

## Համակարգային բորբոքային ռեակցիայի համախտանիշը և նրա ախտորոշման մարկերները

Մ. Ի. Եղիազարյան

*Մ. Հերացու անվ. ԵՊԲՀ-ի անեսթեզիոլոգիայի, ինտենսիվ  
թերապիայի և ռեանիմատոլոգիայի ամբիոն  
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

*Բանալի բառեր. բորբոքում, սեպսիս, համակարգային բորբոքային  
ռեակցիայի համախտանիշ, պրոկալցիտոնին*

Բորբոքումը, որի դասական արտաքին նշանները հայտնի են հնագույն ժամանակներից ի վեր, ըստ В.А. Руднов-ի [5]՝ իրենից ներկայացնում է կաթնասումներին բնորոշ տիպիկ պաշտպանական ռեակցիա, որն առաջանում է վնասման հատվածում: Բորբոքման խնդրի գիտական հիմնավորումն առաջին անգամ տվել է Ի. Ի. Մեչնիկովը՝ 1883 թ., բնորոշելով այն որպես «ալտերացիայի հատվածում գտնվող ֆագոցիտների պրոտեկտիվ խտություն» [4]: Հետագայում բժշկագիտության, գենետիկայի, կենսաքիմիայի, իմունոլոգիայի բուռն զարգացումը հնարավորություն ընձեռեց ձևավորել բորբոքման որակապես նոր հասկացություն, որը ներկայումս ընկած է զանազան կրիտիկական վիճակների, այդ թվում նաև՝ սեպսիսի, ծանր մեխանիկական և ջերմային վնասվածքների, մեռուկացվող պանկրեատիտի և այլ ախտաբանական վիճակների զարգացման պաթոգենեզի հիմքում [5]:

Ներկայումս բորբոքման վերաբերյալ ժամանակակից պատկերացումները ծավալվում են հետևյալ դրույթների շրջանակներում.

- Տեղային բորբոքման դասական նշաններն են համարվում հիպերեմիան, ջերմության տեղային բարձրացումը, տեղային հյուսվածքային այտուցը և ցավը, որոնք պայմանավորված են հեմոդանոթային երակիկների էնդոթելոցիտների կազմաֆունկցիոնալ խանգարումներով, արյան մակարդամբ, ադիեզիայով, լեյկոցիտների միջէնդոթելային միգրացիայով, կոմպլեմենտի ակտիվացմամբ, զարկերակիկների վազոդիլատացիայով և մաստոցիտների դեգրանուլյացիայով [8, 14]:
- Բորբոքման միջնորդանյութերի շարքում առանձնակի տեղ է զբաղեցնում ցիտոկինային համակարգը, որը ղեկավարում է իմունային և բորբոքային ռեակտիվության գործընթացը [8]:
- Որոշ միջնորդանյութեր ունակ են ակտիվացնելու մակրոֆագերին, թրոմբոցիտներին, ինչպես նաև՝ ադիեզիայի մոլեկուլների ձերբա-

զատումն էնդոթելից և աճի հորմոնի արտադրությունը: Այդ ժամանակ զարգացող սուր փուլային ռեակցիան կարգավորվում է նախաբորբոքային միջնորդանյութերով՝ ինտերլեյկիններով (IL-1, IL-6, IL-8), ուռուցքի մեռուկացման գործոնով (TNF), ինչպես նաև՝ դրանց էնդոգեն ամտագոնիստներով՝ IL-4, IL-10, IL-13, TNF-ի հանդեպ լուծվող ընկալիչներով և այլն, որոնք կոչվում են հակաբորբոքային միջնորդանյութեր: Նորմալ պայմաններում նախա- և հակաբորբոքային միջնորդանյութերի միջև հավասարակշռության պահպանման հաշվին ստեղծվում են նախապայմաններ՝ վերքերի լավացման, ախտածին մանրէների վերացման և հոմեոստազի պահպանման համար: Սուր բորբոքման ժամանակ տեղի են ունենում համակարգային ադապտացիոն փոփոխություններ, որոնց շարքին կարելի է դասել նյարդա - ներզատիչ համակարգի սթրեսորային ռեակտիվությունը, տենդը, մեյտրոֆիլների արտանետումը արյան շրջանառության մեջ՝ անոթային և ոսկրածուծային դեպոզիտների, սուր փուլի սպիտների սինթեզը լյարդում և իմուն պատասխանի տարածում զարգացումն օրգանիզմում [4]:

- Արտահայտված տեղային բորբոքման կամ նրա ընթացքը սահմանափակող մեխանիզմների չգործարկման դեպքերում որոշ ցիտոկիններ (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10, TGF- $\beta$ , INF- $\gamma$ ) կարող են թափանցել համակարգային արյան շրջանառության մեջ՝ առաջացնելով հեռահար ազդեցություններ: Հոմեոստազի կարգավորող մեխանիզմների անկարողության պարագայում ցիտոկինների և մյուս միջնորդանյութերի դեստրուկտիվ ազդեցություններն սկսում են գերակայել, որի արդյունքում մեծանում է էնդոթելի թափանցելիությունը, խանգարվում է նրա ֆունկցիան, ձևավորվում են համակարգային բորբոքման հեռավոր օջախներ, զարգանում է օրգանների ֆունկցիայի խանգարում [5, 6]:
- Արյան մեջ նախաբորբոքային ցիտոկինների կուտակումն ու նրանց հեռահար ազդեցությունների իրականացումը ներկայումս դիտարկվում են համակարգային բորբոքային ռեակցիայի համախտանիշի (ՀԲՆՀ՝ Systemic Inflammatory Response Syndrome – SIRS) տեսանկյունից [13]: Ընդ որում, եթե առանձին նախաբորբոքային ցիտոկինների խտությունն արյան մեջ նորմայում չի գերազանցում 5 – 20 պկգ/մլ, ապա ՀԲՆՀ-ի ժամանակ կարող է ավելանալ 5 – 10 անգամ և ավելին [14, 39]:

Ակնհայտ է, որ մի շարք դեպքերում վնասումը կարող է ձեռք բերել համակարգային բնույթ, և այս հանգամանքը արմատապես փոխում է բորբոքային պրոցեսի էությունն ամբողջապես [5]:

В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев-ի և այլոց [7] կարծիքով «դասական» և համակարգային բորբոքման սկզբունքային տարբերությունը կայանում է համակարգային ակտերացիայի հանդեպ պատասխանի առաջացմամբ, իսկ նախաբորբոքային մեխանիզմները տվյալ դեպքում կորցնում են

իրենց պաշտպանական դերն ու նշանակությունը և ինքներն են դառնում ախտաբանական գործընթացի շարժիչ ուժը:

Հատկանշական է՝ այն փաստը, որ որպես ՀԲՌՀ՝ բորբոքման ծագման մասին պատկերացումները ձևավորվել են ինչ-որ չափով պատահական ձևով այն ժամանակ, երբ կլինիկական հետազոտությունների ընթացքում փորձ է արվել հնարավորինս ավելի ճիշտ բնորոշում տալ սեպսիսով հիվանդների ենթախմբին [13]: Տերմինաբանության ձևավորման հարցում բավականին որոշիչ նշանակություն ունեցավ 1991 թ.-ի American College Chest Physicians/Society Critical Care Medicine հանձնախմբի աշխատանքը, որի խնդիրն էր մշակել սեպսիսի բնորոշումը, ձևակերպել ՀԲՌՀ-ի հասկացությունը՝ ընդգծելով նրա ոչ յուրահատկությունը: ՀԲՌՀ-ի չափանիշներն, ըստ J. Marshall-ի, լույս տեսան ավելի ուշ [28]: Ըստ այդ չափանիշների՝ ՀԲՌՀ-ի ախտորոշումը հիմնվում է հետևյալ չորս կլինիկա-լաբորատոր ցուցանիշներից առնվազն երկուսի առկայության վրա [13].

1. ջերմաստիճանը  $> 38^{\circ}\text{C}$  կամ  $< 36^{\circ}\text{C}$ ,
2. սրտի կծկումների հաճախությունը  $> 90$  զարկ/րոպ.,
3. շնչառության հաճախությունը  $> 20$ /րոպ. կամ  $\text{PaCO}_2 < 32$  մմ սնդ. սյ.,

4. լեյկոցիտները  $> 12000$ ,  $< 4000$  կամ տհաս ձևերի քանակը  $> 10\%$ :  
 Կլինիկական գործունեության մեջ ՀԲՌՀ-ի չափանիշների ներդրումն անմիջապես ձեռք բերեց ինչպես կողմնակիցներ, այնպես էլ՝ հակառակորդներ [5]: Այս չափանիշների օգտին խոսող գլխավոր փաստարկն այն էր, որ դրանց միջոցով կարելի է մեծ զգայությամբ առանձնացնել օրգանային դիսֆունկցիայի զարգացման հավանականությամբ և անբարենպաստ ելքի կանխատեսում ունեցող հիվանդների խմբերը, որոշել ԻԹԲ հոսպիտալացնելու ցուցումները, գնահատել բուժման արդյունավետությունը [13, 21, 22]: Իսկ առարկությունները հիմնավորված էին ՀԲՌՀ-ի չափանիշների թույլ յուրահատկությամբ, ինչի արդյունքում կլինիկական արդյունավետությունը կարող է զգալիորեն նվազել: Զննադատների մի մասն այնքան հեզմական էին արտահայտվում այդ հարցի շուրջ, որ հավաստում էին անգամ, թե մեծ ախտանիշներ կարող են դիտվել սպորտով զբաղվելիս կամ այլ առօրյա ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից [43]: Այս հակասությունները բոլորովին էլ զարմանալի չեն՝ հատկապես հաշվի առնելով այն փաստը, որ Ցելսիուսի կողմից առաջարկված տեղային բորբոքման ախտանիշները չընդունվեցին նրա ժամանակակիցների կողմից, այլ ճանաչում ստացան միայն Վերածննդի ժամանակաշրջանում [21]:

Այսօր ՀԲՌՀ-ի անհրաժեշտությունն ու կարևորությունն այլևս կասկած չի հարուցում. այդ մասին են վկայում այն բազմաթիվ հրապարակումները, որոնցում հեղինակներն օգտագործում են այդ չափանիշները [21]: Իսկ դրանց թույլ յուրահատկությունը խթան է հանդիսացել մշակելու ինֆեկցիոն և ոչ ինֆեկցիոն ծագման ՀԲՌՀ-ի տարբերակիչ ախտորոշման նորանոր մեթոդներ, որոնցից է, օրինակ, պրոկալցիտոնինը [18]:

Այսպիսով, ՀԲՌՀ-ը ձևավորվում է վնասման միջնորդանյութերի

գումարային ազդեցությունից և իրենից ներկայացնում է ախտանիշների համալիր, որը բնորոշում է բորբոքային ռեակցիայի արտահայտվածությունն էնդոթելոցիտների համակարգում և ուղղված է բորբոքման դեմ [3]: ՀԲՌՀ-ը կարող է ունենալ ինչպես ինֆեկցիոն, այնպես էլ՝ ոչ ինֆեկցիոն ծագում [2]:

Ինֆեկցիոն գործոնի նկատմամբ մակրոօրգանիզմն առաջին հերթին պատասխանում է ունիվերսալ մեխանիզմով՝ բորբոքմամբ [26]: Սկզբնական փուլում բորբոքային ռեակցիան կրում է տեղային բնույթ՝ տեղակայվելով ախտածին մանրէների ներդրման տեղամասում: Այս ժամանակ ուժեղանում է նախաբորբոքային գործոնների սինթեզը, որոնց խտությունը համակարգային արյան շրջանառության մեջ անհամեմատ ավելի քիչ է, քան բորբոքման օջախում [1]:

Հետագայում, երբ նախաբորբոքային բաղադրիչն սկսում է գերիշխել հակաբորբոքային գործոններին՝ բորբոքման օջախում զարգանում է առաջնային պատենշային կառույցների վնասում, տեղի է ունենում բորբոքային միջնորդանյութերի «պոթկում» դեպի արյան հունը և զարգանում է համակարգային բորբոքային ռեակցիա [25, 26]:

Արյան համակարգում շրջանառող նախաբորբոքային միջնորդանյութերի գլխավոր ֆունկցիան է դեպի բորբոքային օջախ «բերել» նյութափոխանակման, T և B լիմֆոցիտներին, թրոմբոցիտներին, արյան մակարդման գործոններին, որպեսզի դրանք սկսեն օրգանիզմի պաշտպանության, ապա նաև՝ վերականգնման գործընթացը: Չափավոր մանրէային ծանրաբեռնման և բորբոքման հանդեպ իմուն համակարգի ադեքվատ ռեակցիայի պարագայում արագ ակտիվանում է հակաբորբոքային համակարգը, որով ստեղծվում է ֆունկցիոնալ հավասարակշռություն: Հակաբորբոքային գործոնների միջոցով կոմպենսատոր հակաբորբոքային ռեակցիայի զարգացումը ուժեղացնում է ոչ սպեցիֆիկ հակաինֆեկցիոն նյութերի արտադրությունը, մեծացնում է ներգակիորների խտությունը, պայմաններ ստեղծում բորբոքման տեղամասում արյան շրջանառության լավացման համար, ապահովում է ռեպարատիվ պրոցեսները: Նախորդող բորբոքային ակտիվությունը լիովին բավարար է դեպի բորբոքման օջախ անհրաժեշտ քանակությամբ ինֆեկցիոն ուժեր կենտրոնացնելու համար, իսկ հակաբորբոքային պատասխանի կոմպենսատոր ակտիվացումը կանխում է ինֆեկցիոն-բորբոքային գործընթացի հետագա տարածումը և պաշտպանում հիվանդի օրգան-համակարգերը՝ նախաբորբոքային գործոնների վնասող ազդեցությունից [25, 26]:

Որոշ ինֆեկցիաներ, որոնք հատկապես զարգանում են ծավալուն վիրահատական վնասման արդյունքում, չեն ենթարկվում վերը նկարագրված օրինաչափությանը: Նրանց առկայության պարագայում բարենպաստ պայմաններ են ստեղծվում, որպեսզի դեպի օրգանիզմի հյուսվածքներ և կենսաբանական միջավայրեր ներթափանցեն մանրէների հակածնային կառույցները և նրանց էկզո-, էնդոտոքսինները: Սեպսիսի զարգացման սկզբնական փուլերում լրացուցիչ հակածնային դրդումը նպաստում է նախաբորբոքային միջնորդանյութերի սինթեզի պահ-

պանմանը, և վերջիններիս մեծ քանակությունը գերազանցում է իմունիտետի հակաբորբոքային գործոններին: Այս իրավիճակը հանդիսանում է հակաբորբոքային ռեակցիայի մեկնարկի հիմնական մեխանիզմը:

Այսպիսով, տարբերում են ՀԲՌ-Հ-ի զարգացման երեք փուլեր [3].

I փուլ – ցիտոկինների տեղային ձեռքազատում՝ ի պատասխան վնասվածքին կամ ինֆեկցիային: Ցիտոկիններն ունակ են իրականացնելու մի շարք պաշտպանական ֆունկցիաներ՝ մասնակցելով վերքերի լավացմանը և պաշտպանելով օրգանիզմի բջիջները՝ ախտաբանական մանրէներից:

II փուլ – ոչ մեծ քանակի ցիտոկինների արտանետում արյան համակարգ: Միջնորդանյութերի նույնիսկ քիչ քանակությունն ունակ է ակտիվացնել մակրոֆագերին, թրոմբոցիտներին, աճի հորմոնի ձեռքազատումը: Ջարգացող սուր փուլային ռեակցիան վերահսկվում է նախաբորբոքային միջնորդանյութերով և նրանց էնդոգեն անտագոնիստներով, ինչպես օրինակ, IL-1, IL-10, IL-13-ի անտագոնիստները, TNF-ը: Ցիտոկինների, միջնորդանյութային ընկալիչների անտագոնիստների և հակամարմինների միջև գոյություն ունեցող հավասարակշռության շնորհիվ ստեղծվում են նախապայմաններ՝ վերքերի լավացման, ախտածին մանրէների ոչնչացման և հոմեոստազի պահպանման համար:

III փուլ - բորբոքային ռեակցիայի տարածում: Այն դեպքում, երբ կարգավորող համակարգերն ընդունակ չեն ապահովելու հոմեոստազը, սկսում են գերակշռել ցիտոկինների և մյուս միջնորդանյութերի դեստրուկտիվ ազդեցությունները, ինչն առաջ է բերում մազանոթների էնդոթելի ֆունկցիայի խանգարում և նրա թափանցելիության բարձրացում: Բացի այդ՝ ձևավորվում են համակարգային բորբոքման հեռակայված օջախներ, զարգանում է մոնո- և բազմաօրգանային դիսֆունկցիա:

Համակարգային արյան հոսում և օրգանիզմի կենսաբանական միջավայրերում նախաբորբոքային միջնորդանյութերի ավելցուկ կուտակումն առաջ է բերում լուրջ փոփոխություններ օրգան համակարգերում: Նախաբորբոքային ցիտոկինները ակտիվացնում են մմանատիպ այլ ցիտոկինների՝ առաջացնելով հումորալ ռեակցիաների մի ամբողջական կասկադ: Այս կասկադի մեկնարկը հանգեցնում է անոթների միկրոթրոմբոզի և մազանոթային շրջանառության խանգարման օրգաններում, նպաստում վազոդիլատացիային, արյան ախտաբանական պահեստավորմանը, հարաճող հիպովոլեմիային և, ի վերջո, բազմաօրգանային անբավարարության զարգացմանը:

Հակաբորբոքային և հակամանրէային բուժման միջոցով հնարավոր է վերացնել բազմաթիվ կլինիկական ախտանիշներ [23, 25]: Սակայն մման տակտիկայի շարունակումը հետազայում որևէ դրական արդյունքի չի հանգեցնում: Սա պայմանավորված է մի ախտաբանական վիճակի զարգացմամբ, որը գրականության մեջ հայտնի է իմունոպարալիչ անվամբ: Մշտական հակածնային դրդումը առաջ է բերում իմուն համակարգի կտրուկ հյուծում: Արտահայտված հյուսվածքային հիպօքսիայի, մեծ քանակությամբ նախաբորբոքային միջնորդանյութերի առկայության

պայմաններում ձևավորվում է նույնպիսի ինտենսիվության կոմպենսատոր հակաբորբոքային ռեակցիա:

Այսպիսով, ինֆեկցիան պայմաններ է ստեղծում հակաբորբոքային ցիտոկինների սինթեզի ապահովման համար, իսկ համակարգային բորբոքումն ընկճող կոմպենսատոր մեխանիզմի գերիշխումը հանգեցնում է իմունոպարալիզի [26, 27]:

Եթե ՀԲՆՀ-ի ախտաֆիզիոլոգիական ազդեցությունները կարելի է բնութագրել կլինիկորեն, ապա նրա ծանրության աստիճանի գնահատումն ու ելքի կանխատեսումն առավել մեծ դժվարություն են ներկայացնում [45]:

ՀԲՆՀ-ի պատճառը կարող է լինել ինչպես ինֆեկցիան, այնպես էլ վնասվածքը կամ իմունակոմպլեքսային հիվանդությունը: Այս խմբի հիվանդների մոտ ախտորոշման հաստատումն առավել դժվար է, քանի որ սեպսիսի ակնհայտ կլինիկական պատկերի առկայության պարագայում հեմոկուտուրան հաճախ լինում է բացասական [42]:

Հյուսվածքի ցանկացած տեսակի վնասումից հետո ի հայտ եկող բորբոքումն ուղեկցվում է ցիտոկինների և սուր փուլի սպիտների ձեռքազատմամբ, որոնց քանակությունը խոսում է բորբոքման առկայության և նրա ծանրության մասին: Մի շարք դեպքերում սուր փուլի որոշ սպիտների կամ ցիտոկինների որոշմամբ կարելի է դատել բորբոքային պրոցեսի կամ նրա բարդությունների ծագման մասին, չնայած այն հանգամանքին, որ բորբոքային պրոցեսներն ընդհանուր առմամբ շատ նման են՝ անկախ առաջացման պատճառից [45]: Այս առումով այսօր մեծ հետաքրքրություն է ներկայացնում պրոկալցիտոնինը, որը համարվում է ինֆեկցիայի յուրահատուկ մարկեր [21, 29, 45]:

Պրոկալցիտոնինն առաջին անգամ գիտնականների ուշադրությանն է արժանացել որպես չարորակ նորագոյացությունների հայտնաբերման հավանական մարկեր: 90-ական թթ.-ի սկզբում հետազոտողներն սկսեցին պարզել՝ արդյո՞ք պրոկալցիտոնինը կարող է կիրառվել ինֆեկցիաների հայտնաբերման համար: Բորբոքման ժամանակ արյան մեջ պրոկալցիտոնինի խտության բարձրացման առաջին տվյալները ստացան ֆրանսիացի ռազմական բժիշկները (Dr. Carsin և այլք), որոնք ուսումնասիրում էին թոքերի սուր վնասման մարկերները՝ տարածուն այրվածքներ ունեցող հիվանդների մոտ: Ռետրոսպեկտիվ քննությունը ցույց տվեց, որ այն հիվանդները, որոնց արյան մեջ պրոկալցիտոնինի խտությունը եղել է բարձր, ունեցել են ծանր ինֆեկցիոն բարդություններ, այդ թվում նաև՝ սեպսիս և սեպտիկ շոկ [13]: Այս արդյունքներն առաջին անգամ թույլ տվեցին հայտնաբերել այն փոխհարաբերությունը, որը գոյություն ունի արյան մեջ՝ պրոկալցիտոնինի պարունակության և համակարգային բորբոքման առկայության միջև:

Պրոկալցիտոնին-116-ը ամփնաթթվային պոլիպեպտիդ է, որի մոլեկուլային զանգվածը կազմում է 12795 Դ: Այն հանդիսանում է կալցիտոնին հորմոնի նախորդը, ֆիզիոլոգիական պայմաններում սինթեզվում է վահա-

նագեղծի C-բջիջներից՝ պրոպրոկալցիտոնինի կողմից, կալցիում-կախյալ գործոնների ազդեցությամբ [9, 12]: Ինչպես հայտնի է, կալցիտոնինը կարգավորում է ոսկրերի և կալցիումի մետաբոլիզմը, ինչպես նաև՝ ընկճում ոսկրի ներծծումն օստեոկլաստների կողմից: Նախկինում ենթադրվում էր, որ կալցիտոնինն ունի բացառապես քիրեոխի ծագում և կարևոր դեր է խաղում կմախքային հոմեոստազում [12]: Սակայն քանի որ քիրեոխի-դեկտոմիայից հետո լուրջ ախտաբանական շեղումներ չեն դիտվում կալցիումի հոմեոստազում, պարզ դարձավ, որ հասուն կալցիտոնինի բուն ֆունկցիան դեռևս պարաբանված չէ, մինչ օրս հայտնաբերված չեն նաև այն խանգարումները, որոնք ծագում են օրգանիզմում հասուն կալցիտոնինի ավելցուկի կամ անբավարարության ժամանակ: Ըստ B.P. Гельфанд -ի [2]՝ նորմալ ֆիզիոլոգիայի ժամանակ պրոկալցիտոնինը նույնպես չունի ուրիշ այլ ֆունկցիա, համեմայն դեպս, մինչև հիմա դրա մասին հայտնի չէ: Սպեցիֆիկ ներբջջային պրոտեոլիզի արդյունքում նախահորմոն – կոմվերտազայի, կարբօքսիպեպտիդազայի և ամինոպեպտիդազայի ազդեցությամբ պրոկալցիտոնինը ճեղքվում է՝ առաջացնելով կալցիտոնին, կատակալցին և պրոկալցիտոնինի N-ծայրային խումբ: Պրոկալցիտոնինն ամբողջությամբ մետաբոլիզվում է ճշված ձևով և մոտք չի գործում համակարգային արյան շրջանառության մեջ: Այդ իսկ պատճառով առողջ մարդու մոտ նրա քանակությունը շատ փոքր է՝  $< 0.1$  մգ/մլ [37]: Ի տարբերություն կալցիտոնինի, որի կիսատրոհման պարբերությունը կազմում է ընդամենը 10 րոպե, պրոկալցիտոնինի կիսատրոհման պարբերությունը պլազմայում հասնում է 22 – 35 ժ. [29]: Հայտնի է, որ պրոկալցիտոնինի խտության ավելացումն ինֆեկցիոն պրոցեսների ժամանակ չի հանգեցնում կալցիտոնինի քանակի կամ ակտիվության մեծացմանը [10]: Պլազմայում պրոկալցիտոնինը քիմիապես կայուն է և չի փոխակերպվում կալցիտոնինի:

Չնայած որպես կալցիտոնինի նախորդի՝ պրոկալցիտոնինի սինթեզը նորմալ ֆիզիոլոգիայում հայտնի է, այնուհանդերձ բացահայտված չէ նրա արտադատման կոնկրետ տեղը և դեռևս ամբողջությամբ ուսումնասիրված չեն նրա սինթեզի կարգավորման պաթոֆիզիոլոգիական ասպեկտները՝ տարբեր ախտաբանական իրավիճակներում: Հավանական է, որ համակարգային բորբոքային պրոցեսների ժամանակ պրոկալցիտոնինի առաջացումը ղեկավարում է CALC-1 գենը, որը ինֆեկցիայի բացակայության պարագայում ընկճված է [12]: Ծանր համակարգային ինֆեկցիայի ժամանակ պրոկալցիտոնինն, ամենայն հավանականությամբ, սինթեզվում է վահանագեղձից դուրս գտնվող հյուսվածքներում: Այս փաստի վկայությունն այն է, որ պրոկալցիտոնինի մեծ քանակություն հայտնաբերվում է տոտալ քիրեոխիկտոմիա կրած հիվանդների մոտ՝ ծանր ինֆեկցիաների ժամանակ [10, 19, 33]:

Մի շարք հետազոտությունների [34, 35] արդյունքում հայտնաբերվել է պրոկալցիտոնինի m-RN-ի էքսպրեսիա ծայրամասային արյան մոնոնուկլեարներում, ընդ որում՝ մանրէային լիպոպոլիսախարիդը նկա-

տելի խթանիչ ազդեցություն է թողնում այդ էքսպրեսիայի վրա: Սեպտիկ շոկով հիվանդների մոտ հայտնաբերվել է մոնոցիտների մեծ պարունակություն և պրոկալցիտոնինի քանակի շատացում՝ ի պատասխան լիպոպոլիսախարիդով խթանմանը [40]: Չդրված լիմֆոցիտների շուրջ 1/3-ը պարունակում է պրոկալցիտոնինի իմունաբանորեն դիտարկելի քանակություն, սակայն տվյալ դեպքում դիտվում է նրա սինթեզի աննշան խթանում՝ մանրէային լիպոպոլիսախարիդի կողմից [34, 35]: Սակայն մյուս հետազոտություններում ծայրամասային արյան մոնոնուկլեար բջիջները չեն ցուցադրել պրոկալցիտոնինի ձերբագատում՝ ի պատասխան լիպոպոլիսախարիդային խթանմանը [31, 32]: Նման հակասությունների պատճառը դեռևս հայտնի չէ [45]: Որոշ հեղինակների կարծիքով [32] մանրէային ինֆեկցիան խթանում է CALC-I գենի էքսպրեսիան և կալցիտոնինի ինդուկցիան՝ օրգանիզմի բոլոր հյուսվածքներում և բջիջներում: Այսպիսով, սեպտիկ վիճակներում ողջ օրգանիզմը կարող է դիտարկվել որպես ներգատիվ գեղձ:

Ապացուցվել է, որ պրոկալցիտոնինի արտադրման և արյունատար համակարգ ներթափանցելու գլխավոր և առավել հզոր խթանիչները համարվում են մանրէներն ու էնդոտոքսինները: Գրամ - դրական ինֆեկցիաները նույնպես խթանում են պրոկալցիտոնինի ձերբագատումը [38]: Մի շարք հետազոտությունների [15, 19] արդյունքներ վկայում են այն մասին, որ պրոկալցիտոնինի խտությունն ավելանում է ցիտոկինների քանակի գագաթային աճից կարճ ժամանակ անց: Այս օրինաչափությունը բացատրվում է պրոկալցիտոնինի և ցիտոկինների կիսատրոհման պարբերությունների տարբերությամբ: Չնայած սեպսիսի ժամանակ պրոկալցիտոնինի սինթեզի խթանման ճշգրիտ մեխանիզմներն ամբողջությամբ հայտնի չեն, այնուամենայնիվ, Assicot M. et al.-ի [10] հետազոտության տվյալները վկայում են այն մասին, որ գոյություն ունի սերտ փոխկապակցվածություն՝ պրոկալցիտոնինի և միաժամանակ նախաբորբոքային ցիտոկինների արտազատման միջև:

Որոշ հեղինակների [11] հավաստմամբ պրոկալցիտոնինը չի հանդիսանում սեպսիսի առանցքային միջնորդանյութ: Սակայն այն չափազանց կարևոր միջնորդ է, որի իմունաչեզոքացումը ընձեռում է էական բուժական հնարավորություններ:

Չափազանց հետաքրքիր է այն փաստը, որ պրոկալցիտոնինի մակարդակը բարձրանում է նախաբորբոքային ցիտոկինների քանակի շատացումից անմիջապես հետո: Ուստի կարելի է ենթադրել, որ համակարգային բորբոքման ժամանակ պրոկալցիտոնինի արտազատումը խթանվում է հենց այդ ցիտոկինների կողմից: Սա նշանակում է, որ պրոկալցիտոնինը կարող է հանդես գալ որպես երկրորդային միջնորդ, որը կարող է մեծացնել և ուժեղացնել պատասխանը՝ սեպսիսի ժամանակ [44]: Որոշ հեղինակների [11] համոզմամբ պրոկալցիտոնինի քանակի շատացումը շիճուկում ուղղակիորեն կամ անուղղակիորեն կարգավորվում է rh TNF և rh IL-6 ցիտոկիններով: Շեռակտիվ սպիտղ և շիճուկային A ամփոփող

արտազատվում են մույն դրդիչներից, սակայն ավելի դանդաղ: Սակայն բժշկական գրականության մեջ նկարագրված են մաս դեպքեր, երբ IL-6-ի մակարդակի բարձրացումը չի ուղեկցվում պրոկալցիտոնինի քանակի շատացմամբ (օրինակ, որոշ վիրաբուժական միջամտություններից հետո): Սա վկայում է այն մասին, որ IL-6 և պրոկալցիտոնինը կարգավորվում են միմյանցից անկախ [20,36]: IL-2 և IL-3 մույնպես կարող են խթանել պրոկալցիտոնինի արտազատումը [10,16]: Ցիտոկինների համեմատ պրոկալցիտոնինի քանակությունն առավել համեմատելի է հիվանդի կլինիկական վիճակին, ինչի պատճառով էլ այն ավելի հարմար է հիվանդության ընթացքի վերահսկման համար [29]:

Համակարգային ինֆեկցիայով կամ սեպտիկ շոկով հիվանդներին բավականին դժվար է տարբերակել այն հիվանդներից, որոնք ունեն մույնպիսի կլինիկական պատկեր և լաբորատոր ցուցանիշներ, սակայն առանց ինֆեկցիայի առկայության: Ինֆեկցիայի մանրէաբանական հավաստումը կարող է բացակայել ճիշտ այնպես, ինչպես և սեպսիսի կլինիկական պատկերը: Դրական մանրէաբանական արդյունքը կարող է պայմանավորված լինել կոնտամինացիայով, միևնույն ժամանակ բացասական արդյունքն ամենևին էլ չի բացառում սեպսիսի առկայությունը: Այս առումով սովորական կլինիկական և լաբորատոր ցուցանիշներն այնքան էլ զգալուն չեն՝ ախտորոշումը հաստատելու տեսանկյունից: Անհրաժեշտ են այլ ցուցանիշներ, որոնք կարող են ծառայել համակարգային բորբոքային ռեակցիայի ինֆեկցիոն ախտածագման վաղ մարկեր, թույլ կտան վաղ հաստատել ախտորոշումը և ժամանակին սկսել հատուկ բուժումը: Պրոկալցիտոնինի քանակությունն արյան շիճուկում ավելանում է մանրէային, պարազիտային և սնկային ծանր տարածված ինֆեկցիայի ժամանակ: Ծանր վիրուսային ինֆեկցիաների կամ ոչ ինֆեկցիոն ծագման բորբոքային ռեակցիաների ժամանակ պրոկալցիտոնինի քանակությունը չի ավելանում կամ աննշան է բարձրանում: Տեղային մանրէային ինֆեկցիայի ժամանակ, որի դեպքում համակարգային երևույթները բացակայում են, մույնպես պրոկալցիտոնինի քանակն աննշան է ավելանում (0.3 – 1.5 մգ/մլ): Այդ իսկ պատճառով էլ պրոկալցիտոնինն առաջադրվել է որպես ծանր համակարգային ինֆեկցիայի կամ սեպսիսի ինդիկատոր [29,42]: Առաջին հրապարակված հետազոտությունը, որը նվիրված էր պրոկալցիտոնինի մակարդակի ուսումնասիրմանն ինֆեկցիաների ժամանակ, կատարվել է M. Assicot-ի [10] կողմից: Ըստ վերոհիշյալ հետազոտության արդյունքների՝ հաստատված մանրէային ինֆեկցիայի ժամանակ գրանցվել է պրոկալցիտոնինի քանակի ավելացում, առողջ հիվանդների մոտ նրա արժեքը եղել է ցածր 0.1 մգ/մլ-ից, իսկ վիրուսային ինֆեկցիաների ժամանակ կազմել է 0.1 – 1.5 մգ/լ: Աղյուսակում ներկայացված է էքսպրես-մեթոդներով ստացված պրոկալցիտոնինի խտության արդյունքների մեկնաբանությունը՝ ըստ M. Meisner -ի [29]:

Աղյուսակ

Էքսպրես-մեթոդներով ստացված պրոկալցիտոնինի խտության արդյունքների մեկնաբանությունը՝ ըստ M. Meisner-ի [29]

| Խմբեր                                                            | Պրոկալցիտոնինի խտությունը, մգ/մլ    |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Առողջ մարդիկ                                                     | < 0.5                               |
| Քրոնիկական բորբոքային և աուտոիմուն հիվանդություններ              | < 0.5                               |
| Վիրուսային ինֆեկցիաներ                                           | < 0.5                               |
| Տեղային մանրէային ինֆեկցիա                                       | < 0.5                               |
| ԶԲՈՅ, բազմակի վնասվածք, այրվածք                                  | 0.5 – 2.0                           |
| Ծանր մանրէային ինֆեկցիա, սեպսիս, բազմաօրգանային անբավարարություն | > 2.0<br>(սովորաբար 10 – 100 անգամ) |

Պրոկալցիտոնինը կարող է հանդես գալ որպես զգայուն թեստ և յուրահատուկ ցուցանիշ՝ նեյտրոպենիայով հիվանդների մոտ ինֆեկցիաները (հատկապես գրամ - բացասական) ախտորոշելիս այն դեպքում, երբ մյուս լաբորատոր չափանիշների նշանակությունը մնան հիվանդների մոտ հաճախ լինում է սահմանափակ [24]: Հարկավոր է նշել, որ պրոկալցիտոնինի մակարդակը կարող է բարձր լինել կյանքի առաջին օրը՝ ինֆեկցիայի բացակայության պարագայում: Սակայն այս հանգամանքն ամենևին էլ չի նվազեցնում պրոկալցիտոնինի ախտորոշիչ նշանակությունը՝ նեոնատոլոգիայում վաղ սեպսիսի հայտնաբերման ժամանակ [17]: Պրոկալցիտոնինի քանակի խիստ բարձրացում (մինչև 1000 մգ/մլ) կարող է հայտնաբերվել նաև սեպսիսի բացակայության պարագայում, օրինակ, ծանր վնասվածքների ժամանակ [30]:

C ռեակտիվ սպիտղ նույնպես հաճախ է օգտագործվում ինֆեկցիայի հանդեպ համակարգային բորբոքային պատասխանի ծանրությունը գնահատելիս: Որոշ հետազոտողներ իրենց աշխատանքներում ընդգծում են այս մարկերի օգտակարությունը կլինիկական գործունեության մեջ, սակայն այլ հեղինակներ ապացուցում են այս հարցում պրոկալցիտոնինի գերազանցությունը՝ C սպիտի նկատմամբ:

Schroder-ն [41] ուսումնասիրել է TNF, IL-6, C ռեակտիվ սպիտի և պրոկալցիտոնինի մակարդակի և ապրելունակության կապը և պարզել, որ կանխատեսումային արժեք ունի միայն պրոկալցիտոնինը, որի մակարդակը հիվանդության ընթացքում եղել է զգալիորեն բարձր մահացածների, քան առողջացածների մոտ: Oberhoffer-ի [35] հետազոտությունը նույնպես ցույց է տալիս, որ պրոկալցիտոնինի կանխատեսումային արժեքն ավելի է (զգայնությունը 88%, դրական պրեդիկտիվ արժեքը՝ 57%), քան C ռեակտիվ սպիտինը (զգայնությունը 66%, դրական պրեդիկտիվ արժեքը՝ 51%):

Այսպիսով, ՀԲՈ-Հ-ով հիվանդների մոտ սեպսիսի բացակայության հաստատումը ներկայացնում է բավականին լուրջ խնդիր: Քանի որ սեպսիսի ժամանակ հիմնականում դիտվում է պրոկալցիտոնինի քանակի

շատացում, ապա տրամաբանական է, որ այն կարելի է կիրառել վերոնշյալ ախտորոշումը հաստատելու համար [45]:

Поступила 29.04.09

## **Синдром системного воспалительного ответа и маркеры его диагностики**

**М.И. Егiazарян**

Представлена эволюция, причины и патогенез развития ССВО инфекционного и неинфекционного генеза. Показана роль прокальцитонина как современного диагностического маркера данного синдрома.

## **Systemic inflammatory response syndrome and its diagnostic markers**

**M.I.Yeghiazaryan**

The report presents the evolution of STRS of infectious and non-infectious genesis, the main causes and pathogenesis of its development. The role of procalcitonin as of a SIRS diagnostic criterion is demonstrated.

## **Գրականություն**

1. Белобородова Н. В., Вострикова Т. Ю., Черневская Е. А. Этиология послеоперационных бактериемий в ОИТ: связь с уровнем прокальцитонина. Анест. и реаним., 2008, 4, с.22-27.
2. Гельфанд Б. Р., Филимонов М. И., Бражник Т. Б., Сергеева Н. А., Бурневич С. З. Прокальцитонин: новый лабораторный диагностический маркер сепсиса и гнойно-септических осложнений в хирургии. Вестник интенсивной терапии, 2003, 1, с. 34.
3. Лейдерман И. Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН): Метаболические основы. Вестник интенсивной терапии, 1999, 2.
4. Маянский А. Н. Современная эволюция идеи И. И. Мечникова о внутрисосудистом воспалении. Иммунология, 1995, 4, с. 8-15.
5. Руднов В. А. От локального воспаления к системному: выход на новые представления патогенеза критических состояний и перспективы терапии. Интенсивная терапия, 2006, 1 (5), с. 4 – 8.
6. Салахов И. М., Илатова А. И., Конев Ю. В., Яковлев М. Ю. Современные аспекты патогенеза эндотоксического шока. Успехи соврем. биологии, 1998, 118, с. 33-50.
7. Черешнев В. А., Гусев Е. Ю. Системное воспаление как иммунопатобиологический феномен. Цитокины и воспаление, 2002, т.1(2), 17.
8. Черешнев В. А., Юшков Б. Г. Патофизиология. М., 2000.
9. Adema G.J., Baas P.D. A novel calcitonin-encoding mRNA is produced by alternative processing of calcitonin/calcitonin gene related peptide-I pre mRNA. J. Biol., Chem., 1992, 267 (11), 7943-7948.

10. Assicot M., Gendrel D., Carsin H., Raymond J., Guilbaud J., and Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*, 1993, 341:515-518.
11. Beat Mullera, Kenneth L. Becker Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *SWISS MED. WKLY.*, 2001;131:595-602 · [www.smw.ch](http://www.smw.ch)
12. Becker K., Müller B., Nylén E., Cohen R., Silva O., Snider R. Calcitonin gene family of peptides. In: Becker K., ed. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Philadelphia: J.B Lippincott; 2001, p. 520-34.
13. Bone R. C. Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS. *JAMA*, 1992;279:226-280.
14. Bone R. C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Critical Care Medicine*, 1996; 24: 163-72.
15. Brunkhorst F.M. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med.*, 1998; 24: 888-889.
16. Cheval C., Timsit J.F., Garrouste-Oregas M., Assicot M., et al. Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients. *Int. Care Med.*, 2000, 26: S153-8.
17. Chiesa C., Panero A., Rossi N., Stegagno M., De Giusti M., Osborn J.F., and Pacifico L. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin. Infect Dis.*, 1998, 26:664-672.
18. Christ-Crain M., Muller B. Procalcitonin on the dusty way to holy grail: a progress report. *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2005; 461-476.
19. Dandona P., Nix D., Wilson M. F., Aljada A., Love J., Assicot M. et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 1994; 79: 1605-8.
20. Davis T.M.E., Assicot M., Bohuon C., St-John A., Li G.Q., Anh T.K. Serum procalcitonin concentration levels in acute malaria. *Trans. R Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1994; 88: 670-673.
21. Deitch E. A., Vincent J.-J., Windsor A. Sepsis and multiple organ dysfunction: a multidisciplinary approach. W.B.Saunders;2002
22. Dellinger R. P., Bone R. C. To SIRS with love. *Crit. Care Med.*, 1998; 26:178-179.
23. Dellinger R. P., Carlet J. M., Masur J. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.*, 2004, Vol. 32, p. 858 – 873.
24. Fleischhack G., Cipic D., Juettner J., Hasan C., Bode U. Procalcitonin – a new sensitive inflammation marker of febrile episodes in neutropenic children with cancer. *Intensive Care Med.*, 2000, 26: 202-11.
25. Harbarth S., Garbino J., Pugin J. et al. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am. J. Med.*, 2003, Vol. 115-p. 529 – 535.
26. Hotchkiss R. S., Karl El. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N. Engl. J. Med.*, 2003, Vol. 348, p. 138 – 150.
27. Manneret G. How to identify systemic sepsis-induced immunoparalysis. *Advances in sepsis*, 2005, Vol. 4, 2, p. 42 – 49.
28. Marshall J. R., Aarts M. A. From Celsus to Galen to Bone: the illnesses, syndromes and diseases of acute inflammation. *Year of Intensive Care and Emergency Medicine*, 2001;3-12.
29. Meisner M., Schmidt J. et al. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med.*, 2000, 26. (S2): 148-152.
30. Mimos O., Benoist J.F., Edouard A.R., Assicot M., Bohuon C., Sami K. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med.*, 1998; 24: 185-8.
31. Monneret G., Laroche B., Bienvenue J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection*, 1999; 27: 1-5.
32. Muller B., White J.C., Nylén E., Snider R.H., Becker K.L., Habener J.F. Ubiquitous expression of the calcitonin-1 gene in multiple tissues in response to sepsis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001;86: 396-404.
33. Nishikura T. The clearance of procalcitonin (PCT) during continuous veno-venous

- hemodiafiltration (CVVHD). *Intensive Care Med.*, 1999; 25 (10): 1198-1199.
34. Oberhoffer M., Ruftwurm S., Bredle D., Chatzinicolaou K., Reinhart K. Discriminative power of inflammatory markers for prediction of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or sepsis at arbitrary time points. *Intensive Care Med.*, 2000; 26(Suppl 2): 170-174.
  35. Oberhoffer M., Vogelsang H., Jager E., Reinhart K. Katalcalcin and calcitonin immunoreactivity in different types of leukocytes indicate intracellular procalcitonin content. *J. Crit. Care*, 1999; 14: 29-33.
  36. Oczenski W., Fitzgerald R.D., Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *European Journal of Anaesthesiology*, 1998, 15, p. 202 - 9.
  37. Reinhart K., Karzai W., Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med.*, 2000; 26: 1193-1200.
  38. Reinhart K., Meisner M. et al. Diagnosis of sepsis: Novel and Conventional Parameters. *Advances in Sepsis*, 2001; 1 (2): 42-51.
  39. Rodriguez M., Santolaria F., Jarque A. et al. Prognostic value of cytokines in SIRS general medical patients. *Cytokine*, 2001; 15: 232-236.
  40. Russwurms S., Wiederhold W., Oberhoffer M., Stonans I., Peiker G., Reinhart K. Procalcitonin as monocyte marker for early diagnosis in septic abortion [in German]. *Z. Geburtsh. Neonatol.*, 1999; 14: 29-33.
  41. Schroder J., Staubach K.H., Zabel P., Stuber F., Kremer B. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock. *Langenbecks Arch. Surg.*, 1999; 384:33-8.
  42. Somech R., Zakuth V., Assia A., Jurgenson U. Procalcitonin Correlates with C-Reactive Protein as an Acute-Phase Reactant in Pediatric Patients. *IMAJ.*, Vol 3, June 2001.
  43. Vincent J.-L. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit. Care Med.*, 1997; 25:372-374.
  44. Whang K.T., Vath S.D., Becker K.L., Snider R.H., Nysten E.S., Muller B., Li Q., Tamarkin L., White J.C. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis. *Shock*, 2000; 14:73-8.
  45. Wicher J., Biervenu J., Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann. Clin. Biochem.*, 2001; 38: 483-493.