

ЦИТОКИНЫ И Воспаление

Cytokines & Inflammation

Том 6, № 4, 2007

- **Проблемы системного воспаления**
- **Туберкулез, беременность, иммунотерапия**
- **Иммунокоррекция и врожденный иммунитет**
- **Гены цитокинов при бронхиальной астме**
- **ХОБЛ**
- **Цитокины и гормональная регуляция физиологических функций**
- **Клещевые энцефалиты у детей**



**Нобелевская
премия 2007**

Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса

Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев, Л.Н. Юрченко

Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург

Обосновывается представление о системном воспалении (СВ) как о типовом патологическом процессе, по ряду параметров отличающемся от классического воспаления: наличием феномена системной альтерации, качественно иным характером системного воспалительного ответа, отсутствием протективных свойств, наличием характерных фаз развития, высокой вероятностью развития критических состояний даже в условиях проведения интенсивной терапии. Предлагается классификация фаз острого СВ: развитие, первичный и вторичный флогогенный удар (фаза не атрибутна), депрессивная (фаза не атрибутна) и разрешение. Анализируются основные варианты взаимоотношения факторов системной альтерации и противовоспалительной резистентности: «прорыв», «продавливание», «застывание» (для хронического СВ). Клиника острого СВ проявляется в виде того или иного состава комплекса реанимационных синдромов (различных мультисиндромов). По мнению авторов, рассмотрение СВ с позиции частного синдрома (Системной воспалительной реакции) является тупиковым направлением в изучении проблемы расшифровки патогенеза СВ и не способствует разработке новых комплексных критериев прогноза и ранней диагностики развития критических состояний. (Цитокины и воспаление. 2007. Т. 6, № 4. С. 9–21.)

Ключевые слова: ССВР, системное воспаление, типовой процесс.

Прошло уже более 15 лет после введения в медицинскую практику нового понятия — синдром системной воспалительной реакции (ССВР/SIRS), рассматриваемого ныне как ключевое патогенетическое звено сепсиса и других критических состояний, ассоциированных с развитием синдрома полиорганной недостаточности/дисфункции (СПОН) — основной причины гибели пациентов отделений интенсивной терапии. Четыре критерия ССВР были утверждены на согласительной конференции АССР/SCCM в Чикаго в 1991 г. При этом для диагностики синдрома необходимо проявление двух или более признаков: 1) температура $\geq 38^\circ\text{C}$ или $\leq 36^\circ\text{C}$; 2) частота сердечных сокращений $\geq 90/\text{мин}$; 3) частота дыхания $> 20/\text{мин}$ или гипервентиляция ($\text{PaCO}_2 \leq 32$ мм. рт. ст.); 4) лейкоциты крови $> 12 \times 10^9/\text{мл}$ или $< 4 \times 10^9/\text{мл}$, или незрелых форм $> 10\%$ при наличии очага инфекции, тяжелого некроза или травмы [5]. Между тем в последние годы в литературе стали появляться аналитические статьи, подчеркивающие низкую степень чувствительности и специфичности критериев ССВР к развитию критических состояний и необходимость

формулирования новых представлений о природе и патогенетической роли системного воспаления [10]. Так, остается без ответа много вопросов, в частности: каким образом патогенетические процессы, отражаемые критериями ССВР, могут явиться причиной или движущей силой критического состояния? В чем принципиальная разница между ССВР и синдромом компенсаторной противовоспалительной реакции (CARS) [4], при котором также выявляются признаки ССВР? Почему СПОН может развиваться на фоне купирования признаков ССВР? Нужно ли признавать наличие ССВР при развитии острых респираторных вирусных инфекций? Где границы использования критериев ССВР, если некоторые авторы переносят их даже на физиологическую бременность [7] и другие физиологические процессы? Можно ли диагностировать ССВР при отсутствии первичного очага воспаления? В чем принципиальные различия между ССВР и общим адаптационным синдромом, который может в определенных случаях приобретать патологические формы? Где протоколы патогенетической терапии ССВР, соответствующие критериям доказательной медицины? В чем заключается общая патогенетическая основа острых, подострых и хронических вариантов СВР-зависимых патологий, учитывая неэффективность

Гусев Евгений Юрьевич, e-mail: e.gusev@iip.uran.ru

использования критериев ССВР при хронических заболеваниях, даже при очевидной роли СВР в их патогенезе? В настоящее время известны многие десятки, если не сотни, молекулярных факторов, в той или иной степени характеризующих развитие СВР, но это существенным образом не способствовало ревизии более чем относительных критериев ССВР. Кроме того, все эти многочисленные факторы, как потенциальные критерии СВР, не систематизированы, исходя из их патогенетической роли и клинического значения.

Основную причину сложившихся противоречий мы видим в том, что синдромальная модель является, прежде всего, клиническим отражением ограниченного числа частных патогенетических механизмов, но не позволяет системно рассмотреть патогенез мультисиндромальной (комплексы реанимационных синдромов и другие) клиники системного воспаления (СВ).

Прежде чем сформулировать свою позицию по проблеме ССВР, обратимся к официальному определению синдрома: «Синдром — это состояние, развивающееся как следствие заболевания и определяющееся совокупностью клинических, лабораторных, инструментальных диагностических признаков, позволяющих идентифицировать его и отнести к группе состояний с различной этиологией, но общим патогенезом, клиническими проявлениями, общими подходами к лечению, зависящих вместе с тем и от заболеваний, лежащих в основе синдрома» (утверждено приказом МЗ РФ от 22.01.2001 г. № 12). Синдромальная модель отражает некое общее звено патогенеза многих заболеваний, а именно:

— нарушения в определенной системе (например, ДВС-синдром), органе (ОРДС/ARDS, синдром обцемозговых расстройств) или нескольких органах (СПОН);

— последствия воздействия типового причинного фактора (краш-синдром);

— вариант системного метаболического нарушения (синдром гиперметаболизма);

— наличие частного патогенетического механизма (сладж-синдром и синдром протекания капилляров);

— сочетание нескольких частных механизмов с формированием конкретного патогенетического фактора патогенеза (метаболический стресс-синдром).

Специалисту в области медицины критических состояний нетрудно заметить, что все приведенные в качестве примеров синдромы и клинические состояния связаны с ССВР и могут интегрироваться друг с другом в мультисиндромы различного состава. Может ли ССВР стать эффективной основой для формирования моделей этих мультисиндромов? Мы полагаем, что нет, но обозначенную проблему можно разрешить при рассмотрении СВ как

типового патологического процесса, включая его теоретические, методологические и методические (прикладные) аспекты [1, 2, 3]. С позиций этой концепции, сущностью СВ является генерализация факторов альтерации и, соответственно, той составляющей программы воспаления, которая предназначена для реализации в очаге воспаления (местно), но не за его пределами, включая активацию системы гемостаза, комплемента, эндотелиоцитов, тучных клеток, лейкоцитов и т. д. Системная реализация этих взаимосвязанных механизмов в интраваскулярной и параваскулярной среде является ключевым фактором развития микроциркуляторных расстройств, лежащих в основе СПОН, и шоковых состояний различной природы. В широком смысле СВР в качестве ведущего, но далеко не единственного патогенетического звена СВ, могут характеризовать уже сегодня многие десятки показателей различных систем организма. В настоящее время, как нам представляется, критерии ССВР нельзя рассматривать в качестве эталонного показателя СВР.

Основным постулатом концепции является выделение СВ в самостоятельную разновидность типового патологического процесса, имеющего ряд принципиальных отличий от процесса «классического» воспаления (КВ). При этом КВ также имеет не только локальную, но и системную составляющую в виде особого варианта общего адаптационного синдрома. Следовательно, дифференцировать СВ от КВ можно не по наличию или отсутствию СВР, а исходя из особых качественных характеристик СВР, как и проявлений других атрибутивных феноменов СВ, о которых речь пойдет далее.

Как известно, в целом КВ является ответом организма на местное повреждение с целью локализации повреждающего фактора (инфекции и др.), его ликвидации с последующей репарацией или рубцеванием поврежденной ткани. Общие местные признаки классического воспаления: гиперемия, отек, боль, нарушение функции поврежденной ткани, — отражают, прежде всего, внешние проявления этого сложного и разнообразного процесса. В то же время, они могут использоваться в качестве критериев многих заболеваний и отдельных синдромов. Между тем, понятие «воспалительный синдром» лишено практического смысла, если под ним не понимать более конкретное состояние. Процесс КВ можно подразделить на два уровня: первый, или базисный (местный уровень очага воспаления), и системный. Местный уровень интегрирует биологически наиболее агрессивные механизмы, а именно «воспалительную» перестройку микроциркуляции, эффекты фагоцитов и экспрессию других флогенных механизмов, фабулой которых является гнойное расплавление ткани (табл.). Триггерами для включения механизмов первого (базисного) уровня воспаления являются истинные

или потенциальные, а иногда и мнимые (имитирующие) факторы повреждения. Непосредственными факторами альтерации, распознаваемыми сенсорными структурами программы воспалительного процесса, являются микробные антигены, аллергены, аутоантигены и аллоантигены, а также многие продукты тканевого распада, инородные тела, локальный ацидоз и некоторые другие изменения гомеостаза.

Как правило, факторы повреждения (например, микробные эндотоксины, продукты распада коллагена) активируют сразу несколько структурных составляющих программы воспаления, к которым можно отнести: плазменные системы комплемента и гемостаза, эндотелиоциты 2-го типа посткапиллярных венул (ПКВ), мастоциты и мигрирующие в очаг воспаления лейкоциты. В то же время, выраженная активация любого звена может вовлечь всю систему воспалительной реактивности в целом, поскольку все они взаимосвязаны и действуют в рамках единого процесса, что и определяет высокую чувствительность развития воспаления к альтерации любой природы (рис. 1).

Регуляторными посредниками для этой взаимообразной активации служат эйкозаноиды, биогенные амины, продукты активации систем гемостаза и комплемента, некоторые свободные радикалы и многие другие медиаторы воспаления. Особое место среди них занимает цитокиновая сеть, которая контролирует практически все процессы развития иммунной и воспалительной реактивности. Генерализация цитокинов из очага воспаления в системный кровоток является одним из лимитирующих факторов, подключающих второй, внешний по отношению к очагу воспаления, или системный уровень воспалительного процесса. Он активируется при определенной степени выраженности и декомпенсации механизмов первого (базового) уровня и направлен на решение двух основных задач: а) поддержку воспалительной реакции в очаге воспаления посредством усиления притока на его территорию лейкоцитов, энергетических и строительных субстратов, плазменных факторов, потребляемых в очаге воспаления; б) сохранение относительного постоянства внутренней среды организма. Механизм реализации этой, в целом протективной для организма, системной составляющей воспалительного процесса — развитие особого варианта стресс-реакции, приоритетно направленной на решение не внешней, но внутренней проблемы. Универсальными механизмами стресса [9] и в данном случае являются активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, симпатической нервной системы, усиление основного обмена при активизации на уровне организма метаболических циклов: глюкозо-аминокислотного (аланинового), глюкозо-молочнокислого, глюкозо-жирнокислотного (цикл Рендела), умеренная

склонность к гиперкоагуляции и выход нейтрофилов из сосудистого депо (эффект катехоламинов). Специфические особенности «воспалительного стресса» — нейромышечная астения и психастения (парадоксальный астеновегетативный стресс), склонность к централизации кровообращения, уменьшение теплоотдачи, лихорадка, острофазный ответ печени, угнетение эритропоэза при активации лейкоцитопоэза в костном мозге, в некоторых случаях развитие генерализованного иммунного ответа. Каждый уровень воспалительной программы, выполняя свою роль, служит единой цели, и они взаимно дополняют друг друга, но их молекулярно-генетические механизмы не тождественны. Действия этих протективных механизмов, впрочем, как и практически любых других, могут иметь и побочные проявления. Разумеется, и процессы 2-го (системного) уровня, которые, прежде всего, и отражают известные критерии ССВР, также имеют свои побочные эффекты, не выходя за рамки развития КВ.

Как уже отмечалось, сутью СВ является генерализованное включение базисных механизмов программы 1-го уровня в ответ на системный характер действия факторов повреждения. В этом случае флогогенные механизмы теряют свою протективную основу (локализация факторов альтерации) и сами становятся главной движущей силой патологического процесса. В этой связи, мы даем следующее определение: «Системное воспаление — это типовой, мультисиндромный, фазоспецифичный (стадиоспецифичный для хронического варианта) патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях».

Эффекты действия механизмов 1-го уровня при СВ имеют отличительные особенности. Так, при классическом воспалении основными клеточными элементами этих механизмов выступают лейкоциты и подвижные макрофаги воспалительного инфильтрата. Напротив, при СВ доминирующей силой становится вовлеченная в «воспалительную» трансформацию вся многокилограммовая масса эндотелиоцитов и макрофагов-резидентов, прежде всего, микрососудов паренхиматозных органов (печени, легких, селезенки, мезангиальных клеток почек и др.). Это обстоятельство обуславливает относительную конкретность образа СВ, поскольку высокая степень разнообразия проявлений классического воспаления определяется как особенностями поврежденного органа, так и клеточным составом воспалительного инфильтрата, посредством чего процесс адаптируется к частным условиям местной альтерации. На рис. 1

Характеристика уровней развития воспалительного процесса

Уровни воспалительного процесса	Основные патогенетические механизмы двух уровней развития программы воспалительного процесса	Клиника проявления процесса	Проявления уровней процесса при системном воспалении
Внешние, системные механизмы программы воспаления — специфическая форма общего адаптационного синдрома	Стресс-реакция нейроэндокринной системы: мобилизация из депо в кровотоки энергетических метаболитов (глюкозы, жирных кислот, аланина и др.) и нейтрофилов, увеличение объема циркулирующей крови, повышение основного обмена, усиление прокоагулянтной составляющей системы гемостаза. Специфика процесса — острофазный ответ, усиление лейкоцитопоза в костном мозге, централизация кровообращения, мышечные боли и слабость, психастения, лихорадка.	Критерии ССВР, отражающие выраженность отдельных проявлений механизмов 2-го уровня программы воспалительного процесса	Возрастающая вероятность выявления критериев ССВР, развития дистресса нейроэндокринной системы, метаболического стресс-синдрома, при снижении эффективности системной воспалительной реакции данного типа в целом
Внутренние, базисные механизмы уровня очага воспаления — местный адаптационный синдром	Микротромбозы ПКВ, активация мастоцитов, систем комплемента и гемостаза, кининогенез, экссудация, миграция и активация лейкоцитов, формирование пула «воспалительных» макрофагов, оксидантный и протеиназный «взрыв», вторичная (воспалительная) альтерация, а на заключительном этапе — регенерация или склерозирование поврежденной ткани	Гиперемия, отек, боль, местное изменение температуры и функции поврежденной ткани	Признаки ДВС, в конкретных случаях — ПОН, шок, МЦР, критические уровни цитокинемии, NO, гистамина, эйкозаноидов, прокальцитонина, наличие маркеров системного повреждения

Примечание. ПКВ — посткапиллярные вены; ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (системное микротромбообразование); МЦР — микроциркуляторные расстройства.

схематично отражены основные звенья программы воспаления 1-го уровня и принципиальные направления их взаимной активации, структурирующей их после воздействия на одно или несколько звеньев факторов альтерации (микробные антигены, продукты тканевого распада и др.). Конкретные молекулярные механизмы, структурирующие программу воспаления, в настоящее время хорошо известны и изложены во многих научных и учебных изданиях.

Развитие СВ зависит, с одной стороны, от факторов системной альтерации, а с другой — от состояния буферных факторов, определяющих резистентность организма к развитию СВ. Это факторы антиоксидантной, антипротеиназной, антиинтоксикационной и противомикробной защиты, звенья down-контроля систем гемостаза и комплемента, буферные системы, обеспечивающие поддержание щелочно-кислотного равновесия, опсоины для обеспечения «невоспалительного» фагоцитоза сосудистых макрофагов (например, фибронектин). В то же время, на определенном этапе развития СВ в «воспалительную» трансформацию вовлекаются и некоторые факторы резистентности, изменяя свою сущность до противоположности. Так, сосудистые макрофаги, отвечающие за очистку кровотока от микробных антигенов, продуктов тканевого распада (ПТР) и других триггеров воспаления, напротив,

после своей «воспалительной» трансформации продуцируют в кровоток флоготенные факторы (цитокины, свободные радикалы, протеиназы и др.), обуславливающие эффект вторичного системного повреждения и формирование порочного патогенетического круга. Взаимодействие факторов системной альтерации и воспалительной резистентности можно свести к трем основным вариантам:

1) «Прорыв». Системная альтерация быстро преодолевает барьеры факторов резистентности, активирует одно или несколько звеньев воспалительной программы 1-го уровня, которые затем структурируют и другие базисные звенья этого уровня с последующей манифестацией СВ в виде того или иного комплекса реанимационных синдромов. Примеры: эмболия околоплодными водами, триггерное звено — система гемостаза (первичное развитие ДВС-синдрома, затем и других клинических проявлений критического состояния); анафилактический шок, триггерное звено — мастоциты. Нередко очаг первичного локального повреждения и воспаления отсутствует или не имеет существенного значения для развития СВ. Характерны быстрая смена фаз СВ и их яркая клиническая демонстративность, быстрое нарастающее развитие признаков СПОН.

2) «Продавливание». Факторы системной альтерации действуют по нарастающей относительно

длительное время (многие часы, сутки) до развертывания синдрома-комплекса СВ, постепенно истощая и трансформируя факторы резистентности. Пример: инфекционный процесс, за исключением особых вариантов молниеносного сепсиса или экспериментальных моделей септического шока. Характерны: относительно постепенное истощение защитных плазменных факторов в очаге воспаления, нарастающее поступление в кровоток из очага микробных антигенов, продуктов тканевой деградации, протеиназ, активных факторов системы гемостаза и комплемента, цитокинов и других флоготенных факторов, кооперативно обуславливающих эффект системного повреждения. Вовлечение программы 2-го уровня, направленной, в том числе, и на восстановление некоторых факторов резистентности, в частности, посредством острофазного ответа.

Также типично наличие зоны неопределенного прогноза («серой» зоны), или, иначе, переходного этапа развития от КВ к СВ. Вариант характеризуется субкомпенсированными или декомпенсированными нарушениями многих параметров гомеостаза. Нередко отмечается «стертость» фаз и межфазовых переходов при разнообразии частных проявлений развития СВ.

3) «Застревание». Характерно для деструктивных хронических процессов с наличием феномена системной альтерации. Отдельные звенья программы 1-го уровня системно включаются на фоне адаптации организма к развитию СВ, которое, в целом, в отличие от острого СВ, носит компенсированный характер. В частности, микроциркуляторные расстройства не характеризуются кризисной остротой, но могут проявить себя в процессе постепенного склерозирования внутренних органов. Критерии ССВР, как правило, выявляются редко, несмотря на наличие гиперцитокинемии.

Таким образом, в целом критерии ССВР приоритетно зависимы от механизмов 2-го уровня программы воспалительного процесса. В то же время, развитие этих механизмов не является патогенетической основой СВ. Однако они отражают в конкретных ситуациях ту или иную степень декомпенсации КВ, что, в свою очередь, является фактором риска развития СВ. Так, при трансформации КВ в СВ вероятность выявления критериев ССВР будет возрастать, наряду с критериями других синдромов или клинических состояний, отражающих процесс генерализации базисных механизмов воспаления. Кроме того, нужно учитывать

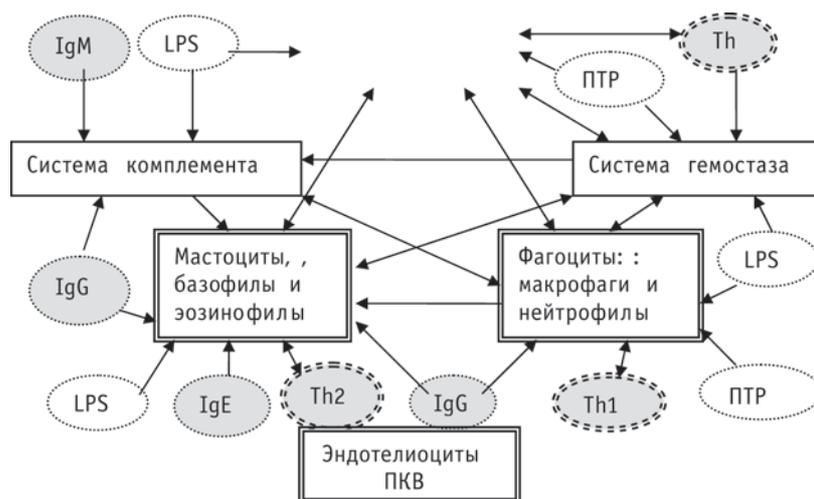


Рис. 1. Ключевые механизмы воспалительной реактивности 1-го, или базового уровня, реализуемого в очаге классического воспаления

Стрелками обозначены непосредственные потенцирующие воздействия. Ig — иммуноглобулины; Th — T-хелперы 1-го и 2-го типа; LPS — липополисахариды и другие типовые микробные антигены; ПТР — продукты тканевого распада. В затемненных кружках обозначены антигенспецифичные факторы неиммунитета (адаптивного иммунитета), примированные антигенами.

общедоступность определения критериев ССВР, а также необходимость формализации процесса СВ при формулировании клинического диагноза, поскольку использование в этих целях понятия типовой патологический процесс, по крайней мере, преждевременно. Однако попытки рассматривать ССВР как патогенетический фундамент критических патологий, на наш взгляд, малообоснованны и бесперспективны.

Центр тяжести в решении этой проблемы, по нашему мнению, должен быть перенесен в плоскость интегрирования (синтеза) частных признаков и критериев в рамках модели СВ как типового патологического процесса. В свою очередь, модели мультисиндромов должны отражать в клиническую практику наряду с частной спецификой и общие закономерности СВ — патогенетическое «ядро» этого ТПП (рис. 2). Между тем, протоколы мультисиндромов не должны стать результатом суммации критериев частных синдромов, но минимизировать и конкретизировать их, формируя образ СВ у конкретного больного.

С целью подробнее осветить основные закономерности и проявления динамики развития острого СВ, остановимся на следующих положениях.

Этапность «включения» программы СВ от момента триггерного эффекта факторов альтерации определяется «быстрыми» и «медленными» механизмами. Первые используют уже имеющиеся функционально-структурные элементы, находящиеся в неактивном состоянии: факторы системы гемостаза, комплемента, калликреин-кининовой системы, депонированные в клетках медиаторы, рецепторы, ферменты и др. Время мобилизации этих механизмов, как правило, измеряется минутами.

Индукция «медленных» механизмов требует экспрессии сотен «воспалительных» генов в ранее покоившихся клетках. Белковые продукты их экспрессии, как правило, многофункциональны. Развитие программы воспаления определяется номенклатурой «воспалительных» генов и клеточных элементов, ее реализующих. Некоторые индуцибельные «воспалительные» гены имеют свои конститутивные аналоги, отвечающие за небольшую

продукцию факторов неактивированными клетками для обеспечения физиологических функций, например, базовую продукцию многими типами покоящихся клеток NO-радикала, эйкозаноидов, отдельных цитокинов. В то же время, эффекты индуцибельной NO-синтазы в эндотелиоцитах 2-го типа, наряду с активационной экспрессией на их поверхности рецепторной формы тканевого фактора (CD142), запускающего процесс микротромбообразования в ПКВ, и наряду с другими механизмами, являются необходимым условием развития экссудативной реакции в очаге воспаления. В свою очередь, генерализация этих механизмов во многом определяет развитие сосудистого шока и синдрома микротромбообразования [8]. В целом, развитие СВ как единого многофакторного процесса требует не менее 3–5 часов от момента запуска генетически детерминированной программы воспаления. Нам приходилось наблюдать развитие критического состояния и до идентификации СВ, например, развитие гиповолемического шока при одномоментной массивной кровопотере или молниеносное развитие декомпенсированного ДВС-синдрома при эмболии околоплодными водами. В этих случаях развернутая картина синдрома комплекса СВ (включая гиперцитокинемия) проявилась только через несколько часов от момента манифестации критического состояния. Вполне возможно, что своевременная и эффективная интенсивная терапия в подобных случаях может предотвратить развитие СВ. Хотя не менее очевидно то, что в большом количестве других клинических ситуаций критические состояния развиваются уже на фоне СВ, когда действие факторов системной альтерации реализуется не так стремительно.

Тотальность СВ заключается в том, что на действие повреждающих факторов любая клетка в той или иной степени реагирует развитием типовой реакции, которую можно обозначить как клеточный стресс. По нашему мнению, клеточный стресс решает три основные задачи: а) обеспечение вы-

живания клетки в изменившихся условиях среды; б) сохранение или усиление специализированных функций для обеспечения нужд органа и организма в целом; в) адаптацию информационного обмена с другими клетками в изменившихся условиях. Приоритеты в решении этих задач зависят как от типа клеток, их конкретного состояния, так и от условий их микроокружения. Клеточный стресс интегрирует процессы активации метаболизма, мобилизации функциональных резервов, продукции белков теплового шока и других факторов с широкой гаммой защитных эффектов, экспрессии активационных рецепторов и других регуляторных факторов. К типовым процессам стресс-реакции клеточного уровня также можно отнести активацию микросомального окисления (оксидантный стресс), обеспечивающего перекисное окисление липидов мембран, синтез многих биологически активных веществ, регуляторные, бактерицидные и антиоксидантные эффекты свободных радикалов. Частные механизмы свободно-радикального окисления участвуют и в реализации программы воспалительного процесса 2-го уровня, например, в реакциях обезвреживания аутоксина и ксенобиотиков в печени и в синтезе основных стрессорных гормонов.

Изменение информационного обмена как на уровне отдельной клетки (внутриклеточные и аутокринные эффекты), так и на уровне межклеточных взаимодействий (паракринные и эндокринные эффекты) есть атрибутивное проявление клеточного стресса, который распространяется в той или иной степени на все клетки, оказавшиеся в зоне действия повреждающего фактора. Межклеточный обмен медиаторами и контактными взаимодействиями преактивированных клеток обеспечивают эффект «заразительности» воспалительной программы. В этом ключе СВ можно рассматривать с позиции генерализации клеточного стресса на уровне целостного организма. При этом мы считаем целесообразным выделить 3 стадии клеточного стресса,

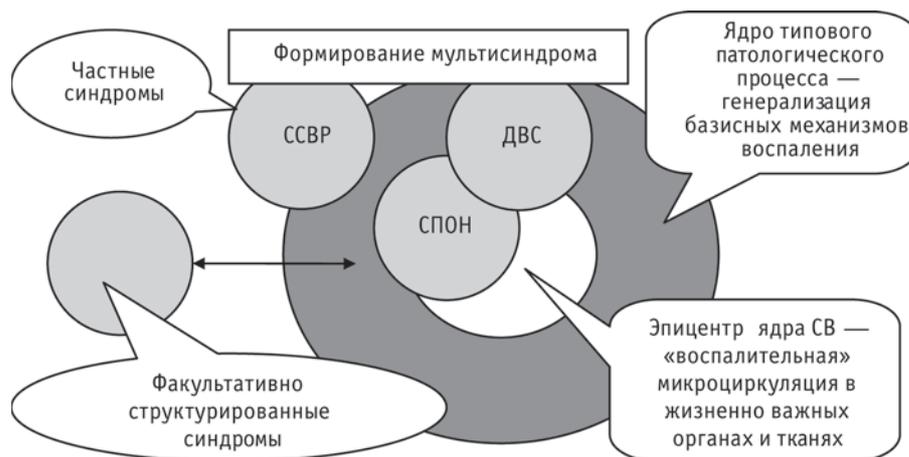


Рис. 2. Формирование синдрома комплекса системного воспаления

которые кратко характеризуются следующими позициями:

1-я стадия — усиление энергопотребления и основных специализированных функций, использование функциональных резервов. При этом клетка не изменяет в целом стереотип своего морфо-функционального состояния.

2-я стадия — клетка окончательно выходит из покоящегося состояния. Характерны: экспрессия большого числа индуцибельных генов на фоне усиления метаболических процессов, повышения уровня и изменения характера информационного обмена; диспропорции в реализации нормальных функций, формирование новых функций; часты существенные изменения морфологии. В конкретных ситуациях клетки на этой стадии могут вовлекаться в процессы бласттрансформации, «воспалительной» трансформации, апоптоза и другие варианты фенотипической трансформации.

3-я стадия развивается вследствие регуляторной гиперактивации (эксайтотоксичности), гипоксии и нарушения питания, микроповреждений мембран, критического изменения многих параметров окружающей клетку среды (ацидоз и др.). При определенной степени выраженности этих феноменов клетка переходит в состояние депрессии: снижение энергопотребления, экспрессии и репертуара мембранных рецепторов, угнетение межклеточного информационного обмена, дисфункция систем внутриклеточной регуляции; функциональная активность клетки резко снижена в целом; велика вероятность гибели не только вследствие апоптоза, но и некроза с образованием ПТР. На этой стадии клетки резистентны к действию эндогенных и экзогенных (препаратов) регуляторных факторов.

Отчасти вторую (применительно к «воспалительной» трансформации большинства клеток) и третью стадии можно рассматривать с позиции клеточного дистресса. Стадии клеточного стресса при СВ характеризуются циклическими изменениями, на уровне целостного организма эти циклы формируют весьма сложную интегральную картину. Распространение «воспалительного» клеточного стресса происходит по определенному вектору (рис. 3). Центр «воспалительного взрыва» формирует система врожденного иммунитета. В свою очередь, она имеет «родственные» связи с антигенспецифичной системой неои иммунитета с одной стороны и со структурными составляющими программы 2-го уровня (ЦНС и др.) —

с другой. Центр «взрыва» преимущественно локализуется в системе микроциркуляции, включая внутрисосудистую среду и периваскулярные клетки соединительной ткани. Далее в процесс микроциркуляторных расстройств вовлекаются жизненно важные органы, имеющие богатую сосудистую сеть. Стресс/дистресс клеток, неспециализированных к развитию воспаления, как правило, индуцирует относительно узкий спектр факторов, непосредственно связанных с изменением тех или иных жизненно важных параметров гомеостаза, на фоне системного информационного хаоса.

В свою очередь, органые дисфункции способствуют развитию феномена вторичного системного повреждения и формированию порочного патогенетического круга, делающих развитие СВ трудно обратимым (рис. 4). Вовлечение в СВ прочих тканей (жировой, мышечной, барьерных органов и др.) является дополнительным фактором декомпенсации, провоцирующим искажения метаболических циклов, проникновение через биологические барьеры бактериальных экзо- и эндотоксинов, а в некоторых случаях и прямую микробную экспансию.

Роль иммунной системы в развитии СВ в настоящее время весьма дискуссионна [2]. Обозначим свою позицию по этому вопросу и мы. Так, систему неои иммунитета (адаптивного иммунитета) в эволюционном аспекте можно рассматривать как филогенетическую надстройку над системой врожденного иммунитета (палеоиммунитета). Эффекторные факторы иммунной системы (антитела, цитотоксические и регуляторные Т-лимфоциты) реализуют свое действие преимущественно в очаге воспаления в кооперации с факторами палеоиммунитета. Они расширяют сенсорные возможности тех или иных звеньев палеоиммунитета в отношении многочисленных частных (нетиповых) антигенов. Роль регуляторных эффектов Т-клеток (помимо собственно процессов иммуногенеза) заключается



Рис. 3. Центр и периферия «цитокинового взрыва» при развитии системного воспаления

в оптимизации развития воспалительной программы 1-го уровня в очаге воспаления, а в определенных случаях и 2-го уровня. Несомненно участие иммунных факторов в индукции некоторых вариантов СВ: анафилактического шока, гемотрансфузионного шока, критических вариантов развития иммунокомплексной патологии и т. д., — когда те или иные иммунные механизмы генерализованно «включают» базовые механизмы воспалительного процесса. Между тем, несмотря на провоспалительный потенциал лимфоидной ткани, ее участие в развитии патогенеза СВ как ключевого фактора не очевидно, поскольку лимфоциты обладают относительно высокой резистентностью к антигеннеспецифичным факторам системной альтерации. Скорее всего, при СВ лимфоидная ткань является одним из главных органов-мишеней мобилизационной стресс-реакции нейроэндокринной системы и метаболической дисфункции, учитывая функциональные резервы и способность иммунной системы к восстановлению утраченного ареала в более благоприятных условиях. Вклад в цитокинетию при очевидных проявлениях СВ (тяжелые травмы, краш-синдром, септический шок и др.) преимущественно лимфоцитарных цитокинов (IL-2, IL-2 и др.) относительно невелик, за исключением критических значений интерферона γ при осложненных вариантах развития острых вирусных инфекций.

Поликлональная активация лимфоцитов, хорошо изученная в системе *in vitro*, может в определенной степени реализовываться в очаге продуктивного воспаления как кофакторный механизм, дополняющий эффекты антигенспецифичных Т-лимфоцитов. Однако участие этого феномена в качестве одного из ключевых патогенетических звеньев развития СВ в настоящее время четко не обосновано. Также необходимо учитывать то, что клинические проявления иммунокомпрометированности при развитии СВ определяются также дисфункцией факторов палеоиммунитета и многих неиммунных механизмов, обеспечивающих противомикробную резистентность и эффективность местной и системной воспалительной реакции. Вероятно, в последующих исследованиях существенно будет уточнена роль конкретных механизмов взаимодействия системнеоиммунитета и палеоиммунитета в развитии СВ.

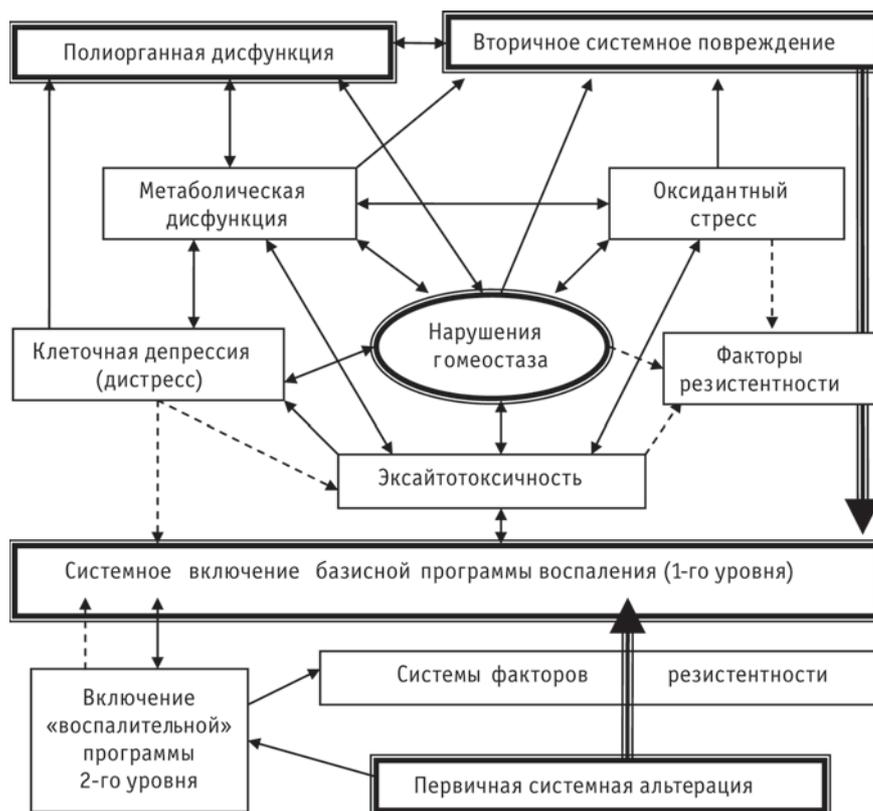


Рис. 4. Основные патогенетические звенья развития системного воспаления

Сплошные стрелки — стимуляция, пунктирные — супрессия.

СВ, ПОН и вторичное системное повреждение. Трудно найти ткань, орган или даже отдельные клетки, которые так или иначе не были бы вовлечены в развитие СВ, по крайней мере, на этапе манифестации ПОН. Генерализация базисных механизмов воспаления, которая в концентрированном виде проявляется в «воспалительной» трансформации микроциркуляции, реализует целый ряд причин для развития системной альтерации и ПОН (рис. 5), которые можно свести к четырем взаимосвязанным феноменам:

1) Эксайтотоксичность, или отравление организма эндогенными регуляторными факторами. Основным источником эксайтотоксичности являются «воспалительные» клетки, продуцирующие в совокупности сотни регуляторных факторов: цитокины, эйкозаноиды, биогенные амины, регуляторные формы свободных радикалов и т. д. К ним присоединяются регуляторные продукты частичного протеолиза факторов гемостаза, комплемента, других плазменных и внутриклеточных белков, структурных элементов внеклеточного матрикса, выступающих в качестве лигандов различных клеточных рецепторов и других сенсорных структур.

2) Развитие оксидантного стресса и тесно связанного с ним другого феномена — внутрисосудистого «протеиназного взрыва» (ингибирования свободными радикалами (СР) плазменных и тканевых

антипротеиназ) — при СВ также предопределено генерализацией механизмов программы 1-го уровня. В очаге воспаления своеобразными «фабриками» для производства СР становятся облигатные фагоциты: нейтрофилы и «воспалительные» макрофаги, которые активно секретируют СР во внеклеточную среду вместе с протеиназами. При СВ в результате низкой концентрации нейтрофилов во внутрисосудистой среде последствия протеиназного и оксидантного «взрыва» фатальны не в такой степени и проявляются в эффекте микроповреждения различных клеток, особенно эндотелиоцитов, и протеиназной активации провоспалительных систем плазмы крови (гемостаза, комплемента, калликреин-кининовой).

К общим эффектам оксидантного стресса можно отнести патологическое усиление в клеточных мембранах перекисного окисления липидов и накопление в них лизофосфатидов, обратимое ингибирование многих металлопротеинов (в том числе антипротеиназ), некоторых других белков. При этом относительно стабильный НО-радикал, продуцируемый «воспалительными» эндотелиоцитами, тромбоцитами, сосудистыми макрофагами и сосудистыми миоцитами, является, как известно, важнейшим триггером развития сосудистого шока.

3) Развитие метаболической дисфункции на уровне целостного организма является одним из феноменов, приводящих к патологическим изменениям многих параметров гомеостаза и развитию органной дисфункции. Изменения метаболизма происходят в рамках общего адаптационного синдрома и заключаются, прежде всего, в активации метаболических циклов, мобилизующих в кровотоке энергетические метаболиты, а также в перераспределении пула незаменимых аминокислот в пользу наиболее жизненно важных органов и клеток, непосредственно реализующих программу воспаления. С этих позиций стрессорная гипергликемия при критических состояниях, как правило, не превышающая величину почечного порога, является, по нашему мнению, адаптационным механизмом. В то же время, изменения метаболизма при СВ, как



Рис. 5. Гипотетическая схема трансформации классического воспаления в системное воспаление

и многие другие протективные процессы, могут явиться одной из причин нарушений гомеостаза, органной дисфункции, развития феномена вторичной системной альтерации.

4) Прогрессирующее системное распространение процесса клеточного стресса/дистресса от центра «флогенного взрыва» (система палеоиммунитета) на все жизненно важные органы является одним из наиболее ярких проявлений СВ. На начальных этапах клеточный стресс выступает в качестве адаптационного механизма, на этапе дистресса — в качестве фактора развития органной дисфункции, несмотря на его тормозной эффект в отношении «флогенного взрыва». На уровне целостного организма феномен может интегрально проявляться в виде развития депрессивной фазы СВ.

Суммарным эффектом всех перечисленных выше феноменов является формирование в различных органах «воспалительной» микроциркуляции с такими ее типичными проявлениями, как гипоксия и ацидоз, гиповолемия, сосудистый шок, аутоотксикоз, формирующие прямую дорогу к ПОН и образованию устойчивого порочного патогенетического круга «системная альтерация → СВ → ПОН → → системная альтерация».

Трансформация программы КВ в острое СВ, вероятно, является наиболее типичным вариантом развития критических состояний в клинической практике. Этот процесс, по нашему мнению,

опосредуется феноменом «продавливания» буферных систем организма, стоящих на пути системной альтерации, и характеризуется относительно постепенным развитием. При анализе общей схемы рассматриваемой трансформации, представленной на рис. 5, можно выделить следующие этапы перехода КВ в СВ:

1) КВ — компенсированное развитие местной воспалительной реакции на действие повреждающего фактора; СВР отсутствует или не выражена.

2) КВ — декомпенсированное развитие местной воспалительной реакции: высокая вероятность выявления критериев ССВР; накопление факторов риска СВ и выход отдельных факторов альтерации на системный уровень, но признаки генерализации программы 1-го уровня в целом не характерны.

3) Переходный (маргинальный) этап развития воспалительного процесса («серая зона», или пред-СВ). Этап характеризуется нарастающим системным действием факторов альтерации и постепенным развитием феномена «продавливания» факторов резистентности, последовательным усилением проявления признаков системного вовлечения механизмов 1-го уровня, а также признаками декомпенсации механизмов 2-го уровня (развитием дистресса нейроэндокринной системы) с развитием синдрома гиперметаболизма. Также характерно снижение функциональных резервов жизненно важных органов, повышенная вероятность тромботических осложнений и развития органных дисфункций «по слабому месту», не ассоциированных с микроциркуляторными расстройствами. В то же время, состояние гомеостаза относительно контролируемое и стабильное. Это состояние можно обозначить модным ныне термином — аллостаз (иное постоянство), но он, как мы полагаем, больше соответствует хроническому СВ, а данное состояние можно определить как мезогомеостаз (переходное, маргинальное состояние гомеостаза).

4) Мобилизационный (гиперергический) этап развития СВ характеризуется структурированием всех основных звеньев программы 1-го уровня, они формируют патогенетическое ядро СВ, эпицентр которого — микроциркуляторные расстройства; «флогенным ударом» по жизненно важным органам и тканям; высокой вероятностью развития критических осложнений, включая шок, ПОН, клинические проявления ДВС-синдрома; трудно регулируемы, хаотичными, быстро изменяемыми (часто разнонаправлено) нарушениями многих параметров гомеостаза (антигомеостаз); развитием феномена вторичной системной альтерации. При благоприятном эффекте интенсивной терапии возможно возвращение к состоянию мезогомеостаза, а затем и гомеостаза.

5) Депрессивный, или гипоергический этап, в отличие от предыдущего, не характерен для раз-

вития острого СВ, скорее, его можно рассматривать в качестве одного из критических вариантов эскалации СВ. Он характеризуется снижением выраженности СВР, относительно высоким уровнем в крови противовоспалительных цитокинов, низкой восприимчивостью «воспалительных» клеток не только к действию факторов альтерации, но и терапевтическим воздействиям на фоне нарастающей аутогенной интоксикации, различными проявлениями ПОН и «удушающей стабильностью» многих параметров гомеостаза (квази-гомеостаз). Сутью процесса, как мы предполагаем, является относительное преобладание фаз тормозного дистресса над активационными фазами «воспалительного» клеточного цикла в отдельных органах и в организме в целом. Этот этап не стоит ассоциировать с понятием САРS, поскольку он является декомпенсированным проявлением СВР.

Фазы развития острого СВ представлены на рис. 6. При оценке отдельных фаз нужно учитывать как минимум три взаимосвязанных интегральных феномена СВ: СВР, системную первичную и вторичную альтерацию и органную дисфункцию.

1-я фаза развития СВ включает два варианта: а) пред-СВ («серая зона») — зона истинной или ложной неопределенности (недостатки диагностики), скорее, является фазой риска развития СВ; б) фаза организации СВ — первые несколько часов после запуска программы СВ по варианту «прорыв», фаза детерминирована к развитию СВ. В том и другом случае, как правило, выявляются критерии ССВР, но уровень провоспалительных цитокинов в крови не характеризуется критическими значениями.

2-я фаза — фаза первичного флогенного удара (гиперергическая) — характеризуется выраженной цитокинемией, другими очевидными проявлениями генерализации программы 1-го уровня, экспрессией критериев ССВР, критическими осложнениями. При субкомпенсированном развитии процесса характерна патологическая централизация кровообращения и гиперкоагуляционная фаза ДВС-синдрома, отдельные проявления органных дисфункций, а при декомпенсации — шокогенная децентрализация кровообращения, клиника СПОН при возможной трансформации ДВС-синдрома в фазу гиперфибринолиза.

Выраженность цитокинемии максимальна как со стороны провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. Варианты межфазного перехода: а) при благоприятном течении — сразу в фазу разрешения СВ; б) после «светлого» временного промежутка — в фазу вторичного флогенного удара; в) при варианте «прорыв» возможен быстрый переход в депрессивную фазу.

3-я фаза — фаза вторичного флогенного удара (тоже гиперергическая) — напоминает 2-ю фазу, но, по нашим наблюдениям, чаще обуславливает

критические осложнения при сопоставимом уровне цитокинемии (вероятно, вследствие истощения функциональных резервов). Обычно развивается на 5–7-е сутки лечения больных и пораженных в отделениях интенсивной терапии. Межфазовые переходы аналогичны 2-й фазе. Основная причина — феномен вторичного системного повреждения.

4-я фаза — депрессивная (гипоергическая) — характеризуется относительно невысоким уровнем цитокинемии и проявлений признаков ССВР, часто, но не всегда, в структуре цитокинемии отмечаются относительно (но не абсолютно!) высокие значения «тормозных» цитокинов (прежде всего, IL-10); характерны клинические проявления микроциркуляторных расстройств, включая СПОН, шок и декомпенсированный ДВС-синдром; терапия, как правило, малоэффективна, вероятность летального исхода больше, чем при любой другой фазе СВ. Характерна яркая клиническая картина критического состояния, но, к счастью, в таком очевидном варианте фаза проявляется редко, чаще — в виде смешанных, «стертых» вариантов, которые не столь фатальны, но часто требуют значительных диагностических усилий для дифференциации с более благоприятными 1-й и 5-й фазами СВ и даже КВ. Депрессивная фаза может в отдельных случаях следовать за 2-й фазой или развиваться между 2-й и 3-й фазами. Иногда 2-я фаза носит мимолетный, клинически трудноуловимый характер при последующем доминировании 4-й фазы или смешанной фазы (с отдельными проявлениями фазы вторичного флогогенного удара и депрессивной фазы СВ).

5-я фаза — фаза разрешения СВ — характеризуется относительно умеренными проявлениями цитокинемии, низкой вероятностью выявления маркеров органного повреждения и дисфункции, но одновременно является периодом риска развития вторичных осложнений: возможны тромбозы, вторичные инфекционные процессы, вплоть до развития сепсиса в качестве рецидива СВ. Длительность фазы — от нескольких дней до нескольких недель. Вероятно, для организации диспансерного мониторинга и реабилитационных мероприятий целесообразно выделять и период риска отсроченных вторичных осложнений острого СВ (несколько месяцев). Ключевым вопросом здесь является наличие критериев фаз и межфазовых переходов, на

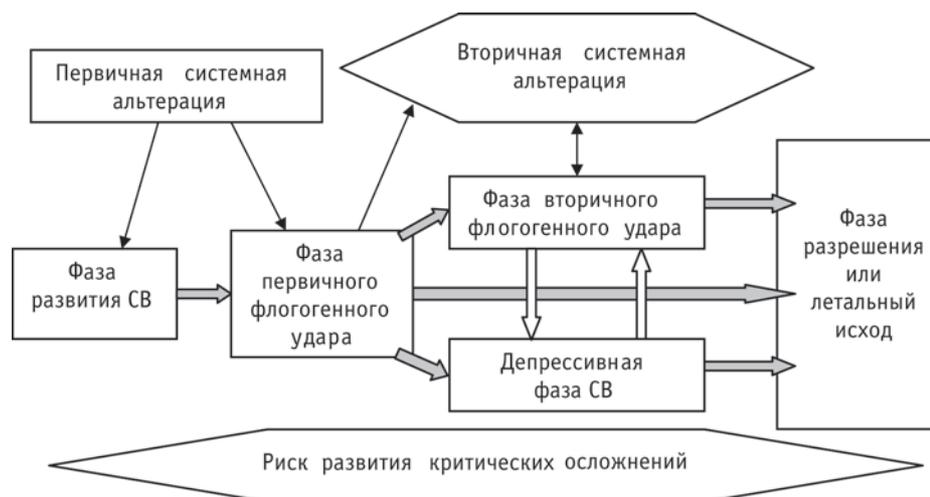


Рис. 6. Гипотетическая схема различных вариантов фазовых переходов острого системного воспаления

него мы попытаемся ответить в наших последующих публикациях.

Приведем краткий сравнительный анализ предлагаемых фаз острого СВ и ныне общепринятого подразделения развития СВР на 5 фаз [6]: 1) местное действие флогогенных факторов в очаге воспаления; 2) генерализация малого (?) количества цитокинов и других медиаторов СВР, недостаточного для развития ССВР; 3) генерализация из очага воспаления существенного количества медиаторов, манифестация критериев ССВР с возможным развитием ДВС-синдрома и СПОН; 4) CARS — синдром компенсаторной противовоспалительной реакции (один из его признаков — вторичное иммунодепрессивное состояние), при снижении выраженности патогенетических эффектов СВР; 5) фатальная фаза полиорганного повреждения, основные патогенетические феномены — синдром «иммунного диссонанса» и СПОН.

Первая и, возможно, вторая (нет четких отличительных признаков) фазы вообще не имеют прямого отношения к СВР, а, по-видимому, относятся только к факторам риска его развития. Кроме того, непонятно, как будут реализовываться эти фазы, например, при развитии гемотрансфузионного шока или других вариантах развития СВ по типу «прорыв». Третья фаза, как мы уже отмечали, неконкретна и может быть охарактеризована как при развитии критического состояния или его угрозе, так, в принципе, и при вполне благоприятной динамике КВ с проявлениями ССВР. При этом не дифференцируется место образования флогогенных факторов кровотока — очаг гипервоспаления или системная продукция «воспалительными» клетками микрососудов, а это, по нашему мнению, — ключевой момент в понимании сущности патогенеза СВ. Далее, CARS, с нашей точки зрения, понятие умозрительное, поскольку нет четких критериев синдрома, дифференцирующих его от ССВР. Так, основной используемый в настоящее время

показатель CARS — снижение в крови удельного процента (< 30 %) активных моноцитов (HLA-DR+) интегрирует различные механизмы (активационную адгезию моноцитов на эндотелиоцитах, апоптоз, некроз, миграцию в очаг воспаления, выход из депо, изменения моноцитопоеза) и, скорее, является одним из дополнительных критериев СВР в целом. Вторичное иммунодепрессивное состояние (тоже не конкретное понятие, учитывая сложную структуру иммунной системы, а также поливалентность причинных факторов, механизмов развития и проявлений и диагностических критериев ее дисфункций) может, как мы полагаем, клинически проявить себя практически на любом этапе развития СВ, включая фазу разрешения. Описываемая нами депрессивная фаза острого СВ — как отражение системного клеточного дистресса редкое явление (примеры в следующих публикациях), и она ассоциирована с ПОН (чего нет при CARS). Антивоспалительный цитокиновый ответ, с нашей точки зрения, не компенсирует СВР, а является его составной частью, способствуя, наряду с провоспалительной составляющей, развитию системной «воспалительной микроциркуляции» — ключевого патогенетического звена СВ, а компенсируют развитие СВР в этих условиях преимущественно факторы антивоспалительной резистентности до момента их критического истощения. Последняя, 5-я фаза характеризует развитие СПОН и других терминальных осложнений СВР. При этом понятие «синдром иммунного диссонанса» еще более неопределенно, чем CARS, как и само существование этого синдрома в различных классификаторах болезней. Также не ясно, чем принципиально будет отличаться развитие СПОН при 3-й и 5-й фазе. Непонятно, является ли 5-я фаза продолжением ССВР (3-я фаза) или декомпенсированным CARS (типа DARS, что ли?) либо самостоятельным, но пока еще не до конца созревшим синдромом, или все эти фазы (3–5) формируют ССВР в широком смысле? Но тогда еще «этим смыслом» придется, по-видимому, охватить значительное число и других синдромов, ассоциированных с критическими состояниями. Анализируемая классификация по сути не рассматривает другие феномены СВ, кроме СВР и ПОН, не раскрывает характера межфазовых переходов. В целом, классификация «коротко привязана» к синдромальным моделям и не дает, по нашему мнению, целостного и адекватного представления о суперфе-

номене СВ. Она создает поле для спекулятивных толкований при использовании относительных критериев ССВР, в то время как сейчас необходимы эффективные критерии прогноза в дихотомии процесса — ПОН/без ПОН и развития других осложнений СВ, отражающие ключевые звенья патогенеза этого интегрального процесса, поскольку все известные шкалы ПОН приоритетно направлены на диагностику, но не на прогноз этого состояния.

Взаимосвязь типового патологического процесса и синдромальных моделей. На рис. 7 представлена гипотетическая схема нозологических и синдромальных моделей, которая в более реальном исполнении напоминала бы перевернутую пирамиду. Острием и одновременно фундаментом этой конструкции являются модели ограниченного числа типовых патологических процессов (ТПП). Модели ТПП формируют принципиальный образ ТПП, определяют их сущность, динамику и основные варианты их развития и взаимосвязи с другими патологическими процессами. Они также отображают принципиальные методологические подходы для решения проблемы прогноза, диагностики, лечения и профилактики опосредуемых ими заболеваний. В то же время, задачу формирования стандартных клинических протоколов выполняют синдромальные и нозологические модели, отражающие в клиническую практику те или иные грани ТПП. Кроме того, модели ТПП в значительной степени являются фундаментом для формирования феномена клинического мышления, создающего в сознании врача образ патологии у конкретного больного. В целом, модели нозологий, синдромов и ТПП выполняют различные функции, преследуют различные цели и взаимно дополняют друг друга. При этом наиболее консервативной (но не неизменной) составляющей «перевернутой пирамиды»

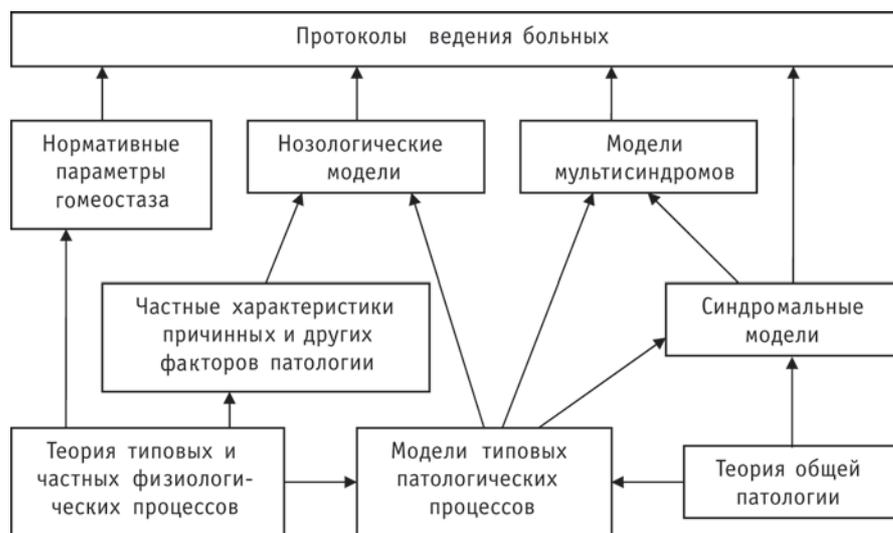


Рис. 7. Схема взаимосвязи моделей отдельных заболеваний, синдромов и типовых патологических процессов

являются ТПП, в то время как синдромальные и нозологические модели подвержены текущим изменениям.

В заключение подчеркнем, что модель СВ не является непосредственной основой для формирования клинических протоколов, но может стать теоретическим фундаментом для дальнейшего развития синдромальных моделей (включая ССВР) и различных их комбинаций — моделей

мультисиндромов в качестве более динамично меняющейся «надстройки». Кроме теоретической составляющей модель типового патологического процесса должна включать методологическую составляющую, отвечающую за определение основных путей и способов идентификации принципиального образа СВ, в том числе и в клинической практике. Эту проблему мы попытаемся осветить в следующей публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.Ю., Осипенко А.В. Иммунология системного воспаления // Иммунология Урала. — 2001. — № 1. — С. 4–8.
2. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. Системное воспаление как типовой патологический процесс // Вестн. Уральск. мед. акад. науки. — 2004. — № 4. — С. 17–20.
3. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. Системное воспаление: миф или реальность? // Вестн. Росс. акад. наук. — 2004. — Т. 74, № 3. — С. 219–225.
4. Bone R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS // Crit. Care Med. — 1996. — Vol. 24, № 7. — P. 1125–1128.
5. Bone R.C. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome) // JAMA. - 1992. — Vol. 268, № 24. — С. 3452–3455.
6. Bone R.C., Grodzin C.J., Balk R.A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process // Chest. — 1997. — Vol. 112, № 1. — P. 235–243.
7. Buhimschi I.A., Saade G.R., Chwalisz K., Garfield R.E. The nitric oxide in pre-eclampsia: pathophysiological implications // Hum. Reprod. Update. — 1998. — Vol. 4, № 1. — P. 25–42.
8. Marshall J., Cohen J. (Eds.) Immune response in the critically ill. — Berlin, Heidelberg: Springer, 2002.
9. Selye H. Stress in health and disease. — Boston: Butterworth, 1976. — 256 p.
10. Vincent J.L. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you... // Crit. Care Med. — 1997. — Vol. 25, № 2. — P. 372–374.

Systemic inflammation as a typical pathological process

E.Y. Gusev, V.A. Chereshev, L.N. Yurchenko

Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg

The paper presents evidence that systemic inflammation (SI) is a typical pathological process which differs from the classic inflammation in a number of essential characteristics: the presence of systemic alteration phenomenon, distinct character of systemic inflammatory response, the absence of protective effect, the presence of specific phases of its development, and high risk of critical state development even under intensive care conditions. A classification of acute SI phases is proposed, including the following: the phase of development, the primary and secondary (not mandatory) phlogogenic stroke phase, depressive phase (not obligatory), and the resolution phase. The following principal variants of interrelations between factors of systemic alteration and anti-inflammation resistance are analyzed: «break», «caving» (collapse), «sticking» (under chronic SI). The acute SI manifests itself as one or another complex of reanimation syndromes. It is the authors' opinion that consideration of SI as a particular syndrome of SIRS leads to misinterpretation of SI pathogenesis and hampers further refining of criteria of prognosis and early diagnosis of critical states. (Cytokines and Inflammation. 2007. Vol. 6, № 4. P. 9–21.)

Key words: SIRS, systemic inflammation, typical pathological process.