավորված է աղիքի լուսանցքում չներծծված օսմոտիկ ակտիվ նյութերի կուտակմամբ: Աղիքների պարունակության մեծ օսմոլյարությունը հանգեցնում է ջրի՝ դեպի լուսանցք անցմանը և խոչընդոտում է նրա ներծծումը: Այս մեխանիզմով է զարգանում լուծը լակտազային անբավարարության դեպքում: Լակտոզը կաթում պարունակվող դիսախարիդ է, որը

բարակ աղիքների էպիթելի լակտազի ազդեցությամբ ճեղքվում է մոնոշաքարների, իսկ վերջիններս ներծծվում են արյան մեջ: Լակտազի պակասության դեպքում լակտոզը, մնալով աղիքի լուսանցքում, հանգեցնում է օսմոտիկ ճնշման բարձրացման և լուծի զարգացման: Հասնելով հաստ աղիք՝ լակտոզը ֆերմենտացվում է հաստ աղիքի մանրէներով՝ առաջացնելով մեթերիզմ: Օսմոտիկ լուծ առաջացնում են նաև աղային լուծողականները, օրինակ՝ մագնեզիումի սուլֆատը:

Օսմոտիկ լուծը քաղցի դեպքում դադարում է:

Երբեմն առանձնացվում է լուծի ևս մի տեսակ՝ *մալաբորբոսիվ լուծ*, որը պայմանավորված է սննդանյութերի, մասնավորապես ճարպերի անբավարար ներծծմամբ՝ ստեատոռեայով: Մալաբորբոսիվ լուծը դադարում է քաղցի դեպքում:

Լուծի մեխանիզմի իմացությունը չափազանց կարևոր է ճիշտ օգնություն իրականացնելու համար: Այսպես՝ լուծերամիդը (իմոդիումը) կարող է կիրառվել հիպերկիստիկ լուծի դեպքում, բայց միայն վնասում է՝ դիզենտերիայով պայմանավորված լուծի դեպքում:

19.4. ՓՈՐԿԱՊՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

Փորկապությունը բնորոշվում է աղիքների դատարկման հազվականությամբ՝ շաբաթական 3 անգամից պակաս: Փորկապության նշաններ են նաև մկանային ավելցուկային լարում պահանջող կղազատումը, կղանքի պնդացած կոնսիստենցիան, ոչ լիարժեք դատարկման զգացողությունը, կղազատումը հեշտացնելու նպատակով ձեռքով միջամտելու կարիքը: Փորկապությունը բավական տարածված բժշկական խնդիր է, այն առկա է մեծահասակների 16%-ի, իսկ 60 տարեկանից մեծ տարիքային խմբում՝ 33%-ի դեպքում: Փորկապությունների առաջացման պատճառները և մեխանիզմները տարաբնույթ են:

Ալիմենտար փորկապությունը պայմանավորված է սննդում բուսական բջջանքի սակավությամբ և հեղուկի քիչ օգտագործմամբ: Հեշտ յուրացվող սննդի օգտագործումը հանգեցնում է կղանքի ծավալի փոքրացման, որն անբավարար է գալարակծկանքի (պերիստալտիկայի) և կղազատման ռեֆլեքսի ակտիվացման համար: Հետևաբար այս փորկապության բուժման համար խորհուրդ է տրվում մեծացնել ֆիզիկական ակտիվությունը, ավելի շատ հեղուկ խմել, ավելացնել բջջանքի օգտագործումը՝ սննդակարգում ներառելով մրգերի, բանջարեղենի մեծ չափաբաժին, սպիտակ այլուրից պատրաստված հացը փոխարինելով սև այլուրից պատրաստված հացով:

Կղազատման ռեֆլեքսի կամային ընկճմամբ է պայմանավորված *սովորական* (սովորությանին) փորկապությունների զարգացումը, որոնք դիտվում են այնպիսի իրավիճակներում, երբ մարդը ստիպված է ճնշել կղազատման ցանկությունը (անհարմար իրավիճակ, վատ սանիտարահիգիենիկ պայմաններ):

Նեյրոզեն փորկապությունների զարգացումը պայմանավորված է աղիքի գործառույթի նյարդային կանոնավորման խանգարմամբ: Ծանր նեյրոզեն ծագման փորկապություններ կարող են զարգանալ գլխուղեղի և ողնուղեղի ախտահարման դեպքում:

Պրոկտոզեն փորկապություններ առաջանում են անոռեկտալ շրջանի որոշ հիվանդությունների, օրինակ՝ թուրքի դեպքում: Ցավը ստիպում է սովյալ հիվանդներին ճնշել կղազատման ցանկությունը:

Փոխանակային փորկապության պատճառներից են հիպոթիրեոզը, հիպերկալցեմիան, հիպոկալեմիան:

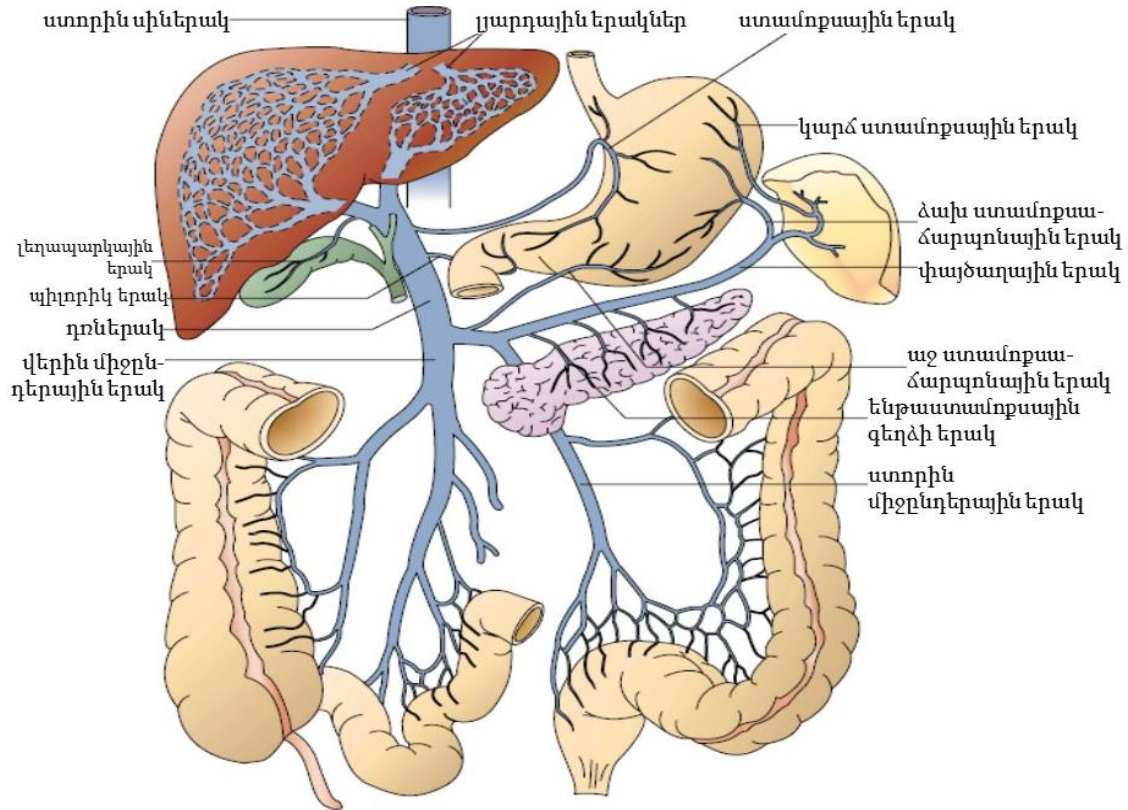
Փորկապության զարգացումը կարող է պայմանավորված լինել *աղիքի լուսանցքը նեղացնող* ախտահարումներով, օրինակ՝ ուռուցքով, սպիով:

Առանձին խումբ են կազմում *դեղորայքային* փորկապությունները, որոնք կարող են զարգանալ հակախոլիներգիկ, օփիատային և այլ դեղեր օգտագործելու դեպքում:

Փորկապության հետևանքները: Քրոնիկական փորկապության դեպքում աղիքներում ակտիվանում են նեխման և խմորման բակտերիաները, կուտակվում են ամոնիակ, ծծմբաջրածին և այլ թունավոր նյութեր, մեծանում է աղիքների պատի թափանցելիությունը: Գազերի կուտակումն ուղեկցվում է որովայնի ցավերով, աղիքների սպաստիկ կծկումներով, փքվածությամբ, խանգարվում է աղիքների արյունամատակարարումը: Դժվարացած կղազատման դեպքում որովայնի առաջային պատի մկանների ուժգնացած լարումը բարձրացնում է ներորովայնային ճնշումը և հանգեցնում հեմոռոիդալ երակներում ճնշման բարձրացմանը, որի հետևանքով կարող է զարգանալ հեմոռոիդալ երակների վարիկոզ լայնացում՝ *թուլթք*:

ԳԼՈՒԽ 20. ԼՅԱՐԴԻ ԱՒՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

Լյարդն օրգանիզմի քիմիական հումեոստազն ապահովող կենտրոնական օրգանն է: Ինչպես Կ. Լյուդվիգն էր նշում, «լյարդը քիմիական մեծ լաբորատորիա է»: Այն պարունակում է միջինը 300 միլիարդից ավելի հեպատոցիտներ, և նրանցից յուրաքանչյուրում կատարվում են մոտավորապես 1000 կենսաքիմիական տարբեր ռեակցիաներ: Ինչպե՞ս է աշխատում այս հրաշալի լաբորատորիան:

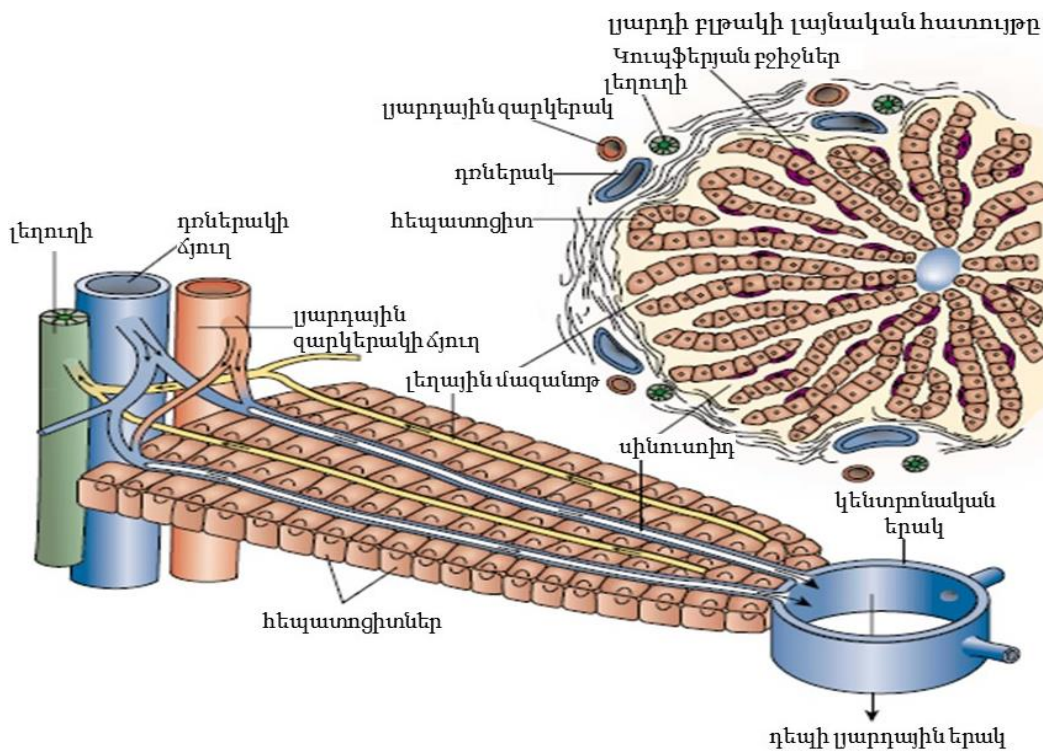


Նկ. 20.1. Դոներակային համակարգ:

Արյունը ստամոքսից, աղիքներից, փայծաղից և ենթաստամոքսային գեղձից դոներակի համակարգով արտահոսում է դեպի լյարդ, այնուհետև լյարդային երակով անցնում սիներակ (նկ. 20.1): Արդյունքում ստամոքս-աղիքային ուղուց ներծծված մետաբոլիտները, դեղերը, տոքսինները, աղիքային միկրոֆլորայի կենսազործունեության արգասիքները, աղիքային պատնեշը հաղթահարած բակտերիաները, փայծաղում հեմոլիզի արդյունքում գոյացած բիլիռուբինը, հասնելով լյարդ, պահեստավորվում, վերափոխվում և չեզոքանում են, որոշ նյութեր՝ արտազատվում լեղու մեջ:

Լյարդի կառուցվածքագործառության միավորը բլթակն է, որը լայնական հատույթով բազմանկյան տեսք ունի (նկ. 20.2): Անկյուններում տեղակայված է դրունքային (պորտալ) եռյակը (տրիադան)՝ լյարդային զարկերակի և դոներակի ճյուղերն ու միջբլթակային լեղածորանը: Բլթակի կենտրոնում կենտրոնական երակն է, որը «մաքրված» արյունը լյարդային երակներով տանում է ստորին սիներակ և ապա՝ համակարգային արյան շրջանառություն: Դոներակի միջբլթակային ճյուղերով արյունն անցնում է սինուսոիդների մեջ, որոնք, հեպատոցիտների շարքերի արանքով անցնելով, հնարավորություն են տալիս նրանց իրագործելու վերոնշյալ ապաթունավորող (դեզինտոքսիկացնող) գործառույթները:

Մինուստիդի մեջ է թափվում նաև լյարդային զարկերակի՝ թթվածնով հարուստ զարկերակային արյունը: Մինուստիդի էնդոթելն ունի «պատուհաններ» (ֆենեստրաներ)՝ 150-175նմ տրամագծով անցքեր, որոնք զուրկ են հիմքային թաղանթից, որի շնորհիվ հեպատոցիտն իր մակերեսային թավիկներով կարողանում է «շփվել» սինուստիդով հոսող արյան հետ և կատարել իր գործը: Մինուստիդի լուսանցքի կողմից էնդոթելոցիտների մակերեսին կան բազմաթիվ լյարդային մակրոֆագեր՝ Կուպֆերյան բջիջներ: Վերջիններս կատարում են կարևոր դեր՝ ապահովելով իմունային հսկողություն, ճանաչելով և չեզոքացնելով ՄԱՈւ-ից ներխուժած բակտերիաներն ու հակածինները: Մինուստիդի պատի և հեպատոցիտի թավիկների միջև Դիսսեի տարածությունն է, որտեղ տեղակայված են աստղաձև բջիջները (կոչվում են նաև Իտոյի բջիջներ): Նրանք⁵¹ նորմալում պահեստավորում են վիտամին A: Հեպատոցիտների՝ իրար հարող մակերեսին «կույր» կերպով ձևավորվում են լեղային մազանոթները, որտեղ թափվում է հեպատոցիտներով արտադրված լեղին: Լեղային մազանոթները, միմյանց միանալով, կազմում են միջբլթակային լեղային ծորանները, որոնց միացումից ձևավորվում է դեպի լեղապարկ գնացող ընդհանուր լյարդային ծորանը:



Նկ. 20.2. Լյարդի բլթակի կառուցվածքը:

Լյարդը մասնակցում է տարբեր նյութերի՝ սպիտակուցների, ածխաջրերի, ճարպերի, վիտամինների (A, E, B, D, K, PP և այլն), միկրոէլեմենտների և այլնի փոխանակությանը: Բացի նշվածից, այն օրգանիզմի հոմեոստազը պահպանում է՝ իրագործելով լեղագոյացում, հորմոնների քայքայում, հեմոստազի կարգավորում, արյունաստեղծում (պտղի օրգանիզմում), արյան շրջանառության կանոնավորում և այլն: Այսպիսով, լյարդն օրգանիզմի առանցքային հոմեոստատիկ օրգաններից մեկն է: Այդ իսկ պատճառով բնությունը նրան օժտել է զգալի փոխհատուցողական հնարավորություններով և վերականգնողական մեծ ակտիվությամբ: Օրինակ՝ փորձարարական կենդանիների լյարդի 90-95%-ը հեռացնելու դեպքում նրա

⁵¹ Աստղաձև բջիջներն առանցքային նշանակություն ունեն լյարդի ցիռոզի ախտաձագման մեջ:

դեգամինացնող և միզանյութ սինթեզելու գործառույթները պահպանվում են: Սակայն տարաբնույթ ախտածին գործոնների ազդեցությունը կարող է գերազանցել այդ հնարավորությունները և առաջացնել լյարդի տարբեր ախտեր, որոնք էլ հանգեցնում են լյարդային անբավարարության (ԼԱ) առաջացման:

20.1. ԼՅԱՐԴԱՅԻՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆ

Լյարդային անբավարարությունը հեպատոցիտների վնասման հետևանքով զարգացող ախտաբանական վիճակ է, որը բնութագրվում է լյարդի՝ օրգանիզմի կենսագործունեության խանգարման հանգեցնող գործառույթի(ների) նվազմամբ: Անհրաժեշտ է նշել, որ ԼԱ-ն ինքնուրույն նոզոլոգիական միավոր, հիվանդություն չէ: Այն տարբեր հիվանդությունների դեպքում զարգացող վիճակ է:

20.1.1. Լյարդային անբավարարության դասակարգումը

ԼԱ-ն դասակարգվում է հետևյալ չափանիշներով.

1. Ըստ ծագման՝ լինում են *լյարդաբջջային* կամ *իրական ԼԱ*, որի զարգացման հիմքում առկա է հեպատոցիտների առաջնային վնասման հետևանքով նրանց գործունեության խանգարումը, և *շունտային* կամ *շրջանցիկ ԼԱ*, որի զարգացումը դոներակային արյան շրջանառության խանգարման հետևանք է: Այս չափանիշով տարբերում են նաև *խառը ԼԱ*, երբ վնասվում է լյարդի պարենխիմը, և խաթարվում՝ արյան շրջանառությունը: Հարկ է նշել, որ ԼԱ-ի ցանկացած տեսակի զարգացումը չհամոզողելու դեպքում վերածվում է խառը տեսակի: Այսպես, օրինակ՝ լյարդի պարենխիմի վնասումը ժամանակի ընթացքում խախտում է նաև արյան շրջանառությունը:

2. Ըստ ընթացքի՝ լինում են *ԼԱ-ի սուր* և *քրոնիկական* տեսակներ: Սուր լյարդային անբավարարությունը զարգանում է (օրերի և շաբաթների ընթացքում, <26 շաբաթ) ախտածին գործոնների ազդեցությամբ հեպատոցիտների սուր զանգվածային վնասման հետևանքով և ըստ ծագման հաճախ իրական է: Այն կարող է զարգանալ սուր վիրուսային հեպատիտի, որոշ դեղերի գերդոզավորման, տոքսիկ նյութերով թունավորման, ծանր սուր ալկոհոլային հեպատիտի և այլ դեպքերում:

Քրոնիկական ԼԱ-ն զարգանում է տարիների ընթացքում և ունենում է կոմպենսացիայի երկար շրջան: Նրա հիմնական պատճառներն են քրոնիկական վիրուսային հեպատիտներ B-ն և C-ն, լյարդի ալկոհոլային և ոչ ալկոհոլային ճարպային ախտահարումները, լյարդաբջջային (հեպատոցելուլյար) կարցինոման: Քրոնիկական ԼԱ-ն բնորոշվում է լյարդի պրոգրեսիվոզ ախտահարումով, գործառույթային լիարժեք հեպատոցիտների կորստով և շարակցական հյուսվածքի գերաճով ընդհուպ լյարդի ցիռոզի զարգացում:

20.1.2. Լյարդային անբավարարության էթիոլոգիան

Լյարդային անբավարարության պատճառները լյարդի առաջնային կամ լյարդային և երկրորդային կամ արտալյարդային ախտահարումներն են: Լյարդի առաջնային ախտեր են վիրուսային հեպատիտները, ալկոհոլային ախտահարումը, ոչ ալկոհոլային ճարպային ախտահարումը, դեղորայքային ու աուտոիմունային ախտահարումները, լյարդաբջջային քաղցկեղը, լյարդի ցիռոզը և այլն: Լյարդի երկրորդային անբավարարության պատճառներ կարող են լինել արտալյարդային տարբեր ախտեր:

Այսպես՝ լյարդի ախտահարում զարգանում է դեպի լյարդ քաղցկեղների մետաստազավորման կամ արտալյարդային ինֆեկցիաների տարածման, ինչպես նաև աջ սրտային անբավարարության դեպքում, երբ լյարդը վնասվում է երակային գերարյունության և հիպօքսիայի հետևանքով:

20.1.3. Լյարդի դեղորայքային ախտահարում

Լյարդի դեղորայքային ախտահարումը ԼԱ-ի կարևոր պատճառներից է: Սուր ԼԱ-ի դեպքերի ավելի քան 50%-ը պայմանավորված է դեղորայքով (ԱՄՆ-ում ացետամինաֆենին բաժին է ընկնում դեպքերի մոտ 40%-ը, այլ դեղերին՝ 12%-ը, Մեծ Բրիտանիայում՝ համապատասխանաբար 57%-ը և 11%-ը):

Դեղի հեպատոտոքսիկությունը նոր դեղերի ստեղծման գործընթացի ամենալուրջ խնդիրներից է և օգտագործվող դեղը շրջանառությունից հանելու ամենահաճախակի պատճառը: Դեղի հեպատոտոքսիկությունը կարող է լինել *ուղղակի*, *իդիոսինկրատիկ* և *անուղղակի*: Ուղղակի հեպատոտոքսիկությունը դեղաչափ-կախյալ է, կանխատեսելի և վերարտադրվում է կենդանիների վրա կատարված փորձերում: Իդիոսինկրատիկ հեպատոտոքսիկությունն անկանխատեսելի է, պայմանավորված է տվյալ անհատի ռեակտիվականության առանձնահատկություններով և լինում է *իմունային* և *նյութափոխանակային իդիոսինկրատիկ*: Ակնհայտ է, որ այն կենդանիների վրա կատարված փորձերում վերարտադրելի չէ: Անուղղակի հեպատոտոքսիկությունը պայմանավորված է օրգանիզմի վրա դեղի ազդեցությամբ, որը միջնորդված կարող է ազդել նաև լյարդի վրա: Այսպես՝ իմունաճնշիչ դեղերը կարող են առաջացնել ծածկընթաց վիրուսային հեպատիտի ակտիվացում, իսկ քաշի ավելացում առաջացնող դեղերը լյարդում ճարպի ավելցուկային կուտակում:

Դեղի հեպատոտոքսիկության վրա ազդող գործոններն են.

1. *Տարիքը*: Լյարդի դեղորայքային ախտահարումներն առավել հաճախակի են տարեցների շրջանում՝ պայմանավորված մի քանի դեղերի միաժամանակյա ընդունմամբ, դեղերի դուրսբերման դանդաղեցմամբ, այլ հիվանդությունների առկայությամբ: Երեխաների շրջանում առավել հաճախակի են դեղերի պատահական գերդոզավորման դեպքերը:

2. *Սեռը*: Լյարդի դեղորայքային ախտահարումներն ավելի հաճախակի են կանանց շրջանում:

3. *Գենետիկ գործոնը*: Այն պայմանավորված է դեղի փոխանակության և դուրսբերման մեջ ներգրավված ֆերմենտների գեների պոլիմորֆիզմով, ինչպես նաև իմունային համակարգի գենետիկ յուրահատկություններով, օրինակ՝ MHC գեների պոլիմորֆիզմով:

4. *Լյարդի հիվանդությունները*: Նրանց առկայությունը փոխում է դեղի փոխանակությունը և դուրսբերման արագությունը, որն անհրաժեշտ է հաշվի առնել դեղը և դեղաչափն ընտրելիս:

5. *Իմունային համակարգի առանձնահատկությունները*: Դրանք կարևոր դեր ունեն դեղորայքային գերզգայունության ռեակցիաների առաջացման մեջ:

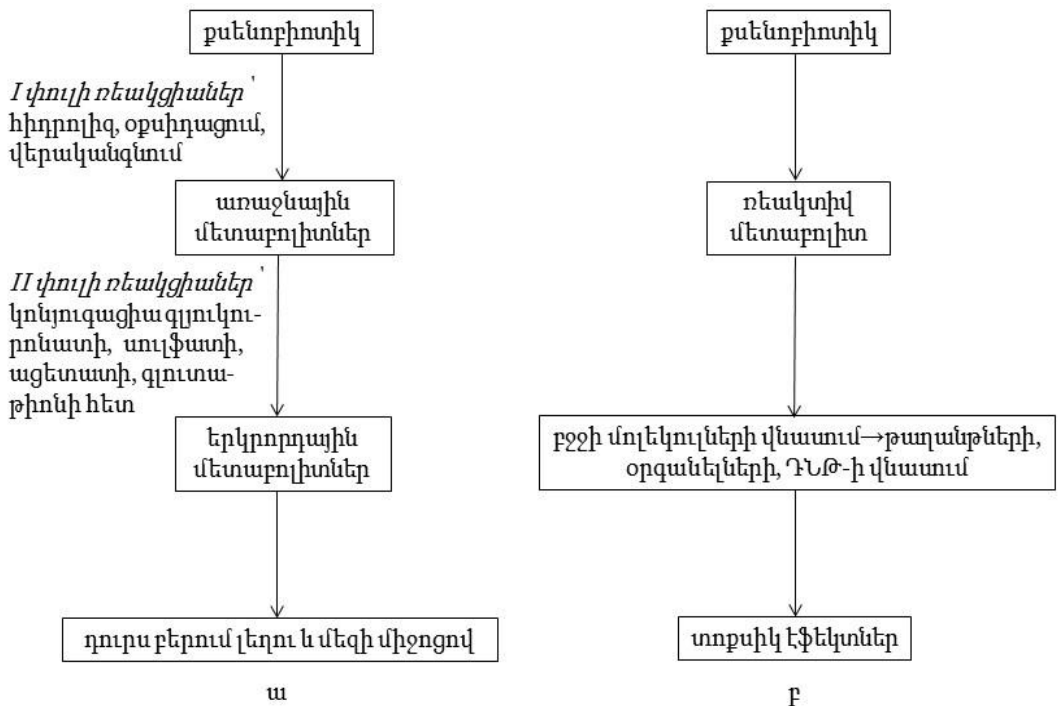
6. *Դեղերի առանձնահատկությունները*՝ խումբը, դեղաչափը, ազդեցության տևողությունը, փոխազդեցությունն այլ դեղերի հետ, դեղերի փոխանակության մեջ ներգրավված ֆերմենտների ակտիվությունը խթանելու կամ արգելակելու ունակությունը:

7. *Ալկոհոլի ընդունումը*: Այն հանգեցնում է լյարդի վնասման, ֆերմենտների ակտիվության փոփոխության, օրինակ՝ ցիտոքրոմ P450-ի (կանդրադառնաք ստորև), գլյուտաթիոնի պաշարների սպառման:

8. *Մենդի բաղադրիչները*: Նրանք կարող են մոդուլացնել դեղերի փոխանակության մեջ ներգրավված ֆերմենտների ակտիվությունը, օրինակ՝ թուրինջի հյութում պարունակվող նյութերն ընկճում են ցիտոքրոմ P450-ի ակտիվությունը:

20.1.4. Լյարդի ախտահարման մեխանիզմները

Լյարդը տոքսիկ վնասման ենթարկվում է ավելի հաճախ, քան որևէ այլ օրգան, քանի որ աղիքներից արտահոսող երակային արյունը դռներակով ուղղվում է դեպի լյարդ: Լյարդը կենտրոնական դեր է կատարում քսենոբիոտիկների փոխանակության մեջ (դետոքսիկացիայում), քանի որ հեպատոցիտներն օժտված են քսենոբիոտիկների վնասազերծման և դուրսբերման համար պատասխանատու բազմաթիվ ֆերմենտային ու տրանսպորտային համակարգերով: Հայտնի է, որ մարսողական ուղու լորձաթաղանթից նյութերի ներծծումը մեծապես պայմանավորված է դրանց ճարպալույծ լինելով: Քսենոբիոտիկների մեծ մասը լիպոֆիլ նյութ են և երիկամներով նրանց հեռացումը դժվարացած է, ուստի լյարդում նրանք ենթարկվում են երկփուլ փոխարկման (նկ. 20.3.ա):



Նկ. 20.3. Քսենոբիոտիկների փոխանակությունը լյարդում.
 ա) քսենոբիոտիկի փոխարկումը ոչ տոքսիկ մետաբոլիտների և դուրսբերումն օրգանիզմից,
 բ) քսենոբիոտիկից տոքսիկ մետաբոլիտների առաջացումը (ըստ՝ Hodgson E: A Textbook of Modern Toxicology, 3rd ed.):

Առաջին փուլում քսենոբիոտիկը հիմնականում ենթարկվում է հիդրոլիզի, օքսիդացման կամ վերականգնման և ստանալով հիդրօքսիլային, կարբօքսիլային կամ էպօքսիդային խմբեր՝ դառնում է ջրում ավելի լուծելի: Այս գործառուության խմբերը հեշտացնում են երկրորդ փուլի ռեակցիաները՝ կոնյուգացիան գլյուկուրոնատի, սուլֆատի կամ գլյուտաթիոնի հետ, որի հետևանքով գոյանում են ջրում ավելի լավ լուծվող մետաբոլիտներ: Արդյունքում նրանք հեշտությամբ հեռացվում են լեղիով և մեզով:

Երկրորդ փուլի ռեակցիաները կարևոր են նաև այն առումով, որ կանխում են լյարդում առաջին փուլի մետաբոլիտների մեծ քանակով կուտակումը: Դրանք, լինելով ռեակցիոնունակ, կարող են միանալ սպիտակուցների և ԴՆԹ-ի հետ՝ առաջացնելով վնասում: Մինչդեռ երկրորդ փուլում գոյացած կոնյուգատները հիմնականում կենսաբանորեն ինակտիվ են: Առաջին փուլի ռեակցիաների իրականացման մեջ կարևորագույն դեր ունի ցիտոքրոմ P450 ֆերմենտային համակարգը, որն առավելապես տեղակայված է հեպատոցիտների (ցենտրիլոբուլյար) հարթ ԷՊՑ-ում: Այն մասնակցում է ալկոհոլի և այնպիսի դեղերի փոխանակությանը, ինչպիսիք են՝ ացետամինոֆենը, բարբիտուրատները, վարֆարինը, հակացնցումային և շատ այլ դեղերը: Ցիտոքրոմ P450-ի քսենոբիոտիկներ ապաթունավորելու ընթացքում կարող են գոյանալ բջջի վնասում առաջացնող ռեակտիվ մետաբոլիտներ: Այսպես՝ ցիտոքրոմ P450-ի միջոցով CCl₄-ը դառնում է բջջաթաղանթը վնասող CCl₃՝ ազատ ռադիկալ, ծխախոտի ծխում պարունակվող բենզապիրենը՝ ԴՆԹ-ի հետ կապվող կանցերոգեն մետաբոլիտ, իսկ ացետամինոֆենը՝ մեծ ռեակտիվություն ունեցող մետաբոլիտ, որը կովալենտ կապով միանում է բջջի սպիտակուցներին (նկ. 20.3.բ):

Ցիտոքրոմ P450 ֆերմենտների ակտիվությունն ունի անհատական տարբերություններ: Մի կողմից դա պայմանավորված է գենային պոլիմորֆիզմով, իսկ մյուս կողմից՝ այն քիմիական նյութերի ազդեցությամբ, որոնք կարող են խթանել կամ ընկճել ֆերմենտի ակտիվությունը (ցիտոքրոմ P450-ի ինդուկտորներից են ալկոհոլը, ծխախոտի ծխում պարունակվող նյութերը, ստերոիդային հորմոնները, ֆենոբարբիտալը և շատ այլ նյութեր): Ցիտոքրոմ P450-ի տրանսկրիպցիան վերահսկվում է քսենոբիոտիկների հանդեպ զգայուն կորիզային ընկալիչներով: Երկրորդ փուլի ֆերմենտների ակտիվությունը նույնպես ունի անհատական վարիաբեություն և կարող է մոդուլացնել դեղի հեպատոտոքսիկ հատկությունները:

Լյարդի դեղորայքային ախտահարումը պայմանավորված է դեղի ուղղակի հեպատոտոքսիկ ազդեցությամբ և կամ լյարդի իմունային միջնորդված վնասումով: Ուղղակի տոքսիկ ազդեցության մեխանիզմները Ձեզ ծանոթ են «Բջջի վնասման ախտաբանություն» թեմայից, դրանք են՝ էներգաապահովման խանգարումները, թաղանթների և ֆերմենտների վնասումը, իոնների և հեղուկի հաշվեկշռի խանգարումները, գենետիկ ծրագրի ու նրա իրագործման խանգարումները և այլն: Այսպես՝ փոխարկման առաջին փուլն անցած դեղերի մետաբոլիտները, կապվելով բջջի սպիտակուցների և ԴՆԹ-ի հետ, կարող են առաջացնել դրանց գործառույթի խանգարում: Պոմպերի ակտիվության խանգարումն առաջացնում է իոնային դիսբալանս և բջջի կալցիումական սթրես, բջջի նյութափոխանակության համար անհրաժեշտ ֆերմենտների վնասումը՝ էներգապակասուրդ, բջջաթաղանթի և միտոքոնդրիումների վնասումը՝ բջջի նեկրոզ կամ ապոպտոզ: ԴՆԹ-ի վնասումը կարող է թողարկել բջջի ապոպտոզ կամ նպաստել կանցերոգենեզին: Փոխարկման առաջին փուլում գոյացած ազատ ռադիկալները բջջում կարող են մակաձել օքսիդատիվ սթրես, որը կարող է խորանալ երկրորդ փուլի ռեակցիաներում կոնյուգացիայի համար գլուտաթիոնի օգտագործման և սպառման հետևանքով: Մի շարք դեղեր (տետրացիկլին, վալպրոատ), ընկճելով ճարպաթթուների β -օքսիդացումը, հանգեցնում են հեպատոցիտներում ճարպի կուտակման՝ ստեատոզի: Որոշ դեղերի (քլորպրոմազին, սեռական հորմոններ, էրիթրոմիցին) ազդեցությամբ հեպատոցիտում խանգարվում է լեդու բաղադրիչների արտազատումը (վերջինս կոչվում է «ներբջջային լեդականգ (խոլեստատ)»): Լեդու բաղադրիչները հեպատոցիտից դեպի լեդուղիներ արտազատող տեղափոխիչ (տրանսպորտեր) սպիտակուցների (ABC ընտանիքի տեղափոխիչներ) գենետիկ

վարիացիաները որոշ անձանց առավել հակված են դարձնում այս տեսակի դեղորայքային ռեակցիաների հանդեպ: Լեդականգի հետևանքով հեպատոցիտներում կուտակված լեդաթթուները՝ որպես ամֆիֆիլ նյութեր, կարող են ունենալ վնասող ազդեցություն (այս դեպքում՝ թաղանթի ֆոսֆոլիպիդներն էմուլգացնող) հեպատոցիտների թաղանթների վրա: Անդրոգենները և իգական սեռական հորմոններ պարունակող հակաբեղմնավորիչ հաբերը մեծացնում են լյարդի ուռուցքների զարգացման վտանգը:

Լյարդի իմուն-միջնորդված վնասում զարգանում է, երբ դեղը կամ նրա մետաբոլիտը հապտեն է: Վերջինիս միացումը հեպատոցիտի մակերեսային սպիտակուցներին հանգեցնում է նեոանտիգենների գոյացման ու հումորալ և կամ բջջային իմունային պատասխանի առաջացման և հեպատոցիտների իմունային վնասման, որի մեխանիզմներն ուսումնասիրել էք «Իմունային համակարգի ախտաբանություն» գլխում:

Լյարդի վնասման ախտածագման մեջ այս կամ այն մեխանիզմի գերակայումը պայմանավորում է լյարդի վնասման հյուսվածքաբանական պատկերի առանձնահատկությունները (աղյուսակ 20.1):

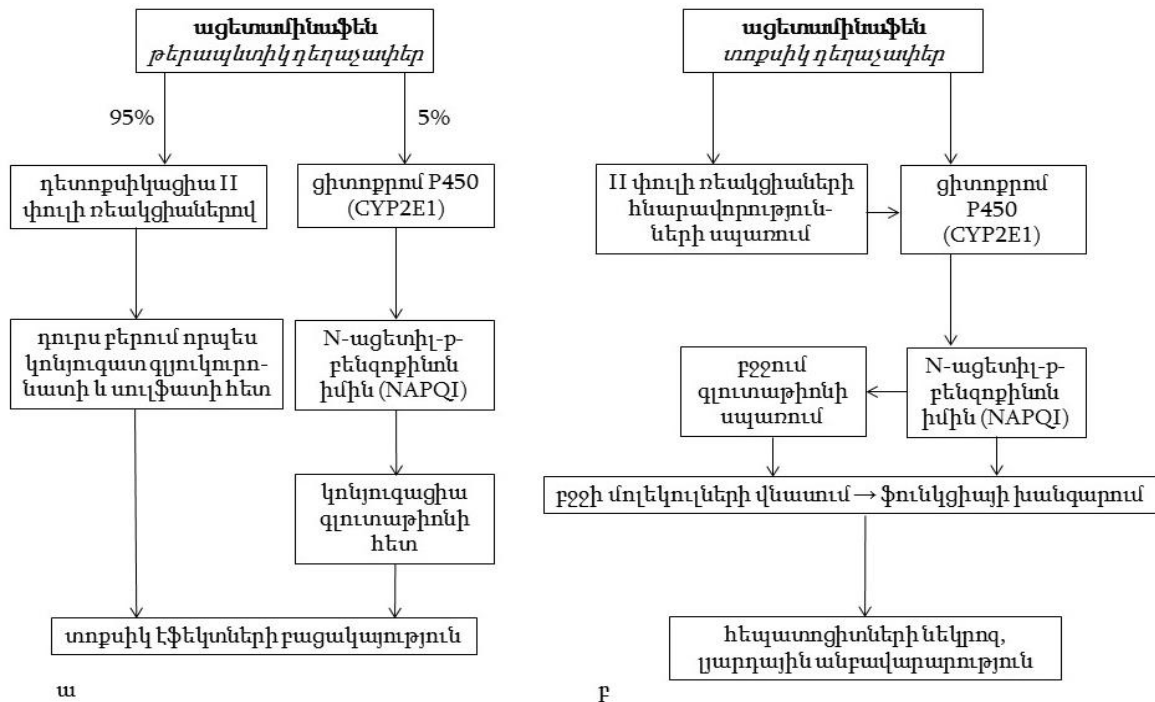
Աղյուսակ 20.1.

Լյարդի վնասման տեսակը	Մեխանիզմը	Օրինակները
հեպատոցիտների նեկրոզ	ուղղակի տոքսիկ ազդեցություն կամ նեոանտիգենների առաջացում և իմունային միջնորդված վնասում	ացետամինաֆեն, իզոնիազիդ, հալոտան
խոլեստազ	տրանսպորտեր-սպիտակուցների և բջջաթաղանթի ախտահարում	սեռական հորմոններ, քլորպրոմազին, էրիթրոմիցին
ստեատոզ (միկրովեզիկուլային ստեատոզ)	ճարպերի β-օքսիդացման և օքսիդատիվ ֆոսֆորիլացման ընկճում	տետրացիկլին, ասպիրին, վալպրատ
լյարդի ուռուցքներ (ադենոմա)	չճշտված	սեռական հորմոններ

Լյարդի դեղորայքային ախտահարման առավել հաճախադեպ պատճառը ացետամինաֆենի (պարացետամոլ) պատահական կամ միտումնավոր գերդոզավորումն է: Ացետամինաֆենի հեպատոտոքսիկությունը դեղաչափ-կախյալ է:

Թերապևտիկ դեղաչափերով ընդունելու դեպքում նրա շուրջ 95%-ը երկրորդ փուլի ֆերմենտներով ենթարկվում է կոնյուգացիայի գլյուկուրոնատի և սուլֆատի հետ, իսկ 5%-ը փոխարկվում է առաջին փուլի ֆերմենտ ցիտոքրոմ P450-ով՝ դառնալով խիստ ռեակտիվ մետաբոլիտ՝ N-ացետիլ-p-բենզոքսիմոն իմին (նկ. 20.4.ա): Վերջինս կոնյուգացվում է գլուտաթիոնի հետ և հեռացվում: Սակայն մեծ դեղաչափով (>10գ) ընդունելու դեպքում ացետամինաֆենի զգալի մասը փոխարկվում է նշված տոքսիկ մետաբոլիտի և արագ սպառում գլուտաթիոնի ներբջջային պահեստները՝ առաջացնելով բջջի օքսիդատիվ սթրես: Չկոնյուգացված մնալով՝ N-ացետիլ-p-բենզոքսիմոն իմինը կոմպլեքս կապեր է առաջացնում բջջի սպիտակուցների հետ՝ խախտելով դրանց գործառույթը: Արդյունքում զարգանում է հեպատոցիտների նեկրոզ, որը հանգեցնում է լյարդային

անբավարարության (նկ. 20.4.բ): Քանի որ ակոհոլը ցիտոքրոմ P450-ի ինդուկտոր է, ուստի ակոհոլիզմի դեպքում դեղի տոքսիկ ազդեցության շեմքը նվազում է: Ացետամինաֆենի գերդոզավորման դեպքում նշանակվում է N-ացետիլցիստեին, որը հեպատոցիտում վերականգնում է գլուտաթիոնի պաշարները:



Սկ. 20.4. Ացետամինաֆենի փոխանակությունը լյարդում:

20.1.5. Լյարդային անբավարարության դրսևորումները

Լյարդն ունի գործառության մեծ պահուստ, և պարենքիմի 80-90%-ի կորստի դեպքում է միայն զարգանում ԼԱ: ԼԱ-ի դրսևորումներն են.

1. *Դեզինտոքսիկացիոն պրոցեսների խանգարում:* Լյարդն իրականացնում է ադիքներից ներծծվող թունավոր նյութերի (ամինաթթուների փոխանակությունից առաջացող ամոնիակ, ֆենոլ, ինդոլ, սկատոլ և այլն), դեղերի, մանրէների թույների վնասազերծում: Լյարդում օրնիտինային ցիկլում ամոնիակը փոխարկվում է ոչ տոքսիկ միզանյութի, որը հեռացվում է երիկամներով: Մյուս թույները չեզոքացվում են առաջին և երկրորդ փուլի ռեակցիաներով: Լյարդի անբավարարության դեպքում այդ գործընթացները խաթարվում են, որովհետև մի կողմից այդ պայմաններում գործարկվում է դոներակ-սիներակային բերանակցումներով (պորտոկավալ անաստամոզներ) շրջանառությունը, որի հետևանքով այդ նյութերի մեծ մասն ուղղակի շրջանցում են լյարդը՝ չվնասազերծվելով: Մյուս կողմից՝ լյարդի գործառության անբավարարության դեպքում խաթարվում են ապաթունավորման գործընթացները: Արդյունքում թունավոր նյութերը մնում են արյան մեջ՝ առաջացնելով ծանր ինտոքսիկացիա, որի հիմնական թիրախը ԿՆՀ-ն է: Վերջինս ախտահարվում է, և կարող են զարգանալ լյարդային էնցեֆալոպաթիա ու կոմա:

2. *Հակամանրէային գործունեության խանգարում:* ԼԱ-ի դեպքում խախտվում է իմունային գործոնների, օրինակ՝ կոմպլեմենտի համակարգի բաղադրիչների սինթեզը լյարդում, որը թերսնուցման հետ ստեղծում է իմունապակասության ֆոն, մեծացնում վարակների զարգացման հավանականությունը, որոնք նույնիսկ կարող են հանգեցնել

սեպսիսի և սեպտիկ շոկի: Օրգանիզմի բակտերիային «ծանրաբեռնվածությունը» մեծանում է նաև այն պատճառով, որ աղիքներից դոներակային արյուն անցած բակտերիաները և նրանց տոքսինները դոներակ-սիներակային բերանակցումներով անցնում են համակարգային արյունահոսք և չեն քայքայվում, չեն չեզոքանում Կուլպերյան բջիջներով: Խախտվում է նաև լեղու մեջ առկա սեկրետոր IgA-ի սինթեզը, լեղու արտազատումը՝ առաջացնելով բարակ աղիների բակտերիաների գերած:

3. Լեղու արտադրության և արտազատման խանգարում: Լեղու միջոցով արտազատվում են լեղաթթուները (որոնք անհրաժեշտ են բարակ աղիքներում ճարպերի էմուլգացման համար), կոնյուգացված (ուղղակի) բիլիռուբինը, խոլեստերոլը, լյարդում փոխակերպումների ենթարկված տարբեր նյութերի մետաբոլիտները: Լեղին օժտված է նաև մանրէասպան հատկությամբ: Լեղու արտադրության և արտազատման խանգարումները կարող են առաջացնել.

- ճարպերի մարսման և ներծծման խանգարում, որի հետևանքով զարգանում է ճարպային լուծ (ստեատոռեա), խախտվում է ճարպալույծ վիտամինների ներծծումը (A, D, E, K):

- Աղիքային միկրոֆլորայի հաշվեկշռի խախտում: Վերջինիս հետևանքով աղիքներում ակտիվանում են նեխման գործընթացները, որի արդյունքում առաջացած մեծաքանակ թունավոր նյութերը (ամոնիակ, պուտրեսցին, կադավերին, ինդոլ, սկատոլ, մերկապտաններ, կարճ շղթայով ճարպաթթուներ, ֆենոլ) լյարդի գործառության անբավարարության և դոներակ-սիներակային բերանակցումներով արյան շունտավորման հետևանքով չեն վնասազերծվում: Անցնելով համակարգային շրջանառություն՝ այդ նյութերը խորացնում են օրգանիզմի ինտոքսիկացիան:

- Տոքսինների և դեղերի արտազատման խախտում:

- Խոլեմիա՝ լեղու բաղադրիչների, այդ թվում բիլիռուբինի և լեղաթթուների անցում արյուն՝ համապատասխան դրսևորումներով, օրինակ՝ դեղնուկ, մաշկի քոր, բրադիկարդիա և այլն: Արյան մեջ դիտվում է հիմնային ֆոսֆատազի (արտադրվում է լեղուղիների էպիթելով և լեղականգի ցուցիչ է) մակարդակի բարձրացում:

4. Նյութափոխանակության խանգարումներ: Ինչպես նշվեց, լյարդը կարևոր դեր ունի բազմաթիվ նյութափոխանակային գործընթացներում: Բնականաբար ԼԱ-ի դեպքում խանգարվում է բոլոր նյութերի փոխանակությունը.

- Ածխաջրերի փոխանակության խանգարումներ: Խաթարվում են գլիկոգենի սինթեզը, պահեստավորումը լյարդում և գլյուկոնեոգենեզը: Ածխաջրերի փոխանակության խանգարումը դրսևորվում է անոթի վիճակում զարգացող հիպոգլիկեմիայով և ուտելուց հետո դիտվող հիպերգլիկեմիայով: Օրվա ընթացքում գերակշռում է հիպոգլիկեմիան, որը հանգեցնում է հյուսվածքների, առաջին հերթին գլխուղեղի սուբստրատային հիպօքսիայի: Գլյուկոնեոգենեզի խանգարման արդյունքում արյան մեջ կուտակվում է լակտատ:

- Սպիտակուցային և ամինաթթվային փոխանակության խանգարումներ: Լյարդում սինթեզվում են արյան պլազմայի գրեթե բոլոր սպիտակուցները (բացի իմունոգլոբուլիններից): ԼԱ-ի դեպքում արյան պլազմայում նվազում է ալբումինների քանակը, որը հանգեցնում է արյան օսկոտիկ ճնշման նվազման և այտուցների, առաջին հերթին ասցիտի⁵² (հեղուկի կուտակում որովայնի խոռոչում) զարգացման: Հիպոալբումինեմիայի հետևանքով նվազում է դեղերի կապումն ալբումինների հետ, և ավելանում է դեղի ազատ ֆրակցիան, որը պետք է հաշվի առնել դեղաչափ ընտրելիս:

⁵² Ասցիտի զարգացման մյուս պայթոգենետիկ օղակը որովայնի խոռոչի օրգանների մազանոթներում հիդրոստատիկ ճնշման բարձրացումն է:

Արյան օնկոտիկ ճնշման նվազումը պայման է զարկերակային հիպոտենզիայի զարգացման համար, քանի որ օնկոտիկ ճնշումը հեղուկն անոթային հունում պահող հիմնական գործոնն է: Գլոբուլինների (տրանսպորտային սպիտակուցներ, կոմպլեմենտի բաղադրիչներ, հեմոստազի գործոններ) սինթեզի անբավարարությունը հանգեցնում է նրանցով պայմանավորված գործընթացների խանգարման: Ամինաթթվային փոխակերպումների (տրանսամինացում, դեմեթիլացում, կարբօքսիլացում և այլն) խանգարումները հանգեցնում են ոչ էսենցիալ ամինաթթուների սինթեզի անբավարարության, որը սպիտակուցների սինթեզի խանգարման լրացուցիչ գործոն է:

Սպիտակուցների սինթեզի և գլյուկոնեոգենեզի խանգարման հետևանքով արյան մեջ շատանում են ազատ ամինաթթուները (հիպերամինոացիդեմիա), որը, հիպերամինոացիդի հետ մեկտեղ պլազմայում մեծացնում է մնացորդային ազոտի մակարդակը, և զարգանում է հիպերազոտեմիա:

Մակարդիչ գործոնների սինթեզի նվազումը հանգեցնում է արյունահոսությունների զարգացման: Լյարդի սինթետիկ ակտիվության ընկճման ցուցիչ է պրոթրոմբինային ժամանակի երկարումը, քանի որ լյարդում արտադրվող մակարդման VII գործոնն ունի կարճ կիսատրոհման ժամանակ (4-6 ժամ), և նրա անբավարարությունն արագ է զարգանում: Թերթրոմբագոյացման մեխանիզմ է նաև թրոմբոցիտոպենիան, որը զարգանում է սպլենոմեգալիայի, թրոմբոպոետինի արտադրության նվազման և վիտամին B₁₂-ի փոխանակության խանգարման հետևանքով: Հարկ է նշել, որ հակամակարդիչ գործոնները ևս սինթեզվում են լյարդում, ուստի լյարդի դիսֆունկցիայի դեպքում դիտվող մակարդիչ և հակամակարդիչ գործոնների հաշվեկշռի խանգարումը նվազեցնում է հեմոստազի համակարգի գործունեության հուսալիությունը ու կարող է հանգեցնել նաև թրոմբոզների և ԴՆՄ համախտանիշի զարգացման:

- Լիպիդային փոխանակության խանգարումներ: Դժվարացած է ԲՄԼ-ի սինթեզը, որի հետևանքով նվազում է նրա հակաբորբոքային և էնդոթելը պաշտպանող դերն ու մեծանում աթերոսկլերոզի զարգացման վտանգը: Ճարպաթթուների β-օքսիդացման խանգարումը հեպատոցիտներում առաջացնում է ճարպաթթուների կուտակում և լյարդի ստեատոզ:

- Վիտամինների փոխանակության խանգարումներ: Խաթարվում են վիտամինների ակտիվացումը, պահեստավորումը, նրանց վերափոխումը կոֆերմենտային ձևերի, ճարպալույծ վիտամինների ներծծումը:

- Միկրոէլեմենտների փոխանակության խանգարումներ: Հատկապես կարևոր է երկաթի պակասությունը, որը զարգանում է լյարդում նրա պահեստավորման խանգարման, ինչպես նաև կերակրափողային և թութքային հաճախադեպ արյունահոսությունների հետևանքով: Երկաթի պակասությունը լրացուցիչ գործոն է տարբեր մեխանիզմներով զարգացող անեմիայի խորացման համար:

- ԹՀՀ-ի խանգարում: ԼԱ-ի դեպքում զարգանում է փոխանակային ացիդոզ, որը հատկապես պայմանավորված է արյան մեջ կաթնաթթվի կուտակմամբ. համակարգային հիպոտենզիայի, անեմիայի հետևանքով հյուսվածքներում ակտիվանում է անաերոբ գլիկոլիզը, որը հանգեցնում է կաթնաթթվի առաջացման ուժգնացման, իսկ լյարդում գլյուկոնեոգենեզի ընկճման պատճառով անբավարար է դրա չեզոքացումը:

- Բիլիռուբինի փոխանակության խանգարում: Լյարդում իրականացվում են արյունից անուղղակի բիլիռուբինի զավթում, կոնյուգացիա և ուղղակի բիլիռուբինի արտազատում լեղու մեջ: Նշված պրոցեսների խանգարումը հանգեցնում է արյան մեջ և՛ ուղղակի, և՛ անուղղակի բիլիռուբինի մակարդակների բարձրացման և մաշկի ու լորձաթաղանթների դեղին գունավորման՝ դեղնուկի առաջացման: Նշենք, որ անուղղակի բիլիռուբինը

բավական թունավոր ճարպալուծ նյութ է, հետևաբար կուտակվում և ախտահարում է հատկապես ճարպով հարուստ հյուսվածքները, այդ թվում նաև գլխուղեղը:

- Ստերոիդ հորմոնների փոխանակության խանգարումներ: Առավել նշանակալի են ալդոստերոնի և էստրոգենների փոխանակության խանգարումները: Դիտվում են երկրորդային հիպերալդոստերոնիզմ և հիպերէստրոգենեմիա:

5. *Հեպատոցիտների վնասման հետևանքով մեծանում է նրանց թաղանթի թափանցելիությունը*, որի հետևանքով արյան մեջ են անցնում լյարդային ֆերմենտները՝ ալանինամինատրանսֆերազը (ԱԼՏ) և ասպարտատամինատրանսֆերազը (ԱՍՏ) (հեպատոցիտների ցիտոլիզի ցուցիչներ):

Լյարդային անբավարարության դեպքում խաթարվում է բոլոր օրգան-համակարգերի գործունեությունը, որը կարող է պայմանավորել տարբեր ախտերի զարգացումը, օրինակ՝ հեպատոցերեբրալ, հեպատոռենալ, հեպատոպուլմոնալ, հեպատոլիենալ համախտանիշներ և այլն:

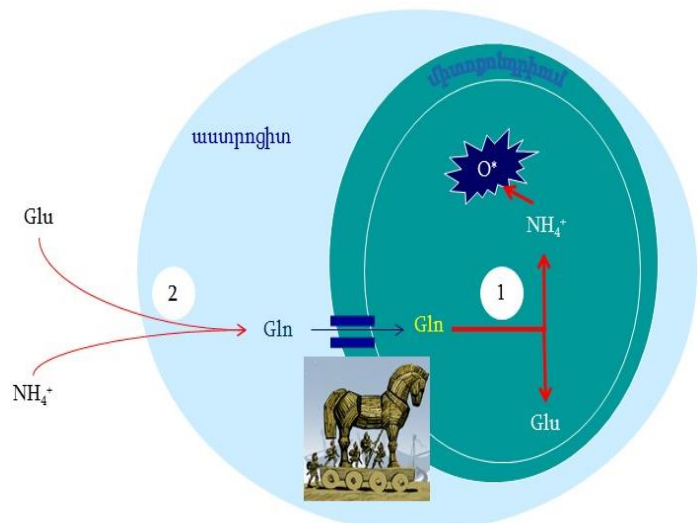
20.2. ԼՅԱՐԴԱՅԻՆ ԷՆՑԵՖԱԼՈՊԱԹԻԱ ԵՎ ԿՈՄԱ

Լյարդային էնցեֆալոպաթիան (ԼԷ) ԼԱ-ի ծանր բարդությունն է: Լյարդային էնցեֆալոպաթիան նյարդահոգեկան խաթարում է (հեպատոցերեբրալ համախտանիշ), որը բնութագրվում է ինտելեկտի, գիտակցության, ռեֆլեկտոր և կենսական կարևոր օրգանների գործունեության խանգարումներով (Վ.Վ. Նովիցկի, 2015թ.):

Սուր ԼԱ-ի հետևանքով զարգացող ԼԷ-ն աչքի է ընկնում մահացության բարձր մակարդակով. առանց լյարդի փոխպատվաստման հիվանդների 80%-ը մահանում է: ԼԷ դիտվում է լյարդի ցիռոզով հիվանդների 50-80%-ի դեպքում: Ընդ որում՝ նրանց 70-78%-ն ընթանում է թաքնված (լատենտ):

ԼԷ-ի վաղ դրսևորումներից են մոռացկոտությունը, մաթեմատիկական պարզ գործողություններում սխալվելը, քնկոտությունը, ձեռքերի խոշոր, թափահարող դողը (կոչվում է աստերիքս): ԼԷ-ն առաջադիմելու դեպքում առաջանում են տեսապատրանքներ (հալյուցինացիաներ), ապակոդմնորոշվածություն և գիտակցության կայուն կորուստ՝ կոմա:

ԼԷ-ի ախտածագման մեջ առավել կարևորվում է ամոնիակի դերը: Վերջինս թափանցում է արյուն-ուղեղային պատնեշով և կլանվում աստրոցիտներով, որոնք էլ առաջին հերթին վնասվում են: Աստրոցիտները չեզոքացնում են ամոնիակը՝ գլուտամինսինթետազի միջոցով միացնելով այն գլուտամատի հետ: Արդյունքում գոյացած գլուտամինի մեծ քանակները հանգեցնում են ներբջջային օսմոտիկ ճնշման բարձրացման և աստրոցիտների ուռճացման: Բացի այդ, վնասագերծված ամոնիակը գլուտամինի «դիմակով», վերջինիս տեղափոխիչի միջոցով («տրոյական ձիու» նման), թափանցելով



Նկ. 20.5. Գլուտամինը՝ որպես «տրոյական ձի»:
 Հապավումներ. Gln՝ գլուտամին, Glu՝ գլուտամատ, O*՝ թթվածնի ակտիվ տեսակներ, 1՝ գլուտամինազ, 2՝ գլուտամինսինթետազ, =՝ գլուտամինի տեղափոխիչ:

աստրոցիտների միտոքոնդրիումների մեջ, քայքայվում է գլուտամինազ ֆերմենտով՝ անջատելով ամոնիակ, որը նպաստում է օքսիդատիվ սթրեսի ու միտոքոնդրիումային գործառույթի խանգարման մակաձմանը՝ հանգեցնելով էներգապակասությանը (նկ. 20.5):

Քանի որ գլուտամատը գլխուղեղի հիմնական դրդող նեյրոմիջնորդն է, ուստի ամոնիակը չեզոքացնելու նպատակով գլուտամատի սպառումը հանգեցնում է ԿՆՀ-ում նեյրոտրանսմիսիայի խանգարման: Մյուս կողմից՝ գլուտամինի մակարդակը գլխուղեղ-ողնուղեղային հեղուկում համապատասխանում է ԼԷ-ի դրսևորումների ծանրությանը: Հայտնի է նաև, որ ամոնիակը խթանում է ԳԱԿԹ-երգիկ համակարգի ակտիվությունը՝ խորացնելով գլխուղեղում նեյրոնային ակտիվության ընկճումը:

ԼԷ-ի ախտաձագման մեջ իրենց ներդրումն ունեն և այլ տոքսիններ. դրանցից են՝ ադիքներում մանրէների ազդեցությամբ տրիպտոֆանից գոյացած և լյարդում չվնասազերծված ինդոլը և օքսիինդոլը, որոնք ունեն սեղատիվ ազդեցություն, իսկ արոմատիկ ամինաթթուներ ֆենիլալանինի և թիրոզինի ավելցուկը հանգեցնում է կեղծ նեյրոմիջնորդների՝ β-ֆենիլէթանոլամինի և օկտոպամինի առաջացման, որոնք, մրցելով նորմալ նեյրոմիջնորդների (կատեխոլամինների) հետ, խաթարում են սինապսների գործունեությունը:

ԼԷ-ի ախտաձագումային մյուս գործոնն էնդոտոքսեմիան է (պայմանավորված է նաև ադիքներից ներծծվող բակտերիային լիպոպոլիսախարիդի՝ լյարդում անբավարար քայքայմամբ), որը հրահրում է ինչպես համակարգային, այնպես էլ տեղային բորբոքային գործընթացի՝ նեյրոբորբոքման զարգացումը:

Լյարդային էնցեֆալոպաթիան կարող է արագ վերածվել **լյարդային կոմայի**, եթե չի բացառվում նրա զարգացումը սադրող գործոնների ազդեցությունը: Նրանց մի մասը խթանում է ադիքային տոքսինների առաջացումը և ներծծումն արյան մեջ (փորկապություն, սպիտակուցներով հարուստ սնունդ, միկրոֆլորայի փոփոխություն, հելիկոբակտերային վարակ և այլն), մյուս մասը պայմանավորված է ջրաէլեկտրոլիտային և թթվահիմնային հաշվեկշռի խանգարումներով, վարակների միացմամբ: Հրահրող են սեղատիվ ազդեցությամբ դեղերը (ափիոնային ցավազրկողներ, տագնապամարիչներ) և կալիում չխնայող միզամուղները:

Լյարդային կոման պրոգրեսիվող լյարդային էնցեֆալոպաթիայի զարգացման սահմանային շրջանն է, երբ օրգանիզմի ինտոքսիկացիայի զուգակցմամբ դրսևորվում են օրգանների, հյուսվածքների ու առաջին հերթին ԿՆՀ-ի (գիտակցության կորուստ) արտահայտված վնասման նշանները:

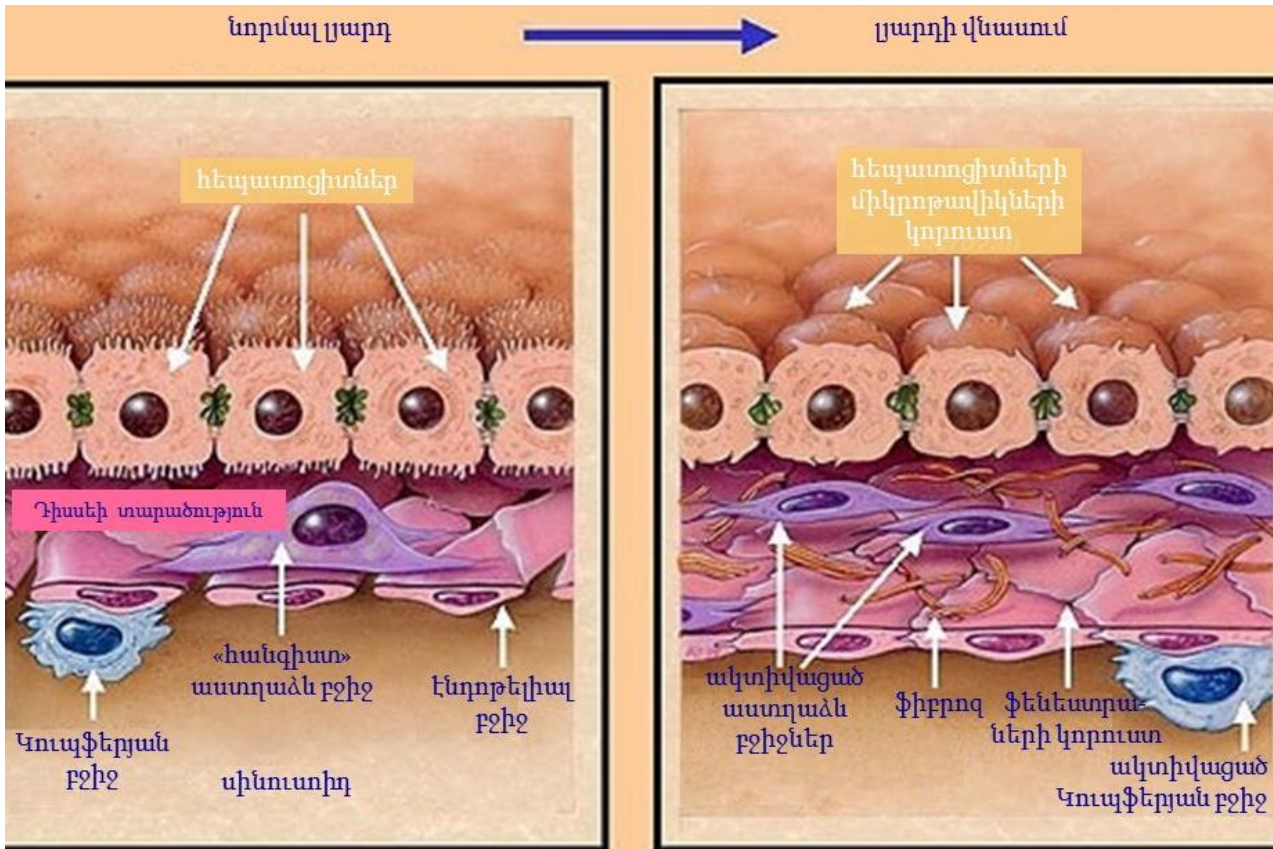
20.3. ԼՅԱՐԴԻ ՑԻՌՈԶ

Լյարդային անբավարարության լյարդային պատճառներից է լյարդի ցիռոզը: Լյարդի ցիռոզը քրոնիկական առաջադիմող բազմապատճառային հիվանդություն է, որը բնութագրվում է՝

- գործառույթային լիարժեք հեպատոցիտների քանակի փոքրացմամբ,
- շարակցական հյուսվածքի տարածուն գերաճով,
- սինուսոիդների լայնական կտրվածքի ընդհանուր մակերեսի փոքրացմամբ,
- պարենքիմի հանգուցային ախտաբանական ռեգեներացիայով պայմանավորված կեղծ (պսևո-) բլթերի գոյացմամբ,
- պարենքիմի և ստրոմայի վերակառուցմամբ:

Լյարդի ցիռոզի պատճառներից են ակտիոլի տևական չարաշահումը, ներլյարդային և արտալյարդային լեդուլիների տևական խցանմամբ պայմանավորված քրոնիկական լեդականգը, վիրուսային հեպատիտներ B-ն և C-ն, աուտոիմունային պրոցեսները և այլն:

Լյարդի ցիռոզի առանցքային ախտաձագումային գործընթացներն են հեպատոցիտների մահը, շարակցական հյուսվածքի գերաճը (ֆիբրոզ) և անոթների ռեմոդելավորումը:



Նկ. 20.6. Իտոյի բջիջների ակտիվացումը և դրա հետևանքները (www. medscape. com):

Լյարդի ցիռոզի դեպքում կարևոր գործողություններ են ծավալվում Դիսսեի տարածությունում (նկ. 20.6): Վնասման դեպքում ակտիվանում են Վուպֆերյան բջիջները, որոնցով արտադրված ցիտոկիններն ակտիվացնում են աստղաձև (Իտոյի) բջիջները՝ նրանց վերածելով միոֆիբրոբլաստանման բջիջների: Արդյունքում նրանք ձեռք են բերում կծկվելու հատկություն, ինչպես նաև սկսում են արտադրել ֆիբրոզ կոպիտ թելերով հարուստ արտաբջջային մատրիքս, որի հետևանքով սինուստիդները նեղանում են, ֆենեստրաները՝ փակվում, հեպատոցիտները կորցնում են իրենց միկրոթավիկները: Սինուստիդների նեղացումը և ֆենեստրաների փակումը հանգեցնում են դոներակային համակարգում ծայրամասային դիմադրության աճի և հիդրոստատիկ ճնշման բարձրացման: Ներկայումս աշխատանքներ են տարվում Իտոյի բջիջները «հանգստացնելու» ուղղությամբ:

Լյարդի ցիռոզի դրսևորումներից են լյարդային էնցեֆալոպաթիան, պորտալ հիպերտենզիան (դոներակային համակարգում ճնշման բարձրացում), ասցիտը, սպլենոմեգալիան (փայծաղի չափերի մեծացում), բերանակցումների գործարկումը և դրա

հետևանքով «Մեդուզայի գլխի»⁵³ ձևավորումը (նկ. 20.7), թուրքային հանգույցների գոյացումը, որկորի երակների վարիկոզ լայնացումը և այլն: Ցիռոզի հիմնական կլինիկալաբորատոր համախտանիշներից են նաև՝

1. դեղնուկը,

2. ասթենովեգետատիվ համախտանիշը (թուլություն, դյուրհոգնելիություն, տրամադրության անկայունություն, նիհարում և այլն),

3. հեմոռագիկ համախտանիշը,

4. մաշկի քորը, որը ցիռոզի առավել վաղ և մշտական, իսկ երբեմն միակ դրսևորումն է: Քորի ծագումը վերջնականապես պարզ չէ, բայց պարզվել է, որ քորի միջնորդներ են լեդաթթուները և նրանց ազդեցությամբ մաշկում ձեռքբազատվող պրոտեազները:



Նկ. 20.7. Լյարդի ցիռոզով հիվանդի որովայնի առաջային պատը:



Նկ. 20.8. Ֆլորենցիայի Ուֆիցիի պատկերասրահում է Կարավաջոյի «Մեդուզա»՝ պատկերված վահանի վրա:

20.4. Իրադրական խնդիր

Դեպրեսիայով տառապող 26 տարեկան կինը փորձել է ինքնասպանություն գործել՝ ընդունելով 35 գրամ ացետամինաֆեն (պարացետամոլ): Նրա մոտ մի քանի ժամ անց զարգացել են սրտխառնոց և փսխում, իսկ հաջորդ օրը նկատվել է ցավ աջ թուլակողում և գիտակցության խանգարում՝ շփոթվածություն, քնկոտություն: Արյան քննությունը ցույց է տվել ալանինամինատրանսֆերազի (ԱԼՏ) և ասպարտատամինատրանսֆերազի (ԱՍՏ) խիստ բարձր մակարդակ և պրոթրոմբինային ժամանակի երկարաձգում:

⁵³ Նկար 20.8-ում ներկայացված է Կարավաջոյի Գորգոն անունով մեդուզա՝ Պերսևսի կողմից գլխատվելուց հետո: Ինչպես հայտնի է հունական լեգենդներից, նրա գլխին մազերի փոխարեն օրորվող օձեր էին, իսկ հայացքը՝ քարացնող: Պորտալ հիպերտենզիայի դեպքում որովայնի առաջային պատին ևս ձևավորվում է ոլորուն ընթացքով երակներից կազմված կծիկ, քանի որ այստեղ ձևավորվում է երեք երակային համակարգերի միջև բերանակցումների խումբ՝ պորտոկավալ անաստամոզներ: Այստեղ նորմալում արյան հոսքը գրեթե բացակայում է, սակայն դոներակային ճնշումը մեծանալու դեպքում այս անոթներով մեծացած արյան հոսքը հանգեցնում է երակների լայնացման, և արտաքինից զննելիս դրանց ոլորուն ընթացքը խիստ արտահայտված է դառնում: Եթե նախկինում «Մեդուզի գլուխը» տեսնելիս մարդիկ քարանում էին, ապա այժմ այդ պատկերը քարացնում է բժշկին, քանի որ այն գործնականում լյարդի անդարձելի ցիռոզի վկայությունն է:

Հեպատոցիտներում ո՞ր նյութի սպառումը կխորացնի լյարդի վնասումը: Ինչու՞ է հիվանդին նշանակվել է N-ացետիլցիստեին:

Պատասխան

Ացետամինաֆենի գերդոզավորումն առաջացնում է հեպատոցիտների նեկրոզ, որի հետևանքով արյան մեջ են անցնում լյարդային ֆերմենտները՝ ԱԼՏ-ն և ԱՍՏ-ն: Հիվանդի պրոթրոմբինային ժամանակի երկարումը պայմանավորված է ամենակարճակյաց մակարդման գործոնի՝ VII գործոնի սինթեզի անբավարարությամբ: Ամենից արտահայտվածը բլթակի կենտրոնում գտնվող հեպատոցիտների վնասումն է, քանի որ նրանցում ցիտոքրոմ P450-ի ակտիվությունն ավելի բարձր է: Այս ֆերմենտի ազդեցությամբ գոյացած ացետամինաֆենի տոքսիկ մետաբոլիտը կոնյուգացվում է գլուտաթիոնի հետ և հեռացվում: Հեպատոցիտներում գլուտաթիոնի սպառումը կխորացնի վնասումը: Իսկ N-ացետիլցիստեինը նպաստում է գլուտաթիոնի սինթեզին:

ԳԼՈՒԽ 21. ԵՐԻԿԱՄՆԵՐԻ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

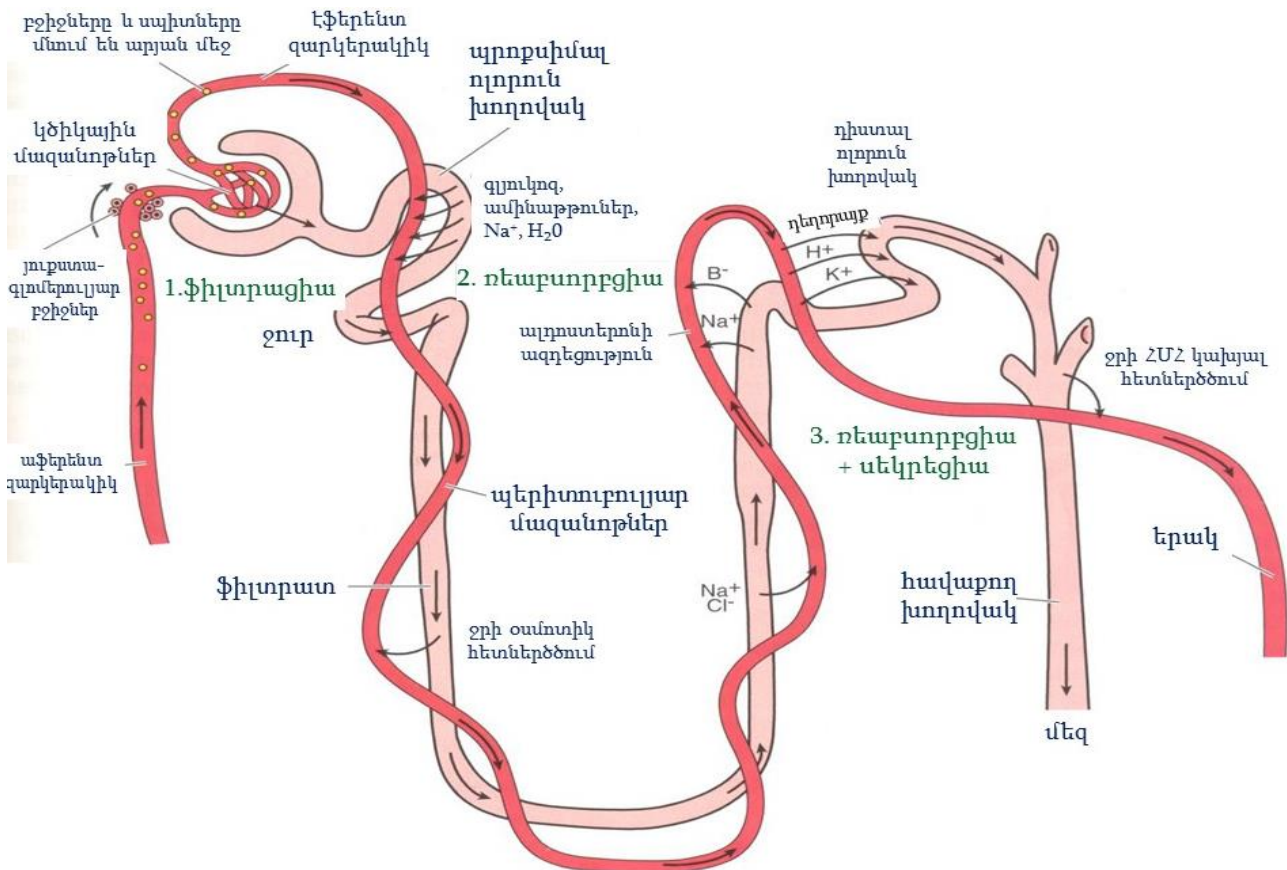
Երիկամներն օրգանիզմի հումեոստազն ապահովող կարևոր օրգաններ են: Նրանք պատասխանատու են օրգանիզմի բազմաթիվ ցուցանիշների կարգավորման համար՝ ջրաէլեկտրոլիտային հաշվեկշիռ, ԹՀՀ, ՇԱԾ, արյան օսմոտիկ ճնշում, ՋՃ, արյան մեջ գլյուկոզի պարունակություն և այլն: Այս ամենը երիկամներն իրագործում են երկու հիմնական գործառույթների միջոցով.

1. Արտազատիչ (էքսկրետոր). արտազատում են ազոտային փոխանակության արգասիքները (միզանյութ, կրեատինին, միզաթթու), ջրի և էլեկտրոլիտների ավելցուկը, դեղերը և դրանց մետաբոլիտները: Այս գործառույթն իրականացվում է միզազոյացման գործընթացում՝ կծիկային ֆիլտրացիայի, խողովակային հետներծման (ռեաբսորբցիայի) և արտազատման (սեկրեցիայի) միջոցով:

2. Ներզատիչ (ինկրետոր). արտադրում են ռենին, էրիթրոպոետին, պրոստագլանդիններ, բրադիկինին, նատրիումուրետիկ պեպտիդ, հիպոօքսիլացնում են վիտամին D-ն՝ դարձնելով այն ակտիվ:

21.1. ԵՐԻԿԱՄՆԵՐԻ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԳՈՐԾԱՌՈՒՅԹՆԵՐԻ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԸ

Երիկամի կառուցվածքագործառույթային միավորը նեֆրոնն է: Այն կազմված է կծիկից և խողովակներից: Խողովակային ապարատն ունի հետևյալ մասերը՝ պրոքսիմալ խողովակ, Հենլեի կանթ, դիստալ և հավաքող խողովակներ: Վերջիններս բացվում են երիկամի բաժակների մեջ, որոնք էլ՝ երիկամի ավազան:



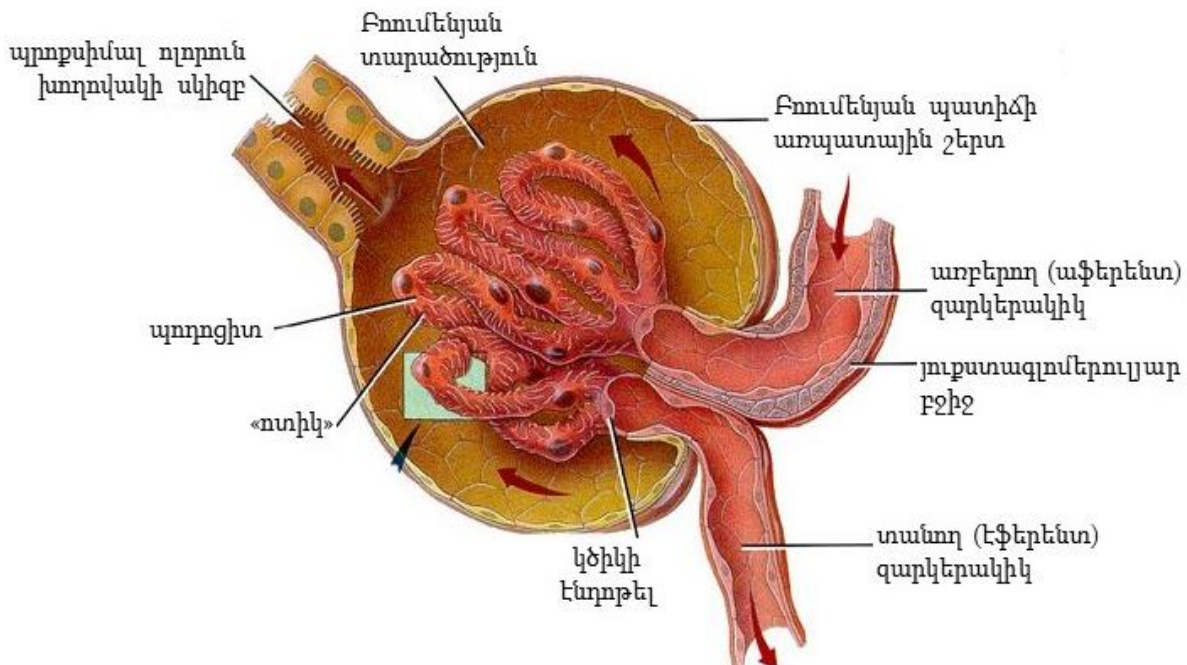
Նկ. 21.1. Մեզի գոյացումը (նկարն ըստ՝ Gould B, Pathophysiology for the health professions, ed 3):

Երիկամների հոմեոստատիկ կարևոր գործընթացը մեզի գոյացումն է: Նրա ձևավորումը փոխկապված երեք գործընթացների՝ նեֆրոնների կծիկներում կատարվող արյան պլազմայի ֆիլտրացիայի և խողովակներում կատարվող հետներծծման ու արտազատման արդյունք է (նկ. 21.1):

Միզագոյացումը օրգանիզմում կատարվող փոփոխություններն արտացոլող դինամիկ գործընթաց է: Այսպես, օրինակ՝ կերակրի աղ շատ ընդունելու դեպքում երիկամներն արտադրում են ավելի խիտ մեզ՝ օրգանիզմից հեռացնելով աղը և պահելով ջուրը: Արդյունքում արյան օսմոտիկ ճնշումը կարգավորվում է, և, հակառակը, շատ ջուր խմելու դեպքում երիկամները հեռացնում են նոսր մեզ: Այսպիսով, երիկամները, լայն սահմաններում տատանելով մեզի կազմը, ապահովում են ներքին միջավայրի հարաբերական կայունությունը: Ներքին միջավայրում առաջացող փոփոխությունները երիկամն ընկալում է ինչպես «անձամբ» (այսպես՝ յուքստագլոմերուլյար բջիջները, ի պատասխան երիկամներում պերֆուզիայի նվազման, «միացնում են» ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոն համակարգը, իսկ զարկերակային ճնշման բարձրացման դեպքում խողովակներում ուժգնանում է նատրիումուրեզը և դիուրեզը), այնպես էլ այլ օրգաններից արձակված նեյրոհումորալ ազդանշանների (ԱԴՀ, նատրիումուրետիկ հորմոն և այլն) միջոցով:

21.1.1. Ֆիլտրացիայի խանգարումներ

Արյան պլազմայի ֆիլտրացիան և առաջնային մեզի գոյացումը կատարվում է նեֆրոնների կծիկներում (օրական ֆիլտրվում է 150-180լ առաջնային մեզ), որոնք զարմանալիորեն հարմարված են այդ պրոցեսն իրականացնելու համար:



Նկ. 21.2. Նեֆրոնի կծիկի կառուցվածքը (նկարն ըստ՝ Junqueira's Basic Histology, 13th edition):

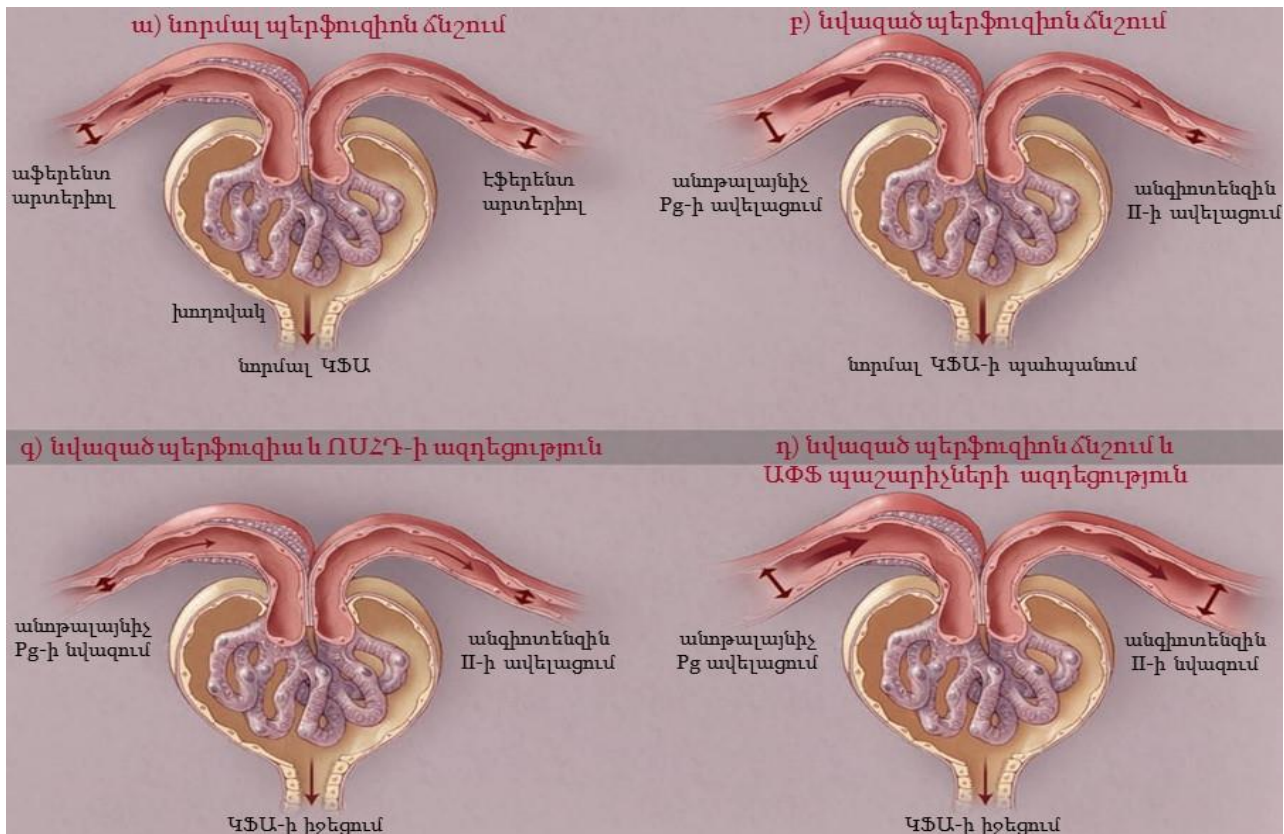
Նեֆրոնի կծիկի մազանոթային ցանցն առբերող և տանող զարկերակիկների միջև է (նկ. 21.2): Մազանոթի էնդոթելը, նրան հարող հիմքային թաղանթը և Բոումենի պատիճի ներքին շերտի բջիջները՝ պոդոցիտները, ձևավորում են կծիկի ֆիլտրացիոն թաղանթը: Կծիկային էնդոթելն ունի բացվածքներ՝ ֆենեստրաներ, իսկ պոդոցիտներն ունեն ոտիկներ, որոնց միջև կան ճեղքեր: «Ճեղքավոր» թաղանթով հեշտությամբ անցնում են

ջուրը և ցածրմոլեկուլային նյութերը, սակայն չեն անցնում արյան ձևավոր տարրերը և 70000-ից ավել մոլեկուլային զանգված ունեցող սպիտակուցները (գլոբուլինները, ֆիբրինոգենը): Թեև ալբումինների մոլեկուլային զանգվածն ավելի փոքր է, այնուամենայնիվ անցումը ֆիլտրացիոն թաղանթով դժվարացած է լիցքային պատմեղի պատճառով, քանի որ ինչպես ֆիլտրացիոն թաղանթը, այնպես էլ ալբումիններն ունեն բացասական լիցք: Այսպիսով, առաջնային մեզն իր բաղադրությամբ նման է արյան պլազմային, սակայն գրեթե բացակայում են սպիտակուցները:

Հայտնի է, որ կծիկներում հեղուկի ֆիլտրացիան ենթարկվում է Ստառլինգի ուժերին և որոշվում է թաղանթի երկու կողմերում հիդրոստատիկ ու օսկոտիկ ճնշումների տարբերությամբ, թաղանթի թափանցելիությամբ և ֆիլտրող մակերեսով: Քանի որ նորմալում ֆիլտրող թաղանթը գրեթե թափանցելի չէ սպիտակուցների համար, ուստի Բոումենի պատիճի ներսում հեղուկի օսկոտիկ ճնշումն անտեսվում է: Հետևաբար կծիկային ֆիլտրացիայի արագությունը (ԿՖԱ) հաշվվում է հետևյալ բանաձևով.

$$\text{ԿՖԱ} = kS (P_h - P_{u/e} - P_{\text{օսկ}}), \quad P_h = P_{\text{աֆերենտ}} - P_{\text{էֆերենտ}},$$

որտեղ k -ն թաղանթի թափանցելիությունն է, S -ը՝ ֆիլտրող մակերեսը, որը պայմանավորված է գործող նեֆրոնների քանակով, P_h -ը՝ մագանոթում արյան հիդրոստատիկ ճնշումը, որը պայմանավորված է առբերող ($P_{\text{աֆերենտ}}$) և տանող ($P_{\text{էֆերենտ}}$) զարկերակիկներում ճնշումների տարբերությամբ, $P_{u/e}$ -ը՝ Բոումենի պատիճում հեղուկի հիդրոստատիկ ճնշումը (ներերիկամային կամ ներպատիճային ճնշում) և $P_{\text{օսկ}}$ -ը՝ արյան պլազմայի օսկոտիկ ճնշումը:



Նկ. 21.3. ա) ԿՖԱ-ն երիկամի նորմալ արյունամատակարարման (նորմալ պերֆուզիայի) դեպքում, բ) նվազած պերֆուզիայի դեպքում ԿՖԱ-ի նորմալ մակարդակի պահպանումը բերող զարկերակիկի պրոստագլանդին-միջնորդված լայնացման և տանող զարկերակիկի անգիոտենզին-II միջնորդված նեղացման պատճառով, գ) ՈՍՀԴ ստացող հիվանդի ԿՖԱ-ի իջեցումը պերֆուզիայի նվազման դեպքում, դ) ԱՓՖ պաշարիչ ստացող հիվանդի ԿՖԱ-ի իջեցումը պերֆուզիայի նվազման դեպքում (նկարն ըստ՝ N. Eng. J. Med. 2007; 357:797-805):

ԿՖԱ-ն կարգավորվում է կծիկային մազանոթներում արյան հիդրոստատիկ ճնշման փոփոխությամբ. առբերող զարկերակիկի լայնացումը և տանող զարկերակիկի նեղացումը հանգեցնում են P_h-ի բարձրացման, և, հակառակը, բերող զարկերակիկի նեղացումը և տանող զարկերակիկի լայնացումը հանգեցնում են P_h-ի իջեցման: Առբերող զարկերակիկը լայնացնող կարևոր գործոններ են պրոստագլանդինները, իսկ տանող զարկերակիկը նեղացնում է անգիոտենզին II-ը (նկ. 21.3):

Կծիկային ֆիլտրացիայի (ԿՖ) խանգարումներն են *ուժգնացումը* և *ընկճումը*:

ԿՖ-ի ուժգնացումը հիմնականում պայմանավորված է կծիկների մազանոթներում հիդրոստատիկ ճնշման մեծացմամբ: Նման վիճակ դիտվում է համակարգային ՋՃ-ի բարձրացման, հիպերվոլեմիայի, ինչպես նաև առբերող զարկերակիկի լայնացման (պրոստագլանդինների ազդեցությամբ) կամ տանող զարկերակիկի նեղացման (անգիոտենզին II-ի ազդեցությամբ) դեպքում: Ֆիլտրող թաղանթի թափանցելիության մեծացումը մեկուսացված նեֆրոնում կարող է հանգեցնել կծիկային ֆիլտրացիայի արագության մեծացման, քանի որ պլազմայի սպիտակուցները, անցնելով առաջնային մեզ, հանգեցնում են արյան պլազմայի P_{osկ}-ի նվազեցման և Բոումենի պատիճում P_{osկ}-ի բարձրացման, հետևաբար հեղուկի ֆիլտրացիայի ուժգնացման: Սակայն արյան պլազմայի P_{osկ}-ի նվազումը հանգեցնում է համակարգային այտուցների զարգացման և շրջանառող արյան ծավալի նվազման, ուստի ԿՖԱ-ն կարող է ոչ միայն չմեծանալ, այլև փոքրանալ: Հետևաբար, արյան օնկոտիկ ճնշման նվազումը չի դիտարկվում որպես ԿՖԱ-ի մեծացման մեխանիզմ:

Կծիկային ֆիլտրացիայի ընկճումը կարող է պայմանավորված լինել հետևյալ գործոններով.

1. Կծիկի մազանոթներում P_h-ի նվազեցում, որը կարող է լինել՝
 - ա) համակարգային զարկերակային ճնշման իջեցման հետևանք (ՇԱԾ-ի նվազում արյունահոսության, ջրազրկման դեպքում, տարածուն անոթալայնացում, շոկ, սրտային անբավարարություն, լյարդային անբավարարություն),
 - բ) դեպի երիկամ ներհոսող արյան ծավալի նվազման հետևանք (երիկամային զարկերակի նեղացում),
 - գ) առբերող զարկերակիկի նեղացման հետևանք (օրինակ՝ ՈՍՀԲԴ-ի ազդեցությամբ պրոստագլանդինների սինթեզի ընկճում),
 - դ) տանող զարկերակիկի լայնացման հետևանք (օրինակ՝ ԱՓՖ-ի պաշարիչների ազդեցությամբ անգիոտենզին II-ի սինթեզի ընկճում): Հայտնի է, որ ԱՓՖ պաշարիչների նշանակումը երիկամային զարկերակների երկկողմանի նեղացում ունեցող հիվանդի դեպքում կարող է հանգեցնել ԿՖԱ-ի կտրուկ նվազման և սուր երիկամային անբավարարության զարգացման:

2. P_{ս/ե}-ի բարձրացում, որը կարող է լինել միզուղիների խցանման հետևանք (քար, միզապարկի, շագանակազեղձի ուռուցքներ):

3. P_{osկ}-ի բարձրացում. դիտվում է ջրազրկման դեպքում, երբ զարգանում է արյան խտացում հեմոկոնցենտրացիա:

4. Ֆիլտրող թաղանթի թափանցելիության նվազում, օրինակ՝ հիմքային թաղանթի հաստացման հետևանքով (նեֆրոսկլերոզ, ամիլոիդոզ):

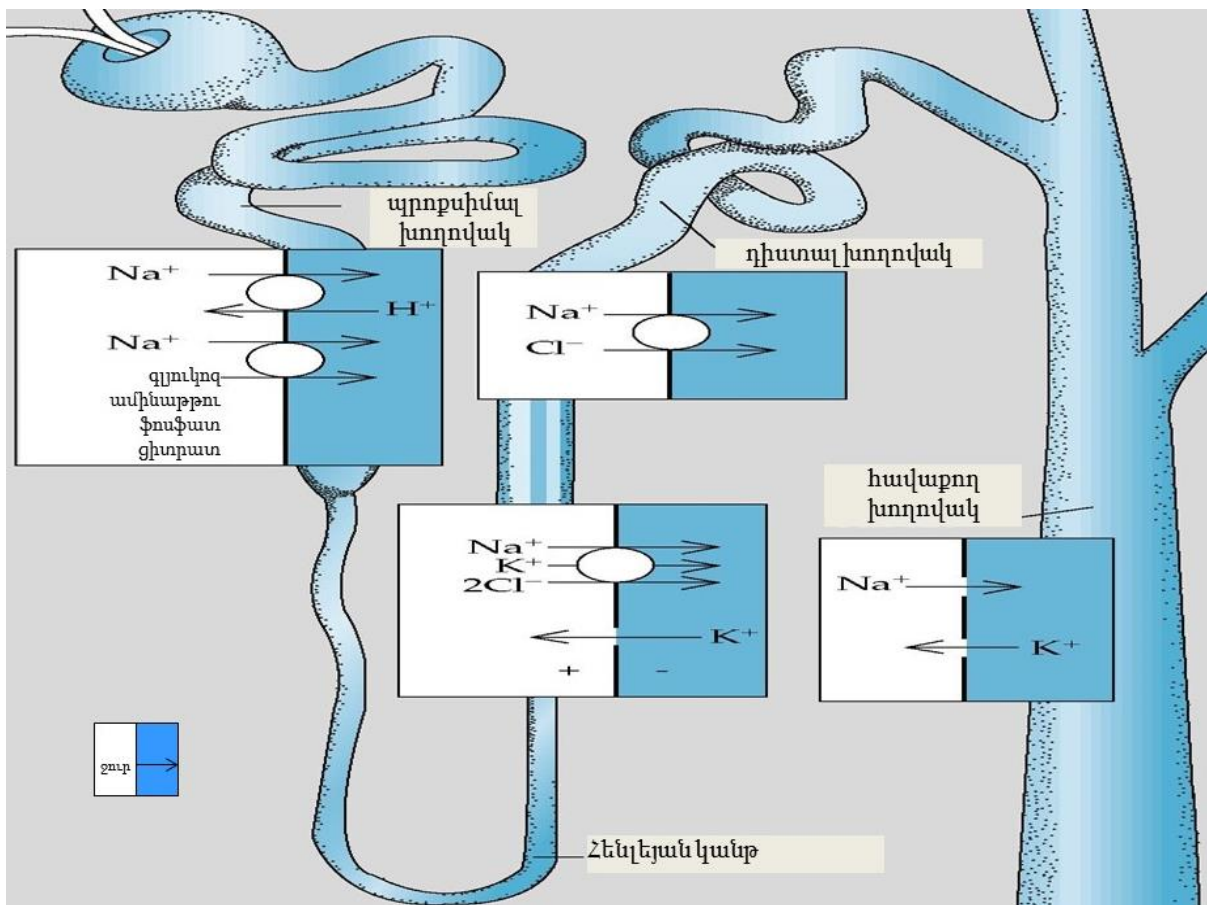
5. Ֆիլտրացիոն մակերեսի փոքրացում՝ գործող նեֆրոնների քանակի նվազման դեպքում (գլոմերուլոնեֆրիտ, նեֆրոսկլերոզ):

Կծիկային ֆիլտրացիայի ցուցիչն արյան պլազմայում կրեատինինի մակարդակն է, քանի որ կրեատինինը ֆիլտրվում է կծիկներում և գրեթե չի հետներծծվում խողովակներում: Հետևաբար կլինիկական պրակտիկայում ԿՖԱ-ն գնահատվում է ըստ

արյան պլազմայում կրեատինինի մակարդակի որքան բարձր է կրեատինինի մակարդակը, այնքան նվազած է ԿՏԱ-ն: Կծիկային ֆիլտրի վնասման և թափանցելիության մեծացման մասին է վկայում մեզում սպիտակուցների և էրիթրոցիտների առկայությունը (պրոտեինուրիա և հեմատուրիա):

21.1.2. Հետներծման և արտազատման խանգարումներ

Ֆիլտրված առաջնային մեզի մեծ մասը (մոտ 99%) ենթարկվում է հետներծման (ռեաբսորբցիայի), և արդյունքում վերջնական մեզի ծավալը կազմում է օրական 1,5-2լ: Հետներծծումը կատարվում է նեֆրոնների խողովակներում, որոնց տարբեր հատվածներ տարբեր կերպ են մասնակցում պրոցեսին (նկ. 21.4):



Նկ. 21.4. Նեֆրոնի խողովակներում կատարվող գործընթացները: Ձախից աջ ուղղված սլաքներով ցույց է տրված հետներծծումը, աջից ձախ ուղղված սլաքներով՝ արտազատումը (<http://what-when-how.com/acp-medicine/renal-function-and-disorders-of-water-and-sodium-balance-part-1/>):

Խողովակները հետներծծում են օրգանիզմին անհրաժեշտ ամեն ինչ (գլյուկոզ, ամինաթթուներ, իոններ, ջուր և այլն), և բաց են թողնում, հեռացնում են նյութերի ավելցուկը և նյութափոխանակության ոչ պիտանի արգասիքները (ավելցուկային նատրիում, կալիում, ջուր, արտահայտված հիպերգլիկեմիայի դեպքում՝ գլյուկոզ, ազոտային արգասիքներ՝ կրեատինին, միզանյութ, միզաթթու, H^+ , դեղեր և այլն): Պրոքսիմալ խողովակներում հետներծման են ենթարկվում ֆիլտրված օրգանական նյութերը՝ գլյուկոզը (նորմալում ամբողջությամբ հետներծծվում է), ամինաթթուները, ինչպես նաև ջրի և աղերի շուրջ 60%-ը, ընդ որում՝ հետներծծումը մեծ մասամբ ակտիվ է էներգիայի ծախսով: Հետևաբար, պրոքսիմալ խողովակը, լինելով նեֆրոնի

ամենաճանրաբեռնված, էներգակախյալ մասը, ամենախոցելին է ախտածին տարբեր գործոնների (հիպօքսիա, իշեմիա, ծանր մետաղների աղեր, նեֆրոտոքսիկ դեղեր, կոնտրաստ և ռադիոակտիվ նյութեր) ազդեցության հանդեպ:

Պրոքսիմալ խողովակներում հետներծման պրոցեսները պայմանավորված են Na^+ -ի կոնցենտրացիոն գրադիենտով, որը ստեղծվում է էպիթելային բջիջների բազոլատերալ (դեպի արյունատար անոթը դարձած) թաղանթի Na^+/K^+ -ԱԵՖ-ազի ակտիվության շնորհիվ: Na^+/K^+ -ԱԵՖ-ազը, բջիջ դուրս հանելով Na^+ -ը, ապահովում է բջջում նրա ցածր կոնցենտրացիան, որը հնարավորություն է տալիս իրականացնելու Na^+ -ի հետ այլ նյութերի հետներծումը կոտրանսպորտի միջոցով: Այսպես՝ գլյուկոզի հետներծումն իրականացվում է Na^+ -գլյուկոզ կոտրանսպորտերի միջոցով (SGLT: sodium-glucose transporter), համանման իրականացվում է նաև ամինաթթուների հետներծումը:

Հենլեի կանթի վայրէջ հատվածը թափանցելի է ջրի համար ջրային անցուղիների՝ ակվապորինների մշտական էքսպրեսիայի շնորհիվ: Վերել հատվածում իրականացվում է աղերի հետներծումը՝ էպիթելային բջիջների գազաթային (ապիկալ՝ դեպի խողովակի լուսանցքը դարձած) թաղանթում առկա $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ կոտրանսպորտերի և բազոլատերալ թաղանթում տեղակայված Na^+/K^+ -ԱԵՖ-ազի շնորհիվ: Mg^{2+} և Ca^{2+} իոնների հետներծումը նույնպես կատարվում է խողովակի այս հատվածում:

Դիստալ խողովակներում NaCl -ի հետներծումն իրականացվում է ապիկալ թաղանթում տեղակայված Na^+/Cl^- կոտրանսպորտերի և բազոլատերալ թաղանթում տեղակայված Na^+/K^+ -ԱԵՖ-ազի միջոցով: Ապիկալ թաղանթում եղող Ca^{2+} -ի մղանցքների և բազոլատերալ $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ փոխանակման շնորհիվ դիստալ խողովակներում կատարվում է Ca^{2+} -ի հետներծում, որը խթանում են պարաթ-հորմոնը և վիտամին D_3 -ը (կալցիտրիոլ):

Հավաքող խողովակները մոդուլացնում են մեզի վերջնական կազմությունը: Այստեղ կատարվող աղերի և ջրի հետներծումը ենթարկվում է հորմոնային կանոնավորման: Na^+ -ի հետներծումը կատարվում է ապիկալ թաղանթի էպիթելային Na^+ մղանցքներով (ENaC), իսկ էպիթելային բջիջ էլքը դեպի արյուն՝ Na^+/K^+ -ԱԵՖ-ազի միջոցով: Այս պրոցեսը խթանվում է ալդոստերոնով և ընկճվում նատրիումուրետիկ պեպտիդով: Ալդոստերոնը խթանում է նաև K^+ -ի արտազատումը: Ջրի հետներծումը կատարվում է վազոպրեսին-կախյալ ակվապորինների միջոցով: Վազոպրեսինի կապումը թաղանթային V_2 ընկալիչների հետ հանգեցնում է ադենիլատցիկլազի ակտիվացման և ակվապորինների՝ ապիկալ թաղանթի մեջ ներկառուցման՝ ապահովելով ջրի հետներծումը: Իսկ ալդոստերոնի ազդեցությամբ ջրի հետներծումը կատարվում է օսմոտիկ գրադիենտով՝ նատրիումի «հետևից»:

Հետներծման գործընթացում ներգրավված տրասպորտային համակարգերը կարևոր դեղորայքային թիրախներ են: Այսպես՝ կանթային միզամուղ ֆուրոսեմիդն ընկճում է $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ կոտրանսպորտերի աշխատանքը, թիազիդային միզամուղներն ազդում են դիստալ խողովակների Na^+/Cl^- կոտրանսպորտերի վրա, K^+ խնայող միզամուղներ ամիլորիդը և տրիամտերենը պաշարում են ENaC մղանցքները, իսկ սպիրոնոլակտոնը՝ ալդոստերոնի ընկալիչները: Վերջերս տիպ II շաքարային դիաբետի բուժման մեջ կիրառվում են SGLT պաշարիչներ, որոնք ընկճում են գլյուկոզի հետներծումը երիկամներում:

Խողովակներում կատարվող հետներծմանը հակառակ պրոցեսն էպիթելային բջիջներով նյութերի արտազատումն (սեկրեցիան) է մեզի մեջ: Խողովակներում ացիդոզենեզի և ամոնիումգենեզի գործընթացներում դեպի խողովակի լուսանցք

արտազատվում են H^+ , K^+ , ամոնիումի իոնները, որը կալիումի և թթվահիմնային հումեոստազի պահպանման կարևոր մեխանիզմն է: Արտազատվում են նաև դեղերը:

Հետներծծման և արտազատման խանգարման պատճառներն են խողովակային էպիթելի վնասումը (իշեմիկ կամ տոքսիկ), տրանսպորտային համակարգերի ժառանգական (օրինակ՝ Ֆանկոնիի համախտանիշի դեպքում պրոքսիմալ խողովակներում ֆերմենտատիվ ժառանգական արատի պատճառով խանգարվում է ամինաթթուների, ֆոսֆատների, գլյուկոզի և հիդրոկարբոնատների հետներծծումը) կամ ձեռքբերովի արատները (օրինակ՝ ծանր մետաղների աղերով թունավորման դեպքում, դեղերի ազդեցությամբ), տրանսպորտային համակարգերի գերձանրաբեռնվածությունը (այսպես՝ 180 մգ/% և ավելի հիպերգլիկեմիայի դեպքում պրոքսիմալ խողովակները չեն հասցնում հետներծծել առաջնային մեզի ամբողջ գլյուկոզը), հորմոնալ կանոնավորման խանգարումները (ալդոստերոնի, վազոպրեսինի, նատրիումուրետիկ պեպտիդի, պարաթ-հորմոնի թերարտադրության կամ գերարտադրության դեպքում): Հայտնի է, որ հիպերալդոստերոնիզմն ակտիվացնում է ջրածնի և կալիումի իոնների արտազատման գործընթացը, որի հետևանքով օրգանիզմից ավելի շատ է հեռանում H^+ , և ուժգնանում է հիդրոկարբոնատի հետներծծումը, որը հանգեցնում է ալկալոզի զարգացման: Այսպիսով՝ H^+ իոնների արտազատման ընկճումը հանգեցնում է ալկալոզի, իսկ ակտիվացումը՝ ալկալոզի զարգացման:

Խողովակների գործառույթների խանգարման դրսևորումներն են երիկամային ծագման գլյուկոզուրիան և հիպոգլիկեմիան, ամինոացիդուրիան և հիպոամինացիդեմիան, օլիգուրիան և զարկերակային հիպերտենզիան, պոլիուրիան և զարկերակային հիպոտենզիան, արյան իոնային հաշվեկշռի, օսմոտիկ ճնշման, արյան ԹՀՀ-ի և այլ փոփոխությունները:

21.1.3. Դեղերի արտազատումը

Օրգանիզմից դեղերը հեռացվում են կծիկային ֆիլտրացիայի և խողովակային արտազատման միջոցով: Կծիկային ֆիլտրով անցնում են փոքրմոլեկուլային դեղերը: Խոշորմոլեկուլային կամ արյան սպիտակուցների հետ կապված դեղերը ֆիլտրացիայի չեն ենթարկվում:

Խողովակներում կատարվում է դեղերի արտազատում, ընդ որում՝ անիոնների և կատիոնների արտազատումը կատարվում է տարբեր տրանսպորտային համակարգերով: Միևնույն տրանսպորտային համակարգով արտազատվող նյութերը մրցակցում են միմյանց հետ: Այդ մրցակցությունը կարելի է օգտագործել բուժական նպատակով՝ որևէ դեղի դուրսբերումը դանդաղեցնելու համար: Այսպես՝ պրոբենեցիդը դանդաղեցնում է պենիցիլինի արտազատումը՝ մրցելով միևնույն անիոնային տեղափոխիչի (տրասպորտերի) համար: Արդյունքում արյան մեջ պենիցիլինի թերապևտիկ մակարդակն ավելի երկար է պահպանվում:

Դեղերի արտազատմանը հակառակ պրոցես է խողովակներում կատարվող նրանց հետներծծումը: Լիցք չկրող մոլեկուլներն ավելի հեշտ են հետներծծվում, քանի որ լիպոֆիլ են և ենթարկվում են պասիվ դիֆուզիայի: Դեղի հետներծծումը զգալիորեն պայմանավորված է մեզի pH-ով: H^+ իոնների բարձր կոնցենտրացիայի դեպքում թույլ թթուների դիսոցումը դժվարացած է, որը նպաստում է դրանց հետներծծմանը⁵⁴: Հիմնային

⁵⁴ Մեզով արտազատվող թույլ թթվային հատկություններով օժտված լիպոֆիլ դեղերը (սուլֆանիլամիդներ, օրինակ՝ ստրեպտոցիդ) վատ դիսոցման պատճառով կարող են առաջացնել կրիստալուրիա (կողմնակի ազդեցություն), որի վտանգը ավելի է մեծանում միզուղիների որոշ վարակների դեպքում, երբ մեծանում է մեզի թթվայնությունը:

միջավայրում թույլ թթուները իոնիզացված են և քիչ են հետներծծվում: Ուստի թույլ թթուների դուրսբերումն ակտիվացնելու համար նպատակահարմար է մեզը դարձնել հիմնային (օրինակ՝ ացետիլսալիցիլաթթվով թունավորվելու դեպքում հիվանդին տրվում է նատրիումի բիկարբոնատ), և, հակառակը, թույլ հիմքերի դուրսբերումն ուժգնացած է մեզում H^+ իոնների բարձր կոնցենտրացիայի դեպքում:

21.2. ԵՐԻԿԱՄԱՅԻՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆ

21.2.1. Սուր երիկամային անբավարարություն

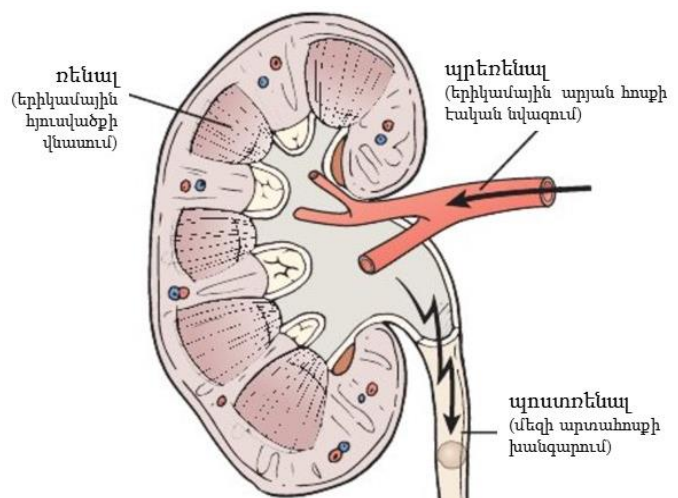
Երիկամային անբավարարությունը (ԵԱ) լինում է սուր (ՄԵԱ) և քրոնիկական (ՔԵԱ): **Սուր երիկամային անբավարարությունը (երիկամների սուր վնասումը) կծիկային ֆիլտրացիայի արագ, կտրուկ նվազմամբ բնութագրվող վիճակ է, որը հանգեցնում է օրգանիզմի կենսագործունեության խանգարման:**

Սուր երիկամային անբավարարությունը զարգանում է ժամերի և օրերի ընթացքում: ՄԵԱ-ն կամ երիկամների սուր վնասումը բնութագրվում է ազոտեմիայով (արյան մեջ կուտակվում են ազոտային արգասիքներ՝ կրեատինին, միզանյութ, միզաթթու), դիուրեզի կտրուկ նվազմամբ և ջրաէլեկտրոլիտային հաշվեկշռի խանգարումներով:

ՄԵԱ-ից մահացությունը տատանվում է 7-80%-ի սահմաններում: Թեպետ բուժման մեթոդները՝ դիալիզը և փոխպատվաստումը, նվազեցնում են կյանքին սպառնալիքը, սակայն մահացությունը 1960-ականներից զգալիորեն չի փոխվել: Դա հավանաբար պայմանավորված է նրանով, որ ՄԵԱ-ն ավելի հաճախադեպ է տարեցների շրջանում (հայտնի է, որ զարգացած երկրներում կյանքի միջին տևողությունն աճել է) և հաճախ զարգանում է կյանքին սպառնացող այլ վիճակներում, օրինակ՝ վնասվածք, շոկ և սեպսիս: ՄԵԱ-ի ելքը գերազանցապես որոշվում է նրա տեսակով՝ նախաերիկամայինի (պրեռենալի) դեպքում մահացությունը մոտ 7% է, իսկ երիկամայինի (ռենալի) դեպքում սուր խողովակային նեկրոզի առկայությամբ կարող է հասնել 30-80%-ի:

Ըստ ծագման՝ լինում են ՄԵԱ-ի հետևյալ տեսակները՝ պրեռենալ, ռենալ, պոստռենալ (նկ. 21.5):

1. Պրեռենալ (գործառության) ՄԵԱ-ի կամ պրեռենալ ազոտեմիայի զարգացման հիմքում առկա է երիկամների արյունամատակարարման զգալի կայուն նվազումը: Նման վիճակ կարող է դիտվել արտահայտված հիպովոլեմիայի (հիպովոլեմիկ շոկ), սուր սրտային անբավարարության (կարդիոգեն շոկ), լյարդի ցիռոզի (այս դեպքում դիտվող պորտալ հիպերտենզիան հանգեցնում է որովայնի խոռոչի օրգաններում արյան ախտաբանական դեպոզիտների և ասցիտի զարգացման, որի հետևանքով փոքրանում է շրջանառող արյան ծավալը), տարածուն անոթալայնացման (անոթային շոկ, ամենից հաճախ՝ սեպտիկ շոկ) դեպքում, ինչպես նաև ՈՍՀԲԴ-ի և ԱՓՖ պաշարիչների ազդեցությամբ երիկամների



Նկ. 21.5. Սուր երիկամային անբավարարության տեսակները:

անոթների տոնուսի կանոնավորման խանգարման հետևանքով: Արդյունքում կծիկների մազանոթային ցանցում նվազում են հիդրոստատիկ ճնշումը և կծիկային ֆիլտրացիայի արագությունը: Վերջինիս նվազումը ջրազրկման դեպքում պայմանավորված է նաև արյան օնկոտիկ ճնշման բարձրացմամբ:

2. Ռենալ (կառուցվածքային) ՄԵԱ-ի զարգացման հիմքում առկա է երիկամի հյուսվածքների առաջնային ախտահարումը: Կծիկների վնասում դիտվում է սուր գլոմերուլոնեֆրիտի դեպքում, երբ փոքրանում է ֆիլտրացիոն մակերեսը, և նվազում՝ ԿՖԱ-ն: Ռենալ ՄԵԱ-ի պատճառ է նաև խողովակային սուր նեկրոզը: Ըստ էթիոլոգիայի՝ լինում են *իշեմիկ* և *նեֆրոտոքսիկ նեկրոզներ*:

Իշեմիկ նեկրոզի պատճառ կարող են լինել բոլոր այն գործոնները, որոնք պայմանավորում են պրեռենալ ՄԵԱ-ի զարգացումը, բայց իշեմիան ավելի կտրուկ է արտահայտված և կամ տևական է:

Խողովակների տոքսիկ ախտահարման պատճառներ կարող են լինել ներծին և արտածին տոքսիկ նյութերը: Ներծին տոքսիկ նյութերից են միոգլոբինը և հեմոգլոբինը, որոնք կարող են հայտնվել արյան պլազմայում համապատասխանաբար կմախքային մկանների ջնջիման (երկարատև ճնշման (crash) համախտանիշ) և ներանոթային հեմոլիզի դեպքում: Հեմի երկաթը, մտնելով Ֆենտոնի ռեակցիայի մեջ, առաջացնում է խողովակային էպիթելի օքսիդատիվ սթրես: Արտածին տոքսիկներից են ռադիոկոնտրաստ նյութերը, ծանր մետաղների աղերը և որոշ դեղերը՝ ամինազիկլոզիդները, ցիսպլատինը (պլատինի ածանցյալ, ցիտոստատիկ), ամֆոտերիցին B-ն (հակասնկային պրեպարատ) և այլն:

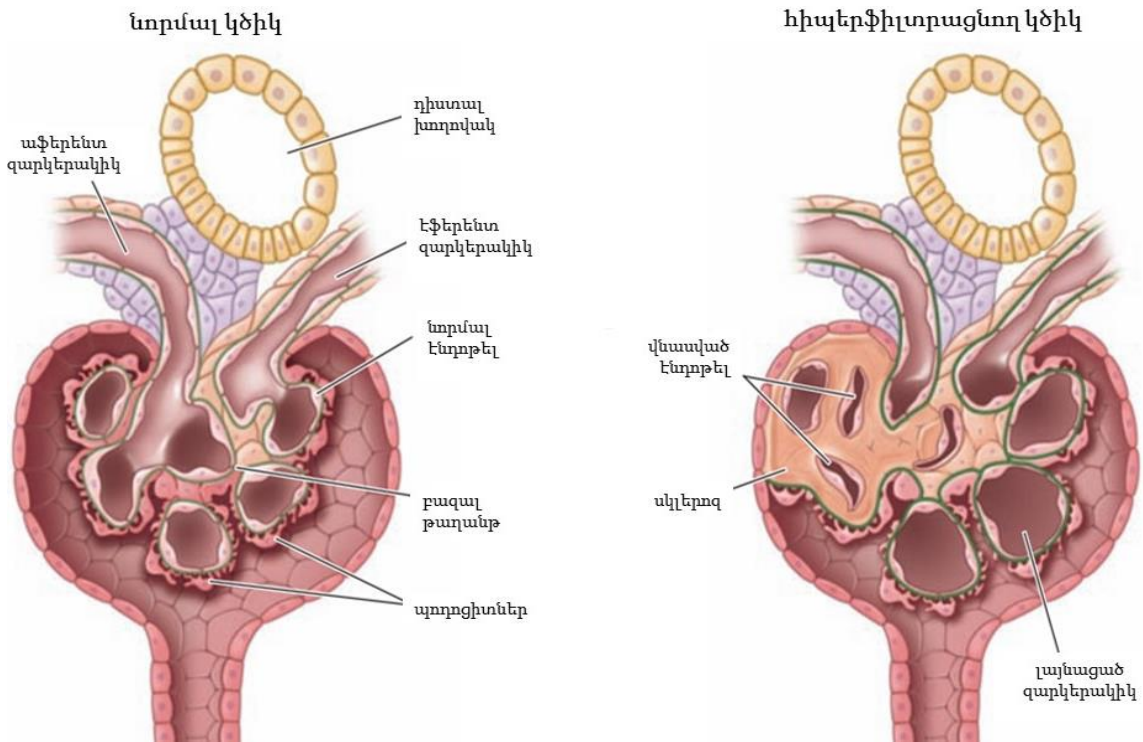
3. Պոստռենալ (հետերիկամային կամ օբստրուացիոն) ՄԵԱ-ի զարգացման հիմքում առկա է մեզի արտահոսքի խանգարումը, որի հետևանքով բարձրանում է P_{տ/ե}-ն, և նվազում՝ ԿՖԱ-ն: Մեզի արտահոսքը խոչընդոտվում է շագանակագեղձի ադենոմայի, միզաքարային հիվանդության, միզուղիների ճնշման և այլ դեպքերում:

21.2.2. Քրոնիկական երիկամային անբավարարություն

Քրոնիկական երիկամային անբավարարությունն ախտաբանական վիճակ է, որը բնութագրվում է գործող նեֆրոնների քանակի աստիճանական պրոգրեսիվող քչացմամբ պայմանավորված երիկամների գործունեության անդարձելի նվազմամբ:

Երիկամների քրոնիկական ախտահարում կարող է զարգանալ ինչպես առաջնային երիկամային, այնպես էլ արտաերիկամային հիվանդությունների հետևանքով: ՔԵԱ-ի ամենատարածված պատճառներն են շաքարային դիաբետը, զարկերակային հիպերտենզիան, քրոնիկական գլոմերուլոնեֆրիտը, ամիլոիդոզը և այլն:

ՔԵԱ-ի ախտաձագումը: Առողջ երիկամը պարունակում է մոտ 1 միլիոն նեֆրոն, որոնցից յուրաքանչյուրն իր ներդրումն ունի նորմալ ԿՖԱ ապահովելու համար: Երիկամի քրոնիկական ախտահարման դեպքում ԿՖԱ-ն տևականորեն կարող է պահպանվել, քանի որ նեֆրոնների մի մասի կորուստը փոխհատուցվում է մնացած նեֆրոնների հիպերտրոֆիայի և ֆիլտրացիոն ծանրաբեռնվածության ավելացման հաշվին: Սակայն այլոց «բեռը» կրող նեֆրոնների կծիկային մազանոթներում մեծանում է P_ն-ը, որը հանգեցնում է էնդոթելի վնասման և շարակցական հյուսվածքի գերաճի՝ նեֆրոսկլերոզի (նկ. 21.6): Արդյունքում գործող նեֆրոնների քանակը պրոգրեսիվորեն նվազում է՝ հանգեցնելով ՔԵԱ-ի խորացման: Հիշենք, որ քրոնիկական սրտային անբավարարության

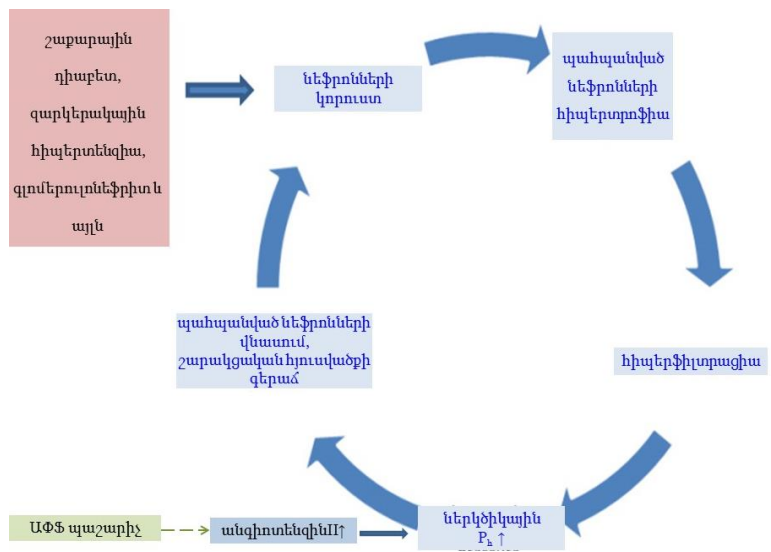


Նկ. 21.6. Կծիկային փոփոխությունները ՔԵԱ-ի դեպքում (նկարն ըստ՝ JR Ingelfinger: N. Engl. J. Med 348:99, 2003):

դեպքում ևս նման պրոցես է զարգանում. կարդիոմիոցիտների հիպերտրոֆիան ի վերջո հանգեցնում է նրանց արագացված «մաշման»: Ուստի երկու ախտի դեպքում էլ բուժման մարտավարությունն ուղղված է բեռնաթափմանը՝ երկարակեցության և աշխատանքի մեծ արդյունավետության միջև ընտրություն կատարելիս նախապատվությունը տալով առաջինին: ՔԵԱ-ի դեպքում նշանակվող ԱՓՖ պաշարիչները լայնացնում են տանող զարկերակիկները՝ նպաստելով կծիկային մազանոթներում P_h-ի նվազմանը և դրանով էնդոթելը պաշտպանելով վնասումից (նկ. 21.7): Հետաքրքիր է, որ այս նույն խմբի դեղերը նշանակվում են և՛ սրտային անբավարարության դեպքում, քանի որ նվազեցնում են սրտի նախածանրաբեռնվածությունը և հետծանրաբեռնվածությունը, կանխում հիպերտրոֆիան և ֆիբրոզը:

ՔԵԱ-ի պրոգրեսիվմանը նպաստող գործոններ են համակարգային հիպերտենզիան, չվերահսկվող շաքարային դիաբետը, նեֆրոտոքսիկ դեղերը (նկ. 21.7):

ՔԵԱ-ի դրսևորումները պայմանավորված են երիկամի արտազատիչ և ներզատիչ գործառույթների պրոգրեսիվող կորստով: Արտազատիչ գործառույթի խանգարման հետևանքով արյան մեջ կուտակվում են ազոտային փոխանակության արգասիքներ



Նկ. 21.7. ՔԵԱ-ի դեպքում ձևավորվող արատավոր շրջան: Ծանոթություն. ընդհատվող սլաքով ցույց է տրված ԱՓՖ-ի պաշարիչի ընկճող ազդեցությունը:

(ագոտեմիա), ջուր, զարգանում են հիպերկալեմիա, հիպերֆոսֆատեմիա, հիպերսուլֆատեմիա և ացիդոզ:

Ազոտային փոխանակության արգասիքների (կրեատինին, միզանյութ, միզաթթու) կուտակումը, ջրի և էլեկտրոլիտների հաշվեկշռի խանգարումը կարող են հանգեցնել մաշկի քորի, մաշկաբորբի, մարսողական լորձաթաղանթների խոցոտման, բրոնխիտի, շճաթաղանթների բորբոքման (քանի որ դրանք սկսում են հեռանալ քրտինքով, մարսողական հյութերով, բրոնխային սեկրետով, շճաթաղանթներով), էնցեֆալոպաթիայի և կոմայի զարգացման: Հիպերկալեմիայի հետևանքով կարող են զարգանալ ծանր բրադիկարդիա և սրտի կանգ:

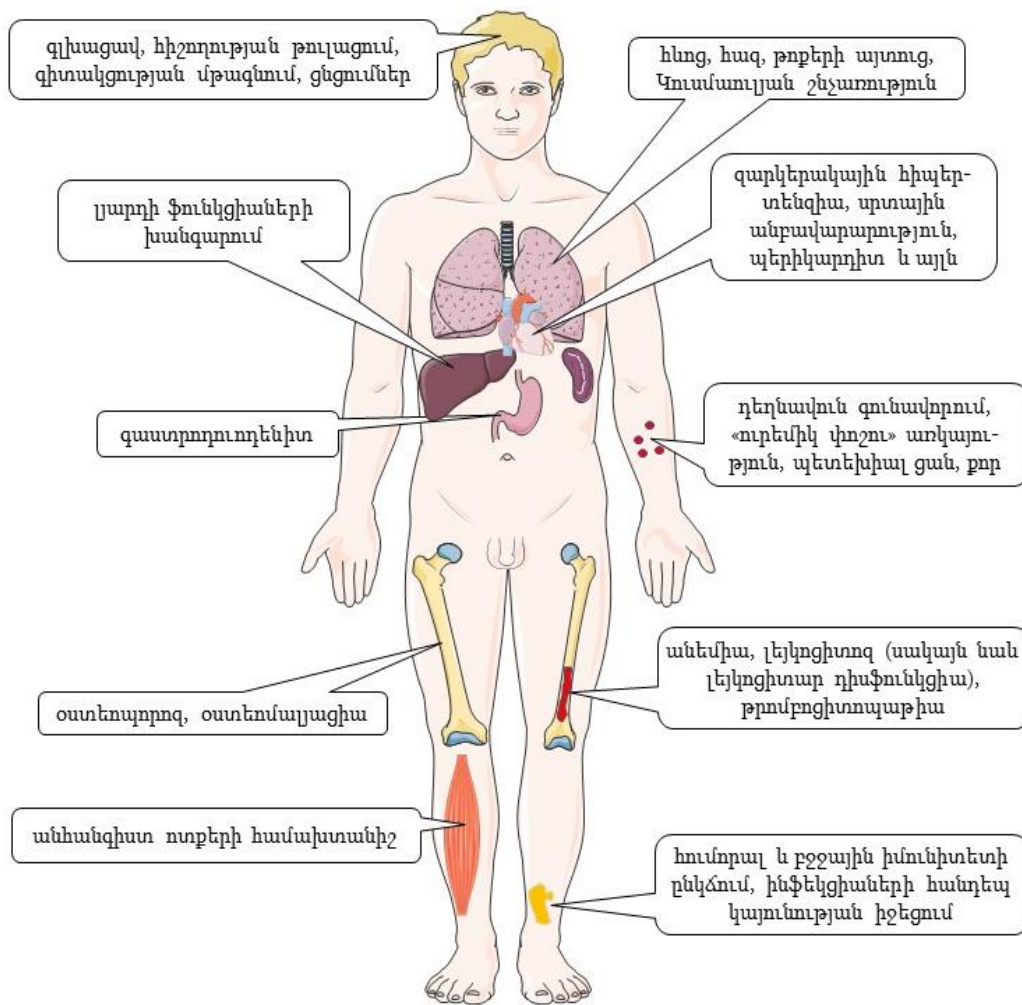
Ներզատիչ գործառույթի խանգարման դրսևորումներն են էրիթրոպոետինի թերարտադրության հետևանքով զարգացող անեմիան (բացի նշված մեխանիզմից, անեմիայի զարգացման հարցում կարևոր են նաև ինտոքսիկացիայի ֆոնի վրա էրիթրոպոետինի հանդեպ ոսկրածուծի զգայունության անկումը, ինչպես նաև պրոտեինուրիան), վիտամին D-ի անբավարար ակտիվացման հետևանքով զարգացող կալցիումական փոխանակության խանգարումները և ոսկրերի ախտահարումն ու ՌԱԱՀ-ի ակտիվացմամբ պայմանավորված հիպերտենզիան:

Հիպոկալցեմիայի զարգացումը պայմանավորված է պրոքսիմալ խողովակներում վիտամին D₃-ի հիդրօքսիլացման խանգարմամբ. վիտամին D₃-ի ակտիվ տեսակի սինթեզը նվազում է ոչ միայն երիկամային պարենքիմի նվազման, այլև հիպերֆոսֆատեմիայի և 1 α -հիդրօքսիլազի ընկճման հետևանքով: Շիճուկում ֆոսֆատների ավելցուկն ուղեկցվում է անլուծելի կալցիում-ֆոսֆորական աղերի գոյացմամբ, որոնք նստում են փափուկ հյուսվածքներում, այդ թվում՝ երիկամներում: Դա նպաստում է հիպոկալցեմիայի խորացմանը, որը խթանում է պարաթ-հորմոնի արտազատումը (երկրորդային հիպերպարաթիրեոզ): Պարաթ-հորմոնը, ոսկրային հյուսվածքում ակտիվացնելով օստեոկլաստները, հանգեցնում է ոսկրերի ախտահարման: Երիկամային օստեոպաթիայի զարգացման հարցում կարևոր է նաև տևական ացիդոզը, որը գործարկում է ԹՀՀ-ի կարգավորման ոսկրային մեխանիզմը, այն է՝ H⁺ իոնների մուտք ոսկրային հյուսվածք և փոխարենը կալցիումի իոնների ելք դեպի արյուն՝ ոսկրերում ներդրված անլուծելի կալցիումական աղերը վերածելով ավելի լուծելի աղերի: Արդյունքում կատարվում է ոսկրերի դեմիներալացում, ոսկրային զանգվածի փոքրացում՝ օստեոպորոզ, որի հետևանքով մեծանում է կոտրվածքների վտանգը:

Երիկամների արտազատիչ և ներզատիչ գործառույթների խիստ ընկճման հետևանքով զարգացող նկարագրված ախտահարումների ամբողջությունը կոչվում է ուրեմիկ համախտանիշ:

Ուրեմիան (միզարյունություն, հունարեն՝ uro - մեզ և haima - արյուն) պրոգրեսիվող երիկամային անբավարարության կլինիկալաբորատոր համախտանիշ է, որը բնորոշվում է նյութափոխանակության և բազմաթիվ օրգանների գործունեության տարաբնույթ խանգարումներով (Վ. Վ. Նովիցկի, 2015թ.):

Ուրեմիայի վաղ կլինիկական դրսևորումներն են ոչ սպեցիֆիկ ընդհանուր նշանները՝ թուլություն, դյուրհոգնելիություն, անքնություն և այլն: Ավելի ուշ հայտնվում են տարբեր օրգան-համակարգերի, օրինակ՝ լյարդի, սրտի, շնչառության, ԿՆՀ-ի և այլնի գործունեության խանգարումներ (նկ. 21.8), որոնք կարող են դառնալ կյանքին սպառնացող, եթե չկատարվի հեմոդիալիզ կամ երիկամի փոխպատվաստում:



Նկ. 21.8. Ուրեմիայի դրսևորումները:

21.3. Իրադրական խնդիր

47 տարեկան կնոջ բուժզննությամբ հայտնաբերվել է զարկերակային հիպերտենզիա (ՁՃ-ն 160/110մմ ս. ս. է): Պլազմայում ռենինի մակարդակը բարձրացած է: Երիկամային անգիոգրաֆիան ցույց է տվել երիկամային զարկերակների երկկողմանի նեղացում: Հիվանդին նշանակվել է բուժում ԱՓՖ-ի պաշարիչով: Մեկ շաբաթ անց հիվանդը գլխացավի պատճառով ընդունել է իբուպրոֆեն, և հաջորդ օրը դիուրետիկ է նվազել, արյան մեջ կրեատինինի և միզանյութի մակարդակը՝ բարձրացել:

1. Ինչպե՞ս է կոչվում զարկերակային հիպերտենզիայի այս տեսակը:
2. Երիկամային զարկերակների երկկողմանի նեղացման դեպքում ի՞նչ մեխանիզմներով է պահպանվել կծիկային ֆիլտրացիան:
3. Նշված դեղերն ի՞նչ բարդություն առաջացրեցին հիվանդի մոտ: Ո՞րն է դրա զարգացման մեխանիզմը:

Պատասխան

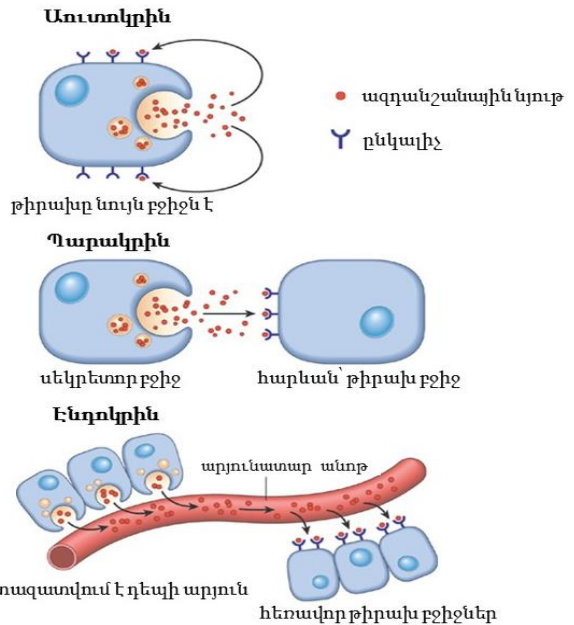
Տվյալ հիվանդի դեպքում առկա է ռենովասկուլյար հիպերտենզիա՝ պայմանավորված երիկամային զարկերակների նեղացումով: Նվազած արյունահոսքի դեպքում կծիկային ֆիլտրացիայի նորմալ մակարդակը պահպանվում էր պրոստագլանդինների՝ աբերող զարկերակը լայնացնելու, և անգիոտենզին II-ի՝ տանող

զարկերակը նեղացնելու հաշվին: ԱՓՖ-պաշարիչները, ընկճելով անգիտենզին II-ի առաջացումը, նվազեցրել են կծիկային ֆիլտրացիան (երիկամային զարկերակների նեղացման դեպքում դրանց նշանակումը հակացուցված է (!)): Ֆիլտրացիոն ճնշմանը վերջին հարվածը հասցրեց իբուպրոֆենը, որը, լինելով ոչ ստերոիդ հակաբորբոքային դեղ, ընկճել է ցիկլօքսիգենազ ֆերմենտը՝ նվազեցնելով պրոստագլանդինների առաջացումը և նեղացնելով առբերող զարկերակը: Արդյունքում զարգացել է պրեռենալ ՍԵԱ:

ԳԼՈՒԽ 22. ԷՆԴՈՎՐԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԱՒՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

22.1. ԷՆԴՈՎՐԻՆԱՊԱԹԻԱՆԵՐԻ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ՏԵՍԱԿՆԵՐԸ, ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԷԹՈՒՂՈՒԿԻԱՆ ԵՎ ԱՒՏԱԾԱԳՈՒՄԸ (ՊԱԹՈԳԵՆԵԶԸ)

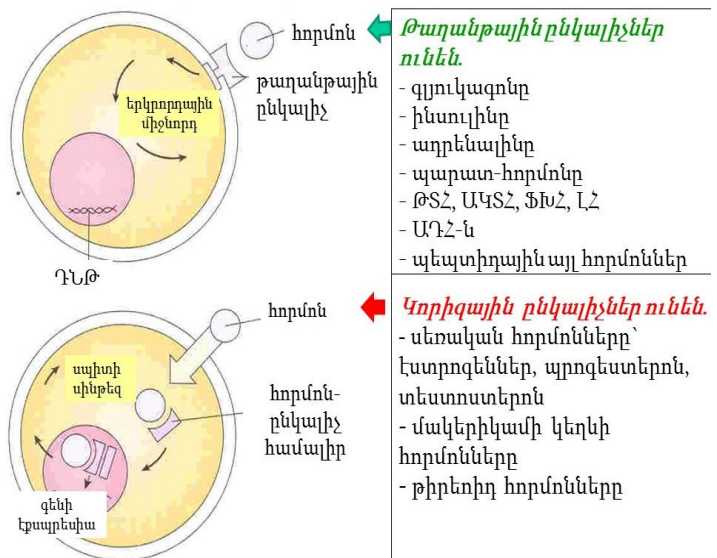
Օրգան-համակարգերի կոորդինացված գործունեությունն ապահովվում է նյարդային և հումորալ կանոնավորման մեխանիզմներով: Հումորալ կարգավորումը կարող է իրականացվել աուտոկրին, պարակրին և էնդոկրին եղանակներով (նկ. 22.1): Աուտոկրին ազդեցության դեպքում ազդանշանային նյութն ազդում է իրեն արտադրած բջջի վրա (օրինակ՝ իր հակաճնին հանդիպելուց հետո T-լիմֆոցիտն արտադրում է ԻԼ-2 և դրա ազդեցությամբ սկսում կիսվել՝ ընդարձակելով իր կլոնը), պարակրին ազդեցության դեպքում՝ հարևան բջջիներին (օրինակ՝ ենթաստամոքսային գեղձի Լանգերհանսյան կղզյակների D-բջջիներով արտադրվող սոմատոստատինն ընկճում է ինսուլինի և գլյուկագոնի ձերբագատումը), իսկ էնդոկրին ազդեցության դեպքում հորմոնը տեղափոխվում է արյան միջոցով և ազդեցություն ունենում հեռադիր բջջիների վրա:



Նկ. 22.1. Հումորալ կանոնավորման տեսակները:

Էնդոկրին համակարգը հորմոնների միջոցով օրգանիզմում մասնակցում է բազմաթիվ հումեոստատիկ գործընթացների կարգավորմանը: Ազդելով բջջաթաղանթի, թափանցելիության, բջջի գենետիկ ապարատի և ֆերմենտների ակտիվության վրա՝ հորմոնները կարգավորում են նյութափոխանակությունը, ազդում են աճի, զարգացման, օրգանների գործառության ակտիվության վրա՝ գոյության փոփոխվող պայմաններում մասնակցելով հումեոստազի պահպանմանը:

Էնդոկրին համակարգի դասական մոդելի համաձայն՝ ներգատիչ գեղձով արտադրվող հորմոնն արտազատվում է արյուն և կապվում թիրախ-բջջի համապատասխան ընկալիչի հետ՝ առաջացնելով ռեակցիաների շղթա, որը և հանգեցնում է բջջի գործառության փոփոխությունների: Թիրախ բջջիներում հորմոններն ունեն երկու տեսակի ընկալիչներ՝ թաղանթային և կորիզային: Ընդ որում՝

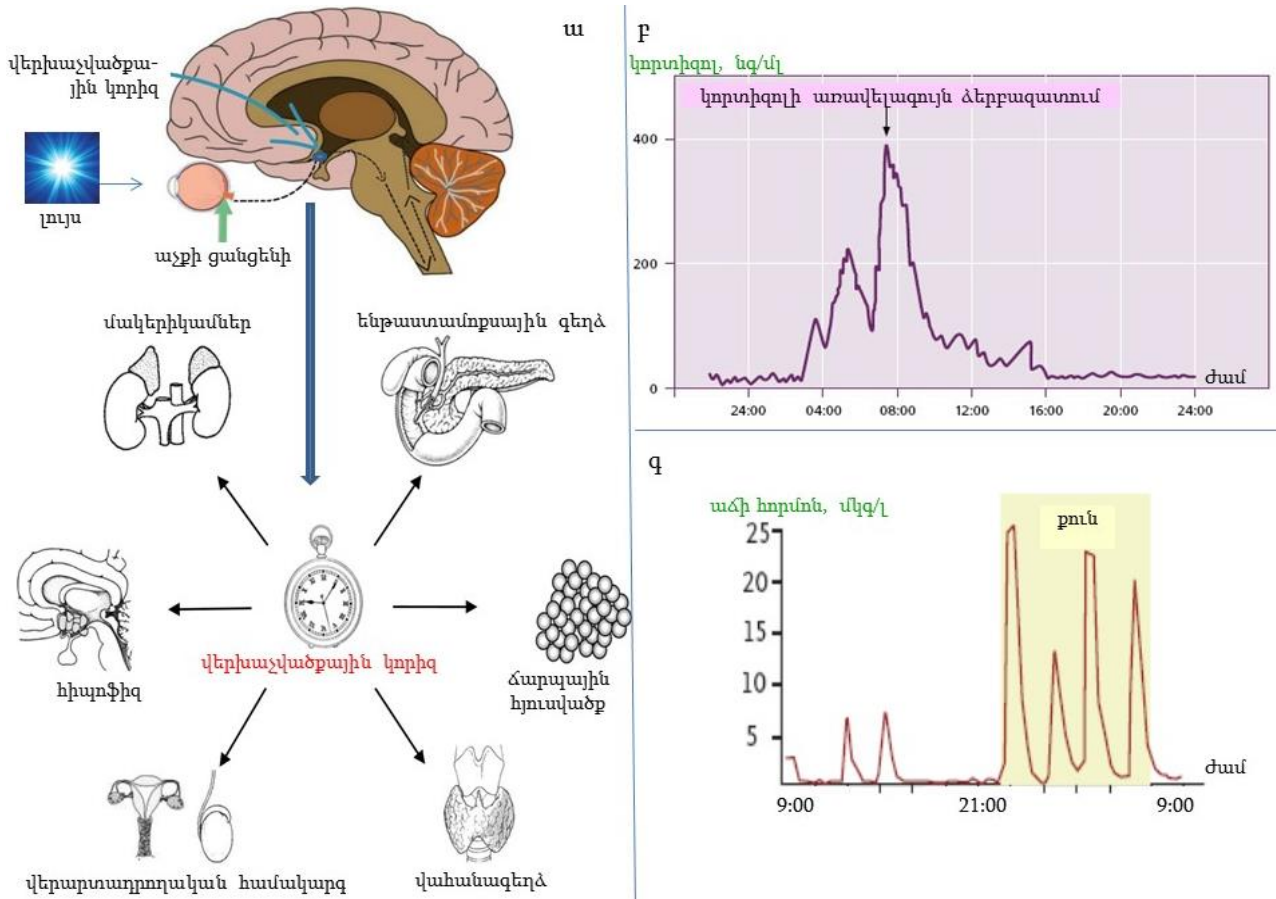


Նկ. 22.2. Հորմոնային ընկալիչների հիմնական տեսակները:

սպիտակուցային հորմոններին և կատեխոլամիններին «սպասարկում» են թաղանթային (ուրեմն կազդեն ավելի արագ, բայց կարճատև), իսկ ստերոիդ և թիրեոիդ հորմոններին՝ կորիզային ընկալիչները (ազդեցությունը կորսնորվի ավելի ուշ, բայց կլինի տևական) (նկ. 22.2):

Հայտնի է, որ օրգանիզմի հոմեոստազի պահպանման գործընթացում սերտորեն համագործակցում են նյարդային և էնդոկրին համակարգերը: Նեյրոէնդոկրին փոխազդեցության վառ օրինակ է Ձեզ արդեն ծանոթ սթրես-ռեակցիան: Նյարդային համակարգի բաղադրիչ ենթաստեսաթումբը կարգավորում է էնդոկրին համակարգի օրգան ադենոհիպոֆիզի գործունեությունը:

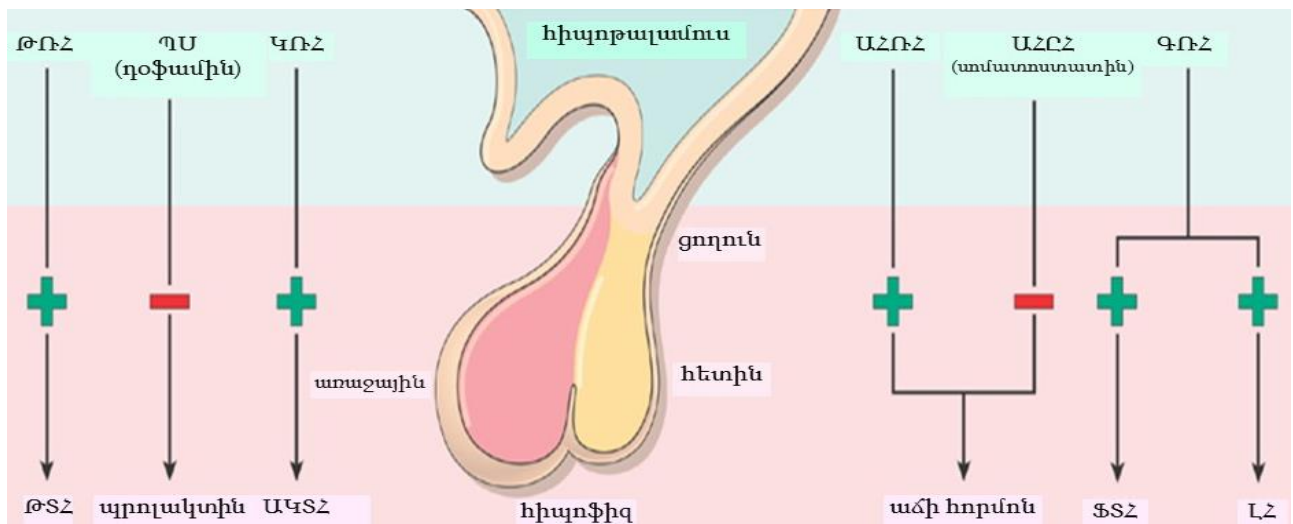
Նեյրոէնդոկրին փոխազդեցությամբ են պայմանավորված հորմոնների արտադրության կենսատիթմերը (ցիրկադային ռիթմեր), և ռիթմավարը վերխաչվածքային կորիզն է: Վերջինս ազդակներ է ստանում աչքի ցանցենու լույսի կապույտ սպեկտրի հանդեպ զգայուն բջիջներից (նկ. 22.3.ա). չէ՛ որ կարճալիք ճառագայթներ ունեցող կապույտ լույսը հատկապես ինտենսիվ է ցերեկային ժամերին: Այն ընկալվում է ցանցենու մասնագիտացված բջիջներով, որոնք այդպիսով հուշում են նյարդային համակարգին օրվա մոտավոր ժամը: Այսպես, օրինակ՝ կորտիզոլն արտադրվում է վաղ առավոտյան (նկ. 22.3.բ), իսկ աճի հորմոնն առավելագույնս գիշերվա ընթացքում (նկ. 22.3.գ):



Նկ. 22.3. Հորմոնների արտադրության կենսատիթմերի կարգավորումը (նկարն ըստ՝ Prasai M J et al. JCEM 2011;96:913-922):

Ներգատիչ գեղձերի կանոնավորման մեխանիզմները: Դրանք երկուսն են՝ տրանսհիպոֆիզային և պարահիպոֆիզային:

Տրանսհիպոֆիզային (առաջային հիպոֆիզով իրականացվող) *կանոնավորումը* հիմնականն է վահանաձև գեղձի, սեռական գեղձերի և մակերիկամների կեղևի համար: Այն առաջնային կանոնավորող ազդանշանի ուժգնացման եռաստիճան համակարգ է: Առաջին աստիճանը ենթատեսաբաբի նեյրոսեկրետոր բջիջներում արտադրվող նյութերն են, որոնք ադենոհիպոֆիզում խթանում (կոչվում են լիբերիններ կամ ռիլիզինգ գործոններ՝ անզլերեն release նշանակում է ձերբազատել) կամ արգելակում են (կոչվում են ստատիններ) տրոպ հորմոնների առաջացումը, օրինակ՝ սոմատոլիբերինը, սոմատոստատինը և այլն (նկ. 22.4): Դրանք օլիգոպեպտիդներ են, բացառությամբ դոֆամինի, որը սինթեզվում է թիրոզին ամինաթթվից: Այս հորմոնները տեղափոխվում են հիպոֆիզի առաջային բիլթ հատուկ դներակային համակարգի միջոցով: Հիպոթալամուսի նեյրոններն արտազատում են վերը նշված հորմոնները մազանոթային ցանցի մեջ, որից դուրս եկող երակները մտնում են հիպոֆիզի առաջային բիլթ և ճյուղավորվում են՝ գոյացնելով երկրորդ մազանոթային ցանցը: Այսպիսի արյունամատակարարումը հիպոֆիզի առաջային բլթում ապահովում է ռիլիզինգ հորմոնների և ստատինների մեծ կոնցենտրացիա:

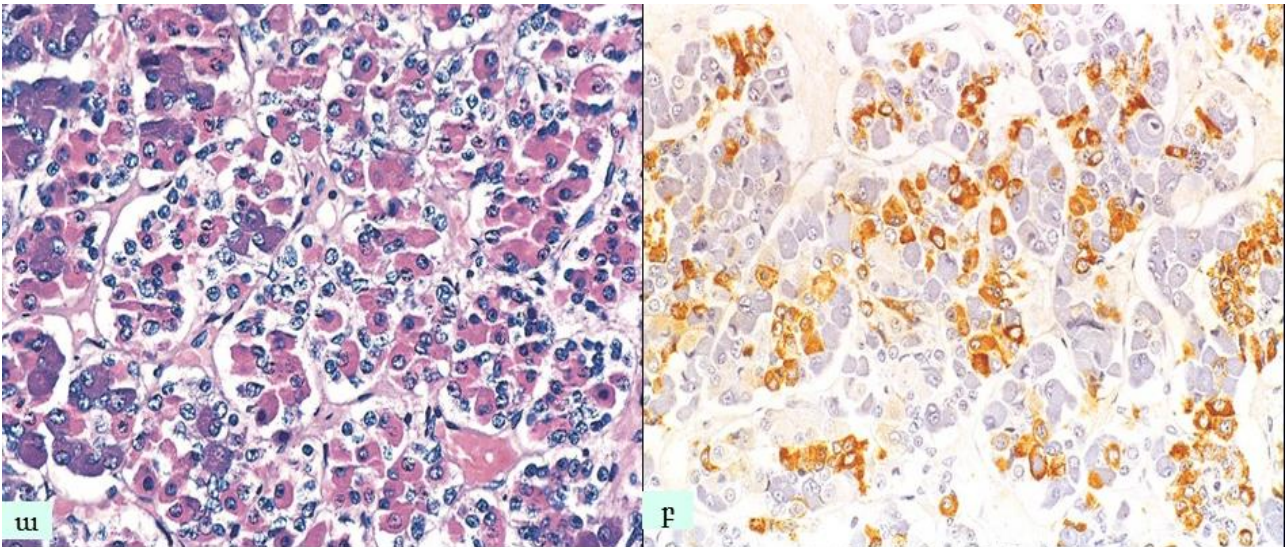


Նկ. 22.4. Տրոպ հորմոնների արտադրության կարգավորումը (նկարն ըստ՝ Robbins and Cotran. Pathologic Basis of Disease, 9th edition): Հորմոններից ԹՏՀ-ն, ԱԿՏՀ-ն, ՖՏՀ-ն և ԼՀ-ն կարգավորվում են հիմնականում լիբերիններով, աճի հորմոնը՝ և՛ լիբերինով, և՛ ստատինով, իսկ պրոլակտինը՝ միայն պրոլակտոստատինով՝ դոֆամինով:

Հապավումներ. ԹՌՀ՝ թիրեոտրոպին ռիլիզինգ հորմոն, ԹՏՀ՝ թիրեոտրոպ հորմոն, ՊՄ՝ պրոլակտոստատին, ԿՌՀ՝ կորտիկոտրոպին ռիլիզինգ հորմոն, ԱԿՏՀ՝ ադրենոկորտիկոտրոպ հորմոն, ԱՀՌՀ՝ աճի հորմոնի ռիլիզինգ հորմոն (սոմատոլիբերին), ԱՀԸՀ՝ աճի հորմոնի ընկճող հորմոն (սոմատոստատին), ԳՌՀ՝ գոնադոտրոպին ռիլիզինգ հորմոն, ՖՏՀ՝ ֆոլիկուլոտրոպ հորմոն, ԼՀ՝ լյուտեինիզացնող հորմոն:

Երկրորդ աստիճանը սկսվում է ադենոհիպոֆիզում տրոպ հորմոնների գոյացումից (նկ. 22.5): Այդ հորմոնները, ազդելով համապատասխան թիրախների վրա, միացնում են երրորդ աստիճանը: Նրանցից ԹՏՀ-ն (վահանաձև գեղձ), ՖՏՀ-ն և ԼՀ-ն (սեռական գեղձեր՝ ամորձիներ և ձվարաններ), ԱԿՏՀ-ն (մակերիկամների կեղև՝ առավելապես իրձային, որոշ չափով նաև ցանցային գոտիներ) խթանում են համապատասխան ներզատիչ գեղձերում հորմոնների առաջացումը, իսկ ՄՏՀ-ն տարբեր օրգաններում խթանում է սոմատոմեդինների՝ պոլիպեպտիդային հորմոնների (ինսուլինանման աճի գործոն՝ IGF-1, արտադրվում է գլխավորապես լյարդում) արտադրությունը, որոնցով իրագործում է իր ազդեցությունը: Այս «վերջանյութերն»

առաջանում են ավելի մեծ քանակությամբ և թողնում գեներալիզացված ու հարաբերականորեն ավելի տևական ազդեցություն:



22.5. ա) Նորմալ հիպոֆիզի հյուսվածքաբանական կառուցվածքը: Գեղձը կազմված է տարբեր տրոպ հորմոններ արտադրող մի քանի տեսակի բջիջներից: Հեմատոքսիլին-էոզինով այդ բջիջները տարբեր կերպ են ներկվում:

բ) Իմունահիստոքիմիական հետազոտությամբ աճի հորմոնի հայտնաբերումը (նկարներն ըստ՝ Robbins and Cotran. Pathologic Basis of Disease, 9th edition):

Արյան մեջ թիրախ գեղձի հորմոնի կոնցենտրացիայի մեծացումը արգելակում է լիբերինների և տրոպ հորմոնների ձերբագատումը, իսկ նվազումը՝ հակառակը (հետադարձ բացասական կապ): Այսպես՝ արյան մեջ կորտիզոլի կոնցենտրացիայի բարձրացումն արգելակում է համապատասխան լիբերինների և տրոպ հորմոնների ձերբագատումը, իսկ նվազումը՝ հակառակը:

Պարահիպոֆիզային կանոնավորում: Հիպոֆիզը «շրջանցող» կանոնավորման այս ուղին բնորոշ է մակերիկամների միջուկային շերտին, Լանգերհասայան կղզյակներին, հարվահանաձև գեղձերին, վահանաձև գեղձի կալցիտոնին արտադրող բջիջներին: Լանգերհասայան կղզյակների α - և β -բջիջների, հարվահանաձև գեղձերի, վահանաձև գեղձի կալցիտոնին արտադրող բջիջների, մակերիկամի կեղևի կծիկային գոտու համար հիմնական կարգավորման ուղին հետադարձ կապն է իրենցով վերահսկվող նյութերի ազդեցությամբ: Օրինակ՝ գլյուկոզի կոնցենտրացիայի մեծացումը խթանում է ինսուլինի ձերբագատումը և ընկճում գլյուկագոնինը, կամ կալցիումի մակարդակի նվազումը խթանում է պարաթ-հորմոնի և ընկճում կալցիտոնինի ձերբագատումը: Վեգետատիվ նյարդային համակարգը նույնպես կարող է ազդել ներզատիչ գեղձերի ակտիվության վրա: Այսպես՝ ՄՆՀ-ն խթանում է մակերիկամների միջուկային շերտից կատեխոլամինների ձերբագատումը:

Որոշ ներզատիչ գեղձերի գործունեությունը կարգավորվում է վերոնշյալ երկու մեխանիզմներով: Այսպես, օրինակ՝ վահանաձև գեղձի գործունեությունը կարգավորում են ինչպես ԹՏՀ-ն, այնպես էլ վեգետատիվ նյարդային համակարգը, կամ ինսուլինի ձերբագատումը կանոնավորում է ինչպես արյան մեջ գլյուկոզի պարունակությունը, այնպես էլ վեգետատիվ նյարդային համակարգը: ՊՆՀ-ն, որն ակտիվանում է սնունդ ընդունելու դեպքում, խթանում է ինսուլինի ձերբագատումը, իսկ ՄՆՀ-ն, հակառակը, ընկճում է (օրինակ՝ սթրեսի դեպքում):

Կարելի է նկատել, որ տրանսհիպոֆիզային կանոնավորման ենթարկվող գեղձերի հորմոններն ունեն համալիր ինտեգրատիվ ազդեցություն, և որպեսզի այն լինի արտաքին և ներքին միջավայրի վիճակին համահունչ, դրանց արտադրությունը պետք է ուղղորդվի հիպոթալամուսով և հիպոֆիզով: Իսկ պարահիպոֆիզային կանոնավորման ենթարկվող գեղձերի հորմոնները կարգավորում են ավելի «պարզ» գործառույթներ, ուստի նրանց թույլ է տրվում «տեղում կողմնորոշվել»: Կարգավորման եղանակի «ընտրությունը» պայմանավորված է նաև կարգավորվող ցուցանիշի չափելիությամբ: Այսպես՝ գլյուկոզի, նատրիումի, կալցիումի մակարդակները, արյան պլազմայի օսմոտիկ ճնշումը հնարավոր է չափել (գեղձերն ունեն համապատասխան ընկալիչներ), ուստի ինսուլինի, ալդոստերոնի, պարաթ-հորմոնի և ԱՌՀ-ի արտադրության համար անհրաժեշտ չէ հիպոթալամուս-հիպոֆիզային «բյուրոկրատական» համակարգի մասնակցությունը: Իսկ օրինակ՝ նյութափոխանակության մակարդակը դժվար է չափել, ուստի թիրօքսինի մակարդակը պետք է վերահսկեն ԹՌՀ-ն և ԹՏՀ-ն:

Հետադարձ կապի սկզբունքը էնդոկրին գեղձերի գործունեության ինքնականոնավորման պարտադիր օղակն է: Անկախ խանգարման ախտաճագումից՝ սովորաբար այս կամ այն չափով խաթարվում է հետադարձ կապի սկզբունքը, որը կարող է դառնալ այլ խանգարումների պատճառ:

Հետադարձ կապի իմացությունը կարևոր է խանգարումների մեխանիզմները պարզելու և ախտաֆիզիոլոգիական վերլուծություն կատարելու համար: Այսպես՝ դիցուք կան շաքարային դիաբետով երկու հիվանդներ. առաջինի արյան մեջ մեծացած են ինսուլինի և գլյուկոզի կոնցենտրացիաները, երկրորդի դեպքում՝ միայն գլյուկոզինը, իսկ ինսուլինի կոնցենտրացիան նվազած է: Փաստորեն, առաջին հիվանդի դեպքում ինսուլինի պարունակության շատացումը վկայում է ինսուլինային ապարատի անեղծության մասին, այսինքն՝ ինսուլինի ազդեցությունը պաշարվում է ծայրամասային որևէ օղակում (տիպ II դիաբետ): Երկրորդ հիվանդի արյան մեջ ինսուլինի կոնցենտրացիայի քչացումը վկայում է տիպ I դիաբետի առկայության մասին:

Հետադարձ կապի մեխանիզմը գործում է նաև հորմոններով բուժման դեպքում: Արտաձին հորմոնն ընկճում է համապատասխան գեղձի գործառույթը և տևականության դեպքում առաջացնում է նրա ապաճում (ատրոֆիա): Ասվածը հատկապես վերաբերում է գլյուկոկորտիկոիդներով բուժմանը: Այսպես՝ արտաձին գլյուկոկորտիկոիդների մեծ չափաբաժիններ տևական ստացող հիվանդի դեպքում հետադարձ բացասական կապով ընկճվում են ԿՌՀ-ի և ԱԿՏՀ-ի արտադրությունները, որը հանգեցնում է մակերիկամի կեղևի ապաճմանը:

22.1.1. Էնդոկրին խանգարումների հիմնական տեսակները

Ներգատիչ գեղձերի գործունեության խանգարումները դասակարգվում են հետևյալ չափանիշներով.

1) Ըստ խանգարման բնույթի՝ լինում են՝

- թերգործառույթ (հիպոֆունկցիա), որը բնութագրվում է տվյալ գեղձի հորմոնների առաջացման թուլացմամբ,
- գերգործառույթ (հիպերֆունկցիա), որը բնութագրվում է տվյալ գեղձի հորմոնների առաջացման ուժգնացմամբ:

2) Ըստ ընդգրկվածության՝ լինում են՝

- մոնոգլանդուլային խանգարում, երբ խաթարված է մեկ գեղձի գործունեությունը,

- պլյուրիգլանդուլային խանգարում, երբ խաթարված է մի քանի գեղձերի գործունեությունը:

3) Ըստ ախտահարման մասշտաբի՝ լինում են (վերաբերում է միայն այն գեղձերին, որոնք արտադրում են մի քանի հորմոններ, օրինակ՝ հիպոֆիզին)

- պարցիալ խանգարում, երբ խաթարված է տվյալ գեղձով արտադրվող հորմոններից որևէ մեկի առաջացումը,

- տոտալ խանգարում, երբ խաթարված է տվյալ գեղձով արտադրվող բոլոր հորմոնների առաջացումը:

4) Ըստ ախտահարման մակարդակի՝ լինում են՝

- առաջնային խանգարում, երբ ախտաբանական գործընթացը ծայրամասային գեղձում է,

- երկրորդային խանգարում, երբ ախտաբանական գործընթացը հիպոֆիզում է, որի հետևանքով խաթարվում է գեղձի գործունեության կանոնավորումը,

- երրորդային խանգարում, երբ կանոնավորման խանգարումը պայմանավորված է ենթատեսաթմբի ախտահարմամբ:

Էնդոկրինոպաթիաների ախտաճագման և կլինիկական դրսևորումների առանձնահատկությունները որոշվում են էնդոկրին համակարգում ախտաբանական գործընթացի բնույթով և տեղակայմամբ: Հնարավոր են հետևյալ տարբերակները՝

1. գեղձի գործունեության կենտրոնական կանոնավորման մեխանիզմների խանգարումներ,

2. ախտաբանական պրոցեսի առկայություն բուն գեղձում (առաջնային գեղձային),

3. հորմոնների ակտիվության խանգարման ծայրամասային (արտագեղձային) մեխանիզմներ:

22.1.2. Գեղձի գործունեության կենտրոնական կանոնավորման մեխանիզմների խանգարումներ

Կենտրոնական կանոնավորման խանգարումները կարևոր են հատկապես տրանսհիպոֆիզային կանոնավորում ունեցող գեղձերի համար և կարող են պայմանավորված լինել հիպոթալամուսի ու հիպոֆիզի առաջային բլթի (խախտվում է լիբերինների, ստատինների և տրոպ հորմոնների արտադրությունը), ինչպես նաև նրանց հետ սերտ կապի մեջ եղող գլխուղեղի այլ բաժինների (գլխուղեղի կեղև, լիմբիկ համակարգ և այլն) ախտահարումներով: Այդ կառույցների գործունեության խանգարման պատճառներ կարող են լինել ուռուցքային, բորբոքային ախտահարումները, արյունազեղումները, վնասվածքները, նեյրոտրոպ դեղերը և թույները (նարկոտիկներ, էթանոլ), վարակները, ծանր սթրեսը (օրինակ՝ մարզուհիների շրջանում կարևոր մրցումների ժամանակ կարող է զարգանալ դաշտանային ցիկլի խանգարումներ) և այլն: Այսպես՝ գլխուղեղի լիմբիկ համակարգը (մասնավորապես հիպոկամպը) հարուստ է գլյուկոկորտիկոիդային ընկալիչներով: Արյան մեջ գլյուկոկորտիկոիդների քանակի մեծացումն ընկալվում է այս ընկալիչներով և հանգեցնում ԿՌՀ-ի ձերբազատման ընկճման: Ուստի հիպոկամպի վնասման դեպքում հետադարձ բացասական կապը խախտվում է, որը հանգեցնում է հիպոթալամուս-հիպոֆիզ-մակերիկամի կեղև առանցքի գերակտիվացման և սթրեսային ռեակցիայի հարատևման: Հետազոտություններով պարզվել է, որ ավելի շատ մայրական գուրգուրանք ստացած ձագերը գլխուղեղի նշված մասում ունեն ավելի շատ գլյուկոկորտիկոիդային ընկալիչներ, ուստի սթրեսորին պատասխան տալիս «չափը չեն անցնում»:

Ենթատեսաթմբի ախտահարումը կարող է առաջացնել նաև ներզատիչ գեղձերի գործունեության կանոնավորման պարահիպոֆիզային ուղու խանգարում, եթե վնասվել են վեգետատիվ նյարդային համակարգի կենտրոնները:

22.1.3. Ախտաբանական գործընթացի առկայություն բուն գեղձում

Ներզատիչ գեղձում ախտաբանական տարբեր գործընթացների առկայությունը կարող է խաթարել նրա գործունեությունը: Ըստ ծագման՝ դրանք կարող են լինել բնածին և ձեռքբերովի:

1. Հորմոնների սինթեզի բնածին խանգարումներ.

- *Հորմոնների կենսասինթեզի և ձերբագատման գենետիկական խանգարումներ:* Դրանք հաճախ վերաբերում են հորմոնների կենսասինթեզին մասնակցող ֆերմենտներին: Այս դեպքերում կարող է դիտվել հորմոնի սինթեզի խանգարում կամ անոմալ հորմոնի առաջացում, որն ունի անլիարժեք ակտիվություն կամ լրիվ զուրկ է նրանից: Կորտիկոստերոիդների, թիրեոիդ հորմոնների կենսասինթեզի ժառանգական արատներին կանդրադառնանք համապատասխան բաժիններում:

Ձերբագատման գենետիկ խանգարում է գլյուկոզի սենսինգի խանգարման հետևանքով ինսուլինի ձերբագատման անբավարարությունը (այս մեխանիզմով է զարգանում յուրատիպ շաքարային դիաբետի տեսակներից մեկը) կամ հարվահանաձև գեղձերի բջիջների կալցիում զգացող ընկալիչների արատի հետևանքով զարգացող հիպերպարաթիրեոզը (ընտանեկան հիպոկալցիումուրիկ հիպերկալցեմիա):

- *Գեղձի բնածին հիպոպլազիա կամ ապլազիա:* Օրինակ՝ Դի Ջորջի համախտանիշի դեպքում էմբրիոգենեզի ընթացքում խանգարված է ուրցագեղձի, ինչպես նաև հարվահանաձև գեղձերի ձևավորումը:

2. Հորմոնների սինթեզի և ձերբագատման ձեռքբերովի խանգարումներ.

ա) *Գեղձի վնասում և կամ քայքայում.*

- *Բորբոքում* (ինֆեկցիոն, աուտոիմունային): Ինֆեկցիոն հիվանդությունները կարող են առաջացնել էնդոկրինոպաթիաներ: Այսպես, օրինակ՝ մենինգոկոկային վարակը կարող է առաջացնել արյունազեղումներ մակերիկամներում, որը պայմանավորում է գեղձային հյուսվածքի քայքայումը և սուր մակերիկամային անբավարարության զարգացումը (Ուոտերհաուս-Ֆրիդերիքսենի համախտանիշ):

Գեղձի վնասման պատճառ է նաև նրա բջիջների հանդեպ *աուտոիմունային գործընթացը*: Ձեզ արդեն ծանոթ է տիպ I շաքարային դիաբետի ախտածագման մեջ աուտոիմունային պրոցեսի դերը: Կան նաև վահանաձև գեղձի, մակերիկամների կեղևի և այլ էնդոկրին գեղձերի անբավարարության աուտոիմունային տեսակներ, որոնց հիմքում առկա է գեղձի բջիջների իմուն-միջնորդված վնասումը:

Աուտոիմունային ախտահարման մյուս տարբերակը գեղձի խթանումն է աուտոհակամարմիններով: Սրա դասական օրինակը Գրեյվսի հիվանդությունն է, որի դեպքում արտադրվում են հակամարմիններ վահանաձև գեղձի բջիջների վրա առկա ԹՏՀ-ի ընկալիչների հանդեպ: Ընկալիչների ակտիվացումը հանգեցնում է հիպերթիրեոզի (մանրամասները տե՛ս «Վահանաձև գեղձի ախտաբանություն» ենթագլխում):

- *Արյան շրջանառության խանգարումներ:* Օրինակ՝ ծննդաբերության ընթացքում արյան ծանր կորստի դեպքում հղիության ժամանակ հիպերտրոֆիայի ենթարկված ադենոհիպոֆիզում կարող է զարգանալ իշեմիա և նեկրոզ, որի հետևանքով համապատասխան հորմոնների արտազատման ուժգնությունը նվազում է (պանհիպոպիտուիտարիզմի յուրահատուկ տեսակ՝ Շիենի հիվանդություն):

- *Գեղձային հյուսվածքի մեխանիկական վնասում:*

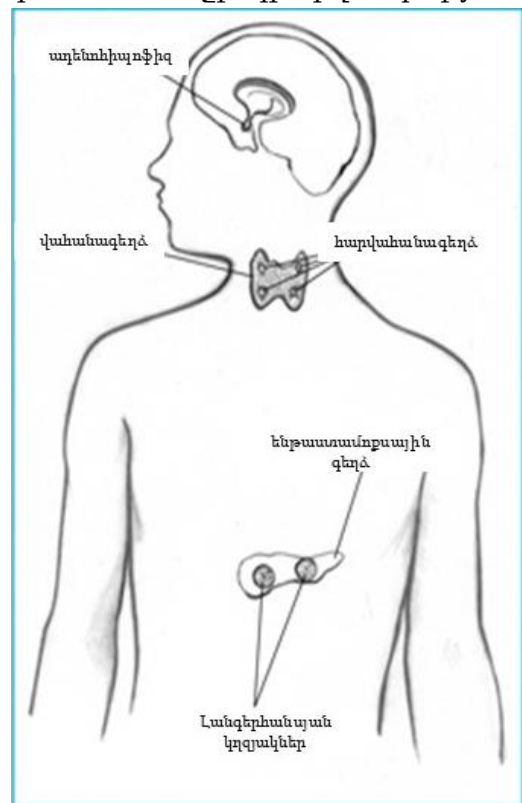
բ) Ուռուցքային պրոցեսներ գեղձում: Ուռուցք կարող է զարգանալ ցանկացած գեղձում, և, ցավոք, ներկայումս ամենահաճախադեպ պատճառներից է: Հիվանդության կլինիկան որոշվում է արտազատվող հորմոնների բնույթով և քանակով ու շրջակա հյուսվածքների վրա ուռուցքի ներգործությամբ: Կան ուռուցքներ, որոնք հորմոններ չեն արտադրում, սակայն ճնշում և ատրոֆիայի են հասցնում գեղձի նորմալ հատվածները: Կլինիկորեն այն դրսևորվում է համապատասխան գեղձի թերգործառությամբ, ինչպես, օրինակ՝ հիպոֆիզի քրոմոֆոբ ադենոմաների դեպքում: Վերջինիս ազդեցությամբ քչանում է տրոպ հորմոնների արտադրությունը, որը հանգեցնում է սեռական գեղձերի, վահանաձև գեղձի և մակերիկամների թերգործառության: Միաժամանակ այն կարող է ճնշել տեսողական նյարդերը և խաչվածքը՝ հանգեցնելով ծայրամասային տեսողության արտանկման, մինչև իսկ տեսողության կորստի: Բայց ավելի հաճախ էնդոկրին գեղձերի ուռուցքները հորմոն արտադրող են, ընդ որում՝ հետադարձ բացասական կապը նրանց վրա չի ազդում կամ գրեթե չի ազդում (հորմոնի ինքնավար արտադրություն), և նրանք կլինիկորեն դրսևորվում են գերգործառությամբ: Օրինակ՝ հիպոֆիզի էոզինոֆիլային ադենոմայի դեպքում խթանվում է USZ-ի արտադրությունը, և հիվանդի տարիքով պայմանավորված զարգանում է ակրոմեգալիա կամ գիգանտիզմ, իսկ հիպոֆիզի բազոֆիլային ադենոմայի դեպքում արտադրվում է ավելցուկային ԱԿՏՀ, և զարգանում է Քուշինգի հիվանդություն:

Ուռուցքային գործընթացը կարող է ախտահարել միաժամանակ մի քանի ներզատիչ գեղձեր: Այսպես, նկարագրված են ադենոմաներ, որոնք զարգանում են ադենոհիպոֆիզում, հարվահանաձև գեղձերում և ենթաստամոքսային գեղձում (MEN-1⁵⁵ կամ Վերմերի համախտանիշ, որի գենետիկ հիմքը մենին կոդավորող MEN-1 գեն սուպրեսորի աուտոսոմ դոմինանտ ժառանգվող մուտացիան է) (նկ. 22.6):

Ներզատիչ գեղձերը կարող են լինել ոչ միայն ուռուցքների «սկզբնաղբյուր», այլև թիրախ այլ օրգանների ուռուցքների մետաստազների համար: Այս դեպքերում ուռուցքը ճնշում է գեղձը՝ առաջացնելով նրա ապաճում և թերգործառությամբ: Օրինակ՝ կաթնագեղձի քաղցկեղի մետաստազը նեյրոհիպոֆիզ խաթարում է անտիդիուրետիկ հորմոնի արտազատումը, և զարգանում է ոչ շաքարային դիաբետ:

գ) Հորմոնների սինթեզի համար անհրաժեշտ նյութերի անբավարարություն: Վահանաձև գեղձի հորմոնների սինթեզի համար անհրաժեշտ է յոդ: Բնականաբար, յոդի անբավարարության դեպքում զարգանում է վահանաձև գեղձի թերգործառությամբ:

դ) Գեղձի ապաճում: Այն կարող է լինել բորբոքման, տարիքային ապաճի, աուտոիմունային վնասման, արյունամատակարարման խանգարման հետևանք: Ինչպես նշվեց, գեղձի ապաճում կարող է զարգանալ նաև արտաձին հորմոններով տևական



Նկ. 22.6. Վերմերի համախտանիշ:

⁵⁵ MEN1-Multiple endocrine neoplasia type 1՝ բազմակի էնդոկրին նեոպլազիա տիպ 1:

բուժման դեպքում, օրինակ՝ գյուկոկոբակտերիոզների երկարատև ընդունումը հանգեցնում է մակերիկամի կեղևի ապաճման:

22.1.4. Հորմոնների ակտիվության խանգարման ծայրամասային (արտագեղձային) մեխանիզմներ

Էնդոկրինապարթիանների զարգացման մեջ այս մեխանիզմներն ունեն մեծ նշանակություն: Հորմոնների տեղափոխման, փոխանակության, թիրախ հյուսվածքներում կենսաբանական ազդեցության խաթարումները ձևավորում են էնդոկրին խանգարումների արտագեղձային մեխանիզմները:

1. Փոխադրիչ սպիտակուցների հետ հորմոնների կապման խանգարումներ (տրանսպորտային խնդիրներ): Հիշենք, որ ըստ քիմիական կառուցվածքի՝ հորմոնները լինում են ամինաթթվային (դոֆամին, ադրենալին, նորադրենալին, թիրեոիդ հորմոններ), պեպտիդային (ինսուլին, պարաթ-հորմոն, կալցիտոնին, ռիլիզինգ և տրոպ հորմոններ, ԱԴՀ, օքսիտոցին և այլն) և ստերոիդային (սեռական հորմոններ, ալդոստերոն, գյուկոկոբակտերիոզներ, վիտամին D₃): Արյունով տեղափոխվելու համար փոխադրիչ սպիտակուցներ ունեն թիրեոիդ և ստերոիդային հորմոնները: Փոխադրիչ սպիտակուցը հորմոնի պահեստի դեր է կատարում, և նրա հետ կապված հորմոնի քանակը դինամիկ հավասարակշռության մեջ է արյան մեջ ազատ (ակտիվ) վիճակում եղող հորմոնի քիչ քանակի հետ: Փոխադրիչ սպիտակուցի հետ կապի շնորհիվ թիրեոիդ և ստերոիդ հորմոններն ունեն կիսատրոհման ավելի մեծ տևողություն: Պեպտիդային հորմոնները ջրալույծ են, տրանսպորտային սպիտակուցների կարիք չունեն, իսկ կիսատրոհման տևողությունը կարճ է:

Փաստորեն, փոխադրողների «ծառայություններից» օգտվող հորմոններն արյան մեջ երկու տեսակի են՝ կապված (ոչ ակտիվ) և ազատ (ակտիվ), օրինակ՝ նորմալում կորտիզոլի 90%-ը կապված է արյան սպիտակուցների հետ: Արյան պլազմայում տեղափոխիչ սպիտակուցներով հորմոնների կապվելու խանգարումները կարող են հանգեցնել հորմոնի ազատ ֆրակցիայի քանակի նվազման կամ ավելացման: Այսպես՝ ճարպակալման դեպքում նվազում է սեռական հորմոններ կապող գլոբուլինի սինթեզը, էստրոգենների ազատ ֆրակցիան ավելանում է, որը կարող է լինել ռիսկի գործոն էստրոգեն-կախյալ հյուսվածքների ուռուցքի առաջացման համար, հատկապես որ ճարպակալման դեպքում էստրոգենների սինթեզն էլ է ուժգնացած:

2. Շրջանառող հորմոնի պաշարումը հիմնականում պայմանավորված է պեպտիդային հորմոնի հանդեպ աուտոհակամարմինների առաջացմամբ:

3. Թիրախ բջջով հորմոնի սենսիվի խանգարումը կարող է պայմանավորված լինել ընկալիչային և հետընկալիչային մեխանիզմների խաթարմամբ: Այն բավական տարածված մեխանիզմ է, որը հանգեցնում է հորմոնի անբավարարության պատկերի զարգացման: Նման վիճակ դիտվում է բոլոր այն դեպքերում, երբ ակտիվ հորմոնը թիրախ բջջի վրա չի «գտնում» իր ընկալիչին նրա կորստի, կոնֆորմացիոն փոփոխության, անտագոնիստով կամ հակամարմնով նրա պաշարման պատճառով: Սովորաբար այս դեպքերում հորմոնի պարունակությունը նորմալ է կամ ավելին՝ շատացած: Այս հիվանդների համար հորմոնաթերապիան որոշակիորեն արդյունավետ կարող է լինել պրեպարատի մեծ դեղաչափերի դեպքում: Նմանօրինակ խանգարման Դուք արդեն ծանոթացել եք տիպ II շաքարային դիաբետի դեպքում ինսուլինառեզիստենտության մեխանիզմներն ուսումնասիրելիս: Ներկայացնենք ևս մեկ օրինակ. գաճաճությամբ



Նկ. 22.7. Յվի Լարոն՝ հրեա էնդոկրինոլոգ, որի անունով կոչվել է գաճաճության այս տեսակը:

հորմոնների՝ գլուկագոնի, USZ-ի, կորտիկոստերոիդների գերարտադրության պատճառով:

6. Հորմոնների «թուլատրողական» (պերմիսիվ) ազդեցության խանգարումներ: Պերմիսիվ ազդեցություն ասելով՝ հասկանում ենք, երբ որևէ հորմոն օպտիմալ պայմաններ է ապահովում մյուսի ֆիզիոլոգիական ակտիվության դրսևորման համար: Օրինակ՝ ինսուլինի անբավարարության դեպքում USZ-ի աճ խթանող ազդեցությունը չի դրսևորվում, կամ կորտիզոլի պակասի դեպքում նվազում են կատեխոլամինների որոշ ազդեցությունները:

Նշենք, որ ներկայացված մեխանիզմները կարող են գործել ինչպես առանձին, այնպես էլ տարբեր համակցություններով՝ խճողելով փոխանակային, գործառության և կառուցվածքային խանգարումները:

22.2. ՀԻՊՈՏԻԶԻ ԱՆՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

Հիպոֆիզը կազմված է երկու բլթերից, որոնք ունեն տարբեր ծագումներ, կառուցվածքներ և գործառություններ: Առաջային բլթը՝ ադենոհիպոֆիզը, արտադրում է հետևյալ հորմոնները՝ աճի հորմոն (սոմատոտրոպ հորմոն կամ սոմատոտրոպին), պրոլակտին, ԹՏՀ, ԱԿՏՀ, ՖՏՀ և ԼՀ: Աճի հորմոնը և պրոլակտինն արտադրվում են էոզինոֆիլ բջիջներով, իսկ ԹՏՀ-ն, ԱԿՏՀ-ն, ՖՏՀ-ն և ԼՀ-ն՝ բազոֆիլ: Այդ հորմոնների արտադրությունը վերահսկվում է ենթատեսաթմբի լիբերիններով և ստատիններով: Հիպոֆիզի հետին բլթում՝ նեյրոհիպոֆիզում, կուտակվում և ձերբազատվում են վազոպրեսինը (անտիդիուրետիկ հորմոն, ԱՂՀ) ու օքսիտոցինը:

22.2.1. Աղենոհիպոֆիզի գործունեության խանգարումներ

22.2.1.1. Հիպերպիտուիտարիզմ

Հիպերպիտուիտարիզմի ամենից հաճախադեպ պատճառը բարորակ ուռուցքն է՝ ադենոման: Ընդհանուր առմամբ հիպոֆիզային ադենոմաները կարող են լինել հորմոն արտադրող (ակտիվ ադենոմաներ) և հորմոն չարտադրող (պասիվ ադենոմաներ, ծագում են քրոմոֆոբ բջիջներից): Հորմոն արտադրող ադենոմաները սովորաբար ախտորոշվում են ավելի վաղ իրենց արտադրած հորմոնի ավելցուկից առաջացած ախտանիշների պատճառով: Հիպոֆիզի խոշոր ադենոմաները (մակրոադենոմաների տրամագիծը գերազանցում է 1սմ-ը) կարող են ճնշել հիպոֆիզի հյուսվածքը՝ ընկճելով նրա գործառույթը, ինչպես նաև սեղմել հիպոֆիզին հարակից կառույցները, օրինակ՝ թուրքական թամբը՝ առաջացնելով ոսկրի քայքայում, տեսողական խաչվածքը՝ առաջացնելով տեսողական խանգարումներ, հատկապես կողմնային տեսադաշտերի սահմանափակմամբ: Ներզանգային ճնշումը բարձրանալու հետևանքով կարող է զարգանալ գլխացավ: Միկրոադենոմաներն առավել հաճախ հայտնաբերվում են ոչ թե տեղային աճի, այլ հորմոնային ազդեցության հետևանքով:

Պրոլակտինի գերարտադրություն: Պրոլակտին արտադրող ադենոման՝ պրոլակտինոման, հիպոֆիզի ամենահաճախադեպ ադենոման է: Այն ծագում է էոզինոֆիլ կամ քրոմոֆոբ բջիջներից: Պրոլակտինի արտադրությունը ֆիզիոլոգիական պայմաններում խթանվում է կրծքով կերակրելիս. պտուկը գրգռվելիս աֆերենտ ուղիով ազդակը հաղորդվում է հիպոթալամուս՝ հանգեցնելով պրոլակտոստատինի՝ դոֆամինի արտադրության ընկճման: Արդյունքում պրոլակտինի արտադրությունն ուժգնանում է: Պրոլակտինը նպաստում է կաթնարտադրությանը, ինչպես նաև ազդում է դաշտանային ցիկլի վրա՝ ընկճելով ձվազատումը (օվուլյացիան) և դրանով կանխելով հերթական հղիությունը, քանի դեռ կինը ինտենսիվ կերակրում է: Աղենոմայի կողմից պրոլակտինի գերարտադրության հետևանքով վերարտադրողական տարիքի կանանց շրջանում կարող է զարգանալ կաթնահոսություն՝ գալակտոռեա, դաշտանային ցիկլի խանգարում՝ ամենոռեա և անպտություն: Պրոլակտին արտադրող ադենոման բուժվում է վիրահատական եղանակով կամ դոֆամինի ընկալիչների ազոնիստներով, օրինակ՝ բրոմոկրիպտինով, եթե ադենոման ունի փոքր չափեր:

Հիպերպրոլակտինեմիայի զարգացումը կարող է պայմանավորված լինել նաև աղենոհիպոֆիզում դոֆամինի քանակի նվազմամբ՝ հիպոթալամուսի դոֆամիներգիկ նեյրոնների ախտահարման, հիպոֆիզի ոսիկի վնասման (խախտվում է դոֆամինի անցումը աղենոհիպոֆիզ), ինչպես նաև դեղերով դոֆամինի ընկալիչների պաշարման դեպքերում: Պրոլակտինի գերարտադրությունը բնորոշ է նաև առաջնային հիպոթիրեոզին, երբ թիրոքսինի անբավարարության հետևանքով ենթատեսաթմբում ակտիվանում է թիրեոլիբերինի սինթեզը: Վերջինս ուժգնացնում է նաև պրոլակտինի սեկրեցիան:

Աճի հորմոնի գերարտադրություն: Աճի հորմոն արտադրող ադենոմաներն ըստ տարածվածության երկրորդն են հիպոֆիզի հորմոն արտադրող ադենոմաների շարքում: Դրանք ծագում են էոզինոֆիլ բջիջներից:

Եթե աճի հորմոնի (և նրա ազդեցությամբ լյարդում սինթեզվող ինսուլինանման աճի գործոն-1-ի) գերարտադրությունը զարգանում է երեխաների կամ պատանիների դեպքում, երբ խողովակավոր ոսկրերի աճի գոտիները դեռ բաց են, ապա զարգանում է

գիզանտիզմ, որը բնութագրվում է անհամապատասխան երկար վերջույթներով և բարձր հասակով:

Չափահասների շրջանում աճի հորմոնի գերարտադրությունը հանգեցնում է *ակրոմեգալիայի* զարգացման: Քանի որ խողովակավոր ոսկրերի աճի գոտիները «փակված» են, ուստի վերջույթները չեն երկարում: Այս դեպքում ակնառու են ոսկրերի հաստացման նշանները՝ ոտնաթաթերի, դաստակների, գանգի շրջանում (այստեղից էլ հիվանդության անունը՝ ակրոմեգալիա, այսինքն՝ մարմնի հեռադիր մասերի չափերի մեծացում), ինչպես նաև ներքին օրգանների չափերի մեծացումը (վահանագեղձ, սիրտ, լյարդ և մակերիկամներ), մաշկի հաստացումը: Մեծանում են քիթը, ականջները, շրթունքները, լեզուն, հոնքային աղեղները դառնում են արտահայտված, ստորին ծնոտն առաջ է հրվում, մատները հաստանում են (նրբերշիկանման մատներ): Չայնալարերի հաստացման հետևանքով ձայնը խոպոտում է: Հիվանդների արտաքին տեսքն այնքան բնութագրական է, որ ասում են «նրանք իրար ավելի նման են, քան սեփական ընտանիքի անդամներին»: Հիվանդների շրջանում դիտվում է դրական ազոտային հաշվեկշիռ, հիպերգլիկեմիա (աճի հորմոնը կոնտրինսուլինային հորմոն է), ՋԸ-ի բարձրացում, սրտային անբավարարություն, և մեծանում է քաղցկեղների առաջացման վտանգը:

Ախտորոշումը հաստատելու համար արյան մեջ ստուգվում են աճի հորմոնի և IGF-1-ի մակարդակները, ինչպես նաև իրականացվում է գլյուկոզով աճի հորմոնի արտադրությունն ընկճելու թեստը. նորմայում գլյուկոզ ընդունելու դեպքում աճի հորմոնի արտադրությունը ճնշվում է, իսկ այս հիվանդների դեպքում՝ ոչ:

Աճի հորմոն արտադրող ադենոմաները բուժվում են վիրահատական եղանակով կամ դեղերով՝ սոմատոստատինի անալոգներով և աճի հորմոնի ընկալիչների անտագոնիստներով (կանխում են աճի հորմոնի կապումը թիրախ-բջջերի ընկալիչների հետ):

ԱԿՏՀ-ի գերարտադրություն: Հիպոֆիզի բազոֆիլ ադենոմայի կողմից ԱԿՏՀ-ի գերարտադրության հետևանքով զարգանում է *Քուշինգի հիվանդություն*: ԱԿՏՀ-ն խթանում է մակերիկամի կեղևի խրձային (երկրորդային հիպերկորտիզոլիզմ) և որոշ չափով նաև ցանցային գոտիները: Քուշինգի հիվանդության կլինիկական պատկերը ներկայացված է «Մակերիկամների ախտաբանություն» ենթագլխում:

ԹՏՀ-ի և գոնադոտրոպ հորմոնների գերարտադրությունը շատ հազվադեպ է: Այս հորմոններն արտադրող ադենոմաները ծագում են բազոֆիլ բջջերից:

22.2.1.2. Հիպոպիտուիտարիզմ

Հիպոպիտուիտարիզմի պատճառներն են հիպոֆիզի առաջային բլթի, հիպոթալամուսի և հիպոֆիզի ոտիկի ախտահարումները: Ադենոհիպոֆիզի ախտահարման պատճառ կարող են լինել արյունամատակարարման խանգարումները, օրինակ՝ վերևում ներկայացված Շիհենի հիվանդության դեպքում, վնասվածքը, ուռուցքները, աուտոիմունային վնասումը, հիպոֆիզի զարգացման ժառանգական արատները:

Հիպոթալամուսի ախտահարման և հիպոֆիզի ոտիկի վնասման հետևանքով ընկճվում է ռիլիզինգ հորմոնների մատակարարումը ադենոհիպոֆիզին, խանգարվում է ԱԴՀ-ի և օքսիտոցինի անցումը նեյրոհիպոֆիզ: Միակ հիպոֆիզային հորմոնը, որի արտադրությունը ոչ միայն չի ընկճվում, այլև խթանվում է, քանի որ խախտվում է նրա ստատինի՝ դոֆամինի արտադրությունը կամ տեղափոխումը դեպի ադենոհիպոֆիզ:

Հիպոպիտուիտարիզմի դրսևորումները պայմանավորված են համապատասխան հորմոնների անբավարարությամբ: Աճի հորմոնի անբավարարության հետևանքով դանդաղում է երեխաների աճը. զարգանում է *հիպոֆիզային զաճաճություն՝ նանիզմ*, դիտվում է հիպոգլիկեմիայի հակում: Ի տարբերություն թիրեոիդ նանիզմի, այս դեպքում մտավոր ունակությունները նորմալ են, իսկ մարմնամասերի թերզարգացումը՝ համաչափ: Գոնադոտրոպ հորմոնների թերարտադրությունը հանգեցնում է սեռական հորմոնների անբավարարության, ԱԿՏՀ-ի և ԹՏՀ-ի պակասուրդը՝ երկրորդային հիպոկորտիցիզմի և հիպոթիրեոզի, որոնց կանդրադառնանք ստորև: Հիպոֆիզի տոտալ անբավարարությունը կոչվում է պանհիպոպիտուիտարիզմ:

22.2.2. Նեյրոհիպոֆիզի գործունեության խանգարումներ

Ինչպես նշվեց, նեյրոհիպոֆիզն արտազատում է երկու հորմոն՝ ԱԴՀ և օքսիտոցին:

Անտիդիուրետիկ հորմոնն ուժգնացնում է ջրի հետներծծումը երիկամի հավաքող խողովակներում, որն օրգանիզմի ջրային հաշվեկշռի պահպանման կարևորագույն մեխանիզմներից է: ԱԴՀ-ն ունի նաև անոթասեղմիչ ազդեցություն, ուստի կոչվում է նաև արգինին-վազոպրեսին⁵⁶: ԱԴՀ-ի արտադրության խթանիչներն են արյան օսմոտիկ ճնշման բարձրացումը, հիպոֆոլեմիան և ՋՃ-ի իջեցումը: ԱԴՀ-ն ձերբազատվում է նաև սթրեսի դեպքում:

Օքսիտոցինը ծննդաբերության ժամանակ առաջացնում է արգանդի մկանների և կաթնագեղձերի մկանաէպիթելային բջիջների կծկում:

ԱԴՀ-ի անբավարարությունն առաջացնում է անշաքար միզահյուծում (ոչ շաքարային դիաբետոս՝ diabetes insipidus), որի դեպքում ջրի հետներծծման թուլացման հետևանքով զարգանում են պոլիուրիա և մեզի օսմոտիկ ճնշման նվազում: Այն ուղեկցվում է ծարավի զգացումով և շատախմությամբ (պոլիդիպսիայով): Ջրի կորուստը չլրացնելու դեպքում զարգանում են արյան խտացում՝ հեմոկոնցենտրացիա, և արյան օսմոտիկ ճնշման բարձրացում: Օրգանիզմի ջրազրկումը կարող է հասնել վտանգավոր աստիճանի՝ առաջացնելով հիպոֆոլեմիկ շոկ:

ԱԴՀ-ի անբավարարության պատճառներն են հիպոթալամուսի, նեյրոհիպոֆիզի ախտահարումները (ուռուցք, վնասվածք, աուտոիմունային պրոցես, բորբոքում) կամ հիպոֆիզի ոտիկի վնասումը (սեղմում ուռուցքով, վնասվածք և այլն): Դրանցով է պայմանավորված *կենտրոնական անշաքար միզահյուծման* զարգացումը: ԱԴՀ-ի հանդեպ երիկամների հավաքող խողովակների ընկալիչների թերզգայունությունը հանգեցնում է *նեֆրոզեն անշաքար միզահյուծման* զարգացման, որը կարող է լինել ժառանգական կամ ձեռքբերովի՝ հիպոկալեմիայի, հիպերկալցեմիայի դեպքում, որոշ դեղերի ազդեցությամբ:

ԱԴՀ-ի գերարտադրություն դիտվում է գլխուղեղի վնասման, էնցեֆալիտի, ԱԴՀ-ի էկտոպիկ արտադրության հետևանքով (հատկապես թոքերի քաղցկեղի դեպքում): Այն կոչվում է ԱԴՀ-ի անհամապատասխան արտադրության համախտանիշ (SIADH: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion): Այս անվանումը հուշում է, որ ԱԴՀ-ի արտադրությունն այս դեպքում չի համապատասխանում ո՛չ օրգանիզմի վոլեմիկ, ո՛չ էլ օսմոտիկ վիճակին: Ջրի ավելցուկային հետներծծումը հանգեցնում է շրջանառող արյան ծավալի մեծացման, արյան նոսրացման, ուստի և հիպոնատրեմիայի զարգացման:

⁵⁶ Այդպես է կոչվում այն պատճառով, որ նրա ամինաթթվային շղթայի 8-րդ դիրքում արգինինն է, բայց սովորաբար կոչվում է վազոպրեսին:

Հիպոնատրեմիայի հետևանքով ջուրը ցածր օսմոտիկ ճնշման վայրից՝ արյունից, անցնում է բարձր ճնշման վայր՝ բջիջներ: Դրա հետևանքով կարող է զարգանալ գլխուղեղի բջիջների ուռճացում, որը հանգեցնում է ներզանգային ճնշման բարձրացման: ԱԴՀ-ի գերարտադրության դեպքում մեզի օսմոտիկ ճնշումը գերազանցում է արյան օսմոտիկ ճնշմանը, այսինքն՝ առկա է մեզի խտացում:

22.3. ՄԱԿԵՐԻԿԱՄՆԵՐԻ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

Մակերիկամները կազմված են կեղևից և միջուկից: Կեղևն ունի երեք գոտիներ՝ կծիկային, խրձային և ցանցային, որոնք համապատասխանաբար արտադրում են միներալոկորտիկոիդներ (ալդոստերոն), գլյուկոկորտիկոիդներ (կորտիզոլ) և սեռական հորմոններ: Միջուկում արտադրվում են կատեխոլամիններ: Հիշենք, որ ԱԿՏՀ-ն առավելապես ազդում է խրձային գոտու վրա՝ խթանելով կորտիզոլի արտադրությունը և բջիջների պրոլիֆերացիան, պակաս արտահայտված է ԱԿՏՀ-ի ազդեցությունը ցանցային գոտու վրա: Կծիկային գոտու ակտիվության կանոնավորման մեջ առաջատար դեր ունեն անգիոտենզին II-ը և արյան մեջ կալիումի մակարդակը, իսկ ԱԿՏՀ-ի ազդեցությունը թույլ է արտահայտված:

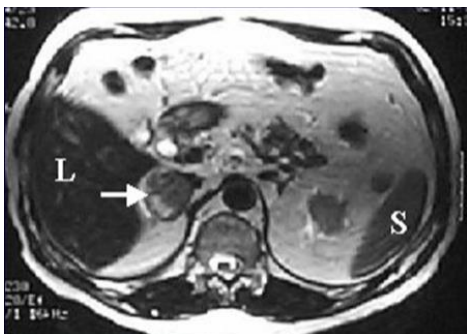
22.3.1. Մակերիկամների կեղևի ախտաբանությունը

Մակերիկամի կեղևի գերգործառույթով են պայմանավորված հետևյալ համախտանիշների զարգացումը

- 1) հիպերալդոստերոնիզմ,
- 2) հիպերկորտիզոլիզմ (ԳԿ-ի գերարտադրություն),
- 3) ադրենոգենիտալ համախտանիշ (անդրոգենների գերարտադրություն):

Հիպերալդոստերոնիզմ: Այն ալդոստերոնի քրոնիկական գերարտադրությամբ բնութագրվող վիճակ է և կարող է լինել առաջնային ու երկրորդային: *Առաջնային հիպերալդոստերոնիզմի (Կոնի համախտանիշ)* դեպքում դիտվում է ալդոստերոնի ինքնավար գերարտադրություն, օրինակ՝ մակերիկամների կծիկային գոտու հիպերպլազիայի կամ ուռուցքի դեպքում: Առաջնային հիպերալդոստերոնիզմը դրսևորվում է զարկերակային հիպերտենզիայով և հիպոկալեմիայով:

Երկրորդային հիպերալդոստերոնիզմը զարգանում է ի պատասխան ՌԱԱՀ-ի ակտիվացման, որը կարող է լինել երիկամի թերարյունամատակարարման հետևանք (երիկամային զարկերակների ստենոզ, հիպովոլեմիա, սրտային անբավարարություն և այլն), նաև լյարդային անբավարարության դեպքում:



Նկ. 22.8. Մլաքով ցույց է տրված աջ մակերիկամի կորտիզոլ գերարտադրող ադենոման:

Հիպերկորտիզոլիզմ (Քուշինգի համախտանիշ):

Բնութագրվում է օրգանիզմում գլյուկոկորտիկոիդների ավելցուկով, որը կարող է լինել արտածին (ԳԿ-ով բուժման դեպքում) և ներծին: Ներծին հիպերկորտիզոլիզմի պատճառներն են՝

- *ԱԿՏՀ-ի գերարտադրությունը՝* հիպոֆիզի ԱԿՏՀ արտադրող ուռուցքի (Քուշինգի հիվանդություն) կամ այլ ուռուցքների (ավելի հաճախ թոքի մանրբջջային քաղցկեղ) դեպքում,
- *մակերիկամի խրձային գոտու կողմից ԳԿ-ի ինքնավար գերարտադրությունը,* օրինակ՝ ուռուցքի

դեպքում (Քուշինգի համախտանիշ) (նկ. 22.8). այս դեպքում արյան մեջ ԱԿՏՀ-ի մակարդակը լինում է նվազած (հետադարձ բացասական կապ):

Հիպերկորտիզոլիզմի դրսևորումներն են զարկերակային ճնշման բարձրացումը, քաշի ավելացումը՝ դեմքի, պարանոցի և իրանի շրջանում ճարպի կուտակումով, իսկ վերջույթները համեմատաբար բարակ են (նկ. 22.9), հիպերգլիկեմիան, իմունային համակարգի ընկճումը (լիմֆոպենիա, եոզինոպենիա): Ինսուլին-կախյալ հյուսվածքներում սպիտակուցի կատաբոլիզմի ակտիվացումը հանգեցնում է մկանային զանգվածի նվազման, կոլագենի քայքայման հետևանքով զարգանում են օստեոպորոզ, մաշկի բարակում, ստրիաների առաջացում (նկ. 22.9), վերքերի ուշ ապաքինում:

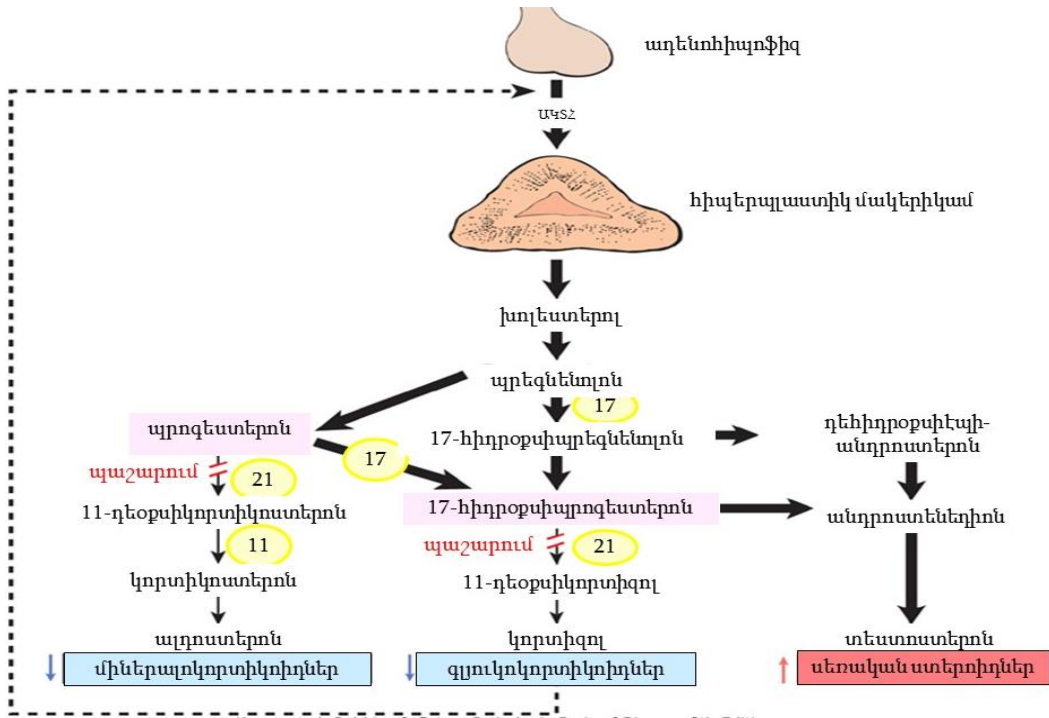


Նկ. 22.9. Քուշինգի համախտանիշով հիվանդի դեպքում առկա են «լուսնաձև» դեմք, կենտրոնական ճարպակալում, որովայնի առաջային պատի վրա՝ կարմրամանուշակագույն գոլեր (նկարն ըստ՝ Atlas of Nontumor Pathology: Endocrine Diseases. Washington, Dc, American Registry of Pathology, 2002):

Ադրենոգենիտալ

համախտանիշ:

Մակերիկամի կեղևով անդրոգենների գերարտադրությունը կարող է լինել հիպոֆիզի ԱԿՏՀ արտադրող ուռուցքի հետևանք կամ զարգանալ առաջնային մակերիկամային հիվանդությունների՝ ցանցային գոտու ուռուցքի և մակերիկամների բնածին հիպերպլազիայի դեպքում: Մակերիկամների բնածին հիպերպլազիայի դեպքում առկա է ստերոիդների, մասնավորապես կորտիզոլի սինթեզին մասնակցող որևէ ֆերմենտի արատ (առավել հաճախ 21-հիդրօքսիլազի), մինչդեռ անդրոգենների սինթեզը խաթարված չէ (նկ. 22.10):



Նկ. 22.10. 21-հիդրօքսիլազի պակասության հետևանքները (նկարն ըստ՝ Robbins and Cotran. Pathologic Basis of Disease, 9th edition): Ծանոթություն. օղակներում 11-, 17- և 21-հիդրօքսիլազներն են:

Կորստիզույի ցածր մակարդակին ի պատասխան կատարվում է ԱԿՏՀ-ի գերարտադրություն, որն աճի գործոն է մակերիկամի կեղևի էպիթելի համար (արդյունքում տեղի է ունենում էպիթելի հիպերպլազիա) և խթանում է ցանցային գոտում անդրոգենների սինթեզը: Իգական սեռի դեպքում այն դրսևորվում է մազակալումով, դաշտանային ցիկլի խանգարումով, իսկ արական սեռի դեպքում՝ վաղաժամ սեռական հասունացման նշաններով:

Մակերիկամների կեղևի թերգործառույթ: Մակերիկամի կեղևի թերգործառույթը (հիպոկորտիցիզմ) կարող է լինել *առաջնային*՝ պայմանավորված մակերիկամի կեղևի ախտահարումով, և *երկրորդային*՝ ԱԿՏՀ-ի թերարտադրության հետևանքով: Առաջնային թերգործառույթը կարող է լինել սուր և քրոնիկական:

Առաջնային սուր հիպոկորտիցիզմ կարող է զարգանալ արյունամատակարարման սուր խանգարումների հետևանքով, ինչպես, օրինակ՝ Ուոտերհաուս-Ֆրիդերիքսենի համախտանիշի դեպքում, երբ մենինգոկոկային սեպսիսի հետևանքով զարգանում են տարածուն ներանոթային մակարդում և արյունազեղումներ, այդ թվում՝ մակերիկամներում: Մեկ այլ պատճառ է տևական գլյուկոկորտիկոիդային բուժման կտրուկ ընդհատումը: Արտածին գլյուկոկորտիկոիդների տևական ընդունումն առաջացնում է մակերիկամների կեղևի ԱԿՏՀ-կախյալ գոտիների ապաճում: Գլյուկոկորտիկոիդների ընդունման կտրուկ դադարեցումն առաջացնում է ԳԿ-ի սուր պակասուրդ, քանի որ ապաճող խրճային գոտին ի վիճակի չէ միանգամից վերականգնելու իր գործառույթը և արտադրելու բավարար քանակով ԳԿ: Ուստի ԳԿ-ով բուժումը պետք է դադարեցնել աստիճանաբար՝ ժամանակ տալով կեղևին իր գործառույթը վերականգնելու համար: Մակերիկամի կեղևի սուր անբավարարությունը դրսևորվում է հիպոտենզիայով և շոկի զարգացումով: Արյան մեջ նվազած է գլյուկոզի, նատրիումի և, հակառակը, շատացած է կալիումի քանակը:

Առաջնային քրոնիկական հիպոկորտիցիզմը (Ադիսոնի հիվանդություն) զարգանում է աուտոիմունային վնասման, տուբերկուլոզի, ամիլոիդոզի և այլ օրգանների ուռուցքների մետաստազավորման դեպքում: Նվազում է ալդոստերոնի արտադրությունը, որը դրսևորվում է հիպերկալեմիայով, հիպոնատրեմիայով, շրջանառող արյան ծավալի նվազումով և հիպոտենզիայով: Գլյուկոկորտիկոիդների թերարտադրության հետևանքով զարգանում են հիպոգլիկեմիա, հիպոտենզիա, եոզիմֆիլիա և լիմֆոցիտոզ: Հետադարձ բացասական կապի սկզբունքով հիպոֆիզում խթանվում է ԱԿՏՀ-ի արտադրությունը: ԱԿՏՀ-ի նախորդող մոլեկուլից՝ պրոօպիոմելանոկորտինից, գոյանում է նաև մելանոցիտիթանիչ հորմոն, որը պայմանավորում է մաշկի գույնի մգացումը (քրոնզախտ): Ադիսոնի հիվանդության դեպքում սթրեսային իրավիճակները (վնասվածք, վարակ, վիրահատություն) կարող են հրահրել սուր մակերիկամային անբավարարության զարգացումը, որը հանգեցնում է շոկի առաջացման և նույնիսկ մահվան:

Երկրորդային հիպոկորտիցիզմի պատճառն ԱԿՏՀ-ի թերարտադրությունն է, որը կարող է լինել ինչպես հիպոֆիզի, այնպես էլ հիպոթալամուսի ախտահարման հետևանքով, երբ խանգարված է ԿՌՀ-ի արտադրությունը: Ինչպես և Ադիսոնի հիվանդության դեպքում, նվազած է հիվանդի գլյուկոկորտիկոիդների արտադրությունը, սակայն քանի որ ԱԿՏՀ-ն նվազագույն ազդեցություն ունի կծիկային գոտու վրա, ալդոստերոնի արտադրությունը չի տուժում, և հիպերկալեմիա ու հիպոնատրեմիա չեն զարգանում: Մաշկի գույնի մգացում նույնպես չի դիտվում, քանի որ մելանոցիտիթանիչ հորմոնի արտադրությունը խանգարված է: Երկրորդային հիպոկորտիցիզմի դեպքում արտածին ԱԿՏՀ-ի ներարկումը հանգեցնում է արյան մեջ կորտիզոլի մակարդակի

բարձրացման: Աղիստնի հիվանդության դեպքում նման բան չի դիտվում, քանի որ մակերիկամի կեղևը վնասված է:

22.3.2. Մակերիկամների միջուկի ախտաբանությունը

Մակերիկամի միջուկն ախտահարող հիվանդություններից ամենակարևորը *Ֆեոքրոմադոմա*ն է՝ մակերիկամի միջուկը կազմող և կատեխոլամիններ արտադրող բջիջներից ծագած ուռուցքը: Ֆեոքրոմադոմայի կլինիկական դրսևորումները պայմանավորված են կատեխոլամինների ավելցուկով: Ամենից կարևոր դրսևորումը հիպերտենզիան է, որը կարող է լինել մշտական կամ նոպայաձև՝ ուղեկցվելով սրտխփոցով, առատ քրտնարտադրությամբ, գլխացավով և դողով: Ֆեոքրոմադոմայի դեպքում դիտվում են նաև հիպերգլիկեմիա, սրտամկանի ախտահարում և առիթմիաների զարգացում:

22.4. ՎԱՀԱՆԱԶԵՎ ԳԵՂՁԻ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

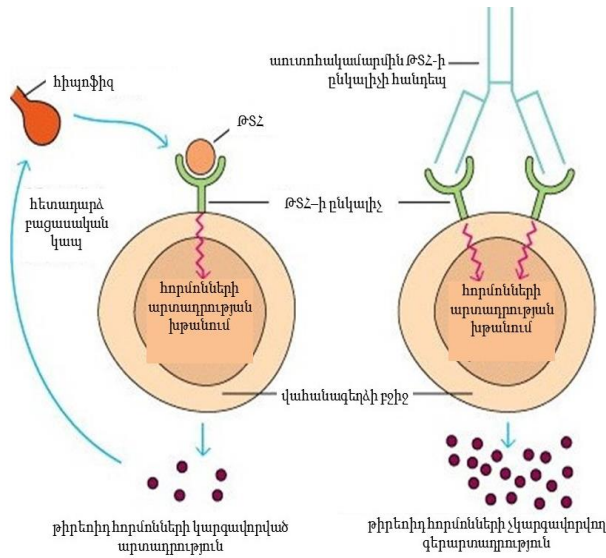
Վահանաձև գեղձի հորմոններն են թիրոքսինը (T_4) և երեքյոթիրոնինը (T_3): Վահանաձև գեղձի հորմոնների հիմնական գործառույթը նյութափոխանակության կարգավորումն է. նրանք նպաստում են ածխաջրերի և ճարպերի քայքայմանը, սպիտակուցների սինթեզին, էներգազոյացմանը: Մյուս կարևոր գործառույթը պտղի և երեխաների գլխուղեղի զարգացման խթանումն է: Վահանաձև գեղձի հորմոնները նպաստում են ՄՆՀ-ի ազդեցության ակտիվացմանը (ունեն պերմիսիվ ազդեցություն կատեխոլամինների հանդեպ): Նրանք նաև խողովակավոր ոսկրերի աճի առումով սիներգիստ են աճի հորմոնի հետ:

Վահանաձև գեղձի ֆոլիկուլային բջիջների գործառույթը վերահսկվում է ԹՏՀ-ով: Վերջինիս ազդեցությամբ արտադրվում և ձերբազատվում են նշված հորմոնները, ինչպես նաև խթանվում է ֆոլիկուլային բջիջների պրոլիֆերացիան: Վահանաձև գեղձի հարֆոլիկուլային կամ C-բջիջներն արտադրում են կալցիտոնին, որը նպաստում է կալցիումի ամրացմանը ոսկրերում և ընկճում ոսկրի քայքայումն օստեոկլաստներով:

22.4.1. Հիպերթիրեոզ

Հիպերթիրեոզը կամ թիրեոտոքսիկոզը բնութագրվում է վահանաձև գեղձի գերգործառույթով, որը կարող է պայմանավորված լինել ինչպես բուն գեղձի ախտահարմամբ (առաջնային հիպերթիրեոզ), այնպես էլ ԹՏՀ-ի գերարտադրությամբ, օրինակ՝ հիպոֆիզի ԹՏՀ արտադրող ուռուցքի դեպքում (երկրորդային հիպերթիրեոզ): *Առաջնային հիպերթիրեոզներից* ավելի հաճախադեպ է *դիֆուզ տոքսիկ խալիպը* (*Գրեյվսի կամ բազեդովյան հիվանդություն*) (նկ. 22.11): Այն աուտոիմունային հիվանդություն է, որի դեպքում առաջանում են հակամարմիններ վահանաձև գեղձի բջիջների ԹՏՀ-ի ընկալիչների հանդեպ: Այդ հակամարմինների կապումը ԹՏՀ-ի ընկալիչների հետ առաջացնում է դրանց տևական գերակտիվացում: Արդյունքում զարգանում են գեղձի գերգործառույթ և բջիջների ակտիվացած պրոլիֆերացիա, որը հանգեցնում է գեղձի չափերի մեծացման խալիպի զարգացման: Հիպերթիրեոզի դրսևորումները պայմանավորված են բազալ նյութափոխանակության խթանմամբ ու ՄՆՀ-ի գերակտիվացմամբ: Բազալ նյութափոխանակության խթանման և օքսիդացիոն ֆոսֆորիլացման փեղեկման հետևանքով զարգանում է ջերմազոյացման ակտիվացում,

որը կարող է հանգեցնել մարմնի ջերմաստիճանի պասիվ բարձրացման՝ հիպերթերմիայի զարգացման (մարմնի ջերմաստիճանի բարձրացումն այս դեպքում պայմանավորված չէ ջերմականոնավորման կենտրոնի ակտիվ, նպատակային վերակառուցմամբ, որը բնորոշ է տենդին):



Նկ. 22.11. Գրեյվսի կամ բազեդովյան հիվանդության զարգացման մեխանիզմը և այդ հիվանդությամբ տառապող կին (նկատվում են արտակնություն և վահանաձև գեղձի մեծացում) (<http://resource.nlm.nih.gov/101434111>):

Հիվանդը նշում է շոգելու զգացողություն, քրտնոտություն: Չնայած ախորժակի մեծացմանը՝ քաշը նվազում է: Միմյաթիկ նյարդային համակարգի գերակտիվացման հետևանքներն են հաճախասրտությունը, սրտի կծկման ուժի մեծացումը, սիստոլիկ հիպերտենզիան, առիթմիաները, մկանային դողը, հուզական անկայունությունը, գրգռվածությունը, տագնապի զգացումը և անքնությունը: Գրեյվսի հիվանդությանը բնորոշ է արտակնությունը (էկզոֆթալմը) (նկ. 22.11):

Հիվանդների արյան մեջ բարձրացած են թիրոքսինի և երեքյոդթիրոնինի մակարդակները, իսկ թՏՀ-ի մակարդակը հետադարձ բացասական կապով նվազած է:

Առաջնային հիպերթիրեոզի այլ պատճառներից են վահանաձև գեղձի բարորակ ուռուցքները՝ *հորմոն-ակտիվ ադենոմաները*:

Երկրորդային հիպերթիրեոզը հազվադեպ է և պայմանավորված է թՏՀ-ի գերարտադրությամբ, օրինակ՝ հիպոֆիզի թՏՀ արտադրող ուռուցքով: Հիվանդների արյան մեջ բարձրացած են ինչպես թՏՀ-ի, այնպես էլ թիրոքսինի և երեքյոդթիրոնինի մակարդակները:

22.4.2. Հիպոթիրեոզ

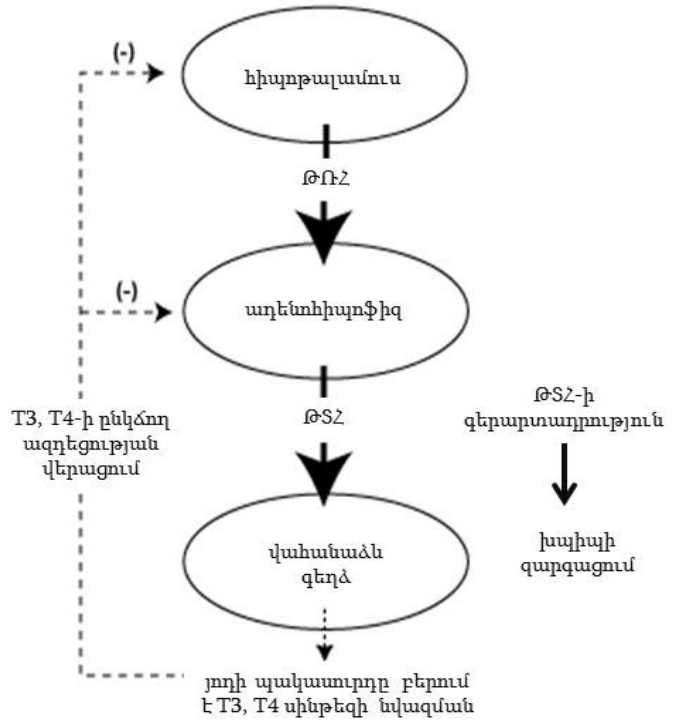
Հիպոթիրեոզը բնութագրվում է օրգանիզմում վահանաձև գեղձի հորմոնների անբավարարությամբ, որը կարող է պայմանավորված լինել ինչպես բուն գեղձի ախտահարմամբ (առաջնային հիպոթիրեոզ), այնպես էլ թՏՀ-ի թերարտադրությամբ, օրինակ՝ հիպոֆիզի առաջային բլթի ախտահարման դեպքում (երկրորդային հիպոթիրեոզ):

Առաջնային հիպոթիրեոզը կարող է լինել բնածին և ձեռքբերովի: Բնածին հիպոթիրեոզի պատճառներից են թիրեոիդ հորմոնների սինթեզի գենետիկ արատները,

վահանաձև գեղձի բնածին ապլազիան (գեղձի պարենքիմը բացակայում է) կամ հիպոապլազիան (գեղձի չափերը զգալի փոքրացած են):

Ձեռքբերովի հիպոթիրեոզի պատճառներից են յոդի պակասությունը, գեղձի աուտոիմունային վնասումը (Հաշիմոտոյի թիրեոիդիտ), վահանաձև գեղձի հեռացումը, թիրեոիդ հորմոնների արտադրությունն ընկճող դեղերի (մեթիմազոլ, պրոպիլթիոուրացիլ) գերդոզավորումը:

Երկրագնդի բնակչության գրեթե 1 միլիարդն ապրում է յոդ-պակասությամբ շրջաններում (հիմնականում բարձրլեռնային շրջաններ), որտեղ մեծ է *էնդեմիկ խալիպի* զարգացման հավանականությունը: Խալիպ կոչվում է վահանաձև գեղձի չափերի մեծացումը: Յոդի պակասության դեպքում նվազում է հատկապես T₄-ի սինթեզը, որը հետագայում դրական կապի մեխանիզմով մեծացնում է ԹՏՀ-ի արտադրությունը, որը խթանում է թիրեոիդ հորմոնների սինթեզի բոլոր փուլերը՝ միաժամանակ հանգեցնելով վահանաձև գեղձի ֆոլիկուլային բջիջների հիպերապլազիայի՝ գեղձի չափերի մեծացման (նկ. 22.12): Յոդապակասությամբ շրջաններում (այդ թվում նաև Հայաստանում) յոդի պահանջարկը լրացնելու համար ցուցված է օգտագործել յոդացված աղ:



Նկ. 22.12. Յոդի պակասությամբ՝ որպես վահանաձև գեղձի թերգործարության պատճառ:

Երկրորդային հիպոթիրեոզի պատճառը ԹՏՀ-ի թերարտադրությունն է, որը կարող է լինել ինչպես հիպոֆիզի, այնպես էլ հիպոթալամուսի ախտահարման հետևանք, երբ խանգարված է թիրեոլիբերինի արտադրությունը:

Հիպոթիրեոզը բնութագրվում է մտավոր և ֆիզիկական ակտիվության դանդաղումով, մրսկանությամբ, քաշի ավելացումով: Շարակցական հյուսվածքում գլխկոզամինազիկանների կուտակումը հանգեցնում է հյուսվածքների հիդրոֆիլականության բարձրացման և լորձային այտուցի՝ *միքսեդեմայի* զարգացման, որը, ի տարբերություն այլ այտուցների, սեղմելիս փոսիկ չի թողնում: Կոկորդի լորձաթաղանթի ու ձայնավարերի այտուցի հետևանքով զարգանում է ձայնի խոպոտում:

Հիպոթիրեոզին բնորոշ բրադիկարդիան և սրտամկանի կծկողականության նվազումը հանգեցնում են սրտային արտամղման փոքրացման: Պատճառն այն է, որ թիրեոիդ հորմոնները կարգավորում են β-ադրենալնկալիչների և Ca-ական ԱԵՖ-ազների գեների տրանսկրիպցիան, և հիպոթիրեոզի դեպքում այս գեների էքսպրեսիան նվազում է: Անոթի պատի՝ գլխկոզամինոգլիկանների կուտակման հետևանքով զարգացող այտուցը հանգեցնում է ծայրամասային անոթային դիմադրության մեծացման և դիաստոլիկ ՋՃ-ի բարձրացման:

Հիպոթիրեոզի դեպքում խանգարվում է ճարպային փոխանակությունը: Արյան մեջ բարձրանում է ՑԽԼ-ի մակարդակը՝ լյարդում ՑԽԼ-ի ընկալիչների էքսպրեսիայի նվազման հետևանքով, որը դանդաղեցնում է ՑԽԼ-ի հեռացումն արյունից: Արդյունքում հիվանդների շրջանում մեծանում է աթերոսկլերոզի զարգացման վտանգը:

Թիրեոիդ հորմոնների պակասուրդը հանգեցնում է մտավոր գործունեության դանդաղեցման, որը դրսևորվում է ուշադրությունը կենտրոնացնելու դժվարությամբ, քնկոտությամբ, կարճատև հիշողության խանգարմամբ, խոսքի դանդաղումով: Վերջինս նաև լեզվի մեծացման հետևանք է (գլիկոզամինոգլիկանների կուտակման պատճառով): Դանդաղում են նաև ջլային ռեֆլեքսները:

Բնածին կամ վաղ մանկական տարիքում առաջացած հիպոթիրեոզը հանգեցնում է *կրետինիզմի* զարգացման: Այն բնութագրվում է ծանր մտավոր հետամնացությամբ, կարճ հասակով՝ գաճաճությամբ (աճի հետ մնալու պատճառով), կոպիտ դիմագծերով և լեզվի չափերի մեծացմամբ: Բնածին հիպոթիրեոզը վաղ ախտորոշելու նպատակով իրականացվում է նորածնային սկրինինգ թեստ. բոլոր նորածինների արյան մեջ ստուգվում է ԹՏՀ-ի մակարդակը: Հիպոթիրեոզի առկայության դեպքում երեխան ստանում է թիրոքսինի փոխարինող բուժում, որը հնարավորություն է տալիս կանխելու կրետինիզմի զարգացումը: Մեր երկրում բնածին հիպոթիրեոզի սկրինինգը կատարվում է 2005-ից:

22.5. Իրադրական խնդիր

24 տարեկան կինը նկատել է, որ վերջին 4 ամիսների ընթացքում կրծքագեղձը սեղմելիս կաթնանման արտադրություն է գալիս: Նա կրծքով չի կերակրում և երբևէ հղի չի եղել: Գլխուղեղի ՄՌԾ-ով հայտնաբերվել է հիպոֆիզի 4մմ չափով ադենոմա:

1. Ստորև նշվածներից որի՞ առկայությունն է հավանական տվյալ հիվանդի դեպքում՝

- ա) լուսնաձև դեմք,
- բ) դաշտանի բացակայություն,
- գ) արտակնություն,
- դ) հիպերգլիկեմիա:

2. Ո՞ր նյութի ազոնիստների նշանակումը կարող է օգտակար լինել տվյալ հիվանդին՝

- ա) դոֆամինի,
- բ) սերոտոնինի,
- գ) ացետիլխոլինի,
- դ) գլուտամատի,
- ե) նորադրենալինի:

Պատասխաններ

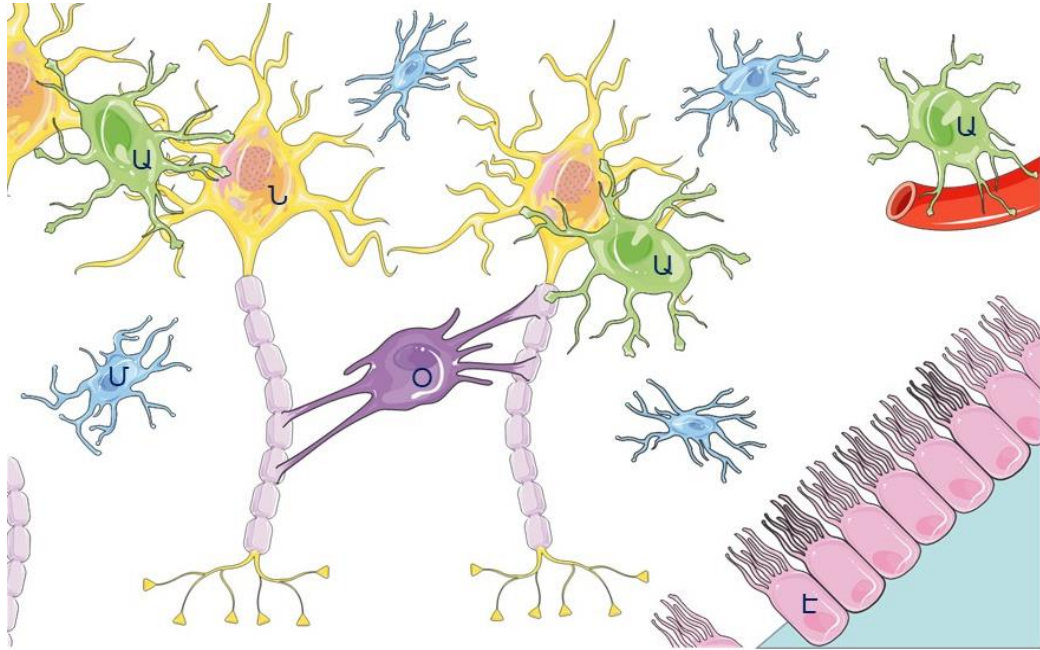
Պրոլակտինոմաները հիպոֆիզի ադենոմաներից են: Դրանք կազմված են ացիդոֆիլ կամ քրոմոֆոբ բջիջներից: Վերարտադրողական տարիքի կանանց շրջանում դրանք առաջացնում են կաթնահոսություն (գալակտոռեա) և դաշտանի բացակայություն (ամենոռեա)՝ դառնալով անպտղության պատճառ:

Պրոլակտինի ստատինը դոֆամինն է, ուստի միկրոադենոմաները բուժելու համար կիրառվում են դոֆամինի ազոնիստները, օրինակ՝ բրոմոկրիպտին: Հիպոթալամուսի և հիպոֆիզի միջև կապի խանգարման, ինչպես նաև դոֆամինի անտազոնիստներով բուժման դեպքում նույնպես դիտվում է պրոլակտինի մակարդակի բարձրացում:

ԳԼՈՒԽ 23. ՆՅԱՐԴԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

Հայտնի է, որ նյարդային համակարգը (ՆՀ) օրգանիզմի առավել բարդ ինտեգրատիվ համակարգն է: Վերջինս բարդագույն գործառույթներն իրագործում է նեյրոններով և գլիայի բջիջներով (նկ. 23.1):

ՆՀ-ի բարդ և նուրբ գործունեության հետ մեկտեղ պետք է ընդգծել նրա մեծ խոցելիությունը բազմաթիվ գործոններից: Այսպես՝ նեյրոնները հիպօքսեմիայի և հիպոգլիկեմիայի հանդեպ ամենազգայուն բջիջներն են: Այդ երևույթը հեղինակների մի մասը կոչում է պաթոկլիզիս: Ինչպես նշում էր Ռ. Ու. Էմերսոնը, «բնությունն անվճար ոչինչ չի տալիս, այն միայն վաճառում է»:



Նկ. 23.1. Ներկայացված են գլիայի տարբեր տեսակները, որոնք նեյրոնների (Ն) հետ ձևավորում են նյարդային հյուսվածքը: Աստրոցիտները (Ա) գլիայի առավել մեծաքանակ տարրերն են, կատարում են տասնյակից ավելի գործառույթներ, այդ թվում մասնակցում են սինապսների ձևավորմանը և դրանց մոդուլյացիային, ձևավորում են արյուն-ուղեղային պատնեշը (ԱՈւՊ) և այլն: Օլիգոդենդրոգլիոցիտները (Օ) մասնակցում են ԿՆՀ-ում արստնային ծածկերի մեկուսիչ շերտի՝ միելինի ձևավորմանը (ծայրամասային նյարդային համակարգում համանման դեր ունեցող բջիջները կոչվում են Շվանյան բջիջներ): Էպենդիմոգլիոցիտները (Է) պաստառում են գլխուղեղի փորոքները՝ դրանից բխող պատնեշային և կարգավորիչ գործառույթներով: Միկրոգլիան (Մ) տեղի իմունային համակարգի գլխավոր ներկայացուցիչն է, այստեղի մանսագիտացված մակրոֆագերը նորմալ պայմաններում շատ հանդարտ, իսկ վնասման դեպքում՝ շատ ագրեսիվ:

23.1. ՆՅԱՐԴԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՎՆԱՍՄԱՆ ԷԹԻՈԼՈԳԻԱՆ

Նյարդային համակարգի վնասման հիմնական էթիոլոգիկ գործոններն են.

1. *Հիպօքսիան*: Ինչպես արդեն նշվել է, այս գործոնի հանդեպ ՆՀ-ն հատկապես զգայուն է: Դա թերևս առաջին հերթին պայմանավորված է անընդհատ զգալի քանակությամբ ԱԵՖ-ի պարտադրված ծախսով՝ ուղղված պոմպերի գործունեությանը, որոնք պիտի ապահովեն իոնային հաշվեկշիռը. չէ՞ որ ամեն վայրկյան, հազարավոր դրոշմ և ընկճող ազդակներ ստանալով, նեյրոններում մեծաքանակ իոնային հոսքեր են գոյանում, որոնց ելքային վիճակի վերադարձելը էներգետիկ մեծ ծախսեր է պահանջում: Հարկ է կարևորել նաև պլաստիկ ապահովվածության խնդիրը. հիշենք, թե որքան մեծ (և

հատկապես երկար) կարող են լինել նեյրոնները, և այդ հսկա կառույցը պետք է անդադար նորոգվի, ամեն վայրկյան սինթեզվեն միլիոնավոր սպիտակուցներ և այլն: Գլխուղեղի հիպոթալիան առավել հաճախ զարգանում է գլխուղեղային արյան շրջանառության խանգարումների հետևանքով, ուստի այդ խնդրին հանգամանալից կանդրադառնանք առանձին:

2. Գենետիկ խանգարումները: Այս խմբում են.

- մոնոգենային խանգարումները (օրինակ՝ Թեյ-Սաքսի հիվանդությունը, β-հեքսոզամինիդազ A-ի պակասության հետևանքով նեյրոններում GM2 գանգլիոզիդի կուտակման հետևանք է),

- քրոմոսոմային խանգարումները (դասական օրինակ է Դաունի հիվանդությունը՝ 21-րդ քրոմոսոմի տրիսոմիան),

- բազմագործոն հիվանդությունները (օրինակ՝ աուտիզմի սպեկտրի խանգարման, շիզոֆրենիայի, Ալցհեյմերի հիվանդության դեպքերի մեծ մասի զարգացման հավանականությունը մեծացնում են մի շարք գեների մուտացիաները, ինչպես նաև միջավայրի տարբեր գործոնները):

3. Քիմիական գործոնները: Մի շարք քիմիական գործոնների ԿՆՀ անցնելուն խոչընդոտում է ԱՌԻՊ-ը: Սակայն վնասակար քիմիական նյութերի մի մեծ խումբ, այնուամենայնիվ, թափանցում է ԿՆՀ: Այդպիսի ներծին նյութերի մի մասը կարող են անգամ հանգեցնել կոմայի զարգացման (օրինակ՝ կետոնային մարմինները, ուրեմիկ տոքսինները, ամոնիակը): Արտածին քիմիական գործոններից հատկապես պետք է առանձնացնել թմրամիջոցները, որոնք ԿՆՀ-ն վնասելու հետ մեկտեղ առաջացնում են կախյալություն: Մյուս կողմից՝ քիմիական գործոնների խմբում կարող ենք դիտարկել սննդանյութերի, վիտամինների պակասությունը:

Ինչպես նշվել է, նյարդային հյուսվածքի էներգետիկ կարիքների համար «սիրելի» և գրեթե բացառիկ աղբյուրը գլյուկոզն է, ուստի հիպոգլիկեմիան առաջին հերթին հենց գլխուղեղն է վնասում՝ ծանր դեպքում հասցնելով կոմայի զարգացման: ԿՆՀ-ի բնականոն գործունեությունը խանգարվում է հատկապես B խմբի վիտամինների անբավարարության դեպքում: Այսպես՝ թիամինի (B₁ վիտամինի) պակասությունը հանգեցնում է բերի-բերի (սինհալերեն բերի նշանակում է թույլ) հիվանդության, որի գլխուղեղային դրսևորումները հայտնի են որպես Վերնիկեի էնցեֆալոպաթիա: Այն դրսևորվում է շփոթվածությամբ, աչքերի շարժողականության խանգարումներով (ակնաշարժ նյարդերի վնասումներ), ատաքսիայով (շարժումների կոորդինացիայի, քայլվածքի խանգարումներ): Թիամինի ներարկումը կարող է զգալիորեն բարելավել այս ախտանիշները, սակայն առանց բուժման վիճակը կարող է բարդանալ Կորսակովյան համախտանիշով, որը դրսևորվում է հիշողության խանգարումներով: Հատկանշական է, որ Վերնիկե-Կորսակովի համախտանիշն առավել հաճախադեպ է ակոհոլիկների շրջանում: Վերջիններիս դեպքում առկա է անառողջ սննդակարգ, ակոհոլը ոչ միայն խանգարում է թիամինի նորմալ ներծծումն ու լյարդում պահեստավորումը, այլև ուղղակի տոքսիկ ազդեցություն է թողնում նեյրոնների վրա: Լրացուցիչ վնասում կարող է առաջանալ կրկնվող ակոհոլային ինտոքսիկացիաների և ժուժկալման հերթափոխից:

4. Չարգացման արատները ներարգանդային կյանքի ընթացքում օրգանիզմի վրա քիմիական, ինֆեկցիոն տարաբնույթ գործոնների, երբեմն նաև գենետիկ արատների հետևանք են: Էմբրիոգենեզի վաղ շրջաններում ծագող խնդիրներն ավելի խոր արատներ են առաջացնում: Չարգացման արատի օրինակ է spina bifida-ն, որի դեպքում լիովին չի փակվում նյարդային խողովակը: Չփակված հատվածն առավել հաճախ տեղակայվում է ողնուղեղի ստորին հատվածում: Այսպիսի խանգարման կարող է հանգեցնել ֆոլաթթվի

անբավարարությունը, ուստի մի շարք երկրներում այսօր լրացուցիչ հագեցվում է ֆոլաթթվով: Մեր երկրում այս հարցի շուրջ թեժ քննարկումները վերջնական պատասխան չտվեցին այն հարցին, թե որքանով ճիշտ կլինի իրականացնելու այդպիսի ֆորտիֆիկացիա:

5. Վնասվածքները: Գլխուղեղի վրա մեխանիկական գործոնի ազդեցությունն ունի որոշ առանձնահատկություններ: Հաճախ գլխուղեղը վնասվում է ոչ միայն մեխանիկական գործոնի ազդեցությունից, այլև հարվածից հետո գլխուղեղի և գանգոսկրերի փոխազդեցությունից: Ուստի բուժ վնասվածքից հետո խանգարում առաջանում է հարվածի կետում և կամ դրա հակառակ կողմում, գլխուղեղի և գանգոսկրի շփման կետում: Ուղեղանյութի կտրուկ տեղաշարժի նկատմամբ հատկապես զգայուն են նեյրոնների երկար ելուստները՝ աքսոնները (դիֆուզ աքսոնային վնասում), որոնց ամբողջականության խանգարումն առաջացնում է ծանր և հաճախ անդարձելի նյարդաբանական խանգարումներ: Եթե մեխանիկական գործոնի ազդեցությամբ վնասվում են անոթները, ծագում է մյուս «անհարմարությունը»․ գանգի խոռոչում տարածքային առումով նեղված վիճակ է, առաջացող հեմատոմայի համար շատ տարածություն չկա, ուստի վերջինս կարող է սեղմել հարակից նյարդային հյուսվածքը: Ըստ վնասված անոթի և հեմատոմայի տեղակայման՝ արյունազեղումները լինում են *էպիդուրալ, սուբդուրալ* և *սուբարախնդիալ*:

6. Ուռուցքները: ԿՆՀ-ի ուռուցքները կարող են ծագել ուղեղաթաղանթներից, գլխայի տարբեր բջիջներից, գլխուղեղի անոթների բջիջներից, հազվադեպ նաև նեյրոններից: Բնորոշ է, որ այստեղ անգամ հյուսվածքաբանական առումով բարորակ ուռուցքները, տեղակայումով պայմանավորված, ունեն չարորակ դրսևորումներ, քանի որ կարող են ճնշել հարակից նյարդային կառույցները: Գլխուղեղում հայտնաբերվող ուռուցքների մի մասն էլ այլ օրգանների քաղցկեղների մետաստազ է, որը, հասկանալի է, զարգանում է լավ արյունամատակարարում ունեցող հյուսվածքում: Այդ տեսակետից զարմանալի չէ, որ գլխուղեղի չարորակ ուռուցքները հազվադեպ են մետաստազներ առաջացնում այլ օրգաններում («իրենց այստեղ էլ վատ չեն կերակրում»):

7. Պրիոնները ՆՀ-ի առավել սպեցիֆիկ էթիոլոգիկ գործոններ են: Պրիոնային սպիտակուցների յուրահատկությունը նրանց վարակելիությունն է (գիտությանը հայտնի բոլոր մնացած վարակային գործոնները պարունակում են ԴՆԹ կամ ՌՆԹ, որը պայմանավորում է դրանց վերարտադրումը): Պրիոնային հիվանդություններով կարելի է վարակվել՝ ախտահարված գլխուղեղ ուտելով: Այդ դեպքում օրգանիզմ է թափանցում խաթարված ֆոլդինգով պրիոնային սպիտակուց՝ PrP^{sc}-ն (նրա կառուցվածքում առկա են β-ձալքավոր կառույցներ)՝ այն փոխազդելով նորմալ ֆոլդինգով PrP^c (իսկ նորմալ պրիոնային սպիտակուցում գերակշիռ է α-պարույրը) սպիտակուցի հետ, վարակում է վերջինիս՝ վերածելով ախտաբանական PrP^{sc}-ի: Այնուհետև գործընթացը շարունակվում է երկրաչափական պրոգրեսիայով՝ հիշեցնելով մանկական «խոլերա»⁵⁷ խաղը: Այդ պատճառով էլ հիվանդությանը բնորոշ ձեռքբերովի թուլամտությունը (դեմենցիան) շատ արագ է պրոգրեսիվում: Պրիոնային են Կրեյցֆելդ-Յակոբի հիվանդությունը, կուրուն, ֆատալ ընտանեկան անքնությունը:

8. Մանրէները: Տարաբնույթ մանրէները կարող են վնասել ԿՆՀ-ն: Մանրէների զգալի մասի թափանցմանը խոչընդոտում է արյուն-ուղեղային պատնեշը: Ըստ այդմ՝

⁵⁷ «Բռնոցի» խաղի մի տեսակ է, երբ բռնողը որևէ այլ մասնակցի բռնելուց հետո «վարակում է» նրան, այնուհետ նրանք միասին են բռնում մյուսներին: Խաղի ավարտին բոլորը «վարակվում են»՝ բռնվում են:

հարուցիչները կարող են հաղթահարել ԱՌՊ-ը միայն վնասում առաջանալու դեպքում: Սակայն մանրէների և դրանց թույների մի մասը կարող է թափանցել ԱՌՊ-ով՝ կիրառելով տարաբնույթ հնարքներ և առաջացնելով նյարդային համակարգի յուրատիպ վնասումներ: Այդ հարուցիչները հաճախ կոչվում են նեյրոտրոպ: Դրանց թափանցումը ԿՆՀ հասկանալու համար պետք է անդրադառնանք նաև ԱՌՊ-ի կառուցվածքին:

Չնայած բավական արտահայտված պաշտպանական համակարգերին ու տարաբնույթ պատնեշներին՝ ախտածին գործոնները (առաջին հերթին այստեղ խոսքը վարակների հարուցիչների մասին է) ԿՆՀ թափանցում են 4 ճանապարհով՝

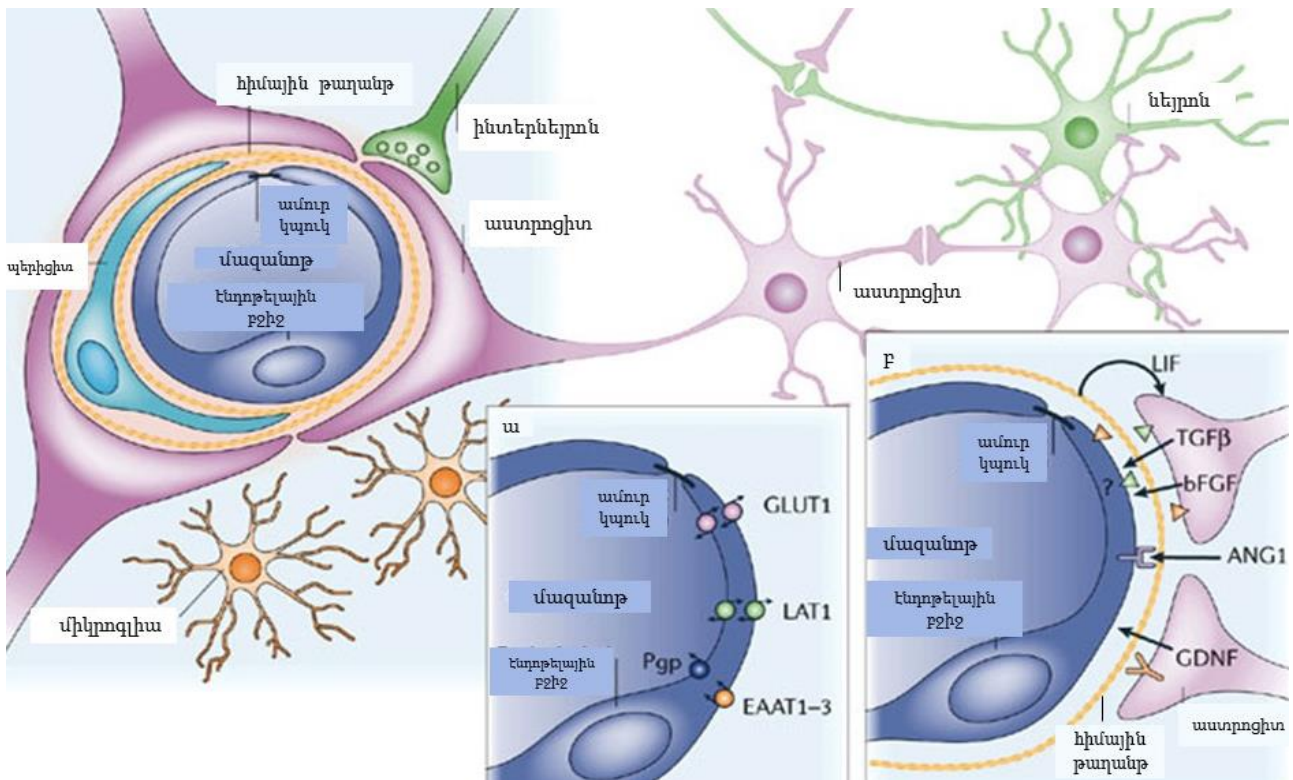
- արյունով (անոթապատի միջով),
- ուղղակի թափանցումով՝ մեխանիկական վնասվածքի կամ բնածին արատների դեպքում,
- հարևան կառույցներից (հարակից օդատար ծոցերի ինֆեկցիա, վարակակիր ատամ, գանգի կամ ողնաայան օստեոմիելիտ),
- որոշ հարուցիչներ ԿՆՀ են թափանցում ծայրամասային նյարդային համակարգից՝ մուտք գործելով «Ուդիսևսի մեթոդով»⁵⁸՝ նյարդերի միջով:

Անոթով անցնելու համար տվյալ ախտածինը պետք է հաղթահարի արյուն-ուղեղային պատնեշը: Ի տարբերություն այլ օրգանների հյուսվածքաարյունային (հիստոհեմատիկ) պատնեշների՝ վերջինս ունի շատ ավելի բարդ կառուցվածք (նկ. 23.2). չէ՞ որ վնասումից պետք է պաշտպանել նեյրոնները, որոնք ոչ միայն չափազանց զգայուն են բազմաթիվ գործոնների հանդեպ, այլև յուրահատուկ են. մահացած նեյրոնին նոր նեյրոնով փոխարինելն անարդյունավետ կլինի⁵⁹: Պատնեշի ձևավորմանը, բացի էնդոթելոցիտից, հիմքային թաղանթից և պերիցիտից (մազանոթը շրջապատող բջիջ), մասնակցում է նաև աստրոցիտը՝ իր ոտիկանման ելուստներով շրջապատելով անոթը: Էնդոթելային բջիջները նախ ստեղծում են մեխանիկական պատնեշ. դրան է նպաստում էնդոթելոցիտների միջև սերտ շփումը (tight junction): Ուստի ԿՆՀ թափանցելու միջնեդոթելային ճանապարհը փակվում է, մնում է միայն անցնել էնդոթելոցիտով: Կենսաբանական գործոնների մեծ մասի համար սա անհաղթահարելի խոչընդոտ է: Էնդոթելոցիտով համեմատաբար հեշտությամբ կարող են թափանցել փոքր զազային մոլեկուլները (օրինակ՝ O₂-ը, CO₂-ը, NO-ն), լիպոֆիլ մոլեկուլները (օրինակ՝ ալկոհոլը, ամոնիակը): Ջրալույծ մոլեկուլների մի մասի դեպքում էնդոթելում գործում են հատուկ տեղափոխիչներ (օրինակ՝ գլյուկոզի համար GLUT-1, չեզոք ամինաթթուների համար LAT1 և այլն)⁶⁰: Այստեղ էքսպրեսվում է նաև գլիկոպրոտեին P-ն, որն ԱԵՖ-ի ծախսով հեռացնում

⁵⁸ Ըստ Հոմերոսի, Տրոյայի տարիների պաշարումը հաղթահարելու համար հնարամիտ Ուդիսևսը պատրաստել է տալիս մի հսկա ձի, որի մեջ թաքնվում են զինվորները: Առավոտյան ձիուն տեսնելով, Տրոյայի բնակիչները նրան համարում են աստվածների պարզև և ձին դարպասներով ներս են մտցնում: Գիշերը զինվորները դուրս են գալիս ձիուց և ջախջախում տրոյացիներին: Նույն կերպ մի շարք կենսաբանական գործոններ պատնեշն ուղղակի հաղթահարել չկարողանալով՝ փոխազդելով պատնեշի հետ ստիպում են, որ նյարդաթելն ինքը զավթի և ներս քաշի իրենց:

⁵⁹ Գլխուղեղի որոշ հատվածներում նեյրոգենեզն ընթանում է, օրինակ, հիպոկամպում, որը պատասխանատու է հիշողության համար նոր ինֆորմացիա ստանալու դեպքում (նոր երկրներում ճամփորդելիս խթանում ենք նոր նեյրոնների գոյացումը):

⁶⁰ Ժամանակին բանավեճ կար, թե արդյոք սնդային հավելում նատրիումի գլուտամատը մեծ քանակների դեպքում կարող է վնասել նեյրոնները («չինական ռեստորանի համախտանիշ»): չէ՞ որ այն, բացի դուրեկան համային հատկանիշներից, ԿՆՀ-ի հիմնական դրող նեյրոմիջոտրոն է: Սակայն հետազայում պարզվեց, որ EAAT կոչվող դրող ամինաթթուների տեղափոխիչն աշխատում է «գլխուղեղից արյուն» ուղղությամբ, այսինքն՝ ոչ միայն արտածին գլուտամատը չի կարող թափանցել գլխուղեղ, այլև այստեղ սինթեզվող գլուտամատի ավելցուկը հեռացվում է նյարդային հյուսվածքից: Այս մեխանիզմի կարևորությունը Ձեզ ավելի պարզ կդառնա էքսայտոքսիկոլոյանը վերաբերող քննարկումից հետո: Այնպես որ չինական ռեստորանում ճաշելուց հետո գլխացավ ունենալու դեպքում գլուտամատին «մեղադրելու» որևէ գիտական հիմնավորում չունենք:



Նկ. 23.2. Արյուն-ուղեղային պատնեշի կառուցվածքը: Հապավումներ. LAT1 (L system for large neutral amino acids)՝ ամինաթթուների տեղափոխիչ, EAAT1-3 (excitatory amino acid transporter 1-3)՝ դրդող ամինաթթուների տեղափոխիչ, Pgp (P glycoprotein)՝ P-գլիկոպրոտեին, LIF (leukemia inhibitory factor)՝ լեյկեմիան ընկճող գործոն, bFGF (basic fibroblast growth factor)՝ ֆիբրոբլաստների աճի գործոն, ANG1՝ անգիոպոետին 1-ի ընկալիչ, GDNF (glia derived neurotrophic factor)՝ գլիային ծագման աճի գործոն (Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier, Nature Reviews Neuriscience, 2006):

Է բջիջ թափանցած անցանկալի նյութերը: Այդ գլիկոպրոտեինը ABC տեղափոխիչների մեծ ընտանիքից է: Դրանք գերեքսպրեսավում են չարորակ ուռուցքներում, որի հետևանքով քաղցկեղի բջիջները դիմակայուն են տարբեր քիմիաթերապևստիկ դեղերի հանդեպ (կոչվում է նաև MRP 1: multidrug resistance protein 1): Հակաքաղցկեղային դեղը մտնում է ուռուցքային բջիջ, սակայն գլիկոպրոտեինի միջոցով նեոպլաստիկ բջիջը դուրս է շարտում դեղը և շարունակում գոյասել: Կրկին համոզվում ենք, որ ուռուցքային բջիջները սկզբունքորեն որևէ նոր բան չեն առաջացնում, այլ իրենց օգտին օգտագործում են օրգանիզմի տարաբնույթ հյուսվածքներով կիրառվող հնարքները: Հենց այս գլիկոպրոտեինի պատճառով շատ դեղեր չեն անցնում ԱՌՈՒ-ով: Որոշ դեպքերում էլ նույն այս տեղափոխիչը խոչընդոտում է նյարդային համակարգի հիվանդությունների բուժման համար նախատեսված դեղերի մուտքը ԿՆՀ:

ԱՌՈՒ-գործառության միավորի՝ նեյրոանոթային միավորման մյուս բջիջները՝ պերիցիտները, բացի ամրապնդիչ դերից, նաև կարևոր են միջբջջային փոխազդեցությունների հարցում, օրինակ՝ ունակ են նեյրոնների փոխանակային պահանջներին համապատասխան ուժգնացնելու տեղային արյան հոսքը: Կարևոր է ընդգծել, որ ԱՌՈՒ-ի թափանցելիությունը գլիային տարրերի հսկողության տակ է: Այսպես՝ փորձում աստրոցիտների վնասումը հանգեցնում է միջնեյրոնային կոնտակտային սպիտակուցների կորստին և ԱՌՈՒ-ի թափանցելիության մեծացմանը:

ԱՌՈՊ-ի թափանցելիության խանգարումը ԿՆՀ-ի մի շարք հիվանդությունների կարևոր ախտածին օղակն է: Այսպես՝ մեխանիկական վնասումից հետո գոյացած բորբոքման միջնորդները մեծացնում են ԱՌՈՊ-ի թափանցելիությունը:

Մանրէների մի մասը և դրանց թույները թափանցում են ԿՆՀ նյարդային վերջավորություններից: Այսպես՝ *փայտացման տոքսինը* (տետանոտոքսինը) նյարդաթելի վերջավորություն թափանցելուց հետո «վարձում է» ռետրոգրադ աքսոնային տրանսպորտը, որի միջոցով հասնում է ողնուղեղի մոտոնեյրոնների մարմիններին, այնտեղից անցում է սինապտիկ ճեղք և թափանցում մոտոնեյրոններն ընկճող գլիցիներգիկ նեյրոնների (Ռենշոյի բջիջներ) նյարդային վերջավորություններ: Այստեղ տետանոտոքսինը խանգարում է գլիցինի ձերքագատումը սինապտիկ ճեղք՝ հանգեցնելով շարժիչ նեյրոնների գերդրդման:

Նյարդային ճանապարհով են թափանցում նաև *կատաղության ու հերպեսի* վիրուսները: *Պոլիոմիելիտի* վիրուսը, ի սկզբանե կարծես նեյրոտրոպ չլինելով, իրեն պահում է ստամոքսաղիքային վարակի նման: Մակայն հարմար պայմաններում այն թափանցում է ԿՆՀ, հաճախ ախտահարում ողնուղեղի մոտոնեյրոնները՝ առաջացնելով թորշոմած պարալիչ և մկանների ապաճում: Մի շարք այլ ինֆեկցիաների հարուցիչներ, սպեցիֆիկ նեյրոտրոպ չլինելով, ի թիվս այլ օրգան-համակարգերի կարող են ախտահարել նաև ԿՆՀ-ն՝ առաջացնելով օրինակ՝ նեյրոսիֆիլիա, նեյրոբորելիոզ (Լայմի հիվանդություն):

Որոշ վարակներ ախտահարում են ԿՆՀ-ն գրեթե բացառապես իմունապակասությունների դեպքում, օրինակ՝ ցիտոմեգալովիրուսը, JC⁶¹ պոլիոմա վիրուսը, սնկերը (*Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans* և այլն): Դրանց հայտնաբերումը հաճախ վկայում է ՄԻԱՎ վարակվածության և ՉԻԱՀ-ի մասին:

ԿՆՀ-ի վնասումների էթիոլոգիայի վերաբերյալ ասվածը ամբողջացնելու համար նշենք, որ չնայած նեյրոնները պաշտպանելու համար ստեղծվել են պաշտպանության մի շարք գծեր, պատնեշներ ու մեխանիզմներ, սակայն դրանցից յուրաքանչյուրն ունի «մեղալի հակառակ կողմը»: Այսպես՝ գանգը և կարծր ուղեղաթաղանթը պաշտպանում են նյարդային հյուսվածքը մեխանիկական վնասումներից, բայց ուղեղային հյուսվածքում հեղուկ կուտակվելու դեպքում այդ պատյանների առկայությունը հանգեցնում է ներգանգային ճնշման բարձրացման: Վերջինս խաթարում է գլխուղեղի արյան շրջանառությունը, իսկ ծանր դեպքերում կարող է առաջացնել գլխուղեղի ճողվածք: Առավել վտանգավոր է տոնզիլային ճողվածքը, երբ ուղեղիկի նշիկները ներհրվում են մեծ անցքի մեջ (foramen magnum)՝ ճնշելով երկարավուն ուղեղի շնչառական և սրտային կենսական կարևոր կենտրոնները:

ԱՌՈՊ-ի պաշտպանական դերի մասին արդեն խոսվել է, սակայն այն սահմանափակում է նաև դեղերի ազդեցությունը ԿՆՀ-ի վրա (իր դրական և բացասական հետևանքներով):

Անդրադառնանք նաև մեկ այլ պաշտպանական մեխանիզմի՝ իմունային համակարգի հարաբերությանը ԿՆՀ-ի հետ: Ինչպես հայտնի է, գլխուղեղը իմունային տեսակետից «արտոնյալ» օրգան է⁶²: Ընդ որում՝ այդ «արտոնությունը» տարածվում է

⁶¹ 1971թ. առաջին անգամ հայտնաբերվելուց հետո կոչվել է հիվանդի՝ Ջոն Բունինգհամի (John Cunningham) անվան և ազգանվան առաջին տառերով:

⁶² Այն վերաբերում է միայն գլխուղեղի բուն հյուսվածքին՝ պարենխիմին: Իսկ ահա ուղեղաթաղանթները, անոթային հյուսակը (plexus choroideus), գլխուղեղի փորոքները և ցիրկումվենտրիկուլային օրգանն իմունային «արտոնություն» չունեն:

իմունիտետի և՛ բնածին, և՛ ձեռքբերովի օղակների վրա: Բացատրությունն այս դեպքում ևս նեյրոնների անփոխարինելիությունն է: Բորբոքման դեպքում վնասմանը (ալտերացիային) հաջորդող պրոլիֆերացիան չի ներառում գլխուղեղի պարենքիմի տարրերը՝ նեյրոնները: Մակայն այդ «արտոնյալությունը» միայն ԱՈւՊ-ով պայմանավորված չէ, ինչպես կարծում էին նախկինում: Պարզվել է, որ գլխուղեղի գլիայի տարրերը (առաջին հերթին աստրոցիտները) ակտիվորեն ընկճում են T-լիմֆոցիտների ներթափանցումը ԿՆՀ, իսկ թափանցման դեպքում կարող են իրենց պահել T-ռեգուլյատորների նման՝ ընկճելով կամ սպանելով թափանցած ցիտոտոքսիկ լիմֆոցիտները (օրինակ՝ էքսպրեսում են մեզ ծանոթ FAS լիգանդ, որով, կապվելով լիմֆոցիտի FAS ընկալիչի հետ, մակածում են նրա ապոպտոզը): Այսինքն՝ իմունային «արտոնյալությունն» ակտիվ գործընթաց է: Աստրոցիտները երբեմն կարող են ստանձնել անտիգեն ներկայացնող բջիջների դերը և գործակցել լիմֆոցիտների հետ: Իմունային «արտոնյալության» խախտումը հանգեցնում է աուտոիմունային գործընթացի զարգացման, ինչպես, օրինակ՝ ցրված սկլերոզի դեպքում:

23.2. ՆՅԱՐԴԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՎՆԱՍՄԱՆ ԱԽՏԱԾԱԳՈՒՄԸ

23.2.1. Նեյրոնի ախտաբանությունը

*Homo sum, humani nihil a me alienum puto*⁶³.

Նեյրոնի վնասման մի շարք մեխանիզմներ Ձեզ քաջ ծանոթ են «Բջջի վնասման ախտաբանություն» գլխից: Դրանք նեյրոնի վնասման ոչ սպեցիֆիկ մեխանիզմներն են՝ էներգաապահովման խանգարումներ, թաղանթային ու ֆերմենտային համակարգերի վնասում, ջրաէլեկտրոլիտային հաշվեկշռի խանգարումներ, ժառանգական ծրագրի և կամ դրա իրացման մեխանիզմների խանգարումներ, ազդանշանման խաթարումներ: Մակայն ըստ կառուցվածքային և գործառութային առանձնահատկությունների՝ կան նաև սպեցիֆիկ մեխանիզմներ: Վերջիններից են աքսոնային տրանսպորտի խանգարումները, միելինային թաղանթի վնասումները, սինապսային գրգռափոխանցմամբ պայմանավորված տեղաշարժերի խումբը՝ նեյրոտրանսմիտերների արտադրության և ձերբագատման, համապատասխան ընկալիչի հետ փոխազդեցության, սինապտիկ ձեղքից հեռացման խանգարումները: Նեյրոնների վնասման սպեցիֆիկ մեխանիզմներից է նաև էքսայտոտոքսիկությունը:

23.2.1.1. Աքսոնային տրանսպորտի խանգարումներ

Երբ դիտարկում ենք նեյրոնի կապն իր սինապտիկ թիրախի հետ, ապա առաջին հերթին պատկերացնում ենք գործողության պոտենցիալի գրեթե կայծակնային արագությամբ հաղորդումը աքսոնի երկայնքով՝ նեյրոնի մարմնից դեպի նյարդահանգույց (սինապս): Արդյունքում հաճախ թերագնահատվում է աքսոպլազմով իրականացվող երկկողմանի տրանսպորտի նուրբ համակարգը: Այն կենսական կարևոր նշանակություն ունի նեյրոնի բնականոն գործունեության համար: Այսպիսի տեղափոխումներից են «օգտվում» օրգանոիդները, սպիտակուցները, վեզիկուլները (աղյուսակ 23.1), իսկ երբեմն՝ մանրէները և նրանց թույլները:

⁶³ Տերենցիուսի «Ինքնախարագանողը» ստեղծագործության մեջ նշվում է այս թևավոր խոսքը. «Ես մարդ եմ, և մարդկային ոչինչ ինձ խորթ չէ»:

Աքսոնային տրանսպորտի օրինակներ (ըստ Millecamps & Julien, 2013).

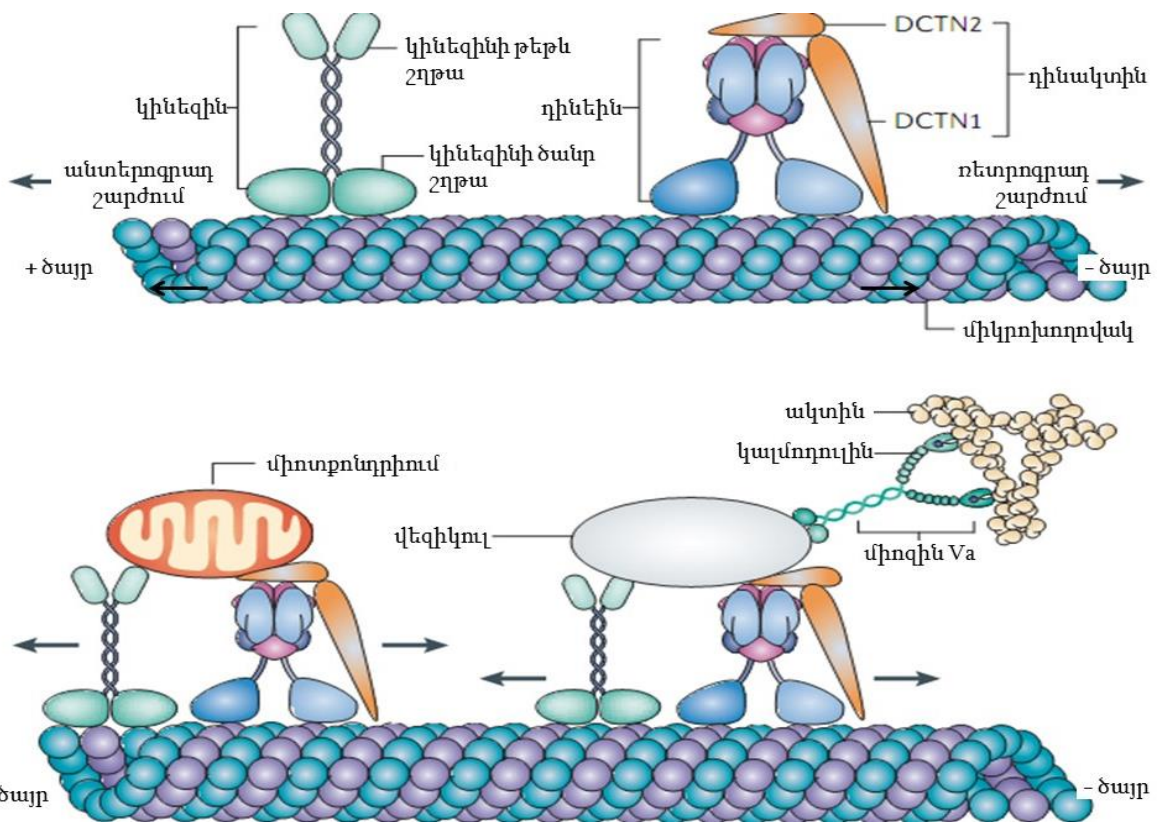
«Ուղեբեռը»	Հիմնական ուղղությունը	Տեղափոխման արագությունը
Թաղանթային սպիտակուցներ	անտերոգրադ	2-8մմ/օր
Ֆերմենտներ	անտերոգրադ	2-8մմ/օր
Նեյրոֆիլամենտներ	անտերոգրադ	0,2-1մմ/օր
Տաու (Tau) սպիտակուց ⁶⁴	անտերոգրադ	0,2-1մմ/օր
Գոլջիի համալիրից ծագող վեզիկուլներ (նեյրոտրանսմիտերներով)	անտերոգրադ	200-400մմ/օր
Նեյրոսեկրետոր գրանուլներ	անտերոգրադ	50-400մմ/օր
լիզոսոմներ	երկկողմանի	մինչև 50մմ/օր
միտոքոնդրիումներ	երկկողմանի	մինչև 50մմ/օր
աուտոֆագոսոմներ	ռետրոգրադ	շուրջ 40մմ/օր
վիրուսներ	ռետրոգրադ ⁶⁵	շուրջ 200մմ/օր

Այդ տրանսպորտի իրագործմանը մասնակցում են բազմաթիվ սպիտակուցներ ու համալիրներ: Դրանցից միկրոխողովակները կատարում են ռելսերի դեր, անտերոգրադ տրանսպորտի դեպքում շարժիչի դերում են կինեզինները, իսկ ռետրոգրադի դեպքում՝ դինեին/դինակտին համալիրը (նկ. 23.3): Անտերոգրադ ուղղությամբ տեղափոխվում են տարբեր էլանյութեր, ֆերմենտներ, սպիտակուցներ, մՌՆԹ, նեյրոտրանսմիտեր պարունակող վեզիկուլներ, միտոքոնդրիումներ, լիզոսոմներ. ամեն բան, ինչ անհրաժեշտ է նյարդային տերմինալին ու սինապսին սեփական կորիզից հեռու «ապրելու և ստեղծագործելու» համար: Այս գործընթացի շատ կողմեր դեռ անհայտ են: Օրինակ՝ ինչպե՞ս է նեյրոնի մարմինն ընկալում սինապտիկ ծայրում էներգիայի պակասուրդը, որպեսզի համապատասխան քանակով միտոքոնդրիումներ ուղարկի անտերոգրադ ուղղությամբ, իսկ այնտեղից վնասված միտոքոնդրիումները վերադարձնի մարմին՝ հետագա կազմաքանդման համար: Ըստ անհրաժեշտության՝ աքսոնի սինապտիկ ծայրում հավաքվող ծերացած, բնափոխված սպիտակուցները և վնասված օրգանոիդները կարող են գոյացնել աուտոֆագիկ վակուոլ և վերադարձվել նեյրոնի մարմին: Տվյալ սինապսի կարևորության մասին ազդանշանը ևս իրագործվում է ռետրոգրադ տրանսպորտի միջոցով. սինապտիկ ճեղքից դեպի նյարդային տերմինալ էնդոցիտոզի ճանապարհով անցնում են աճի գործոնները՝ նեյրոտրոֆինները, և ուղարկվում են նեյրոնի մարմին:

Աքսոնային տեղափոխության խանգարումները կարող են զարգանալ վերոնշյալ բարդ մոլեկուլային համալիրների տարաբնույթ վնասումների դեպքում: Դրա պատճառ կարող են լինել էներգիայի պակասուրդը, միկրոխողովակների վնասումը (կոլխիցինով, վինբլաստինով), վիտամինների անբավարարությունը (հատկապես B խմբի): Հատկապես հետաքրքիր է աքսոնային տեղափոխության խանգարումների դերը նեյրոդեգեներատիվ

⁶⁴ Այս սպիտակուցը կայունացնում է միկրոխողովակները:

⁶⁵ Հերպեսի վիրուսի դեպքում՝ երկկողմանի:



Նկ. 23.3. Աքսոնային տրանսպորտի մուլեկուլները: Կինեզինի և դինեինի երկու ծանր շղթաները մուլտիմերոս հիշեցնող ոտիկներով ԱԵՖ-ի էներգիայի հաշվին գրեթե բառացի քայլում են միկրոխողովակի վրայով. մի ոտիկը մնում է կպած միկրոխողովակին, իսկ մյուսը սկզբում պոկվում, ապա «քայլ» անելուց հետո նորից կաշում է միկրոխողովակին:

հիվանդությունների ախտաձագման մեջ: Դրանցից շատերի դեպքում նեյրոնի մարմնում կորիզի շուրջ մանրադիտակային հետազոտությամբ հայտնաբերվում են «չտեղափոխված ուղեբեռներ»՝ բջջակմախքի սպիտակուցներ, միտոքոնդրիումներ: Նման պատկեր առաջանում է նաև աքսոնի մյուս ծայրում՝ վկայելով ռետրոգրադ տրանսպորտի խանգարման մասին (հիշեք, թե ինչպես են իրար հետևից շարվում տրոլեյբուսները, երբ անջատվում է էլեկտրաէներգիան):

Նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների դեպքում աքսոնային տրանսպորտի խանգարումների տարաբնույթ մեխանիզմներ են նկարագրված: Դրանց կանոնադառնանք ստորև Ալցհեյմերի հիվանդության ախտաձագումը քննարկելիս: Հանստինգսոնի հիվանդության դեպքում *հանտինգտին* սպիտակուցը նպաստում է միկրոխողովակների դեադետիլացմանը, որի պատճառով խանգարվում է շարժիչ սպիտակուցների (կինեզինի և դինեինի) կապումը միկրոխողովակի հետ:

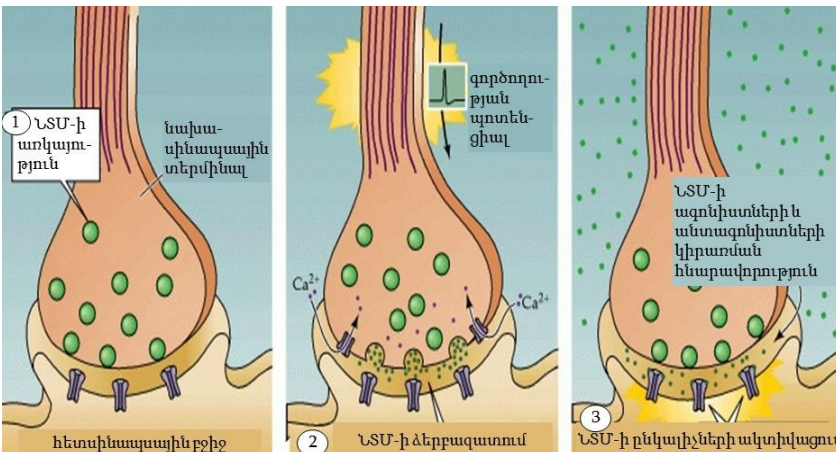
23.2.1.2. Նեյրոտրանսմիտերների դերն ախտաբանության մեջ

Մարդու գլխուղեղը պարունակում է շուրջ 84.000.000.000 նեյրոն: Դրանք իրար հետ հաղորդակցվում են հատուկ «լեզուներով»՝ էլեկտրական և քիմիական սինապսների միջոցով: Պարզվել է, որ առավել հարուստ շփման տեսակը քիմիական սինապսներն են⁶⁶,

⁶⁶ Էլեկտրական սինապսները մեծ դեր ունեն սաղմնային կյանքում, իսկ մեծահասակների դեպքում շարունակում են գործել գլխուղեղի այն հատվածներում, որտեղ կարևոր է գործելու մեծ համաժամանակությունը (սինխրոնությունը): Կան նաև խառը սինապսներ, այսինքն՝ դրանք կարելի է համարել իրար լրացնող շփման եղանակներ:

որոնցում պրեսինապտիկ նեյրոնը ձերբագատում է *նեյրոտրանսմիտերներ*, որոնք էլ ազդում են հետսինապտիկ նեյրոնի վրա: Քիմիական սինապսի գլխավոր առավելությունը նրա պլաստիկության և մոդուլացվելու բարձր ունակությունն է. սինապտիկ կապը պահանջներին համապատասխան կարող է ուժգնանալ կամ թուլանալ:

Դասական նեյրոտրանսմիտերները փոքր մոլեկուլներ են, որոնք սինթեզվում են նեյրոնում, կուտակվում են նախասինապսային վերջավորության վեզիկուլներում: Երբ գործողության պոտենցիալը հասնում է տերմինալին, բացվում են պոտենցիալ-կախյալ կալցիումական անցուղիները, կալցիումական հոսքը գործի է դնում մի շարք սպիտակուցներ, որոնք նպաստում են վեզիկուլների պարունակության ձերբագատմանը դեպի սինապտիկ ճեղք: Այստեղ հայտնված նեյրոտրանսմիտերը հասնում է հետսինապսային թաղանթին, որտեղ կապվում է ընկալիչներին (նկ. 23.4):



Նկ. 23.4. Նեյրոտրանսմիտեր լինելու 3 գլխավոր պայմանները:

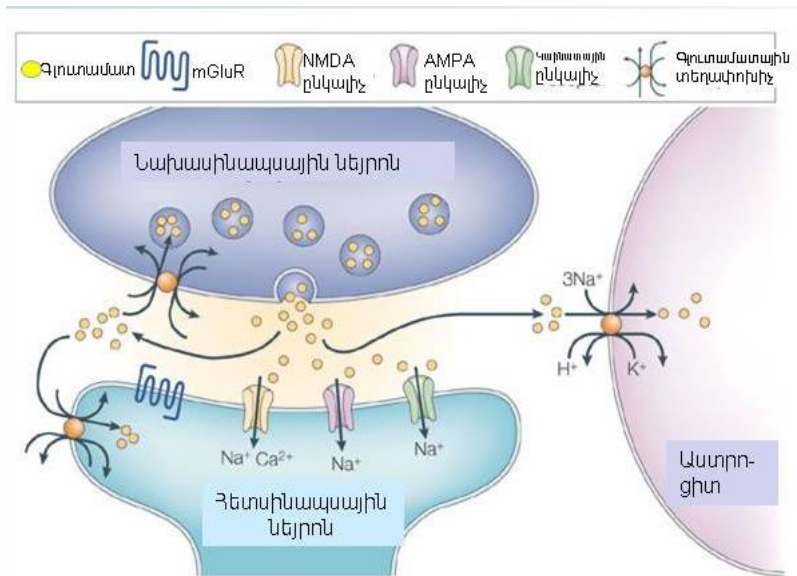
Երկար տարիներ ընդունված էր այն տեսակետը, որ ամեն նեյրոն մեկ նեյրոտրանսմիտեր է սինթեզում, որն էլ այդ նեյրոնն օգտագործում է այլ նեյրոնների հետ հաղորդակցվելու համար: Ըստ այդմ էլ այդ նեյրոնները կոչվում են գլուտամատերգիկ նեյրոն, խոլիներգիկ նեյրոն և այլն: Փաստորեն նեյրոնները «խոսում են» մեկ լեզվով, բայց

ունակ են «հասկանալու» բազմաթիվ այլ լեզուներ. տվյալ նեյրոնը ստանում է բազմաթիվ այլ տարաբնույթ նեյրոններից դրդող և ընկճող ազդեցություններ: Սակայն վերջին տարիներին ցույց տրվեց, որ նեյրոնների մի մասը «բազմալեզու» է, այսինքն՝ կարող են արտադրել մի քանի նեյրոտրանսմիտերներ: Բայց, ինչպես և մեզ համար, նրանց համար ևս մեկ լեզուն է «մայրենի»: Շարունակելով մարդկանց հետ նեյրոնների հատկանիշների զուգահեռումը՝ կարող ենք ասել, որ նեյրոնները ևս կիրառում են ժեստիկուլյացիան և մարմնի լեզուն. այս դեպքում խոսքը կոտրանսմիտերի մասին է: Օրինակ՝ ցավազգաց ուղու առաջին նեյրոնի հիմնական տրանսմիտերը գլուտամատն է, սակայն ուժգին դրդման դեպքում նրա հետ մեկտեղ ձերբագատվում է P նյութը, որը լրացուցիչ որակներ է հաղորդում նեյրոնների միջև գրույցին. բացի ազդակի փոխանցումը ուժգնացնելուց, այն նպաստում է տվյալ նեյրոնների միջև կապի ամրապնդմանը:

Անդրադառնանք հետսինապսային թաղանթում զարգացող իրադարձություններին: Նեյրոտրանսմիտերի և ընկալիչի բնույթով պայմանավորված՝ զարգանում է դրդող, ընկճող կամ փոխանակային ներգործություն: Ըստ այդմ՝ լինում են *խոնոտրոպ* և *մետաբոտրոպ* ընկալիչներ: Իոնոտրոպ ընկալիչները կապված են իոնային անցուղիների հետ: Պայմանավորված այդ անցուղու բնույթով՝ կարող է զարգանալ դրդող կամ ընկճող ազդեցություն: Օրինակ՝ ԿՆՀ-ն դրդող գլխավոր նեյրոտրանսմիտերի՝ *գլուտամատի* AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) ընկալիչների ակտիվացումն առաջացնում է նատրիումական անցուղիների բացում՝ հանգեցնելով նատրիումի ներթափանցման հոսքին, որից զարգանում են թաղանթի ապաբևեռացում և դրդող հետսինապսային պոտենցիալ (նկ. 23.5): Գլուտամատի մյուս իոնոտրոպ ընկալիչը՝ *NMDA-ն* (N-methyl-D-aspartate), թափանցելի է ոչ միայն նատրիումի, այլև կալցիումի

իոնների համար: Հանգստի պայմաններում այդ

անցուղիները չեն գործում, որովհետև մուտքի մոտ եղող Mg^{2+} իոններն այս դարպասները փակ են պահում: Սակայն ուժգին դրդման դեպքում զարգացող հետսինապսային նեյրոնի ապաբեռացումը նպաստում է Mg^{2+} -ի դուրս մղմանը և մագնեզիումային պաշարման վերացմանը. NMDA դարպասները բացվում են, և կալցիումի իոնների մուտքը որակական նոր տեղաշարժեր է առաջացնում բջջում: Նորմայում դա կարող է փոփոխել տվյալ սինապսի «կշիռը» (ուժը). կալցիումի իոնների միջնորդությամբ մեծանում է AMPA-ընկալիչ պարունակող վեզիկուլների տեղաշարժը դեպի հետսինապսային թաղանթ, որոշ դեպքերում կարող են ձևավորվել նաև նոր սինապսներ: Իրագործվում է նեյրոգիտության մեջ հայտնի «միասին դրդվող նեյրոնները կապվում են միմյանց» սկզբունքը (“neurons that fire together wire together”⁶⁷): Այսպիսի փոփոխությունները նպաստում են նյարդային համակարգի անհրաժեշտ պլաստիկությանը, սովորելու պրոցեսին: Սակայն այս մեխանիզմը գործում է նաև ախտաբանության մեջ: Դրա վառ օրինակ է կենտրոնական սենսիտիզացիան, որին կանդրադառնանք ցավի քրոնիկացումն ուսումնասիրելիս:



Նկ. 23.5. Գլուտամատերգիկ սինապսի կառուցվածքը:

Նորմայում դա կարող է փոփոխել տվյալ սինապսի «կշիռը» (ուժը). կալցիումի իոնների միջնորդությամբ մեծանում է AMPA-ընկալիչ պարունակող վեզիկուլների տեղաշարժը դեպի հետսինապսային թաղանթ, որոշ դեպքերում կարող են ձևավորվել նաև նոր սինապսներ: Իրագործվում է նեյրոգիտության մեջ հայտնի «միասին դրդվող նեյրոնները կապվում են միմյանց» սկզբունքը (“neurons that fire together wire together”⁶⁷): Այսպիսի փոփոխությունները նպաստում են նյարդային համակարգի անհրաժեշտ պլաստիկությանը, սովորելու պրոցեսին: Սակայն այս մեխանիզմը գործում է նաև ախտաբանության մեջ: Դրա վառ օրինակ է կենտրոնական սենսիտիզացիան, որին կանդրադառնանք ցավի քրոնիկացումն ուսումնասիրելիս:

Գլուտամատերգիկ սինապսների գերդրդումը նաև էքսայտոտոքսիկ վնասման առանցքային ախտաձագումային օղակն է: Այն զարգանում է էպիլեպտիկ նոպայի, գլխի վնասվածքի, Ալցհեյմերի հիվանդության, գլխուղեղի իշեմիկ կաթվածի դեպքում: Հարկ է նշել, որ աստրոցիտները ոչ միայն մասնակցում են սինապսի գործառույթներին համապատասխան նեյրոտրանսմիտերի ավելցուկը հեռացնելու միջոցով, այլև ակտիվորեն ձեռքբազատում են մի շարք կարգավորիչ մոլեկուլներ՝ դրդող և ընկճող (օրինակ՝ գլուտամատ և ԳԱԿԹ), ԱԵՖ (առավել հայտնի գլիտորանամիտերներից է), էլկոզանոիդներ, նեյրոտրոֆիններ, ցիտոկիններ և այլն:

ԿՆՀ-ում առկա նեյրոտրանսմիտերային համակարգերի խանգարումները հաճախ ընտրողական բնույթ ունեն: Այսպես՝ Ալցհեյմերի հիվանդության դեպքում դեգեներացվում են հատկապես *խոլիներգիկ* նեյրոնները, որը հանգեցնում է պլաստիկության խանգարումների և թուլամտության: Ծանր միասթենիայի (myasthenia gravis) դեպքում մկանների ացետիլխոլինի ընկալիչների պաշարումը հակամարմիններով հանգեցնում է մկանային ուժի թուլացման: Բոտուլիզմի տոքսինը կապվում է շարժիչ խոլիներգիկ նեյրոնների նյարդային վերջավորությունների գանգլիոզիդներին, ապա ընկալիչ-միջնորդված էնդոցիտոզով ներս քաշվում: Այնուհետև թույնի բաղադրիչներից մեկը ճեղքում է սինապտոբրահինը, որի հետևանքով խանգարվում է ացետիլխոլինի ձեռքբազատումը սինապտիկ ճեղք: Զարգանում է մկանային ծանր

⁶⁷ Արտահայտության հեղինակը հռչակավոր նեյրոհոգեբույժ Դոնալդ Հեբն է, որը դեռ 1949թ. այս թևավոր խոսքով շատ դիպուկ նկարագրեց նեյրոնների միջև կապակցումների ձևավորման գլխավոր սկզբունքը:

թուլություն (թորշումած պարալիչ): Բոտուլոտոքսինն ունի նաև բժշկական կիրառություն՝ տարբեր ծագման սպաստիկ պրոցեսները վերացնելու համար: Հետկաթվածային, հետվնասվածքային շրջանում կոպերի, պարանոցի, վերջույթների մկանների սպազմը վերացնելու նպատակով ներարկում է բոտուլոտոքսինի (բոտոքս) խիստ ցածր չափաբաժին:

*Սերոտոնին*⁶⁸ առկա է տրամադրության, տագնապի և քնի մեխանիզմներում: Նրա քանակը մեծանում է շիզոֆրենիայի դեպքում՝ հանգեցնելով պատրանքների, հալյուցինացիաների զարգացման, և փոքրանում է դեպրեսիայի դեպքում:

Դոֆամինը չունի իոնոտրոպ ընկալիչներ, նրա ազդեցությունն իրագործվում է նուրբ մետաբոտրոպ ընկալիչներով: Պարկինսոնի հիվանդության դեպքում զարգանում է միջին ուղեղի սև նյութի (substantia nigra) դոֆամիներգիկ նեյրոնների դեգեներացիա, արդյունքում վերանում է կամային շարժումների արտաբերգային կարգավորումը: Մյուս կողմից՝ դոֆամինի արտազատումը խթանող դեղերն առաջացնում են փսխում, կարող են նպաստել նաև շիզոֆրենիայի զարգացմանը: Բացի այդ, դոֆամինը մեզոլիմբիկ համակարգում է՝ ձևավորելով «պարգևատրման» մեխանիզմները, նրա մակարդակը վենտրալ ծածկային (ventral tegmentum) հատվածում ավելանում է հաճույքով պայմանավորված տարբեր իրավիճակներում, որը նպաստում է նաև մոտիվացիային: Դոֆամինը նպաստում է նաև հիշողության այն մեխանիզմների ձևավորմանը, որոնք կապում են պարգևատրումը և հաճույքի զգացումը կոնկրետ իրավիճակին, երբ այն առաջացել է: Այդ տեսակետից, դոֆամինը նաև տարբեր թմրամիջոցների (նաև ակոհոլի) կախյալության ձևավորման միջնորդներից է. հերթական դեղաչափը չընդունելու դեպքում դոֆամինի մակարդակը նվազում է, առաջանում են անհանգստություն, ընկճվածություն՝ մարդուն մղելով հերթական դեղաչափի ընդունմանը: Որոշ հետազոտողների կարծիքով մեզոլիմբիկ համակարգով և դոֆամինով է միջնորդված նաև խաղամոլությունը, ինչպես նաև սմարթֆոնային և սոցիալական ցանցային կախյալությունը, որը փայլուն արտացոլվել է Ստրոմայի (Stromae) Carmen հոլովակում:

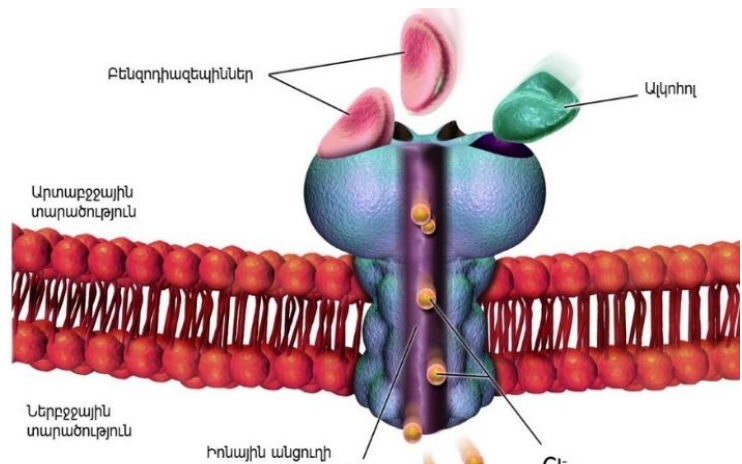
Նորադրենալիներգիկ նեյրոնների մեծ մասը գլխուղեղում տեղակայվում է ուղեղաբնի կապույտ բծում (locus coeruleus): Ինչպես հիշում եք, նրանք սթրես համակարգի կենտրոնական օղակի բաղկացուցիչ մասն են: Մակայն, պետք է նկատի ունենալ, որ այս կորիզի կազմում նեյրոնները ոչ միայն սթրեսային առանցքում են գործում, այլև բազմաթիվ կապեր են հաստատում գլխուղեղի բոլոր բաժինների հետ: Մինապտիկ ճեղքից նորադրենալինը հեռացվում է հատուկ տեղափոխիչի միջոցով (NET: norepinephrine transporter): Դոֆամինային սինապսներում նույն այդ տեղափոխիչը հեռացնում է նաև այս կատեխոլամինի ավելցուկը: Թմրամիջոցներից ամֆետամինները և կոկաինը պաշարում են NET-ը՝ հանգեցնելով բազմաթիվ սինապսներում միաժամանակ նորադրենալինի և դոֆամինի քանակների խիստ մեծացմանը: Հետաքրքիր է, որ NET-ի գենի մուտացիան դրսևորվում է օրթոստատիկ սինկոպեի հակումով: Մա մեզ հիշեցնում է նորադրենալինի մյուս կարևորագույն գործառույթը. ինչպես հիշում եք, այն սիմպաթիկ նյարդային համակարգի հետզանգլիոնային նյարդաթելերում ձերբազատվող հիմնական նեյրոտրանսմիտերն է:

Ադրենալինը՝ որպես նեյրոտրանսմիտեր, մյուս կատեխոլամինների համեմատ շատ ավելի համեստ դեր ունի: Այս միջնորդը հիմնականում օգտագործվում է կողմնային ծածկային համակարգում և երկարավուն ուղեղում: Այստեղի նեյրոնները պրոյեկցվում են

⁶⁸ Սերոտոնին կամ 5-հիդրօքսիտրիպտամին (5-HT) կոչվում է այն պատճառով, որ այն մեծացնում է անոթների տոնուսը:

դեպի տեսաթուրմը և ենթատեսաթուրմը ու ներառված են շնչառության և սիրտանոթային կարգավորման մեջ:

ԳԱԿԹ-ը գլխուղեղի գլխավոր ընկճող նեյրոտրանսմիտերն է: Բացելով հետսինապսային թաղանթի քլորային անցուղիները՝ այն առաջացնում է նրանց գերբևեռացում և ընկճում: ԳԱԿԹ-երգիկ միջոցներն օգտագործվում են էպիլեպսիան բուժելու նպատակով, քանի որ այն ընկճում է նեյրոնների ավելցուկային դրդվածությունը: Բազալ հանգույցներում ԳԱԿԹ-ի պակասուրդը նաև Հանտինգտոնի հիվանդության գլխավոր



Նկ. 23.6. ԳԱԿԹ-ի ընկալիչի կառուցվածքը:

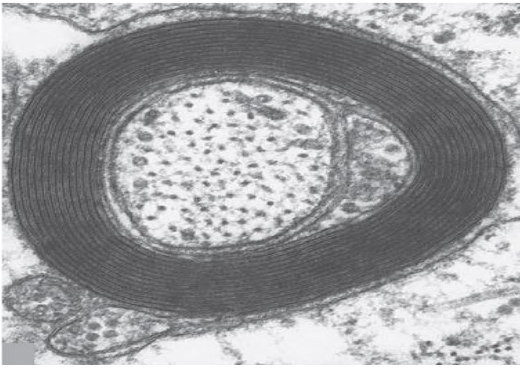
ախտածագումային օղակն է, քանի որ այս հիվանդության դեպքում ընտրողաբար դեգեներացվում են հատկապես ԳԱԿԹ-երգիկ նեյրոնները: Վերջին տարիներին ԳԱԿԹ-ի ազդանշանի նվազումը նկատելի է նաև դեպրեսիայի ախտածագման մեջ: Առավել տարածված վարկածներից մեկի համաձայն՝ ԳԱԿԹ-երգիկ ազդանշանման նվազումը հետագայում հանգեցնում է նաև սերոտոնինային և այլ մոնոամինային նեյրոտրանսմիտային խանգարման: ԳԱԿԹ-ի ընկալիչների ակտիվատորների կիրառումն արդեն տվել է առաջին խոստումնալից արդյունքները:

ԳԱԿԹ-ի ընկալիչների վրա են ազդում նաև բենզոդիազեպինային դեղերը (առավել տարածված ներկայացուցիչներից են դիազեպամը, լորազեպամը և այլն) (նկ. 23.6): Դրանք կարող են կիրառվել որպես տագնապամարիչներ, հակադեպրեսանտներ, քնաբեր միջոցներ և այլն: Քանի որ ակոհոլը ևս ազդում է ԳԱԿԹ-ի այս ընկալիչների վրա, ուստի բենզոդիազեպինները կարող են կիրառվել նաև ակոհոլային ժուժկալման դեպքում:

Ողնուղեղում գլխավոր ընկճող նեյրոնները *գլիցիներգիկ* են: Ինչպես արդեն նշվել է, փայտացման տոքսինը խանգարում է գլիցինի ձերբագատումը Ռենշոյի բջիջներից՝ հանգեցնելով մոտոնեյրոնների գերդրդման և տետանիայի: Նման արդյունք է ստացվում նաև բուսական ծագման թույնի՝ ստրիխնինի ազդեցությամբ. այս դեպքում պաշարվում են մոտոնեյրոնների գլիցինային ընկալիչները:

Կան նաև *ոչ դասական նեյրոտրանսմիտերներ*, որոնք գոյանում են հետսինապսային նեյրոնում և ազդում են նախասինապսային նեյրոնի վրա: Այսպես՝ հետսինապսային նեյրոնում կալցիումի քանակը մեծանալու հետևանքով ակտիվանում է NO-սինթազը, որը հանգեցնում է ազոտի մոնօքսիդի գոյացման, իսկ վերջինս դիֆուզիայի ճանապարհով հասնում է նախասինապսային թաղանթ, որտեղ խթանում է նեյրոտրանսմիտերների նոր քանակների ձերբագատումը՝ դրանով իսկ ամրապնդելով այդ երկու նեյրոնների միջև կապը: Այս մեխանիզմը կարևոր դեր ունի հիշողության ձևավորման, ինչպես նաև նեյրոնների իշեմիկ վնասման, քրոնիկական ցավի ամրապնդման մեխանիզմներում: Հակառակ ազդեցություն են թողնում էնդոկանաբինոիդները՝ մարիխուանայի (*Cannabis Sativa*) ալկալոիդ *տետրահիդրոկանաբինոլի* ներծին անալոգները: Դրանք գոյանում են բջջաթաղանթի ֆոսֆոլիպիդներից: Էնդոկանաբինոիդները (անանդամիդը և 2-արախիդոնոլիզիլիցերոլը), գոյանալով հետսինապսային նեյրոնում, թափանցում են նախասինապսային նեյրոնի մեջ՝ ընկճելով նեյրոտրանսմիտերների հետագա ձերբագատումը:

23.2.1.3. Դեմիելինացում



Նկ. 23.7. Աքսոնի շուրջ ժամացույցի սլաքին հակառակ ուղղությամբ երևում է բազմակի պտտված օլիգոդենդրոցիտը, որն այդպիսով գոյացնում է միելինային ծածկը:

Դեմիելինացումը նյարդային համակարգի յուրահատուկ խանգարում է, որի դեպքում նյարդաթելերի ծածկը ձևավորող միելինի վնասումն առաջնային է, աքսոնները համեմատաբար պահպանված են կամ երկրորդային են վնասվում միելինի կորստից հետո: Ուստի ախտահարման թիրախը օլիգոդենդրոցիտներն են (նկ. 23.7): Դեմիելինացման էթիոպաթոգենետիկ տեսակները ներկայացված են աղյուսակ 23.2-ում:

Աղյուսակ 23.2.

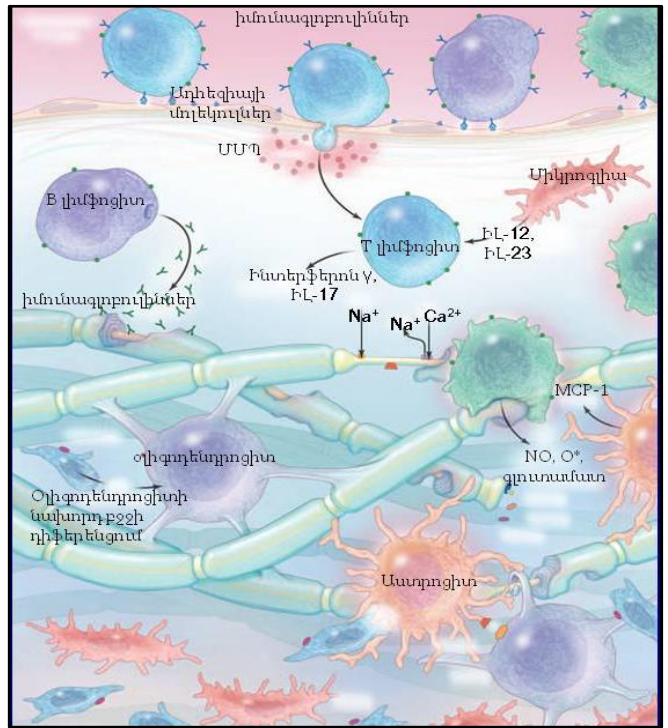
Դեմիելինացման էթիոպաթոգենետիկ տեսակները.

Դեմիելինացման մեխանիզմը	Օրինակներ
բորբոքային-աուտոիմունային	Այս մեխանիզմն է առաջատարը ցրված սկլերոզի դեպքում:
վիրուսային	Հիմնական ներկայացուցիչն է արդեն նշված JC պապովա վիրուսը, որն առաջադիմող մուլտիֆոկալ լեյոնինգեֆալոպաթիայի հարուցիչն է:
փոխանակային	Կենտրոնական կամրջային միելինոլիզ հաճախ զարգանում է հիպոնատրեմիայի չափազանց արագ շտկման դեպքում ⁶⁹ : Մյուս օրինակը վիտամին B ₁₂ -ի պակասության դեպքում զարգացող ենթասուր կոմբինացված դեգեներացիան է , երբ հաճախ ախտահարվում են ողնուղեղի հետին և կողմնային պարանիկները (ֆունիկուլային միելոզ):
հիպօքսիկ	Չնայած հիպօքսիայի հանդեպ առավել զգայուն են նեյրոնները, այլ ոչ թե գլխան, բայց երբեմն օլիգոդենդրոցիտները վնասվում են, օրինակ՝ շմոլ գագով թունավորվելիս:
տեղային-ճնշումային	Հարակից զարկերակի կամ երակի ճնշման դեպքում առաջանում է եովորյակ նյարդի տեղային դեմիելինացում՝ տրիգեմինային նևրալգիա :

⁶⁹ Պաթոգենեզը հիմնականում անհայտ է: Առայժմ գերիշխող տեսակետի համաձայն՝ տևական հիպոնատրեմիային գլխուղեղի բջիջները հարմարվում են՝ փոքրացնելով ներբջջային օսմոտիկ ակտիվ նյութերի քանակը: Երբ հիպոնատրեմիայի շտկումը (սատրիումի հիպերտոնիկ լուծույթներով) կատարվում է չափազանց արագ, դրանք չեն հասցնում նորից մեծացնել ներբջջային օսմոտիկ ճնշումը, ուստի կտրուկ ջրազրկվում են: Չնայած անվանը՝ այս խանգարումը կարող է ներառել նաև այլ կառույցներ, սակայն միելինի վնասումն առավել արտահայտված է հենց վարոյան կամրջում:

Մենք կանդրադառնանք միայն հաճախադեպ դեմիելինացմանը՝ ցրված սկլերոզին (մոտ 1:1000 հաճախականությամբ): Այն մոտ երկու անգամ ավելի հաճախադեպ է կանանց շրջանում, սովորաբար ի հայտ է գալիս 20-40 տարեկանում: Հիվանդության հիմնական դրսևորումները ԿՆՀ-ում միելինային ծածկի աուտոիմունային վնասման հետևանք են: Ինչպես այլ աուտոիմունային հիվանդությունների, այնպես էլ այս դեպքում էթիոլոգիան ամբողջությամբ պարզ չէ. նշանակություն ունեն ինչպես ժառանգական (հիվանդ ծնող ունենալու դեպքում հիվանդանալու վտանգը 5,5 անգամ մեծանում է, հայտնաբերվում է կապ DR2 հապլոտիպի հետ), այնպես էլ միջավայրի գործոնները (օրինակ՝ մինչև 15 տարեկանը Շոտլանդիայից Արգենտինա մեկնելը նվազեցնում է հիվանդության զարգացման հավանականությունը): Վերջինս բացատրվում է վիտամին D-ի անբավարարությամբ. հյուսիսային երկրներում քիչ արևային օրերի պատճառով այդ վիտամինը պակաս է սինթեզվում: Հրահրիչ դեր կրկին ունեն վիրուսները՝ Էպշտեյն-Բարրի, մարդու հերպես վիրուս 6-ը: Ըստ մեկ այլ տեսակետի՝ հիվանդությանը հակված անհատների դեպքում վճռորոշ տեղաշարժը ԿՆՀ-ում TLR ընկալիչների ակտիվացումն է, որից խախտվում է ԿՆՀ-ում գլխայի անոթըն ու տուլերանտությունը: Որոշակի դեր կարող է ունենալ նաև ԻԼ-2-ի և ԻԼ-7-ի ընկալիչների պոլիմորֆիզմը, որը խախտում է էֆեկտոր և ռեգուլյատոր T-լիմֆոցիտների հարաբերակցությունը:

Այսպիսով, օտար է ճանաչվում միելինը, և նրա հանդեպ առաջին հերթին զարգանում է բջջային իմունային պատասխան՝ Th1-ի և Th17-ի մասնակցությամբ: Փոխազդելով սեփական միելինի անտիգենների հետ՝ նրանք արտադրում են ցիտոկիններ, որոնց ազդեցությամբ էլ ընթանում է իմունային բորբոքումը: Th17-ի հիմնական դերը բորբոքամետ ռեժիմի հաստատումն է և քեմոկինների արտադրությունը: Վերջիններիս ազդեցությամբ ձևավորվում է ցրված սկլերոզին բնորոշ ախտահարման օջախի (վահանիկի) բջջային հիմնական կազմը՝ լիմֆոցիտներ, մոնոցիտներ/մակրոֆագեր (նկ. 23.8): Th1 լիմֆոցիտներն արտադրում են ինտերֆերոն- γ , որն ակտիվացնում է մակրոֆագերը: Վերջիններս ֆագոցիտում են միելինը՝ միաժամանակ արտադրելով ՈւՆԳ, NO, ԹՄՍ, որոնք վնասում են մերկացված կոլագենը: Վնասման զարգացմանը մասնակցում է նաև էքսայտոտոքսիկ մեխանիզմը: Աուտոիմունային այս գործընթացին միանում են նաև B-լիմֆոցիտները, որոնք, տեղում անտիգեն ներկայացնող բջջի դերում հանդես գալով, լրացուցիչ խթանում են T-լիմֆոցիտները: B-լիմֆոցիտների մի մասն էլ, հենց այստեղ վերածվելով պլազմատիկ բջիջների, սկսում է արտադրել հակամարմիններ միելինի տարբեր բաղադրիչների, օրինակ՝ միելինի հիմնային սպիտակուցի նկատմամբ: Ջարգանում է հակամարմին-կախյալ ցիտոտոքսիկություն, ինչպես նաև կոմպլեմենտի ներգրավում ու հետագա վնասում: Այս հակամարմինների մի մասն անցնում է ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկ, ուստի ախտորոշիչ նպատակով վերջինիս քննության դեպքում հայտնաբերվում են օլիգոկլոնային



Նկ. 23.8. Ցրված սկլերոզի ախտաձագումը:

Ժապավեններ: Մերկացված արսոնում զարգանում են էլեկտրոլիտային խանգարումներ, դանդաղում, ապա նաև դադարում է իմպուլսի հաղորդումը: Գլխուղեղի սպիտակ նյութի որևէ մասում այսպիսի ավերիչ գրոհից հետո հաճախ զարգանում է ախտադադար (ռեմիսիա): Շնորհիվ օլիգոգոդենդրոցիտների նախորդ բջիջների՝ հնարավոր է վերապրած արսոնների ռեմիելինացում: Նշենք, որ ցրված սկլերոզի բուժման համար հաջողությամբ փորձարկվում է Ձեզ ծանոթ Բրուտոնի թիրոզինկինազի ինհիբիտոր էվոբրուտինիբը. այն ընկճում է B-լիմֆոցիտների հասունացումը և ցիտոկինների ձեռքբազատումը, ինչպես նաև M1 ֆենոտիպով մակրոֆագերի առաջացումը:

23.2.2. Նեյրոդեգեներատիվ հիվանդություններ

Նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունները բնութագրվում են գորշ նյութի առաջադիմող ախտահարմամբ և սպիտակ նյութի երկրորդային վնասմամբ: Որոշ հիվանդությունների բնորոշ է նեյրոնների վնասման յուրահատուկ ընտրողականությունը (աղյուսակ 23.3):

Աղյուսակ 23.3.

Հաճախադեպ նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների բնութագիրը.

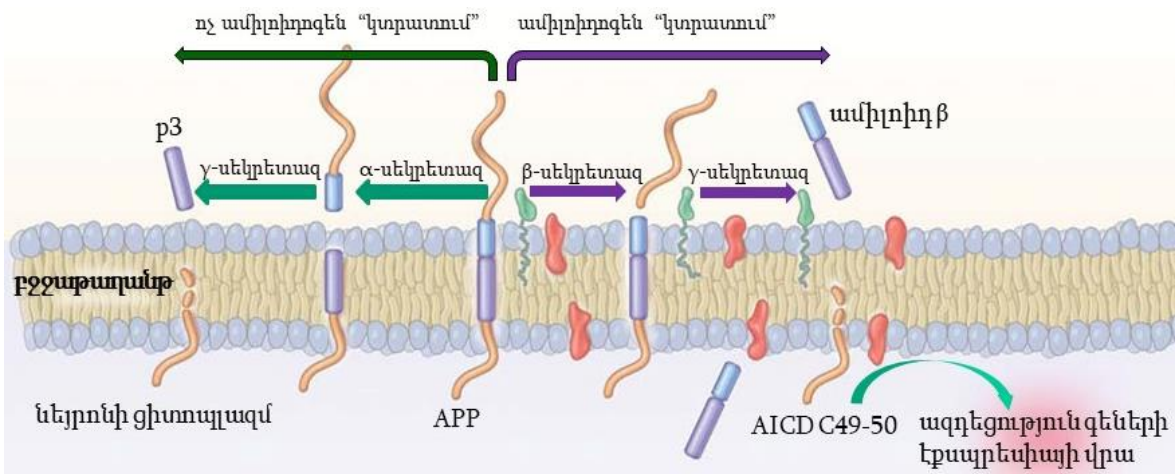
Հիվանդությունը	Սորֆոլոգիական պատկերը	Տեղակայումը	Կուտակվող սպիտակուցը	Առավել ախտահարվող կառույցները	Կլինիկական գլխավոր դրսևորումը
Ալցհեյմերի հիվանդություն	ամիլոիդային վահանիկ նեյրոֆիբրիլային կծիկ	Արտաբջջային ցիտոպլազմ	ամիլոիդ β (Aβ) տաու	հիպոկամպ, էնտոռինալ կեղև, ամիգդալա	Մոռացկոտություն, որին հիվանդության առաջադիմելիս միանում են թուլամտության այլ բաղադրիչներ՝ լեզվական խնդիրներ, հաշվելու կարողության խանգարում, շարժողական հմտությունների կորուստ:
Պարկինսոնի հիվանդություն	Լևիի մարմնիկներ (Lewy bodies)	ցիտոպլազմ	α-սինուկլեին	միջին ուղեղի սև նյութ (substantia nigra), դոֆամիներգիկ նեյրոններ	շարժողական խանգարումներ՝ բրադիկինեզիա, հիպոկինեզիա, հանգստի տրեմոր, շարժումները սկսելու և ավարտելու դժվարացում
Հանտինգտոնի հիվանդություն	նեյրոնային ներառուկներ	կորիզային	հանտինգտին (այս սպիտակուցը պարունակում է մեծաքանակ գլուտամինային մնացորդներ՝ շնորհիվ գենում CAG տրիպլետների կրկնությունների՝ դինամիկ մուտացիա)	բազալ հանգույցներ, հատկապես պոչավոր կորիզ	շարժողական խանգարումներ՝ խորեա, հիպերկինեզ

Նեյրոնների վնասման ոչ սպեցիֆիկ մեխանիզմներից զատ այս հիվանդությունների դեպքում կարևոր են նաև որոշ սպեցիֆիկ մեխանիզմներ՝ պրոտեոտոքսիկությունը, էքսայտոտոքսիկությունը, նեյրոբոթոքումը, գլիային տարրերի հետ հարաբերակցության և փոխազդանշանային խանգարումը, աքսոնային տեղափոխման խանգարումները: Ի վերջո, վնասված նեյրոնները մահանում են գերազանցապես ապոպտոզի ճանապարհով:

Այդ հիվանդությունների զարգացման ընդհանուր ախտաձագումային օղակ է պրոտեոտոքսիկությունը: Նեյրոնի երկարատև կյանքի ընթացքում կուտակվող «սպիտակուցային աղբի» վերացման խանգարման նշաններ հայտնաբերվում են գործնականում բոլոր դեգեներատիվ հիվանդությունների դեպքում: Երբեմն այդ սպիտակուցային ագրեգատների կուտակումը ժառանգված գենային արատի հետևանք է, երբ առկա է ապաֆոլդավորված սպիտակուցների ուբիկվիտինացման առաջնային խանգարում: Սակայն մեծ մասամբ էնդոպլազմատիկ ցանցի սթրեսը և ապաֆոլդավորված սպիտակուցների կուտակումը երկրորդային բնույթ ունեն: Դրան մեծապես նպաստում է օքսիդատիվ սթրեսը, որովհետև ԹՄՏ-երը պոտենցում են սպիտակուցների ֆոլդինգի խանգարումը: Նորմալում այսպիսի սպիտակուցների կոնցլումերատների գոյացմանը հակազդում են շապերոնները և ուբիկվիտին-պրոտեասոմային համակարգը: Այս դեպքում, սակայն, նշված ագրեգատները կայուն են այս «հիգիենիկ միջոցների» հանդեպ: Մյուս հնարավոր մեխանիզմը՝ աուտոֆագիան, ևս անարդյունավետ է: Կուտակվող սպիտակուցային անլուծելի կոնցլումերատները թողնում են ցիտոտոքսիկ ազդեցություն և ի վերջո հանգեցնում են նեյրոնի մահվան:

Քանի որ այս նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների նախատիպ է Ալցհեյմերի հիվանդությունը, որը նաև այս խմբի ախտերից առավել տարածվածն է (զարգացած երկրներում մահացության պատճառներից 4-ից 6-րդ տեղում է), ուստի նրա ախտաձագման օղակներին անդրադառնանք փոքր-ինչ մանրամասն:

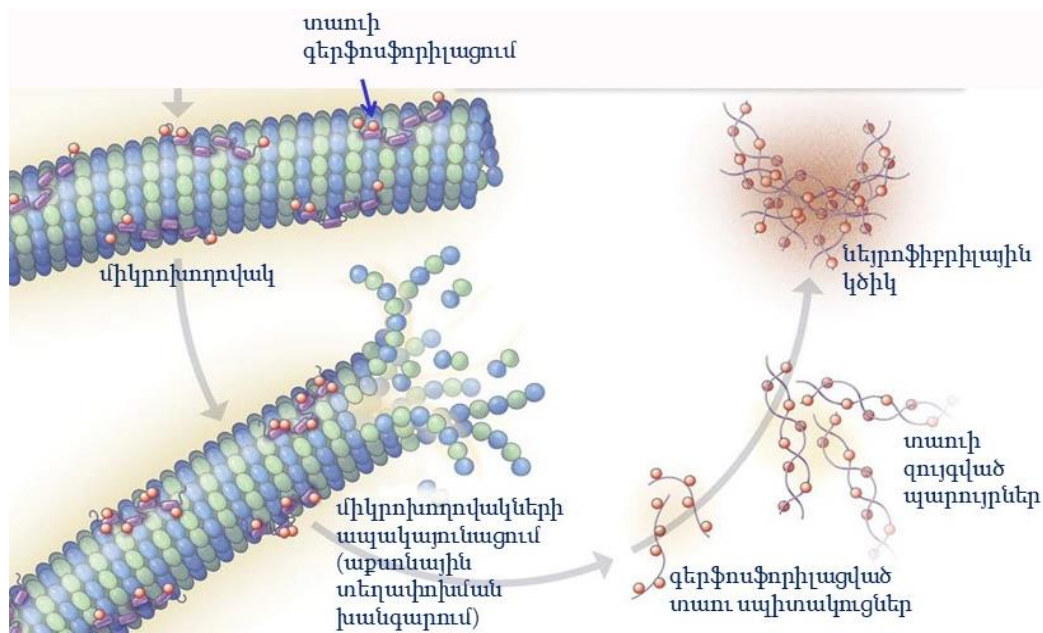
1. Ամիլոիդային վահանիկ: Ալցհեյմերի հիվանդության ամենաբնորոշ կառուցվածքային տեղաշարժն ամիլոիդային վահանիկների գոյացումն է: Դրանք կազմված են 36-42 ամինաթթվային մնացորդ պարունակող ագրեգացված պեպտիդներից, որոնք կոչվում են ամիլոիդ β (Aβ): Ամիլոիդ β-ն գոյանում է APP կոչվող նախորդ սպիտակուցից (amyloid precursor protein) (նկ. 23.9): Ընդ որում՝ շատ բան պայմանավորված է «կտրատող» ֆերմենտներով (շատ սպեցիֆիկ պրոտեոլիզ է): Եթե APP-ի վրա առաջինն ազդում է α-սեկրետազը, ապա հետագայում գոյանում է ոչ ամիլոիդոգեն p3 պեպտիդը, իսկ եթե գործի β-սեկրետազը, այնուհետև γ-սեկրետազը,



Նկ. 23.9. Ամիլոիդ β-ի գոյացումը (նկարն ըստ՝ Querfurth&La Ferla, 2010):

ապա գոյանում է ամիլոիդ β -ն: Վերջինիս մոնոմերները կարող են գոյացնել լուծելի օլիգոմերներ (2-6 պեպտիդ), որոնք չափազանց տոքսիկ են և ավելի խոշոր ագրեգատներ. հենց դրանք էլ կազմում են ամիլոիդային վահանիկի միջուկը: Հիվանդության ծանրության աստիճանը կորելացվում է ոչ այնքան ամիլոիդի ընդհանուր քանակով, որքան ամիլոիդային օլիգոմերների քանակով: Նկատենք, որ $A\beta$ -ն նեյրոնային փոխանակության բնական արգասիք է, և նրա ոչ բոլոր տեսակներն են այդքան վտանգավոր: Առավել ախտածին է 42 ամինաթթու պարունակող տեսակը՝ $A\beta_{42}$: Բնական հարց է ծագում. ինչո՞ւ է նորմալում գոյանում այս պեպտիդը: Հարցի պատասխանը դեռ չկա: Հնարավոր է, որ այս կերպ նեյրոնները փորձում են պաշտպանվել էքսայտոտոքսիկությունից. ցույց է տրված, որ $A\beta_{42}$ -ն առաջացնում է հետսինապսային թաղանթի վրա NMDA և AMPA ընկալիչների down-կարգավորում: $A\beta_{42}$ -ն՝ որպես բնական արգասիք, պետք է ունենա նաև իրեն քայքայող ֆերմենտներ: Եվ իրոք, նեպրիլիզինը և ինսուլին քայքայող ֆերմենտն իրագործում են $A\beta_{42}$ -ի տրոհումը մոնոմերների: Այսպիսով, ամիլոիդի կուտակումը նրա գոյացման, տրոհման և ագրեգացիայի միջև առկա հաշվեկշռի խանգարման հետևանք է:

2. Տաու: Ինչպես նշվել է, Ալցհեյմերի հիվանդության մյուս կառուցվածքային շեղումը նեյրոնում նեյրոֆիբրիլային կծիկների գոյացումն է: Դրանք նեյրոֆիլամենտային ներառուկներ են, որոնք պարունակում են գերֆոսֆորիլացված տաու սպիտակուց (նկ. 23.10):



Նկ. 23.10. Նեյրոֆիբրիլային կծիկի գոյացումը տաուից (նկարն ըստ՝ Querfurth & La Ferla, 2010):

Նորմալ տաու սպիտակուցն անհրաժեշտ է միկրոխողովակների կայունացման համար, իսկ նրա գերֆոսֆորիլացումը հանգեցնում է ինքնաագրեգացման և միկրոխողովակների կազմաքանդման: Վերջինս առկա է նաև այլ դեգեներատիվ հիվանդությունների դեպքում, ուստի դրանք կոչվում են *տաուպաթիաներ*: Ի դեպ, նեյրոֆիբրիլային կծիկների քանակն Ալցհեյմերի հիվանդության ծանրության կառուցվածքային ցուցիչն է: Ինչպես $A\beta$ -ի օլիգոմերները, այնպես էլ տաուի միջանկյալ ագրեգատները ցիտոտոքսիկ են:

3. Մինապտիկ խանգարումներ: Այս ախտածագումային օղակը հատկապես կարևորվում է նրանով, որ հիվանդության զարգացման դեռ վաղ փուլերում, երբ

կոգնիտիվ գործառույթները նվազագույնս են խաթարված, արդեն հայտնաբերվում են սինապսների գործունեության խանգարումներ: Հիվանդության առաջադիմելուն զուգահեռ սինապսների քանակի նվազումը առաջ է անցնում նեյրոնների կորստից: Ընդ որում՝ սինապսների կորուստը կորելացվում է կոգնիտիվ խանգարումների աստիճանի հետ: Սինապտիկ գրգռափոխանցման խանգարումը պայմանավորված է մի շարք մեխանիզմներով՝ աքսոնային տրանսպորտի խանգարմամբ, նախասինապսային միջնորդ սպիտակուցների քանակի նվազմամբ (օրինակ՝ ցույց է տրված սինապտոֆիզինի քանակի նվազումը), նեյրոտրանսմիտերների սինթեզի դանդաղմամբ: Սակայն հավանաբար առավել կարևոր է ամիլոիդով միջնորդված գլուտամատի իոնոտրոպ ընկալիչների ինտերնալիզացիան: Իսկ դա նշանակում է, որ խանգարվում է սինապտիկ պլաստիկության և հիշողության ձևավորման կարևորագույն մեխանիզմներից մեկը՝ երկարաժամկետ պոտենցումը (LTP: long term potentiation): Ժամանակի ընթացքում սինապսում գրգռափոխանցումն ընդհատվում է, որի հետևանքով «անգործության դատապարտված» դենդրիտային փշիկն անհետանում է:

4. Նեյրոբոքբոքում: Արտաբջջային տարածության մեջ հայտնված ամիլոիդը կատարում է նաև բորբոքածնի դեր: Միկրոգլիան փորձում է նրան ֆագոցիտել, իսկ աստրոցիտները կլանում են այն ընկալիչ միջնորդված էնդոցիտոզով ու փորձում ազատվել այդ թույնից՝ Aβ-ն լցնելով արյան շրջանառություն: Արդյունքում և՛ միկրոգլիան, և՛ աստրոցիտներն ակտիվանում են ու անցնում բորբոքային ռեժիմի: Նրանք արտադրում են ցիտոկիններ, քեմոկիններ, որոնք լրացուցիչ ցիտոտոքսիկ ազդեցություն են թողնում: Աստրոցիտներն արտադրում են նաև սուր փուլի սպիտակուցներ՝ C-ռեակտիվ սպիտակուց, α_1 -անտիքիմոտորիպսին, α_2 -մակրոգլոբուլին, որոնք ամպլիֆիկացնում են բորբոքային կասկադը: Ֆիբրիլային Aβ-ն և ակտիվացած գլիան ակտիվացնում են կոմպլեմենտը (դասական ուղով):

5. Կարևոր նշանակություն ունեն նաև մի շարք այլ փոխկապված մեխանիզմներ, որոնցից յուրաքանչյուրը՝ օքսիդային և կալցիումական սթրեսը, էքսայտոտոքսիկությունը, միտոքոնդրիումային դիսֆունկցիան, աճի գործոնների (նեյրոտրոֆինների) պակասությունը, ԱՈՒՊ-ի թափանցելիության ու տեղային արյան հոսքի խանգարումները և այլն, թերապևտիկ միջամտության պոտենցիալ թիրախ է:

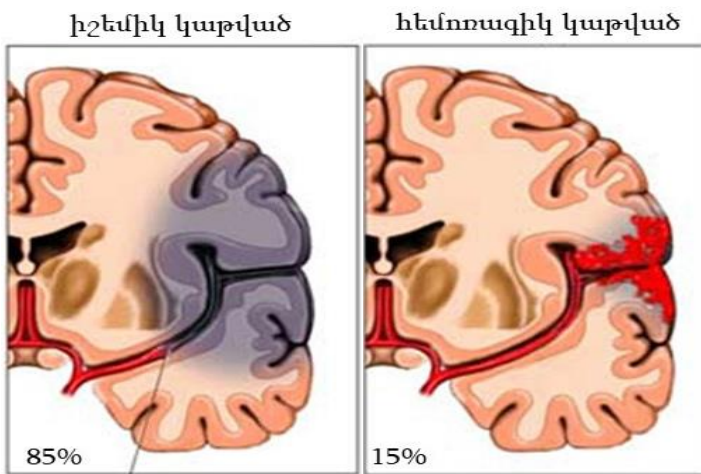
Այսպիսով, Ալցհեյմերի հիվանդության ախտածագման մեջ ընդգրկված են բազմաթիվ մոլեկուլային մեխանիզմներ, որոնցից առաջին պլան են մղվում ծերացող գլխուղեղում խանգարված ֆոլդինգով սպիտակուցների կուտակումը, որն առաջացնում է օքսիդային, բորբոքային և այլ վնասումներ, որոնց հաջորդում են էներգետիկ և սինապտիկ գրգռափոխանցման խանգարումները: Այդ ամենը դրսևորվում է կոգնիտիվ խանգարումներով ու ձեռքբերովի թուլամտության (դեմենցիայի) զարգացմամբ:

Կոգնիտիվ խանգարումները բարձրագույն նյարդային գործունեության այնպիսի ինտեգրատիվ գործառույթների տեղաշարժեր են, ինչպիսիք են հիշողությունը, մտածողությունը, տրամաբանությունը, ուշադրությունը, սովորելը, դատողությունը. գուցե այդ ամենը մի խոսքով կարելի է կոչել բանականություն: Այդ բոլոր խանգարումների ամբողջությունը կոչվում է *դեմենցիա*՝ ձեռքբերովի թուլամտություն:

23.2.3. Գլխուղեղի իշեմիկ վնասման մեխանիզմները

Նյարդային համակարգի ախտաբանության հիմնական խմբերից իր նշանակությամբ առանձնանում են գլխուղեղանոթային (ցերեբրովասկուլյար) հիվանդությունները, հատկապես գլխուղեղի կաթվածը:

Ըստ զարգացման մեխանիզմի՝ կաթվածները լինում են *իշեմիկ* և *հեմորագիկ* (նկ. 23.11): Իշեմիկ կաթվածն առավել հաճախադեպ է: Մեծ մասամբ առաջատար մեխանիզմը գլխուղեղի անոթների խցանումն է:

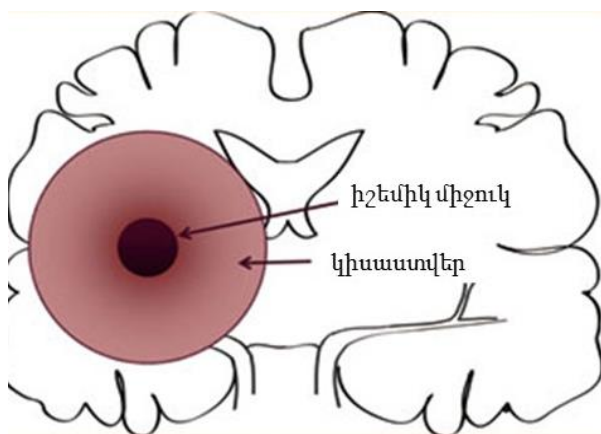


Նկ. 23.11. Կաթվածների հիմնական տեսակները:

փոխանակության վերջնանյութերի հեռացումը, որոնք կարող են թողնել թունավոր ազդեցություն: Իշեմիան կարող է պայմանավորված լինել ինչպես ընդհանուր բնույթի (սրտի կանգ, առիթմիաներ, արտահայտված համակարգային զարկերակային հիպոտենզիա և այլն), այնպես էլ տեղային խանգարումներով (օրինակ՝ գլխուղեղի անոթի թրոմբոզ, էմբոլիա):

Որոշ գործոններ գլխուղեղը դարձնում են հատուկ խոցելի իշեմիկ վնասման հաղեպ.

- Թեպետ գլխուղեղը կազմում է մարմնի զանգվածի 2,5%-ը, սակայն նրան բաժին է ընկնում ընդհանուր նյութափոխանակության 25%-ը:
- Մարդու գլխուղեղում փոխանակության արագությունը 3,5 անգամ գերազանցում է մարդանման կապիկների նույն ցուցանիշը:
- Օրգանիզմի օգտագործած թթվածնի 20%-ը բաժին է ընկնում գլխուղեղին:
- Գլխուղեղի կեղևի նեյրոնն օգտագործում է 250-450մկլ O₂/րոպե (գլիոցիտը, հեպատոցիտը՝ 60մկլ O₂/րոպե):
- Նեյրոնները որպես էներգետիկ էլանյութ, օգտագործում են գլյուկոզը, որի պաշարները նրանում խիստ սահմանափակ են:



Նկ. 23.12. Իշեմիկ միջուկի և կիսաստվերի հարաբերակցությունը:

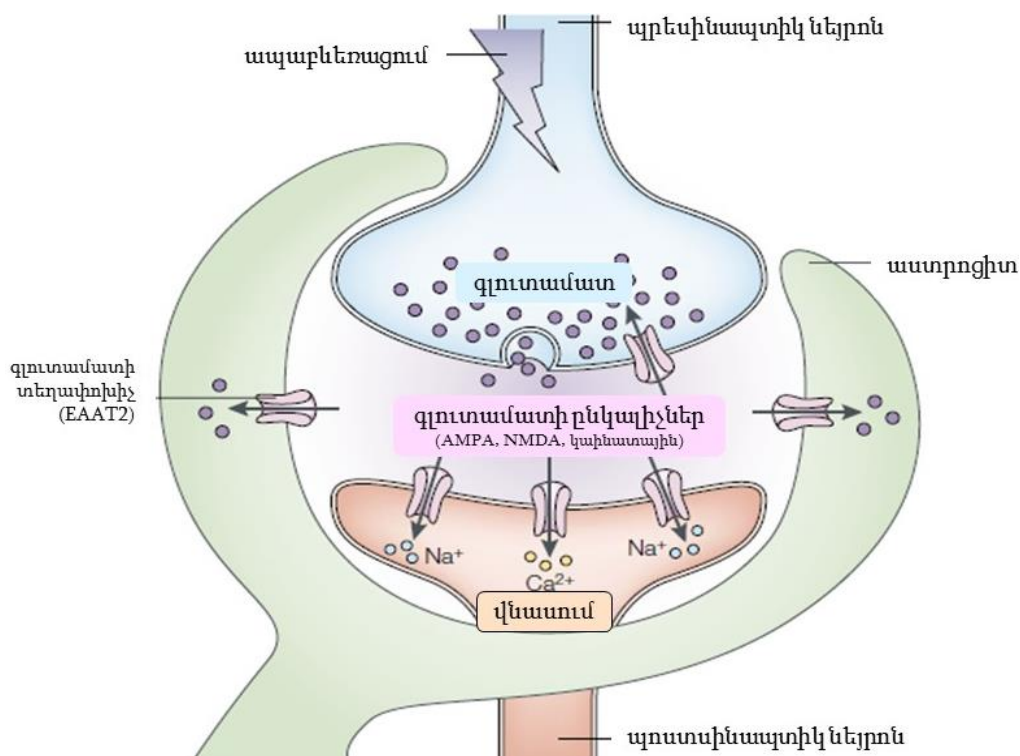
Գլխուղեղի հիպօքսիա կարող են առաջացնել տարբեր պատճառներ, սակայն առավել հաճախ դա իշեմիան է, որն արյան շրջանառության առաջնային խանգարման կամ ներգանգային ճնշման բարձրացման հետևանք է: Իշեմիկ վնասումը սովորաբար հանգեցնում է ավելի ծանր հետևանքների, քան «մաքուր» հիպօքսիկը, քանի որ այդ դեպքում խաթարվում է նաև գլյուկոզի մատակարարումն այդ «քաղցրասեր» օրգանին, ինչպես նաև

Գլխուղեղի իշեմիկ ախտահարման տեղամասում ձևավորվում են մի շարք գոտիներ, որոնցում նեյրոնները վնասման տարբեր աստիճաններում են: Վնասման էպիկենտրոնի նեյրոններին փրկելը գործնականում անհնար է. դրանք մահանում են 5-7 րոպեում: Սակայն միջուկի հարակից տարածքը (կիսաստվերը) պայքարի կարևոր գոտի է (նկ. 23.12): Այս հատվածում եղող բջիջները բավական երկար ժամանակ կարող են պահպանել իրենց կենսունակությունը՝ շնորհիվ հարակից արյունամատակարարման: Հենց այդ նեյրոնների պահպանմանն է ուղղված ախտանիշների ի հայտ գալուց հետո

առաջին 3-4 ժամերի ընթացքում հյուսվածքային պլազմինոգենի ակտիվատորի ներմուծումը իշեմիկ ինսուլտի դեպքում. այս միջամտության միջոցով հնարավոր է քայքայել իշեմիայի պատճառ դարձած թրոմբը և վերականգնել արյան հոսքը⁷⁰:

Արյան շրջանառության սուր անբավարարությունը ժամանակավորապես կոմպենսացվում է ինքնականոնավորման մեխանիզմներով և կոլատերալային արյան շրջանառության ուժգնացմամբ: Սակայն շարունակվող իշեմիան հանգեցնում է այդ ինքնակարգավորիչ մեխանիզմների խաթարմանը: Աստիճանաբար թուլանում է սպիտակուցների սինթեզը՝ նվազեցնելով մյուս կոմպենսատոր մեխանիզմների արդյունավետությունը: Իշեմիկ վնասման տարբեր փուլերում զարգանում են տարբերությամբ վնասումներ, որոնք ժամանակային առումով բավական տարբեր են՝ վաղ ժամկետներում էպիկենտրոնում զարգացող նեկրոտիկ մահից մինչև ուշացած ապոպտոզ՝ կիսաստվերի նեյրոններում և հետագա պրոլիֆերացիայի ազդակներ (հիմնականում աստրոցիտների համար)՝ վնասման ուշ փուլում:

Վնասման մեխանիզմներից ուշագրավ է **էքսայտոտոքսիկությունը**՝ նեյրոնների գերդրդումից առաջացող վնասումը: Մինապտիկ ճեղքում գլուտամատի մեծացման մեխանիզմներից առաջատար է հիպօքսիայի դեպքում ծագող ապաբևեռացումը, որը նպաստում է նախասինապսային թաղանթից գլուտամատի «աննպատակահարմար» ձերբագատմանը (նկ .23.13):



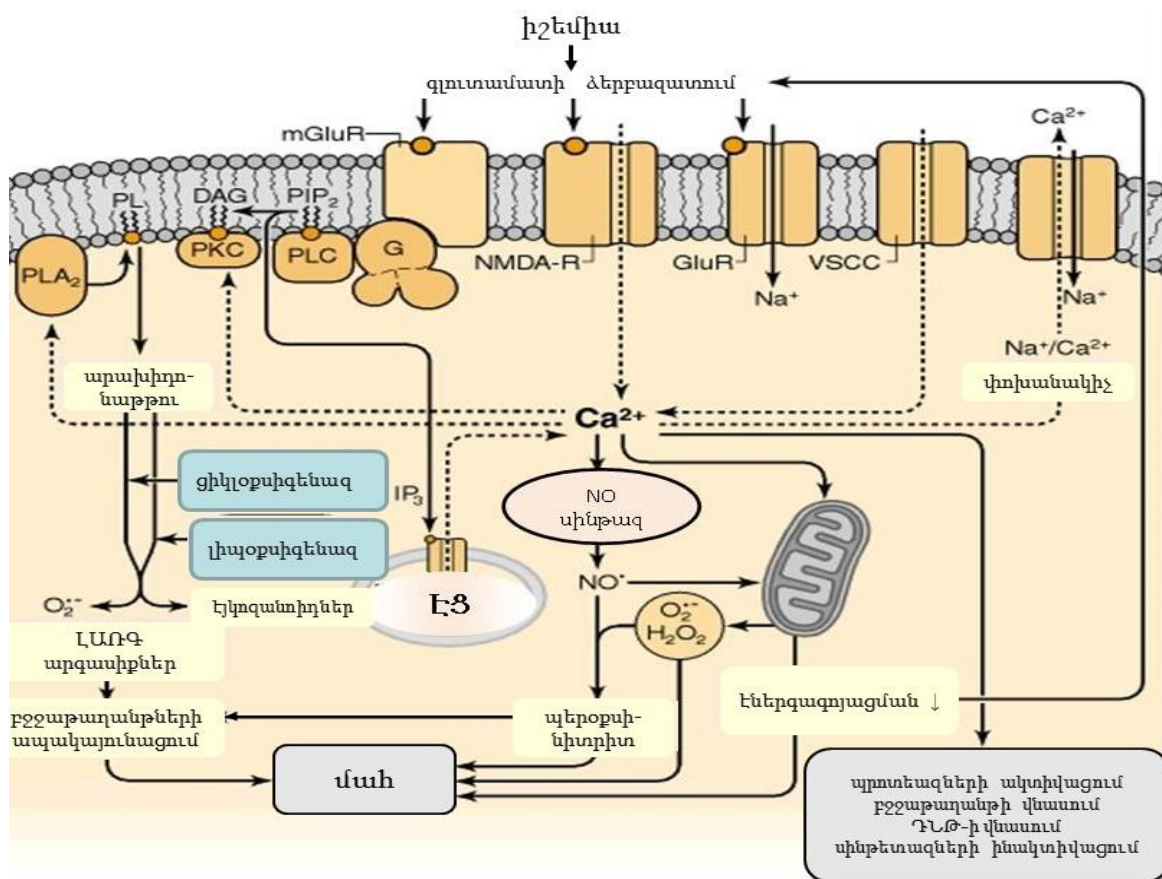
Նկ. 23.13. Մինապտիկ ճեղքում գլուտամատի ավելցուկի գոյացման աղբյուրները. ապաբևեռացման և Na^+ -գլուտամատի տեղափոխիչների աշխատանքը խափանվելու հետևանքով նյարդային վերջավորություններից ձերբագատման ուժգնացում:

⁷⁰ Նոր տվյալների համաձայն (2019թ.)՝ կաթված ստացածների մի մասին (այն ենթախմբում, որում հաջողվում է պերֆուզիոն ՄՌՇ-ով հայտնաբերել իշեմիկ վնասված, բայց դեռ չնեկրոզված կիսաստվեր) օգնել է անգամ 4-9 ժամ անց ներարկված հյուսվածքային պլազմինոգենի ակտիվատորը:

Աստրոցիտները, որոնք ի թիվս այլ գործընթացների կոչված էին ավելցուկային գլուտամատը զավթելուն, այս դեպքում իրենք են դառնում գլուտամատի աղբյուր: Գլուտամատի լրացուցիչ քանակները կարող են տարածվել հարևան սինապսներ՝ հանգեցնելով դրանցում լրացուցիչ խնդիրների առաջացմանը:

Այսպիսով, մի շարք մեխանիզմներ հանգեցնում են միջբջջային տարածությունում դրող նեյրոտրանսմիտերի՝ գլուտամատի կուտակմանը՝ դրանով իսկ մակածելով գլուտամատային էքսայտոտոքսիկության զարգացումը, այսինքն՝ գլուտամատով նեյրոնների գերդրդման և դրա հետևանքով հնարավոր մահվան:

Սինապտիկ ճեղքում գլուտամատի քանակի շատացումը հանգեցնում է NMDA խողովակների բացմանը, Ca^{2+} -ի ավելցուկային անցմանը նեյրոններ և ներբջջային դեպոններից նրա ձերբագատման ուժգնացմանը: Գլուտամատ-կախյալ մետաբոտրոպ ընկալիչները (կապված են G սպիտակուցի հետ) խթանում են երկրորդային միջնորդներ դիագիլցիտերոլի և ինոզիտոլեոֆոսֆատի առաջացումը: Վերջինս խթանում է Ca^{2+} -ի ձերբագատումը էնդոպլազմատիկ ցանցից: NMDA խողովակներով Ca^{2+} -ի մուտքը բջիջ գլուտամատի տոքսիկ ազդեցության առանցքային պահն է:



Նկ. 23.14. Իշեմիայի դեպքում նեյրոնի վնասման մեխանիզմները: Հապավումներ. mGluR՝ գլուտամատի մետաբոտրոպ ընկալիչ, NMDA-R՝ NMDA-ընկալիչ, GluR՝ գլուտամատի ընկալիչ, PL՝ ֆոսֆոլիպիդներ, PLA₂՝ ֆոսֆոլիպազ A₂, DAG՝ դիագիլցիտերոլ, PLC՝ ֆոսֆոլիպազ C, PKC՝ պրոտեինկիպ C, G՝ G-սպիտակուց, PIP₂՝ ֆոսֆատիդիլինոզիտոլ 4,5-դիֆոսֆատ, IP₃՝ ինոզիտոլեոֆոսֆատ, NO՝ ազոտի օքսիդ, O₂⁻՝ սուպերօքսիդ ռադիկալ, H₂O₂՝ ջրածնի գերօքսիդ, VSCC՝ վոլտաժ զգայուն Ca^{2+} -ական անցուղիներ:

Նեյրոնի հետագա վնասման մեխանիզմներում առաջատար է կալցիումական սթրեսը. բջջում Ca^{2+} -ի ավելցուկային կուտակումն ակտիվացնում է ֆոսֆոլիպազ A₂-ը, որը գործարկում է արախիդոնաթթվի կասկադը (նկ.23.14): Դրա հետ մեկտեղ, իշեմիայով

պայմանավորված, միտոքոնդրիումային դիսֆունկցիան խորանում է, ուժգնանում է ԹՄՏ-ի գոյացումը (իշեմիայի դեպքում ակտիվանում է NADPH-օքսիդազը՝ առաջացնելով սուպերօքսիդ անիոն ռադիկալի մեծ քանակներ): Կալցիումի իոնների մեծ քանակները խթանում են նաև NO-սինթազը՝ հանգեցնելով ազոտի օքսիդի մեծաքանակ գոյացմանը: NO-ի և ավելցուկային գոյացող սուպերօքսիդի փոխազդեցությունից գոյանում է չափազանց վտանգավոր պերօքսիհիտրիտը:

Այսպիսով, իշեմիայի դեպքում կալցիումական սթրեսը մակաձում է նաև օքսիդային և նիտրոզային սթրեսների զարգացումը: Ca^{2+} -ի ներբջջային կոնցենտրացիայի մեծացումն ակտիվացնում է նաև պրոտեազները (քայքայում են բջջակմախքը գոյացնող սպիտակուցները): Այդ գործընթացների ուժգնության կրիտիկական աճի դեպքում կատարվում է նեյրոնի անդարձելի վնասում և «կալցիումական մահ»:

Նեյրոնի ցիտոպլազմում նատրիումի պարունակության մեծացումն օսմոտիկ ճնշման մեծացման ճանապարհով պայմանավորում է ուռճացման զարգացումն ու օսմոտիկ քայքայումը (ցիտոտոքսիկ այտուց): Սրան զուգահեռ առաջանում են նաև համակարգային տեղաշարժեր: Մահացած և իշեմիկ վնասված նեյրոններից ձերբազատվող DAMP-երն ազդանշան են հաղորդում հյուսվածքի վնասման մասին և նպաստում բորբոքման զարգացմանը: Այդ ազդանշանին պատասխանում են ոչ միայն «տեղային ուժերը»՝ աստրոցիտները և միկրոգլիան, այլև արյունից ներթափանցող լեյկոցիտները: Վերջիններս ակտիվացած գլխայի հետ նպաստում են բորբոքման զարգացմանը: Նրանց կողմից մեծ քանակներով արտադրվում են ԻԼ-1, ԻԼ-6, ԻԼ-8, ՈւՆԳ և այլն: Այս բորբոքամետ ցիտոկինները, բացի Ձեզ ծանոթ ազդեցություններից, կարող են նպաստել լրացուցիչ նեյրոսպեցիֆիկ տեղաշարժերին: Այսպես՝ ԻԼ-1-ը կարող է խթանել NMDA-ընկալիչների ակտիվությունը՝ խորացնելով էքսայտոտոքսիկ վնասումը:

Այս փուլում իշեմիայի օջախը վերածվում է նաև բորբոքային օջախի: Եթե իշեմիայի մակաձումից հետո գլխուղեղի այտուցի հիմնական մեխանիզմը ցիտոտոքսիկն էր, ապա այժմ զարգանում է անոթածին (վազոգեն) այտուց, որն անոթների թափանցելիության մեծացման հետևանք է:

Հարաձուլ էներգապակասության պայմաններում զարգանում են արատավոր շրջաններ, ընկճվում է նեյրոտրանսմիտերների սինթեզը, որը խանգարում է միջնեյրոնային կապերը և խորացնում նրանցում փոխանակային խաթարումները: Նյութափոխանակության խանգարումները կարող են ինքնատարածվել նեյրոնից նեյրոն, իշեմիայի կենտրոնից դեպի ծայրամաս (կոչվում է «դոմինոյի մեխանիզմ»): Որոշ նեյրոտրանսմիտերների, օրինակ՝ դոֆամինի արտաբջջային քանակությունն աճում է 500 անգամ՝ հանգեցնելով ցանցանման գոյացության նեյրոնների մահվան:

Նեյրոնների վնասումը շարունակվում է իշեմիան վերացնելուց հետո ևս, որը պայմանավորված է գլխուղեղի ռեպերֆուզիայով: Որոշ դեպքերում զարգանում է հետիշեմիկ գերարյունություն («շքեղ պերֆուզիա»): Ռեպերֆուզիոն հետիշեմիկ վնասման գործում մեծ դեր են կատարում Ca^{2+} -ի և թթվածնի մուտքը նեյրոններ, որոնք առաջացնում են վերոնշյալ ախտաբանական գործընթացների նոր ալիք:

Վերջում նշենք, որ գլխուղեղի չափավոր հիպօքսիան կարող է խթանել նեյրոնում փոխանակային և պլաստիկ գործընթացները, նպաստել գլխուղեղի հարմարվողական հնարավորությունների ու ռեզիստենտության մեծացմանը (ischemic preconditioning): Այս առումով դոզավորված հիպօքսիան երբեմն կիրառվում է՝ ԿՆՀ-ի մի շարք հիվանդություններ կանխարգելելու և բուժելու նպատակով:

23.3. ՑԱՎԻ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ցավն այն սակավաթիվ հասկացողություններից է, որը թեև քաջ ծանոթ է բոլորիս, սակայն դժվար է բնութագրվում: Առավել ընդունված է Ցավի ուսումնասիրման միջազգային ասոցիացիայի (IASP) բնորոշումը. «**Ցավը տհաճ զգայական և հուզական ապրում է՝ պայմանավորված հյուսվածքների իրական կամ պոտենցիալ վնասմամբ, կամ նկարագրվում է այդպիսի վնասման համատեքստում**»:

Ցավն օրգանիզմի համար ունի երկակի նշանակություն: *Ֆիզիոլոգիական ցավն* ունի պաշտպանական նշանակություն. այն ծագում է հյուսվածքների վնասման դեպքում, երբեմն նույնիսկ նախորդում է վնասմանը (օրինակ՝ ձեռքը պատահաբար տաք իրին դիպչելու դեպքում մենք ցավի զգացողություն ենք ունենում մինչև նշանակալի այրվածքի առաջացումը): *Ախտաբանական ցավի* դեպքում այն իր «խսկական» ազդանշանային ազդեցությունը կորցնում է և օրգանիզմի համար հիմնականում ունի ախտածին նշանակություն: Այդ ցավը մարդուն դարձնում է անաշխատունակ, նվազեցնում նրա ակտիվությունը, առաջացնում հոգեհուզական խանգարումներ, հանգեցնում տեղային և համակարգային արյան շրջանառության խաթարումների, վերածվում երկրորդային իմունադեպրեսիայի և ընդերային համակարգերի գործունեության խանգարման պատճառի: Մի շարք մեխանիզմների գործարկման շնորհիվ, այն շատ հաճախ ինքն իրեն վերարտադրում է: Այս դեպքում ցավը դառնում է քրոնիկական կամ պերսիստող (հարատև):

Անտիկ ժամանակներից ցայսօր պայքարն ախտաբանական ցավի դեմ եղել և մնում է բժշկության կարևոր խնդիրներից մեկը:

Ցավը բազմաբաղադրիչ հասկացողություն է, որը ներառում է.

1. Պերցեպտուալ բաղադրիչ (նոցիցեպտիվ ազդանշանի հաղորդում գլխուղեղի կեղև), որը հնարավորություն է տալիս որոշելու վնասման տեղը:

2. Հուզական-աֆեկտիվ բաղադրիչ, որը ձևավորում է անդուր հոգեհուզական անհանգստությունները:

3. Վեգետատիվ բաղադրիչ, որն արտացոլում է ներքին օրգանների գործունեության և սիմպաթոադրենալային համակարգի տոնուսի ռեֆլեկտոր փոփոխությունները:

4. Շարժողական բաղադրիչ, որն ուղղված է վնասող գործոնների հեռացմանը:

5. Կոգնիտիվ բաղադրիչ, որը կուտակած փորձի հիման վրա ձևավորում է այդ պահին զգացվող ցավի հանդեպ սուբյեկտիվ վերաբերմունքը:

23.3.1. Ցավի դասակարգումը

Առավել հաճախ ցավը դասակարգվում է՝ *ըստ նրա ժամանակային բնութագրի*: Ըստ այդմ՝ լինում են.

1. Սուր ցավ, որն անբակտեիորեն կապված է այն առաջացնող վնասման հետ և սովորաբար որևէ հիվանդության նշան է: Այն անհետանում է վնասումը վերացնելիս:

2. Քրոնիկական կամ հարատև ցավ, որը հաճախ ձեռք է բերում ինքնուրույն հիվանդության կարգավիճակ, տևական է (IASP-ն երեք ամիսն առաջարկում է որպես պայմանական սահմանագիծ), և այն առաջացնող պատճառը մի շարք դեպքերում կարող է չորոշվել: Այս ցավի առավել կարևոր հատկանիշը ոչ թե տևողությունն է, այլ բնույթը. այն ի սկզբանե չունի կենսաբանական նպատակահարմարություն: Այնպես որ իմաստ չունի սպասել 2, 3 կամ 6 ամիս, որպեսզի պնդենք, թե ցավը քրոնիկական է:

Ցավը դասակարգվում է նաև

- *ըստ տեղակայման*, օրինակ՝ մեջքի ցավ, գլխացավ և այլն,
- *ըստ տևողության*, օրինակ՝ սուր, ենթասուր, քրոնիկական,
- *ըստ ախտորոշման*, օրինակ՝ քաղցկեղային ցավ, մանգաղաձև բջջային անեմիայի ցավ, հետհերպետիկ նյարդացավ (ներալգիա) և այլն,
- *ըստ օրգան-համակարգի*, օրինակ՝ միոֆասցիալ, ռևմատիկ, նյարդաբանական, անոթային,
- *ըստ ուժգնության*, օրինակ՝ թեթև, միջին, ծանր,
- *ըստ զարգացման մեխանիզմի*՝ նոցիցեպտիվ և նեյրոպաթիկ,

Ախտաֆիզիոլոգիական առումով կարևորում ենք *ըստ զարգացման մեխանիզմի* դասակարգումը, որը հնարավորություն է տալիս ճիշտ ընտրելու ցավի վերահսկման մարտավարությունը:

1. Նոցիցեպտիվ ցավը ծագում է հյուսվածքների վնասման դեպքում նոցիցեպտորների ակտիվացման հետևանքով: Այն առավել հստակ է արտացոլում վնասման աստիճանը և տեղակայումը: Ըստ այդմ՝ այս ցավի տարատեսակներն են՝

- մակերեսային սոմատիկը (մաշկային), օրինակ՝ փոքր վերքերի, այրվածքների դեպքում,
- խորանիստ սոմատիկը (ջլային, մկանային, անոթային, փակեղային), օրինակ՝ հոդախախտի դեպքում,
- ընդերայինը (վիսցերալ):

2. Նեյրոպաթիկ ցավը ծագում է, երբ վնասվում է նյարդային համակարգի՝ ցավազգացողության հաղորդման և ընկալման մեջ ներառված որևէ հատված: Ըստ այդմ՝ այն կարող է լինել ծայրամասային և կենտրոնական: Առաջինի դեպքում ախտահարվում է զգացող նյարդը (դասական օրինակ է տրիգեմինային ներալգիան), իսկ երկրորդի դեպքում՝ ԿՆՀ-ի որևէ հատված, օրինակ՝ տեսաթումբը:

Ըստ ժամանակային չափորոշիչի՝ ցավը լինում է էպիկրիտիկ կամ առաջին (առաջնային) և պրոտոպաթիկ կամ երկրորդ (երկրորդային):

Առաջին ցավն առաջանում է վնասումից անմիջապես հետո հաճախ մաշկի և լորձաթաղանթների վնասման հետևանքով: Այս դեպքում առկա է ընկալման համեմատաբար ցածր շեմ և կարճ գաղտնի շրջան: Նման ցավը վնասող գործոնի ազդեցությունից հետո արագ անհետանում է: Էպիկրիտիկ ցավը լավ է տեղակայվում, իսկ գրգռափոխանցումը հիմնականում իրագործում են Aδ միելինապատ նյարդաթելերը:

Երկրորդ ցավը ծագում է արդեն իսկ զարգացած վնասման հետևանքով և մեծապես պայմանավորված է բորբոքման միջնորդներով: Այն առավել հաճախ ունի երկար գաղտնի շրջան, վատ է տեղայնացվում (դիֆուզ է), ցավի ազդեցությունից հետո դանդաղ է անհետանում, փոխանցվում է հիմնականում միելինազուրկ C նյարդաթելերով: Վեջիններս Aδ-ի համեմատ ավելի բարակ են և իմպուլսը հաղորդում են դանդաղ (0,5-2 մ/վ):

23.3.2. Ցավի ախտաձագումը

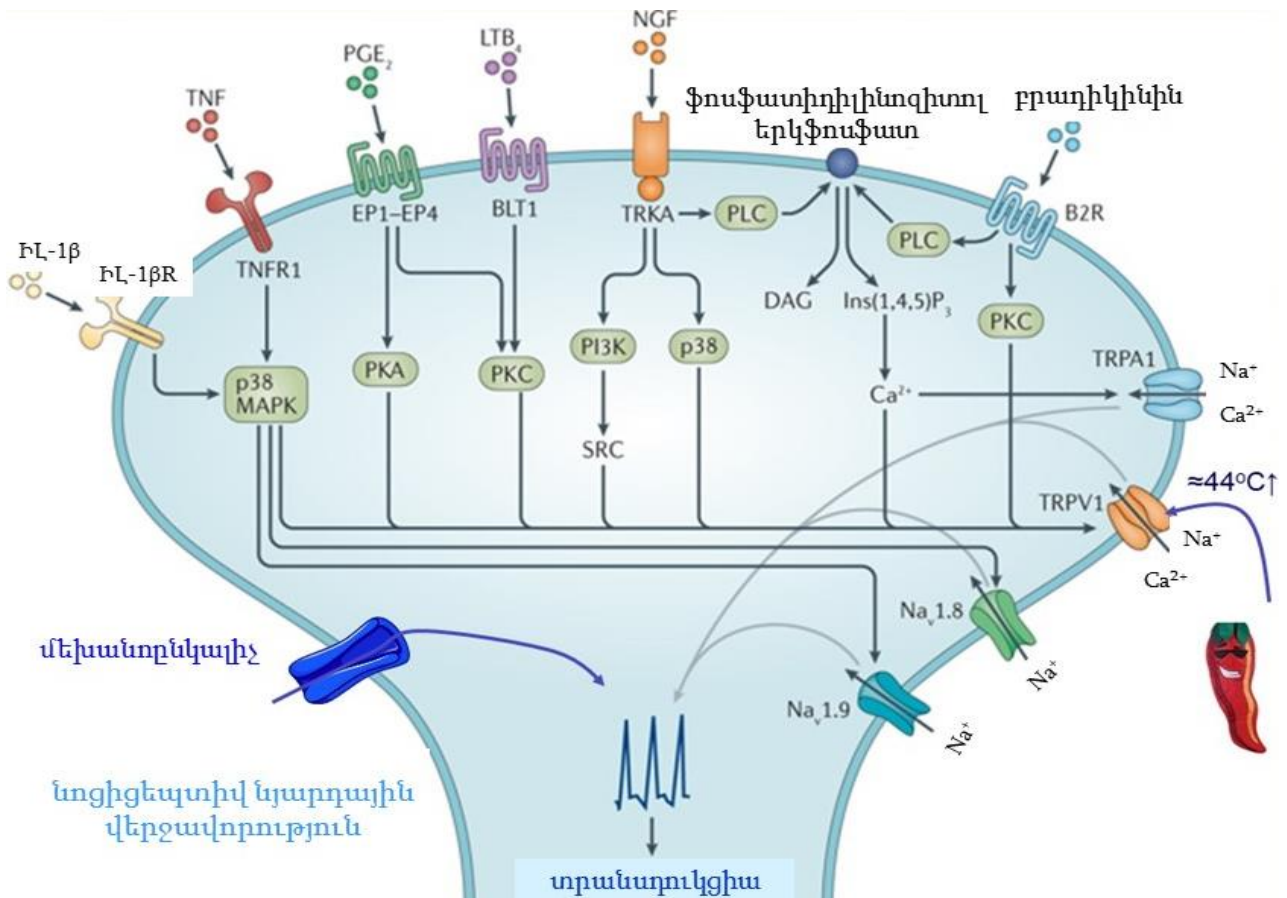
Ցավի բարդ զգացողությունը ձևավորվում է չորս գործընթացներով՝

1. տրանսդուկցիա՝ նոցիցեպտորներում վնասող ազդեցության կերպարանափոխում էլեկտրական իմպուլսի,

2. տրանսմիսիա՝ զգացող նյարդաթելերի համակարգով ծագող իմպուլսների հաղորդում դեպի ԿՆՀ,

3. մոդուլյացիա՝ անտինոցիցեպտիվ ազդեցություններով նոցիցեպտիվ ազդանշանների փոփոխում,

4. պերցեպցիա՝ սուբյեկտիվ հուզական զգացողություն, որն ընկալվում է ինչպես ցավ:



Նկ. 23.15. Պոլիմոդալ նոցիցեպտորը տարաբնույթ վնասումները «թարգմանում» է գործողության պոտենցիալի: Նկարում ձախից և աջից ներկայացված մեխանիկական ու ջերմաստիճանային ուժգին գործոններից բացի, ցուցադրված են այն մեխանիզմները, որոնցով բորբոքման մի շարք միջնորդներ, մեծացնելով կատիոնային անցուղիների թափանցելիությունը՝ նպաստում են ցավազգացողությանը: Հապավումներ. NGF՝ նյարդերի աճի գործոն, PLC՝ ֆոսֆոլիպիազ C, MAPK՝ միտոգենով ակտիվացվող պրոտեինկինազ, PKA՝ պրոտեինկինազ A, PKC՝ պրոտեինկինազ C, PI3K՝ ֆոսֆատիդիլինոզիտոլ-3-կինազ, SRC՝ կինազ, Nav1.9 և Nav1.8՝ պոտենցիալ-կախյալ նատրիումական անցուղիներ:

Տրանստուլցիա: Ինչպես երևում է նկար 23.15-ից, նոցիցեպտորի գլխավոր «նպատակը» վնասող ազդեցությունը նյարդաթելով հաղորդվող էլեկտրական իմպուլսը «թարգմանելն է»: Այն սկսվում է ծայրամասում տեղակայված կառույցներից՝ նոցիցեպտորներից: Նոցիցեպտորներն ազատ չպատիճավորված նյարդային վերջավորություններ են և ակտիվանում են ուժգին մեխանիկական կամ ջերմային դրդմամբ, ինչպես նաև տարբեր քիմիական նյութերի՝ ցավածինների (ալգոգենների) ազդեցությամբ:

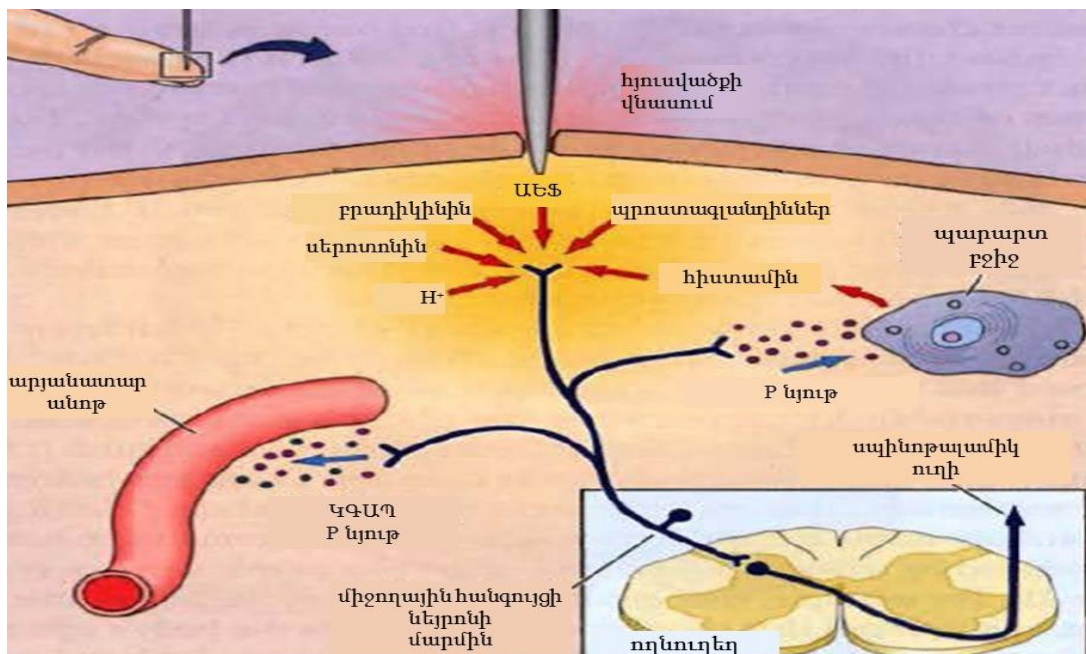
Ներկայումս կենսամոլեկուլային տեխնոլոգիաների շնորհիվ հնարավոր դարձավ պարզել մի շարք նոցիցեպտորների կառուցվածքը և բնույթը: Այսպես՝ նոցիցեպտորներն ունեն հատուկ ընկալիչ՝ TRPV1, որն ակտիվանում է 44-46°C-ից բարձր ջերմաստիճանում, հյուսվածքում pH-ի իջեցումով, և որքան էլ առաջին հայացքից զարմանալի չէ, կծու չիլիական պղպեղի ակտիվ բաղադրամասի՝ կապսացինի ազդեցությամբ: Նրա նման է գործում նաև TRPA1-ը. երկուսն էլ նատրիումի և կալցիումի ոչ ընտրողական իոնային

անցուղիներ են, և դրանց խթանումն առաջացնում է ապաքնեռացում: Այն ամրապնդվում է պոտենցիալ-կախյալ նատրիումական անցուղիներով: Այդպիսով գոյանում է գործողության պոտենցիալ, որը հաղորդվում է դեպի ԿՆՀ:

Ըստ դրդող ազդակի բնույթի՝ նոցիցեպտորները լինում են մեխանոնոցիցեպտորներ, թերմոնոցիցեպտորներ և քեմոնոցիցեպտորներ: Մեխանոնոցիցեպտորները և թերմոնոցիցեպտորներն ազդանշանը գերազանցապես հաղորդում են A- δ թելերով (առավել բարակ միելինապատ), իսկ քեմոնոցիցեպտորները՝ C-միելինազուրկ թելերով: Նոցիցեպտորների մեծամասնությունն ունակ է պատասխանելու միաժամանակ մեխանիկական, ջերմային և քիմիական խթանիչներին, այլ կերպ ասած, նրանք պոլիմոդալ են, դեպի ԿՆՀ ազդակը հաղորդում են C-թելերով:

Բոլոր նոցիցեպտորների ընդհանուր հատկությունը նրանց ակտիվացման համեմատաբար բարձր շեմն է:

Սպեցիֆիկ նոցիցեպտորներից զատ գոյություն ունեն նաև ոչ սպեցիֆիկ նոցիցեպտորներ, որոնց ակտիվացումը սկզբում առաջացնում է տակտիլ կամ ջերմային զգացում և միայն հետո խթանիչի ուժգնացման դեպքում՝ դիֆուզ ցավ:

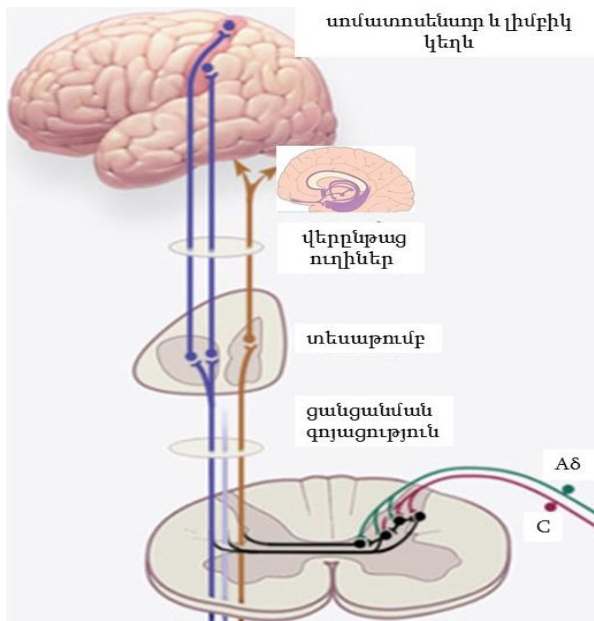


Նկ. 23.16. Ներծին ցավածինների ծագումը:

Ներծին ցավածինները ձերբազատվում են հյուսվածքների վնասման և բորբոքման դեպքում (նկ. 23.16) և առաջացնում են ոչ միայն արտահայտված ցավային ռեակցիա, այլև բարձրացնում են նոցիցեպտորների զգայունությունը հետագա դրդումների նկատմամբ: Նոցիցեպտորը բացի ցավագոյացումից, նպաստում է նաև վնասված հյուսվածքում բորբոքման զարգացմանը: Այսպես՝ նյարդային տերմինալից ձերբազատվում են P նյութը և կալցիտոնին-գեն-ազդակից պեպտիդը, որոնք, ազդելով անոթների վրա, նպաստում են թափանցելիության մեծացմանը և էքսուդացիային: Մյուս կողմից՝ այդ նեյրոպեպտիդները խթանում են պարարտ բջիջները՝ դեգրանուլացնելով դրանք: Հետաքրքիր է, որ հյուսվածքների մեծ մասում նոցիցեպտորները և պարարտ բջիջները տեղակայվում են հարևանությամբ:

Տրանսմիսիա (ցավի նեյրոանատոմիան): Վնասման տեղեկատվության հաղորդումն իրագործում են երկու դասի զգացող ծայրամասային նյարդաթելեր՝

համեմատաբար արագ հաղորդող միելինապատ Aδ թելերը, և շատ բարակ, դանդաղ հաղորդող, ոչ միելինապատ C թելերը (նկ. 23. 17):



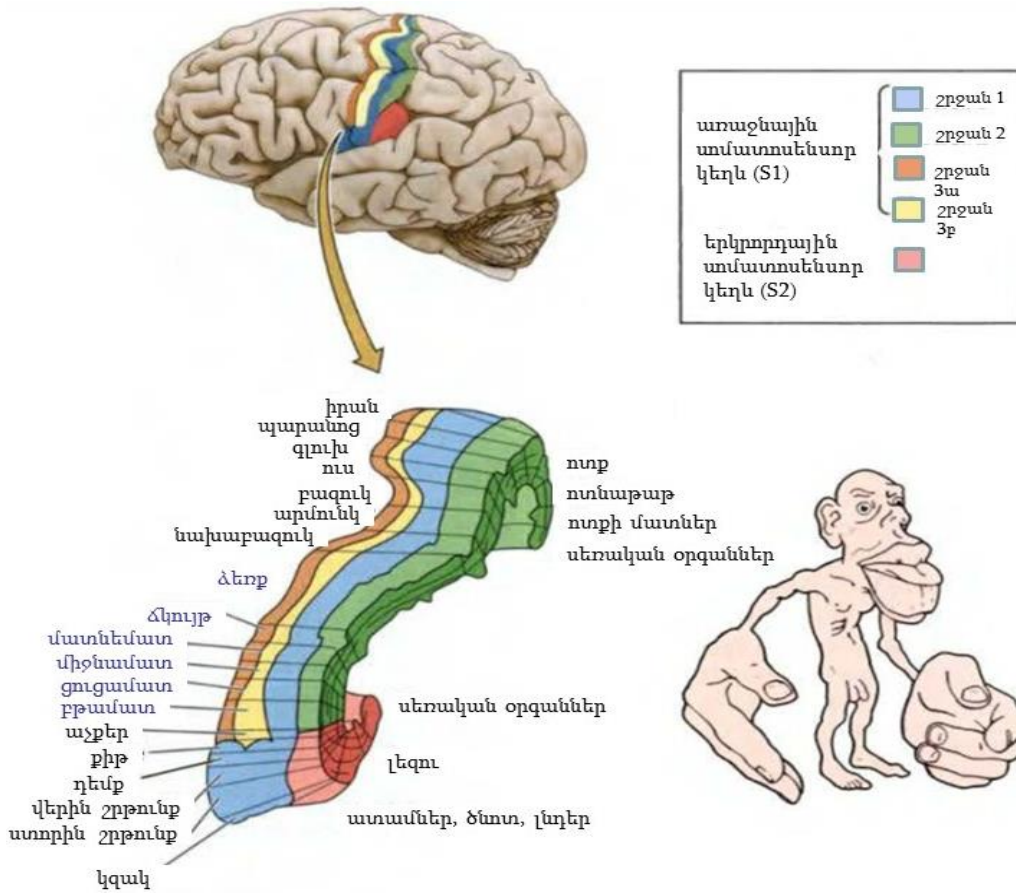
Նկ. 23. 17. Ցավի տրանսմիսիայի ուղիները:

Թելերի մի մասը դորզալ արմատիկների կազմում (դորզալ արմատիկների հանգույցներում գտնվում են այս նեյրոնների մարմինները) մտնում է ողնուղեղ և սինապսներ է գոյացնում դորզալ եղջյուրի I և II թիթեղների նեյրոնների հետ, որոնք մասնագիտացված են հենց նոցիցեպտիվ ազդանշանման համար (սպեցիֆիկ նոցիցեպտիվ նեյրոններ): Ցավազգաց թելերի մյուս մասը հետին եղջյուրներով մտնելուց հետո թափանցում է գորշ նյութի խորքը և սինապսավորվում հետին եղջյուրի հիմքում տեղակայված V և VII թիթեղների նեյրոնների հետ, որոնք նոցիցեպտիվ ազդանշանումից զատ արձագանքում են նաև մեխանիկական և ջերմային ազդեցություններին (դինամիկ լայն դիսպազոնի նեյրոններ):

Հետսինապսային (երկրորդ) նեյրոնների աքսոնները խաչվելով անցնում են ողնուղեղի հակառակ կողմը և գոյացնելով իրար զուգահեռ ընթացող երկու վերընթաց ուղիներ (tractus spinothalamicus)՝ խոյանում են վեր` դեպի գլխուղեղ: Ընդ որում՝ այստեղ ևս կարելի է առանձնացնել երկու մաս. «նոր»՝ նեոսպինոթալամիկ ուղի, որը կողմնային դասավորություն ունի, և հին՝ միջայնորեն տեղակայված պալեոսպինոթալամիկ ուղի: Առաջինի թելերն ավարտվում են տեսաթմբի վենտրոմեդիալ կորիզներում, որտեղից էլ երրորդ նեյրոնների աքսոնները պրոյեկցվում են դեպի կիսագնդերի սոմատոսենսոր կեղև: Այս ուղու՝ ցավի լատերալ ուղու ակտիվացումը պատասխանատու է ինչպես բուն ցավի ընկալման, այնպես էլ նրա որակական գնահատականի և տեղակայման համար: Պալեոսպինոթալամիկ ուղու վերընթաց թելերը նախ սինապսավորվում են ցանցանման գոյացության նեյրոնների վրա, իսկ վերջիններս արդեն իրենց աքսոններն ուղարկում են դեպի տեսաթմբի ինտրալամինար կորիզներ և գլխուղեղի այլ բաժիններ: Տեսաթմբի ինտրալամինար կորիզներից ազդանշանումն ուղղվում է դեպի ճակատային և լիմբիկ կեղև (հատկապես առաջային գոտևոր և կղզյակային կեղև): Այս ուղու՝ ցավի միջային ուղու ակտիվացումը պատասխանատու է ցավի աֆեկտիվ և մոտիվացիոն բաղադրիչների համար:

Պերցեպցիա: Ուղեղապատկերման կիրառմամբ կատարված փորձերում հիպնոսի միջոցով հնարավոր դարձավ ցավի ուղղակի զգացողությունը տարանջատել նրա առաջացրած «տհաճության» զգացումից: Փորձի մասնակիցները ձեռքերը մտցնում էին տաք (ցավ պատճառելու աստիճանի) ջրի մեջ, ապա հիպնոսի ազդեցությամբ նրանց ներշնչվում էր ցավի ուժգնության մեծացումը կամ փոքրացումը և կամ ցավի տհաճությունը: Շնորհիվ պոզիտրոն էմիսիոնային շերտագրության կիրառման՝ պարզ դարձավ, որ ցավի ուժգնության փոփոխումը պայմանավորված է սոմատոսենսոր կեղևի ակտիվացմամբ, մինչդեռ ցավի տհաճության զգացումը՝ առաջային գոտևոր կեղևի ակտիվացմամբ:

Նկար 23.18-ում ներկայացված «զգայական մարդուկի» մարմնամասի չափերը պատկերված են սոմատոսենսոր կեղևում ներկայացուցչությանը համապատասխան: Ինչպես երևում է, այստեղ զգալի մասնաբաժին ունի եովորյակ նյարդից եկող ազդանշանը՝ սոմատոսենսոր կեղևի նեյրոնների մոտ 40%-ը:



Նկ. 23. 18. Սոմատոսենսոր կեղևի և «զգայական մարդուկ»:

Այսպիսով, ցավի ընկալումն ապահովում է բարդ կազմակերպված նոցիցեպտիվ համակարգը, որը ներառում է ծայրամասային ընկալիչների և կենտրոնական նեյրոնների հատուկ խումբը, որոնք տեղակայված են ԿՆՀ-ի շատ կառույցներում և պատասխանում են վնասող ազդեցությանը:

Մոդուլյացիա: Ցավի մոդուլյացիան նրա ազդանշանման բոլոր հատվածներում իրագործվող այն կարգավորումն է, որը կարող է փոփոխել նրա ուժգնությունը: Ցավը ճնշող ներծին համակարգը կոչվում է *անտինոցիցեպտիվ*, որը միավորում է ողնուղեղի և գլխուղեղի կառույցները: Անտինոցիցեպտիվ կառույցների ակտիվացման դեպքում զարգացող անալգեզիայի մեխանիզմներում մեծ նշանակություն է տրվում գլխուղեղի սերոտոնիներգիկ, նորադրեներգիկ և օփիատերգիկ համակարգերին: Անտինոցիցեպտիվ համակարգի կարևորագույն կենտրոններից է **հարջրածորանային գորշ նյութը**: Այն իր ազդեցությունն իրագործում է վարընթաց ուղիով, որն ուղղված է միջին ուղեղից դեպի ողնուղեղ: Այստեղ գլխավոր են երկու կորիզները.

1) *Nucleus raphi magnus*-ը. մեծ կարի կորիզի սերոտոնիներգիկ նեյրոնների վարընթաց թելերը խթանում են ողնուղեղի *substantia gelatinosa*-ի էնկեֆալինային նեյրոնները, որոնք ընկճում են ցավային ազդանշանի հաղորդումը ողնուղեղում՝ **նախասինապսային** օղակում (ընկճում են ցավազգաց առաջին նեյրոնից դեպի 2-րդ նեյրոնը խթանող նեյրոտրանսմիտերներ՝ գլուտամատի և P նյութի ձերբազատումը):

2) *Locus coeruleus*-ը կապույտ բծի նորադրեններգիկ նեյրոններն «անձամբ» ընկճում են ողնուղեղի հետսինապսային (2-րդ) նեյրոնները՝ **հետսինապսային** արգելակում:

Մինչ այժմ ներկայացվածն առավելապես վերաբերում է նոցիցեպտիվ, ֆիզիոլոգիական ցավին: Սակայն ինչպես արդեն նշեցինք, բժշկագիտական տեսակետից առավել կարևոր է հասկանալ, թե ինչ մեխանիզմների պատճառով է, որ ցավը դառնում է հարատև, քրոնիկական, ախտաբանական: Այդ առումով կարևորվում են հետևյալ մեխանիզմները՝

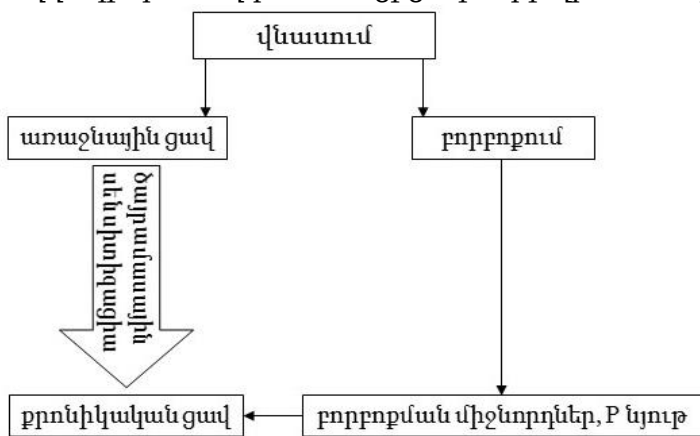
- ծայրամասային սենսիտիզացիան,
- կենտրոնական սենսիտիզացիան,
- էկտոպիկ դրդումը,
- կառուցվածքային վերակազմակերպումը (նեյրոնների ֆենոտիպի փոփոխություն),
- առաջնային զգայական դեգեներացիան,
- ապաարգելակումը:

Նշվածներից առաջին երկուսն առավել ուսումնասիրված են և հիմնականում դրանք են պայմանավորում վնասումից հետո ցավային գերզգայունությունը:

23.3.2.1. Ծայրամասային սենսիտիզացիա

Այս մեխանիզմի գործարկումը հիմնականում պայմանավորված է բորբոքային գործընթացով, ուստի հեղինակների մի մասն այն կոչում է նաև բորբոքային ամպլիֆիկացիա: Վնասումն ուղեկցող տեղաշարժերը հանգեցնում են նոցիցեպտորի քիմիական միկրոշրջապատի փոփոխությանը: Վնասված բջիջներից ձերբազատվում են բորբոքման հյուսվածքային միջնորդներ (պրոստագլանդիններ, սերոտոնին, աճի գործոններ), մակրոֆագերում սինթեզվում են ցիտոկիններ, պարարտ բջիջների դեգրանուլացիայի հետևանքով անջատվում է հիստամին, արյան պլազմայի կինինոգենից առաջանում են կինիններ: Վնասման օջախում առաջանում է թթվային միջավայր:

Քեմատրակտանտների ազդեցությամբ (օրինակ՝ LTB_4 , քեմոկիններ) բորբոքման էֆեկտոր բջիջներն անցնում են վնասման օջախ և իրենց հերթին դառնում բորբոքային նոր միջնորդների (այդ թվում նաև ցավածիներ) աղբյուր: Բորբոքման միջնորդների մի մասն ուղղակիորեն ազդում է նոցիցեպտորի վրա՝ հանգեցնելով ցավի առաջացմանը (նկ. 23.19):



Նկ. 23.19. Ծայրամասային սենսիտիզացիայի մեխանիզմը:

Այս գործընթացում ընդգծենք հատկապես հետաքրքիր մի քանի հանգամանքներ:

Վնասված բջիջներից ձերբազատված ԱԵՖ-ը կորցնում է էներգակրի իր գործառույթը և հանդես է գալիս որպես հյուսվածքի վնասման ազդանշան: Այն ուղղակիորեն $P2X(3)$ ընկալիչների միջոցով ազդում է նոցիցեպտորների վրա: Նշված ընկալիչների վրա ֆարմակոլոգիական ազդեցությունը խոստումնալից է:

Ծայրամասային սենսիտիզացիայի մեխանիզմում կարևոր դեր ունի նաև նյարդաթելի վերջավորությունից P նյութի ձերբազատումը: Վերջինս մի կողմից խթանում

է պարարտ բջիջների դեգրանուլացիան (հիստամինի լրացուցիչ քանակներ) և թրոմբոցիտներից սերոտոնինի ձերբագատումը, մյուս կողմից՝ նպաստում է անոթալայնացմանը և պլազմային միջնորդների ընդգրկմանը: Համանման ազդեցություն կարող է ունենալ նյարդաթելից կալցիտոնին գենի ազգակից պեպտիդի ձերբագատումը: Այդպիսով կարող է զարգանալ նոցիցեպտոր միջնորդված բորբոքում: Բորբոքման այս միջնորդներն իրենց հերթին խթանում են նոցիցեպտորը՝ էլ ավելի մեծացնելով P նյութի ձերբագատումը:

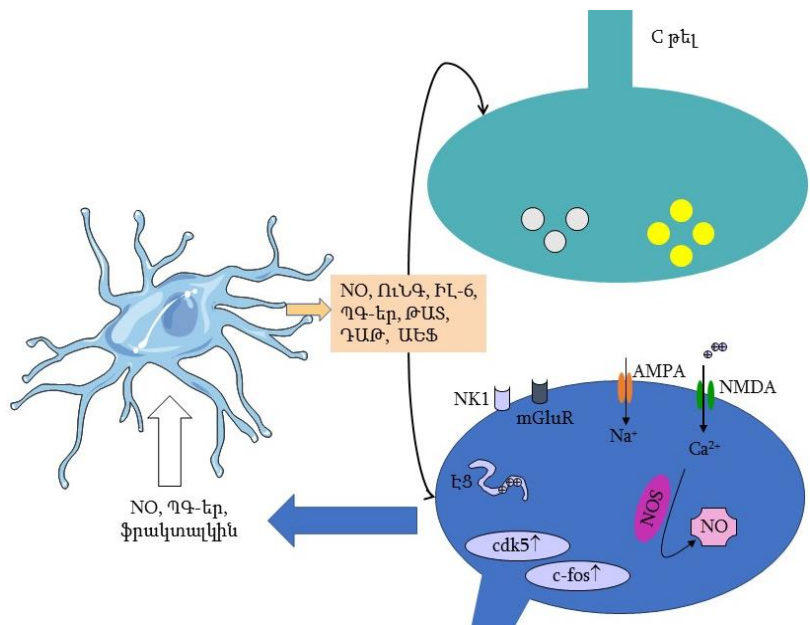
23.3.2.2. Կենտրոնական սենսիտիզացիա

Կենտրոնական սենսիտիզացիան նոցիցեպտորից դեպի նոցիցեպտիվ ուղու 2-րդ նեյրոնը սինապտիկ գրգռափոխանցման հեշտացումն է: Նորմալում այս սինապսում գրգռափոխանցումը համապատասխանում է նոցիցեպտորից եկող իմպուլսացիային: Սակայն որոշ ժամանակ ակտիվ գործելու դեպքում ողնուղեղային նեյրոնում ծագող մոլեկուլային տեղաշարժերը հանգեցնում են այս նեյրոնի զգայունության այնպիսի աճի, որ գրգռափոխանցումը կատարվում է առանց ծայրամասային ազդանշանման հոսքի ուժգնացման: Արդյունքում նախկին ենթաշեմային սինապտիկ մուտքերն առաջացնում են գործողության պոտենցիալներ:

Այս գործընթացում առանցքային դեր ունեն NMDA-ընկալիչները: Կենտրոնական սենսիտիզացիայի դեպքում NMDA կենտրոնական ընկալիչները ֆոսֆորիլացվում են, մեծանում են նրանց բաշխվածությունը սինապսում և գլյուտամատի նկատմամբ զգայունությունը: Վերջինս զարգանում է մագնեզիումային պաշարման վերացման հետևանքով: Սուր ցավի դեպքում գրգռափոխանցումն իրականացվում է գլխավորապես AMPA-ընկալիչների միջոցով՝ առանց NMDA-ընկալիչների մասնակցության, քանի որ այս ընկալիչները պաշարված են Mg^{2+} իոններով:

Գլյուտամատի խթանող ազդեցությունը ողնուղեղային երկրորդ նեյրոնի վրա պոտենցվում է P նյութով, որը՝ որպես կոտրանսմիտեր, գլյուտամատի հետ առկա է ցավազգաց նեյրոնների մեծ մասում: P նյութը, ինչպես և մյուս նեյրոկինինները, փոխազդելով NK-1 ընկալիչների հետ, մեծացնում են Ca^{2+} -ի ներթրջային կոնցենտրացիան ներթրջային դեպոններից նրա մոբիլիզացման հաշվին: Ca^{2+} -ի ներթրջային կոնցենտրացիան մեծանում է նաև NMDA-ընկալիչների ակտիվացման միջոցով (նկ. 23.20):

Կենտրոնական նեյրոնների սենսիտիզացիայի մեխանիզմներում կարևոր նշանակություն է տրվում NO-ին, որը ԿՆՀ-ում կատարում է ոչ տիպիկ նեյրոտրանսմիտերի դեր: Հետսինապտիկ նեյրոններում Ca^{2+} -ի ներթրջային կոնցենտրացիայի մեծացումն ակտիվացնում է nNOS-ը, արտադրված NO-ն



Նկ. 23.20. Գլխայի մասնակցությունը կենտրոնական սենսիտիզացիայի մեխանիզմներին:

արտագատվում է հետսինապտիկ թաղանթից դեպի սինապտիկ ճեղք, փոխազդում C-աֆերենտների պրեսինապտիկ ծայրերի հետ և ուժգնացնում է նրանցից գլյուտամատի ու նեյրոկինինների արտանետումը:

Հետսինապտիկ նեյրոնների ցիտոպլազմում Ca^{2+} -ի կոնցենտրացիայի մեծացումը հանգեցնում է նաև ավելի տևական վերակառուցումների: Վերջիններս մի շարք տրանսկրիպցիոն գործոնների ակտիվացման հետևանք են: Դրանցից են ցիկլին-կախյալ կինազները, c-fos-ը և c-jun-ը, որոնք մասնակցում են նեյրոնի երկարաժամկետ դրոման գործընթացին:

Վերջին տարիներին կենտրոնական սենսիտիզացիայի տեսակետից ուշադրության կենտրոնում են հայտնվել նաև նեյրոգլիային հարաբերությունները: Դրանք հատկապես ակնառու են նյարդի վնասմամբ ծագող ցավերի դեպքում: Նորմալում «հանգիստ» գլիային բջիջներն այս դեպքում ակտիվանում են և արտադրում ցիտոկիններ, քեմոկիններ, որոնք, ազդելով նեյրոնի վրա, մեծացնում են նրանում այն սպիտակուցների տրանսկրիպցիան, որոնք առնչվում են սենսիտիզացիային:

23.3.3. Նեյրոպաթիկ ցավ

Նեյրոպաթիկ ցավը ծագում է որպես սոմատոսենսոր համակարգի ախտահարման ուղղակի հետևանք: Ախտահարման տեղակայմամբ պայմանավորված՝ նեյրոպաթիկ ցավը լինում է կենտրոնական և ծայրամասային: Առաջին դեպքում ախտահարվում է ԿՆՀ-ն (օրինակ՝ հետկաթվածային ցավը), երկրորդ դեպքում՝ նյարդը (օրինակ՝ եռվորյակային նյարդացավը, պոստհերպետիկ նյարդացավը և այլն): Նեյրոպաթիկ ցավերից են ներալգիաները, ֆանտոմային ցավերը, թալամիկ համախտանիշը:

Նյարդացավը (ներալգիան) ուժգին ցավ է՝ պայմանավորված ծայրամասային նյարդի (հատկապես հաստ միելինապատ թելերի) կամ ողնուղեղի արմատների վնասմամբ: Այն տարածվում է նյարդացողունի կամ նրա ճյուղերի ընթացքով, երբեմն իներվացիայի գոտում հիպերեսթեզիայով կամ հիպեսթեզիայով⁷¹:

Ֆանտոմային ցավերը ծագում են հիվանդների վերջույթների ամպուտացիայից հետո: Քանի որ այդ դեպքում անխուսափելիորեն վնասվում են նյարդեր, ապա զարգացող ցավերի մեխանիզմում առաջատար են դառնում ծայրամասային սենսիտիզացիայի մեխանիզմները: Այնուհետ կարող է ավելանալ նաև կենտրոնական սենսիտիզացիայի գործընթացը:

Թալամիկ համախտանիշը մարմնի հակառակ կողմում ծագող ցավեր են, երբ ախտաբանական պրոցես է զարգանում տետոդական թմբերից որևէ մեկում:

Նեյրոպաթիկ ցավի համախտանիշների դեպքում զարգանում են ծայրամասային և հատկապես կենտրոնական սենսիտիզացիաներ, ցավերը շատ դժվար են վերահսկվում անգամ օփիատային ցավազրկողներով: Փոխարենը որոշ դեպքերում օգնում են հակադեպրեսանտները, որոնք մեծացնում են սերոտոնինի և նորադրենալինի քանակները սինապսներում, և հակացնցումային դեղերը՝ ԳԱԿԹ-երգիկ մեղմող մեխանիզմներին միջամտելու շնորհիվ:

⁷¹ Հիպերեսթեզիան գրգռիչին չափից ավելի ուժգին պատասխանն է, հիպեսթեզիան՝ զգացողության շեմի բարձրացումը: Ալոփինիան ցավի զգացողության առաջացումն է ոչ ցավային գրգռիչներից (օրինակ՝ թեթև հպումից):

Ներդրաբաժիկ և նոցիցեպտիվ ցավերի համեմատական բնութագիրը.

	Նոցիցեպտիվ	Ներդրաբաժիկ
ախտահարված հյուսվածքը	սոմատիկ	նյարդային
սենսիտիզացիան	Ծագում է միայն քրոնիկացման դեպքում:	Առաջատար դեր ունի պաթոգենեզում, հատկապես կենտրոնականը:
ցավի բնույթը	սովորական, վնասմանը համապատասխան	շանթող, կայծակնային
ոչ ստերոիդ հակաբորբոքային միջոցների արդյունավետությունը	Բարձր է:	Շատ ցածր է, հաճախ (բայց ոչ բոլոր դեպքերում) օգտակար են ԳԱԿԹ-երգիկ միջոցները, հակադեպրեսանտները:

23.4. Իրադրական խնդիր

86 տարեկան տղամարդու դեպքում վերջին 10 տարիների ընթացքում նկարագրվել է հիշողության և ինքնասպասարկման պրոգրեսիվող վատթարացում. նա լվացվել, հագնվել և սնվել է խնամողի օգնությամբ: Հիվանդը չէր կարողանում հստակ նշել ամսաթիվը, իր լինելու վայրը:

1. Այս հիվանդի դեպքում ո՞ր նյարդաբանական թեստն է տեղեկատվական՝
 ա) խնդրել հիվանդին ոտքերը միացրած և աչքերը փակած կանգնել,
 բ) ստուգել ծնկան ռեֆլեքսը,
 գ) առաջարկել հիվանդին նկարել թվերով ժամացույց, որը ցույց է տալիս Ձեր ասած ժամը,
 դ) բամբակյա թելի միջոցով ստուգել ռոտաթաթերի տակտիլ զգացողությունը,
 ե) խնդրել հիվանդին, որ մտապահի Ձեր ասած երեք բառերը, ապա մեկ բոլորից ստուգել, թե քանիսն է հիշում:

2. 6 ամիս անց հիվանդը մահացել է թոքաբորբից: Ախտամորֆոլոգիական քննությամբ հիպոկամպում և մեծ կիսագնդերի կեղևում հայտնաբերվել են ամիլոիդային վահանիկներ և նեյրոֆիբրիլային կծիկներ: Ո՞ր սպիտակուցից են կազմված նեյրոֆիբրիլային կծիկները՝

- ա) ամիլոիդ β-ից,
- բ) պրիոնային սպիտակուցից,
- գ) հիպերֆոսֆորիլացված տաու սպիտակուցից,
- դ) պոլիգլուտամինային մեծ տեղամաս պարունակող սպիտակուցից:

3. Ո՞ր խմբի դեղորայքի նշանակումը կարող է մեղմել հիվանդության ընթացքը:

Պատասխաններ

Մոռացկոտությունը, որին հիվանդության խորացմանը զուգընթաց միանում են թուլամտության այլ բաղադրիչներ՝ լեզվական խնդիրները, հանրահաշվական պարզ գործողություններ կատարելու ունակության խանգարումը, շարժողական հմտությունների կորուստը, Ալցհեյմերի հիվանդության նշաններն են: Կոգնիտիվ գործառույթները գնահատելու համար կարելի է օգտագործել ժամացույց նկարելու (տե՛ս

նկարը) և բառերը մտապահելու թեստը: Նշված մյուս թեստերն օգտագործվում են նյարդաբանական այլ գործառույթներ (հավասարակշռություն, զգացողություն, մոտորիկա) գնահատելու համար:



Այս հիվանդությանը բնորոշ մորֆոլոգիական նշաններն են β -ամիլոիդ պարունակող վահանիկները և հիպերֆոսֆորիլացված տաու սպիտակուցից կազմված նեյրոֆիբրիլային կծիկները: Պրիոնային սպիտակուցի կոնֆորմացիոն փոփոխությունները բնորոշ են Կրեյցֆելդ-Յակոբի հիվանդությանը, որն առաջացնում է արագ պրոգրեսիվող դեմենցիա (մանրադիտակային հետազոտությամբ հայտնաբերվում է սպունգանման էնցեֆալոպաթիա): Պոլիգլյուտամինային մեծ մասի առկայությունը բնորոշ է հանտինգտին սպիտակուցին, որն արտահայտվում է Հանտինգտոնի հիվանդության դեպքում:

Ալցհեյմերի հիվանդությանը բնորոշ է խոլիներգիկ նեյրոնների կորուստը, ուստի խոլինէսթերազի պաշարիչները սինապսներում (նյարդահանգույցներում) մեծացնում են ացետիլխոլինի քանակը:

ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Ավետիսյան Ս.Ա., Աուտոբրոբրոսում և էնդոտոքսինային սոլերանտություն, Երևան, ԵՊԲՀ հրատ., 2012թ., 280 էջ:
2. Նավասարդյան Գ., Պապյան Ա., Մարտիրոսյան Մ., Ղազարյան Ա., Մասնավոր արտաֆիզիոլոգիա, Երևան, ԵՊԲՀ հրատ., 1998թ., 187 էջ:
3. Նավասարդյան Գ., Ընդհանուր արտաֆիզիոլոգիա, Երևան, Յունիպրինտ ՍՊԸ, 2007թ., 529 էջ:
4. Адо А. Д., Адо М. А., Айрапетянц М. Г. и др., Патологическая физиология. М.: Дрофа, 2009, 716с.
5. Войнов В. А., Атлас по патофизиологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2007, 256с.
6. Войнов В. А., Патофизиология сердца и сосудов. М.: Бином, 2017, 208с.
7. Воложин А. И., Патофизиология: в 3-х т. М.: Академия, 2006, т. 1, 272с., т. 2, 256с., т. 3, 302с.
8. Долгих В. Т., Патофизиология обмена веществ. М.: НГМА, 2002, 158с.
9. Ефремов А. В., Основные понятия общей патофизиологии. М. ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2000, 82с.
10. Зайко Н. Н., Биць Ю. В., Атаман А. В. и др., Патологическая физиология. Киев: Логос, 1996, 644с.
11. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П., Основы общей патологии. ч. 1: Основы общей патофизиологии. ЭЛБИ-СПб, Санкт-Петербург, 1999, 624с.
12. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П., Основы общей патологии. ч. 2: Основы патохимии. ЭЛБИ-СПб, Санкт-Петербург, 2000, 688с.
13. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П., Основы общей патологии. ч. 3: Механизмы развития болезней и синдромов. ЭЛБИ-СПб, Санкт-Петербург, 2002, 507с.
14. Ивашкин В. Т., Мегро Ф., Лапина Т. Л., *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии, М.: Триада-Х, 1999, 255 с.
15. Кеттайл В. М., Арки Р. А., Патофизиология эндокринной системы, М.: Бином, 2001, 336с.
16. Клатт Э., Атлас патологии Роббинса и Котрана. М.: Логосфера, 2010, 544с.
17. Корнеева Е. В., Коваленко Л. В., Белоцерковцева Л. Д. и др., Патофизиология метаболического синдрома. М.: Высшее образование и наука, 2012, 136с.
18. Лилли Л., Патофизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы. М.: Бином, 2003, 582с.
19. Литвицкий П. Ф., Патофизиология: в 2-х т. М.:Гэотар-Медиа, 2012, т. 1, 624с., т. 2 792с.
20. Меерсон Ф. З., Пшеникова М. Г., Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1998, 256с.
21. Молотков О. В., Патофизиология в вопросах и ответах. Смоленск: САУ, 1999, 624с.
22. Мороз Б. Б., Актуальные проблемы патофизиологии. М.: Медицина, 2001, 424с.
23. Наумова Л. А., Общепатологические аспекты атрофического поражения слизистой оболочки желудка: Особенности клинических и структурно-функциональных проявлений различных морфогенетических вариантов атрофического процесса. М.: Высшее образование и наука, 2013, 176с.
24. Новицкий В. В., Гольдберг Е. Д., Уразова О. И., Патофизиология: в 2-х т. М.: Гэотар-Медиа, 2015, т. 1, 848с., т. 2, 640с.

25. Пальцев М. А., Пауков В. С., Улумбекова Э. Г., Патология: практическое руководство. М.: Гэотар-Мед, 2002, 959с.
26. Порт К. М., Патофизиология: основы. М.: Эксмо, 2011, 1168с.
27. Порядин Г.В. и др., Патофизиология: курс лекций. М.: Гэотар-Медиа, 2012, 592с.
28. Рубцовенко А. В., Патологическая физиология. М.:МЕДпресс-информ, 2006, 608с.
29. Саркисов Д. С., Очерки истории общей патологии. М.: Медицина, 1993, 512с.
30. Саркисов Д. С., Пальцев М. А., Хитров Н. К., Общая патология человека. М.: Медицина, 1997, 608с.
31. Серов В. В., Пауков В. С., Воспаление. М.: Медицина, 1995, 640с.
32. Тель Л. З., Лысенков С. П., Шастун С. А., Патологическая физиология. М.: Медицинское информационное агентство, 2007, 672с.
33. Фролов В.А., Билибин Д. П., Дроздова Г. А., Демуров Е. А., Общая патологическая физиология. М.: Высшее образование и наука, 2009, 568с.
34. Халатов С. С., Курс патологической физиологии. М.: Государственное издательство, 1926, 254с.
35. Хендерсон Дж. М., Патофизиология органов пищеварения. М.: Бином, 1997, 286с.
36. Хитров Н. К., Саркисова Д. С., Пальцева М. А., Руководство по общей патологии человека. М.: Медицина, 1999, 728с.
37. Холл Дж. Э., Гайтон А. К., Медицинская физиология по Гайтону и Холлу. М.: Логосфера, 2018, 1328с.
38. Цыган В. Н., Патофизиология обмена веществ. СПб.: СпецЛит, 2013, 335с.
39. Черешнев В. А., Клиническая патофизиология. СПб.: СпецЛит, 2012, 432с.
40. Чурилов Л. П., Патофизиология иммунной системы. СПб. Изд-во Фолиант, 2014, 664с.
41. Шанин В. Ю., Патофизиология критических состояний. С.-Петербург: ЭЛБИ-СПБ, 2003, 436с.
42. Шевченко Ю. Л., Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника. СПб., ЭЛБИ, 2000, 384с.
43. Шейман Дж. А., Патофизиология почки. М.: Бином, 1997, 222с.
44. Шифман Ф. Дж., Патофизиология крови. М.: Бином, 2000, 448с.
45. Abbas, A. K., Cellular and Molecular Immunology, Eighth Edition, Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2015, 547p.
46. Abbott, N. Joan, Lars Rönnbäck, and Elisabeth Hansson. 2006. "Astrocyte-Endothelial Interactions at the Blood-Brain Barrier." *Nature Reviews Neuroscience* 7 (1): 41–53. <https://doi.org/10.1038/nrn1824>
47. Abuelo J. G., Normotensive Ischemic Acute Renal Failure, *N Engl J Med* 2007; 357:797-805
48. Ahkee S, Srinath L, Ramirez J: Community-acquired pneumonia in the elderly: association of mortality with lack of fever and leukocytosis. *South Med J* 1997, 90:296-298
49. Ali, Ayman El, Peter Thériault, and Serge Rivest. 2014. "The Role of Pericytes in Neurovascular Unit Remodeling in Brain Disorders." *International Journal of Molecular Sciences* 15 (4): 6453–74. <https://doi.org/10.3390/ijms15046453>
50. Almagro, M. Cristina de, and Domagoj Vucic. 2015. "Necroptosis: Pathway Diversity and Characteristics." *Seminars in Cell and Developmental Biology* 39: 56–62. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.02.002>
51. Andrews, Norma W., Patricia E. Almeida, and Matthias Corrotte. 2014. "Damage Control: Cellular Mechanisms of Plasma Membrane Repair." *Trends in Cell Biology* 24 (12): 734–42. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2014.07.008>

52. Avkiran, Metin, and Michael S. Marber. 2002. "Na⁺/H⁺ Exchange Inhibitors for Cardioprotective Therapy: Progress, Problems and Prospects." *Journal of the American College of Cardiology* 39 (5): 747–53. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01693-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01693-5)
53. Berghe, Tom Vanden, Andreas Linkermann, Sandrine Jouan-Lanhouet, Henning Walczak, and Peter Vandenabeele. 2014. "Regulated Necrosis: The Expanding Network of Non-Apoptotic Cell Death Pathways." *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 15 (2): 135–47. <https://doi.org/10.1038/nrm3737>
54. Blackburn, Elizabeth H., Carol W. Greider, and Jack W. Szostak. 2006. "Telomeres and Telomerase: The Path from Maize, Tetrahymena and Yeast to Human Cancer and Aging." *Nature Medicine* 12 (10): 1133–38. <https://doi.org/10.1038/nm1006-1133>
55. Boya, P., and G. Kroemer. 2008. "Lysosomal Membrane Permeabilization in Cell Death." *Oncogene* 27 (50): 6434–51. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.310>
56. Brantjes, Helen, Nick Barker, Johan van Es, and Hans Clevers. 2002. "TCF: Lady Justice Casting the Final Verdict on the Outcome of Wnt Signalling." *Biological Chemistry* 383 (2): 255–61. <https://doi.org/10.1515/BC.2002.027>
57. Brinkmann, Volke, and Arturo Zychlinsky. 2007. "Beneficial Suicide: Why Neutrophils Die to Make NETs." *Nature Reviews Microbiology* 5 (8): 577–82. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1710>
58. Brown E. J. *Pathology: Pre Test: Self -Assessment and Review* (10th ed.)- McGraw-Hill (MHE), 2002-530p.
59. Bucknall, T. E. 1989. "Factors Affecting Wound Healing." *Problems in General Surgery* 6 (2): 194–219. <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>
60. Buzzi, Andrea, and Daniele Di Marino. 2012. "Molecular and Cellular Aspects of Mental Retardation in Fragile X Syndrome" 970: 517–51. <https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0932-8>
61. Carvalhal Marques, Filipa, Yuli Volovik, and Ehud Cohen. 2015. "The Roles of Cellular and Organismal Aging in the Development of Late-Onset Maladies." *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 10 (1): 1–23. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012414-040508>
62. Cavallo, F., De Giovanni C., Nanni P. et al. "2011: The Immune Hallmarks of Cancer." *Cancer Immunology, Immunotherapy* 60 (3): 319–26. <https://doi.org/10.1007/s00262-010-0968-0>
63. Charles, Anne Laure, Alain Meyer, Anne Lejay, James W. Scholey, Nabil Chakfé, Joffrey Zoll, and Bernard Geny. 2016. "Chronology of Mitochondrial and Cellular Events during Skeletal Muscle Ischemia-Reperfusion." *American Journal of Physiology - Cell Physiology* 310 (11): C968–82. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00356.2015>
64. Chen, Yu Shan, and Xiao Bo Qiu. 2013. "Ubiquitin at the Crossroad of Cell Death and Survival." *Chinese Journal of Cancer* 32 (12): 640–47. <https://doi.org/10.5732/cjc.012.10283>
65. Choi, Augustine M.K., Stefan W. Ryter, and Beth Levine. 2013. "Mechanisms of Disease: Autophagy in Human Health and Disease." *New England Journal of Medicine* 368 (7): 651–62. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1205406>
66. Chovatiya, Raj, and Ruslan Medzhitov. 2014. "Stress, Inflammation, and Defense of Homeostasis." *Molecular Cell* 54 (2): 281–88. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.03.030>
67. Colotta, Francesco, Paola Allavena, Antonio Sica, Cecilia Garlanda, and Alberto Mantovani. 2009. "Cancer-Related Inflammation, the Seventh Hallmark of Cancer: Links to Genetic Instability." *Carcinogenesis* 30 (7): 1073–81. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp127>
68. Conrad, Marcus, José Pedro Friedmann Angeli, Peter Vandenabeele, and Brent R. Stockwell. 2016. "Regulated Necrosis: Disease Relevance and Therapeutic Opportunities." *Nature Reviews Drug Discovery* 15 (5): 348–66. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.6>

69. Currier, M. Beatriz, and Charles B. Nemeroff. 2014. "Depression as a Risk Factor for Cancer: From Pathophysiological Advances to Treatment Implications." *Annual Review of Medicine* 65 (1): 203–21. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-061212-171507>
70. Dai, Xing, and Ruslan Medzhitov. 2017. "Inflammation: Memory beyond Immunity." *Nature* 550 (7677): 460–61. <https://doi.org/10.1038/nature24154>
71. Daikhin, Yevgeny, and Marc Yudkoff. 2000. "Compartmentation of Brain Glutamate Metabolism in Neurons and Glia." *The Journal of Nutrition* 130 (4): 1026S-1031S. <https://doi.org/10.1093/jn/130.4.1026s>
72. Deb, Prabal, Suash Sharma, and K. M. Hassan. 2010. "Pathophysiologic Mechanisms of Acute Ischemic Stroke: An Overview with Emphasis on Therapeutic Significance beyond Thrombolysis." *Pathophysiology* 17 (3): 197–218. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2009.12.001>
73. Deberardinis, Ralph J., and Craig B. Thompson. 2012. "Cellular Metabolism and Disease: What Do Metabolic Outliers Teach Us?" *Cell* 148 (6): 1132–44. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.032>
74. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. *N Engl J Med* 2000; 343:37-49, DOI: 10.1056/NEJM200007063430107
75. Domingues, António Miguel de Jesus, Mark Taylor, and Robert Fern. 2010. "Glia as Transmitter Sources and Sensors in Health and Disease." *Neurochemistry International* 57 (4): 359–66. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2010.03.024>
76. Donaldson, Michael S. 2004. "Nutrition and Cancer: A Review of the Evidence for an Anti-Cancer Diet." *Nutrition Journal* 3: 1–21. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-3-19>
77. Drug-induced liver injury Hoofnagle JH, *The New England Journal of Medicine*, July 18, 2019
78. Du, Jianyang, Leah R. Reznikov, Margaret P. Price, Xiang Ming Zha, Yuan Lu, Thomas O. Moninger, John A. Wemmie, and Michael J. Welsha. 2014. "Protons Are a Neurotransmitter That Regulates Synaptic Plasticity in the Lateral Amygdala." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111 (24): 8961–66. <https://doi.org/10.1073/pnas.1407018111>
79. Elliott, Michael R., Kyle M. Koster, and Patrick S. Murphy. 2017. "Efferocytosis Signaling in the Regulation of Macrophage Inflammatory Responses." *The Journal of Immunology* 198 (4): 1387–94. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601520>
80. Ellwardt, Erik, and Frauke Zipp. 2014. "Molecular Mechanisms Linking Neuroinflammation and Neurodegeneration in MS." *Experimental Neurology* 262 (Part A): 8–17. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.02.006>
81. Elrod, John W., and Jeffery D. Molkentin. 2013. "Physiologic Functions of Cyclophilin D and the Mitochondrial Permeability Transition Pore." *Circulation Journal* 77 (5): 1111–22. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-13-0321>
82. Fadeel, Bengt, and S. Orrenius. 2005. "Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Wide-Ranging Implications in Human Disease." *Journal of Internal Medicine* 258 (6): 479–517. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01570.x>
83. Finfer, Simon R, Jean-Louis Vincent, Nino Stocchetti, and Andrew I R Maas. 2014. "Critical Care Medicine Traumatic Intracranial Hypertension." *N Engl J Med* 22: 2121–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208708>

84. Fink, Susan L., and Brad T. Cookson. 2005. "Apoptosis, Pyroptosis, and Necrosis: Mechanistic Description of Dead and Dying Eukaryotic Cells." *Infection and Immunity* 73 (4): 1907–16. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.4.1907-1916.2005>
85. Fink, Susan L., and Brad T. Cookson. 2005. "Apoptosis, Pyroptosis, and Necrosis: Mechanistic Description of Dead and Dying Eukaryotic Cells." *Infection and Immunity* 73 (4): 1907–16. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.4.1907-1916.2005>
86. Freire, Marcelo O., and Thomas E. Van Dyke. 2013. "Natural Resolution of Inflammation." *Periodontology* 2000 63 (1): 149–64. <https://doi.org/10.1111/prd.12034>
87. Frohman, Elliot M., Michael K. Racke, and Cedric S. Raine. 2006. "Medical Progress: Multiple Sclerosis - The Plaque and Its Pathogenesis." *New England Journal of Medicine* 354 (9): 942–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052130>
88. Galea, Ian, Ingo Bechmann, and V. Hugh Perry. 2007. "What Is Immune Privilege (Not)?" *Trends in Immunology* 28 (1): 12–18. <https://doi.org/10.1016/j.it.2006.11.004>
89. Galluzzi, Lorenzo, Oliver Kepp, Francis Ka-Ming Chan, and Guido Kroemer. 2017. "Necroptosis: Mechanisms and Relevance to Disease." *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 12 (1): 103–30. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-052016-100247>
90. Gibbons, James J., Robert T. Abraham, and Ker Yu. 2009. "Mammalian Target of Rapamycin: Discovery of Rapamycin Reveals a Signaling Pathway Important for Normal and Cancer Cell Growth." *Seminars in Oncology* 36 (SUPPL. 3): S3–17. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2009.10.011>
91. González-Muniesa, P. et al. Obesity. *Nat. Rev. Dis. Primers* 3,17034
92. Gordon, Siamon, and Philip R. Taylor. 2005. "Monocyte and Macrophage Heterogeneity." *Nature Reviews Immunology* 5 (12): 953–64. <https://doi.org/10.1038/nri1733>
93. Gould B, *Pathophysiology for the health professions*, 3 ed., Saunders; 2006, 800p.
94. Greaves, Mel, and Carlo C. Maley. 2012. "Clonal Evolution in Cancer." *Nature* 481 (7381): 306–13. <https://doi.org/10.1038/nature10762>
95. Green, Douglas R., Lorenzo Galluzzi, and Guido Kroemer. 2014. "Metabolic Control of Cell Death." *Science* 345 (6203). <https://doi.org/10.1126/science.1250256>
96. Guo, Haitao, Justin B. Callaway, and Jenny P.Y. Ting. 2015. "Inflammasomes: Mechanism of Action, Role in Disease, and Therapeutics." *Nature Medicine* 21 (7): 677–87. <https://doi.org/10.1038/nm.3893>
97. Guyton A. C. Hall, J. E. *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (11th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier,2006.- 1116p.
98. Hainaut, Pierre, and Amelie Plymoth. 2012. "Cancer as a Metabolic Disease." *Current Opinion in Oncology* 24 (1): 56–57. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-7>
99. Hanahan, Douglas, and Lisa M. Coussens. 2012. "Accessories to the Crime: Functions of Cells Recruited to the Tumor Microenvironment." *Cancer Cell* 21 (3): 309–22. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.022>
100. Hanahan, Douglas, and Robert A. Weinberg. 2011. "Hallmarks of Cancer: The next Generation." *Cell* 144 (5): 646–74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
101. Hausenloy, Derek J, and Derek M Yellon. 2013. "Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury : A Neglected Therapeutic Target." *Journal of Clinical Investigation* 123 (1): 92–100. <https://doi.org/10.1172/JCI62874.92>
102. Henderson J. M. *Gastrointestinal Pathophysiology* (Lippincott's Pathophysiology Series). Philadelphia, PA: Lippincott- Raven,1996-278p.
103. Hodgson E: *A Textbook of Modern Toxicology*, 3rd ed. New Jersey, Wiley, 2004, 584 p.

104. Hotamisligil, Gökhan S., and Ebru Erbay. 2008. "Nutrient Sensing and Inflammation in Metabolic Diseases." *Nature Reviews Immunology* 8 (12): 923–34. <https://doi.org/10.1038/nri2449>
105. Hotchkiss R.S., Cell Death, *New England Journal of medicine*, october 15, 2009
106. Hsu, Peggy P., and David M. Sabatini. 2008. "Cancer Cell Metabolism: Warburg and Beyond." *Cell* 134 (5): 703–7. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.08.021>
107. Huether S. E., McCance L. K. *Understanding pathophysiology (3rd ed.)*- Maryland Heights, Missouri: Mosby.2004. -1236 p.
108. Huether S. E., McCance L. K., Parkinson C.F. *Pathophysiology: The biologic basis for disease in adults and children (3rd ed.)*- Maryland Heights, Missouri: Mosby.1998 -376p.
109. Ingelfinger JR, Is Microanatomy Destiny? *N Engl J Med* 348:99, 2003
110. Iwasaki, Akiko, and Ruslan Medzhitov. 2015. "Control of Adaptive Immunity by the Innate Immune System." *Nature Immunology* 16 (4): 343–53. <https://doi.org/10.1038/ni.3123>
111. Iyer, Abishek, David P. Fairlie, Johannes B. Prins, Bruce D. Hammock, and Lindsay Brown. 2010. "Inflammatory Lipid Mediators in Adipocyte Function and Obesity." *Nature Reviews Endocrinology* 6 (2): 71–82. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.264>
112. Kasuga M: Insulin resistance and pancreatic β -cell failure. *J.Clin. Invest* 116:1756, 2006
113. Kennedy, Adam D., and Frank R. Deleo. 2009. "Neutrophil Apoptosis and the Resolution of Infection." *Immunologic Research* 43 (1–3): 25–61. <https://doi.org/10.1007/s12026-008-8049-6>
114. Klatt E., Kumar V., Robbins and Cotran *Review of Pathology*, 4th edition, Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders. 2015, 496p.
115. Kolaczowska, Elzbieta, and Paul Kubes. 2013. "Neutrophil Recruitment and Function in Health and Inflammation." *Nature Reviews Immunology* 13 (3): 159–75. <https://doi.org/10.1038/nri3399>
116. Kuffler, Damien P. 2012. "Maximizing Neuroprotection: Where Do We Stand?" *Therapeutics and Clinical Risk Management* 8: 185–94. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S16196>
117. Kumar V., Abbas A., Robbins and Cotran *Pathologic Basis of Disease*, 6th Edition, Philadelphia, PA: Saunders, 1999, 1425p.
118. Kumar, Sushil, Christopher J. Chan, and Lisa M. Coussens. 2016. "Inflammation and Cancer." *Encyclopedia of Immunobiology* 4 (December): 406–15. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374279-7.17002-X>
119. Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease (9th ed.)*. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders. 2015.- 1391p.
120. Lai, Ted Weita, Shu Zhang, and Yu Tian Wang. 2014. "Excitotoxicity and Stroke: Identifying Novel Targets for Neuroprotection." *Progress in Neurobiology* 115 (C): 157–88. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.11.006>
121. Landor, Sebastian K.J., Anders P. Mutvei, Veronika Mamaeva, Shaobo Jin, Morten Busk, Ronald Borra, Tove J. Grönroos, Pauliina Kronqvist, Urban Lendahl, and Cecilia Maria Sahlgren. 2011. "Hypo- and Hyperactivated Notch Signaling Induce a Glycolytic Switch through Distinct Mechanisms." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108 (46): 18814–19. <https://doi.org/10.1073/pnas.1104943108>
122. Lecca, Davide, Stefania Ceruti, Marta Fumagalli, and Maria P. Abbracchio. 2012. "Purinergic Trophic Signalling in Glial Cells: Functional Effects and Modulation of Cell Proliferation, Differentiation, and Death." *Purinergic Signalling* 8 (3): 539–57. <https://doi.org/10.1007/s11302-012-9310-y>

123. Lemasters, John J., Tom P. Theruvath, Zhi Zhong, and Anna Liisa Nieminen. 2009. "Mitochondrial Calcium and the Permeability Transition in Cell Death." *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics* 1787 (11): 1395–1401. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2009.06.009>
124. Lépinoux-Chambaud, Claire, and Joël Eyer. 2013. "Review on Intermediate Filaments of the Nervous System and Their Pathological Alterations." *Histochemistry and Cell Biology* 140 (1): 13–22. <https://doi.org/10.1007/s00418-013-1101-1>
125. Levine, Beth, and Guido Kroemer. 2008. "Autophagy in the Pathogenesis of Disease." *Cell* 132 (1): 27–42. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.12.018>
126. Liguori, Manuela, Graziella Solinas, Giovanni Germano, Alberto Mantovani, and Paola Allavena. 2011. "Tumor-Associated Macrophages as Incessant Builders and Destroyers of the Cancer Stroma." *Cancers* 3 (4): 3740–61. <https://doi.org/10.3390/cancers3043740>
127. Linkermann, Andreas, and Douglas R. Green. 2014. "Necroptosis_rev_NEJM2014." *New England Journal of Medicine* 370 (5): 455–65. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1310050>
128. Livstone, Elliot M. 2019. "Colorectal Cancer (Colon Cancer) - Merck Manual, Professional Version." *Merck Manual, Professional Version* 67 (1): 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>
129. Lloyd, Thomas E. 2012. "Axonal Transport Disruption in Peripheral Nerve Disease." *Journal of the Peripheral Nervous System* 17 (s3): 46–51. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2012.00431.x>
130. Loeb, L. A. 2001. "A Mutator Phenotype in Cancer." *Cancer Research* 61 (8): 3230–39
131. Luan, Harding H., and Ruslan Medzhitov. 2016. "Food Fight: Role of Itaconate and Other Metabolites in Antimicrobial Defense." *Cell Metabolism* 24 (3): 379–87. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.08.013>
132. Magee, Jeffrey A., Elena Piskounova, and Sean J. Morrison. 2012. "Cancer Stem Cells: Impact, Heterogeneity, and Uncertainty." *Cancer Cell* 21 (3): 283–96. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.03.003>
133. Majno, G., Joris, I., *Cells, Tissues, and Disease: Principles of General Pathology*, Second Edition, Oxford University Press, 2004, 1040p.
134. Mantovani, Alberto, Paola Allavena, Antonio Sica, and Frances Balkwill. 2008. "Cancer-Related Inflammation." *Nature* 454 (7203): 436–44. <https://doi.org/10.1038/nature07205>
135. Maris, John M. 2010. "Recent Advances in Neuroblastoma." *New England Journal of Medicine* 362 (23): 2202. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32832b1240>
136. Medzhitov, Ruslan, and Tiffany Horng. 2009. "Transcriptional Control of the Inflammatory Response." *Nature Reviews Immunology* 9 (10): 692–703. <https://doi.org/10.1038/nri2634>
137. Medzhitov, Ruslan. 2008. "Origin and Physiological Roles of Inflammation." *Nature* 454 (7203): 428–35. <https://doi.org/10.1038/nature07201>
138. Medzhitov, Ruslan. 2010. "Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame." *Cell* 140 (6): 771–76. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.006>
139. Mehendale, Harihara M. 2012. "Once Initiated, How Does Toxic Tissue Injury Expand?" *Trends in Pharmacological Sciences* 33 (4): 200–206. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2012.01.003>
140. Melino, G. 2001. "The Sirens' Song." *Nature* 412 (6842): 23. <https://doi.org/10.1038/35083653>
141. Mescher A. L., *Junqueira's Basic Histology*, 13th edition, New York, United States, McGraw-Hill Education, 2013, 480 p.
142. Michor, Franziska, Yoh Iwasa, and Martin A. Nowak. 2004. "Dynamics of Cancer Progression." *Nature Reviews Cancer* 4 (3): 197–205. <https://doi.org/10.1038/nrc1295>

143. Millecamps, Stéphanie, and Jean Pierre Julien. 2013. "Axonal Transport Deficits and Neurodegenerative Diseases." *Nature Reviews Neuroscience* 14 (3): 161–76. <https://doi.org/10.1038/nrn3380>
144. Moore, M. M., W. Chua, K. A. Charles, and S. J. Clarke. 2010. "Inflammation and Cancer: Causes and Consequences." *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 87 (4): 504–8. <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.254>
145. Moreira, Paula I., Cristina Carvalho, Xiongwei Zhu, Mark A. Smith, and George Perry. 2010. "Mitochondrial Dysfunction Is a Trigger of Alzheimer's Disease Pathophysiology." *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease* 1802 (1): 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2009.10.006>
146. Morgan, D, U Forssmann, and M Nakada. 2005. "Book Review." *Helicobacter* 2: 792–93. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602370>
147. Morrison S. F. and Nakamura K. Central Mechanisms for Thermoregulation, *Annual Review of Physiology*, 17 September, 2018
148. Muldoon, Leslie L., Jorge I. Alvarez, David J. Begley, Ruben J. Boado, Gregory J. Del Zoppo, Nancy D. Doolittle, Britta Engelhardt, et al. 2013. "Immunologic Privilege in the Central Nervous System and the Blood-Brain Barrier." *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 33 (1): 13–21. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.153>
149. Murrow, Lyndsay, and Jayanta Debnath. 2013. "Autophagy as a Stress-Response and Quality-Control Mechanism: Implications for Cell Injury and Human Disease." *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 8 (1): 105–37. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020712-163918>
150. Nag, Subhasree, Jiangjiang Qin, Kalkunte S. Srivenugopal, Minghai Wang, and Ruiwen Zhang. 2013. "The MDM2-P53 Pathway Revisited." *Journal of Biomedical Research* 27 (4): 254–71. <https://doi.org/10.7555/JBR.27.20130030>
151. Nagata, Shigekazu, Rikinari Hanayama, and Kohki Kawane. 2010. "Autoimmunity and the Clearance of Dead Cells." *Cell* 140 (5): 619–30. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.014>
152. Nathan, Carl. 2002. "Points of Control in Inflammation." *Nature* 420 (6917): 846–52. <https://doi.org/10.1038/nature01320>
153. Navarro, X., Meritxell Vivó, and Antoni Valero-Cabré. 2007. "Neural Plasticity after Peripheral Nerve Injury and Regeneration." *Progress in Neurobiology* 82 (4): 163–201. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2007.06.005>
154. Nielsen, Corinne. 2004. "The Aging Brain The Aging Brain." *Science* 346 (October): 1–22. <https://doi.org/10.1146/annurev.path.>
155. Oakes, Scott A., and Feroz R. Papa. 2015. "The Role of Endoplasmic Reticulum Stress in Human Pathology." *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 10 (1): 173–94. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104649>
156. Obenauf, Anna C., and Joan Massagué. 2015. "Surviving at a Distance: Organ-Specific Metastasis." *Trends in Cancer* 1 (1): 76–91. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2015.07.009>
157. Okabe, Yasutaka, and Ruslan Medzhitov. 2016. "Tissue Biology Perspective on Macrophages." *Nature Immunology* 17 (1): 9–17. <https://doi.org/10.1038/ni.3320>
158. Okin, Daniel, and Ruslan Medzhitov. 2012. "Evolution of Inflammatory Diseases." *Current Biology* 22 (17): R733–40. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.07.029>
159. Pardridge, William M. 2012. "Drug Transport across the Blood-Brain Barrier." *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 32 (11): 1959–72. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.126>

160. Plog, Benjamin A., and Maiken Nedergaard. 2018. "The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future." *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 13 (1): 379–94. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-051217-111018>
161. Port C. M. *Pathophysiology: Concepts of altered health states* – Philadelphia, PA :Lippincott Williams & Wilkins,2002.-1525p.
162. Project, Devastator, Douglas Tbd-, National Museum, and Naval Aviation. 2007. "S Aving a D Evastator M Aking H Istory" 347 (November): 1593–1603
163. Querfurth, Henry W, and Frank M LaFerla. 2010. "Alzheimer's Disease." *New England Journal of Medicine* 362 (4): 329–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0909142>
164. Rabinowitz, Joshua D., and Eileen White. 2010. "Autophagy and Metabolism." *Science* 330 (6009): 1344–48. <https://doi.org/10.1126/science.1193497>
165. Remijnsen, Q., T. W. Kuijpers, E. Wirawan, S. Lippens, P. Vandenabeele, and T. Vanden Berghe. 2011. "Dying for a Cause: NETosis, Mechanisms behind an Antimicrobial Cell Death Modality." *Cell Death and Differentiation* 18 (4): 581–88. <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.1>
166. Rock, Kenneth L, and Hajime Kono. 2011. "2008_Rock_Kono_celldeath_inflamation," 99–126. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151456>.The.
167. Rock, Kenneth L. 2009. "Pathobiology of Inflammation to Cell Death." *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 15 (1 SUPPL.): 137–38. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.11.007>
168. Rosell, Rafael, J Gomez-Codina, Carlos Camps, José Antonio Maestre, J Padille, A Cantó, J. L. Mate, et al. 1994. "The New England Journal of Medicine Downloaded from Nejm.Org at NovartisLibrary on November 11, 2013. For Personal Use Only. No Other Uses without Permission. Copyright © 1994 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved." *The New England Journal of Medicine* 330 (3): 153–58
169. Saito, Yoshimasa, and Hidetsugu Saito. 2012. "MicroRNAs in Cancers and Neurodegenerative Disorders." *Frontiers in Genetics* 3 (SEP): 1–5. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00194>
170. Scarlatti, F., R. Granata, A. J. Meijer, and P. Codogno. 2009. "Does Autophagy Have a License to Kill Mammalian Cells?" *Cell Death and Differentiation* 16 (1): 12–20. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.101>
171. Scudellari, Megan. 2012. "A Malignant Alliance." *Scientist* 26 (4): 48–55
172. Sherr, Charles J., and Jiri Bartek. 2017. "Cell Cycle–Targeted Cancer Therapies." *Annual Review of Cancer Biology* 1 (1): 41–57. <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-040716-075628>.
173. Sica, Valentina, Lorenzo Galluzzi, José Manuel Bravo-San Pedro, Valentina Izzo, Maria Chiara Maiuri, and Guido Kroemer. 2015. "Organelle-Specific Initiation of Autophagy." *Molecular Cell* 59 (4): 522–39. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.07.021>
174. Sies, Helmut. 2014. "Role of Metabolic H₂O₂ Generation: Redox Signaling and Oxidative Stress." *Journal of Biological Chemistry* 289 (13): 8735–41. <https://doi.org/10.1074/jbc.R113.544635>
175. Singer M , The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
176. Skovronsky, Daniel M., Virginia M.-Y. Lee, and John Q. Trojanowski. 2006. "NEURODEGENERATIVE DISEASES: New Concepts of Pathogenesis and Their Therapeutic Implications." *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 1 (1): 151–70. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.1.110304.100113>

177. Stanimirovic, Danica B., and Alon Friedman. 2012. "Pathophysiology of the Neurovascular Unit: Disease Cause or Consequence." *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 32 (7): 1207–21. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.25>
178. Stoll, Guido, Sebastian Jander, and Robert R. Myers. 2002. "Degeneration and Regeneration of the Peripheral Nervous System: From Augustus Waller's Observations to Neuroinflammation." *Journal of the Peripheral Nervous System* 7 (1): 13–27. <https://doi.org/10.1046/j.1529-8027.2002.02002.x>
179. Strowig, Till, Jorge Henao-Mejia, Eran Elinav, and Richard Flavell. 2012. "Inflammasomes in Health and Disease." *Nature* 481 (7381): 278–86. <https://doi.org/10.1038/nature10759>
180. Thomas G. DeLoughery. Microcytic Anemia // *N Engl J Med* 2014; 371:1324-1331
181. Thomas, Frédéric, Randolph M. Nesse, Robert Gatenby, Cindy Gidoin, François Renaud, Benjamin Roche, and Beata Ujvari. 2016. "Evolutionary Ecology of Organs: A Missing Link in Cancer Development?" *Trends in Cancer* 2 (8): 409–15. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2016.06.009>
182. Thrane, Alexander S., Vinita Rangroo Thrane, and Maiken Nedergaard. 2014. "Drowning Stars: Reassessing the Role of Astrocytes in Brain Edema." *Trends in Neurosciences* 37 (11): 620–28. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.08.010>
183. Tobelem, G. 1990. "Tumor Angiogenesis." *Nouvelle Revue Francaise d'Hematologie* 32 (6): 405–6
184. Trewin, Adam J., Brandon J. Berry, and Andrew P. Wojtovich. 2018. "Exercise and Mitochondrial Dynamics: Keeping in Shape with ROS and AMPK." *Antioxidants* 7 (1). <https://doi.org/10.3390/antiox7010007>
185. Turton, Kathryn, John A. Chaddock, and K. Ravi Acharya. 2002. "Botulinum and Tetanus Neurotoxins: Structure, Function and Therapeutic Utility." *Trends in Biochemical Sciences* 27 (11): 552–58. [https://doi.org/10.1016/S0968-0004\(02\)02177-1](https://doi.org/10.1016/S0968-0004(02)02177-1)
186. Velcich, Anna, Lidija Klampfer, John Mariadason, Helena Smartt, Sandra Guilmeau, Sandra Maier, Wancai Yang, Judith Christman, Barbara Heerdt, and Leonard Augenlicht. 2006. "Genetics and Epigenetics in Cancer Biology." *Nutritional Oncology*, 25–56. <https://doi.org/10.1016/B978-012088393-6/50059-2>
187. Vincent JL, Circulatory Shock, *N Engl J Med* 2013; 369:1726-1734
188. Vinters, Harry V. 2015. "Emerging Concepts in Alzheimer's Disease." *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 10 (1): 291–319. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020712-163927>
189. Wang, N., H. S. Kang, G. Ahmmed, S. A. Khan, V. V. Makarenko, N. R. Prabhakar, and J. Nanduri. 2016. "Calpain Activation by ROS Mediates Human Ether-a-Go-Go-Related Gene Protein Degradation by Intermittent Hypoxia." *American Journal of Physiology - Cell Physiology* 310 (5): C329–36. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00231.2015>
190. Ward, Patrick S., and Craig B. Thompson. 2012. "Metabolic Reprogramming: A Cancer Hallmark Even Warburg Did Not Anticipate." *Cancer Cell* 21 (3): 297–308. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.014>
191. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease // *N Engl J Med* 2005;352:1011-23
192. Wheeler, Matthew L., and David M. Underhill. 2014. "Time to Cast a Larger Net." *Nature Immunology* 15 (11): 1000–1001. <https://doi.org/10.1038/ni.3013>
193. White, Robin, and Eva Maria Krämer-Albers. 2014. "Axon-Glia Interaction and Membrane Traffic in Myelin Formation." *Frontiers in Cellular Neuroscience* 7 (JAN): 1–8. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00284>

194. Wirawan, Ellen, Tom Vanden Berghe, Saskia Lippens, Patrizia Agostinis, and Peter Vandenabeele. 2012. "Autophagy: For Better or for Worse." *Cell Research* 22 (1): 43–61. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.152>
195. Yang, Changjun, Kimberly E. Hawkins, Sylvain Doré, and Eduardo Candelario-Jalil. 2019. "Neuroinflammatory Mechanisms of Blood-Brain Barrier Damage in Ischemic Stroke." *American Journal of Physiology - Cell Physiology* 316 (2): C135–53. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00136.2018>
196. Yu, Hua, Drew Pardoll, and Richard Jove. 2009. "STATs in Cancer Inflammation and Immunity: A Leading Role for STAT3." *Nature Reviews Cancer* 9 (11): 798–809. <https://doi.org/10.1038/nrc2734>
197. Zawrotniak, Marcin, and Maria Rapala-Kozik. 2013. "Neutrophil Extracellular Traps (NETs) - Formation and Implications." *Acta Biochimica Polonica* 60 (3): 277–84. https://doi.org/10.18388/abp.2013_1983
198. Zerna, Charlotte, and Mayank Goyal. 2017. "Stroke: Long-Term Outcome of Endovascular Therapy for Ischaemic Stroke." *Nature Reviews Neurology* 13 (7): 387–88. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.78>
199. Zitvogel, Laurence, Oliver Kepp, and Guido Kroemer. 2010. "Decoding Cell Death Signals in Inflammation and Immunity." *Cell* 140 (6): 798–804. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.015>
200. Zlokovic, Berislav V. 2008. "The Blood-Brain Barrier in Health and Chronic Neurodegenerative Disorders." *Neuron* 57 (2): 178–201. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.01.003>
201. Zlokovic, Berislav V. 2011. "Neurovascular Pathways to Neurodegeneration in Alzheimer's Disease and Other Disorders." *Nature Reviews Neuroscience* 12 (12): 723–38. <https://doi.org/10.1038/nrn3114>
202. Zong, Wei Xing, and Craig B. Thompson. 2006. "Necrotic Death as a Cell Fate." *Genes and Development* 20 (1): 1–15. <https://doi.org/10.1101/gad.1376506>

Համատեղ աշխատանքի համար շնորհակալություն ենք հայտնում ընդհանուր բժշկության ֆակուլտետի 2019-20 ուստարվա վեցերորդ կուրսի ուսանողուհի Գայանե Անտոնյանին, դեղագիտական ֆակուլտետի երրորդ կուրսի ուսանողներ Մերի Թովմասյանին, Սաթենիկ Հաջաթյանին, Արփիինե Չոբանյանին, Վիոլետտա Կարապետյանին, Վիկտորյա Հարությունյանին և Թամարա Փոքրիկյանին:

Դասագիրքը նվիրում ենք ԵՊԲՀ-ի հիմնադրման 100-ամյակին և մեր ընկերոջ՝ Մարատ Արմենի Հակոբջանյանի հիշատակին: