

Накопление в крови белковых гистогормонов - цитокинов, ассоциированных с воспалением и иммунной реактивностью - рассматривается ныне как синдром системного воспалительного ответа. Однако остается без ответа вопрос об особенностях функционирования воспалительных механизмов системного уровня и об их биологической целесообразности. В статье авторы пытаются найти теоретическое решение этой ключевой для современной медицины проблемы с позиции расшифровки системного воспаления как типового патобиологического процесса, лежащего в основе большого числа заболеваний.

СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ - МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

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

Воспаление - ключевой общепатологический и адаптационно-приспособительный биологический процесс, обусловленный реакцией защитных механизмов организма на местное повреждение [1]. Еще И.И. Мечников определил суть воспаления как протективную концентрацию фагоцитов в зоне альтерации [2], когда у человека невозможна мобилизация фагоцитов крови без воспалительной реакции микрососудов, различных белковых систем плазмы крови, мастоцитов и других периваскулярных мезенхимальных клеток. Воспаление - локальный процесс. Именно на местном уровне, ассоциированном с очагом воспаления, проявляются его атрибутные признаки - гиперемия, локальное повышение температуры, отек, боль, нарушение функции поврежденного органа. В их основе лежат молекулярно-клеточные механизмы воспаления [1, 3-5], а именно:

- морфофункциональная перестройка эндотелиоцитов 2-го типа посткапиллярных венул (ПКВ) и коагуляция в них крови, адгезия и транс-эндотелиальная миграция из ПКВ лейкоцитов;
- активация комплемента, кининогенез, вазодилатация артериол, дегрануляция мастоцитов;
- дальнейшая активация в зоне повреждения "воспалительных" клеток, с развитием феноменов оксидантного стресса и "протеиназного взрыва".

Триггеры воспаления, а именно: продукты тканевой деградации, липополисахариды грамотрицательных бактерий (LPS), иммунные комплексы и другие инициаторные факторы активируют сразу несколько базисных составляющих программы воспаления. Выраженная активация любого звена может "включить" всю систему воспалительной реактивности (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 [1, 4, 6, 7].

Особое место среди них занимает цитокиновая сеть, которая контролирует процессы развития иммунной и воспалительной реактивности. Основными продуцентами цитокинов являются Т-клетки и "воспалительные" макрофаги, а также в той или иной степени другие виды лейкоцитов, эндотелиоциты ПКВ, тромбоциты и многие типы стромальных клеток [4, 6-8]. Цитокины действуют в основном в очаге воспаления и на территории реагирующих лимфоидных органов. Однако при выраженном воспалении некоторые виды цитокинов - TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TGF- β , INF- γ (при вирусных инфекциях) - могут накапливаться в крови в достаточном количестве для реализации своих длиннодистантных эффектов. В этом случае они наряду с другими эндокринными факторами инициируют развитие воспалительной реактивности системного (2-го) уровня.

К системным адаптационным изменениям при остром воспалении можно отнести стрессорную реактивность нейроэндокринной системы, лихорадку, выход нейтрофилов в циркуляцию из сосудистого и костномозгового депо, усиление лейкоцитопоза в костном мозге, гиперпродукцию белков острой фазы в печени, развитие генерализованных форм иммунного ответа [1, 3, 4, 9].

Накопление провоспалительных цитокинов в крови и реализация их регуляторных эффектов рассматривается с позиции синдрома системного

Авторы работают в Екатеринбургском филиале Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН. ЧЕРЕШНЕВ Валерий Александрович - академик, председатель Уральского отделения, директор института. ГУСЕВ Евгений Юрьевич - доктор медицинских наук, заведующий отделом иммунологии. ЮРЧЕНКО Любовь Николаевна - кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией "Иммунология воспаления".

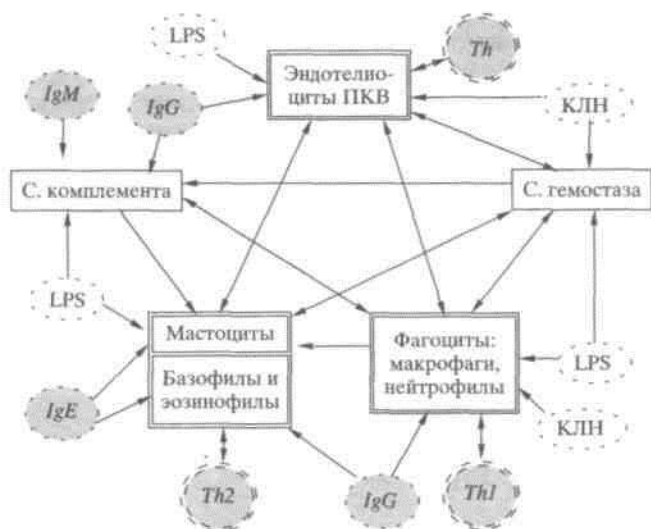


Рис. 1. Ключевые механизмы воспалительной реактивности 1-го уровня (очага воспаления)

Ig – иммуноглобулины различных классов, Th – Т-хелперы, LPS – липополисахарид грамотрицательных бактерий, КЛН – продукты деградации коллагена. В затемненных кружках обозначены антигенспецифичные факторы неспецифического иммунитета, в прямоугольниках – базовые механизмы палеоиммунитета. Стрелками здесь и на рис. 2–3 обозначены потенцирующие воздействия.

воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome (SIRS)) [3]. Задействование механизмов системной реактивности возможно только при выраженном местном воспалении или его барьерной несостоятельности. Так, концентрация отдельных провоспалительных цитокинов в крови обычно не превышает 5-20 пг/мл, а при развитии SIRS может возрастать в 5-10 раз, а иногда и более [4, 8, 10]. Диагностика SIRS базируется на выявлении по крайней мере двух из четырех широко используемых клинико-лабораторных критериев: температура - больше 38°C или меньше 36°C; тахикардия - более 90 ударов/мин; тахипное - более 20 дыхательных движений/мин; лейкоцитоз - больше $12 \times 10^9/\text{л}$ или меньше $4 \times 10^9/\text{л}$ [3].

В мировой и отечественной литературе накоплен большой материал, посвященный SIRS. Его критический анализ, а также собственный опыт авторов позволяет заключить, что SIRS остается умозрительным понятием, применимым в основном к сепсису. Расширительное толкование SIRS даже в развитии сепсиса вызывает множество затруднений. Авторы SIRS ссылаются на один источник - решение договорной конференции по сепсису Американского общества критической медицины и торакальных врачей в августе 1992 г. Означает ли это, что все воспалительные заболевания с признаками SIRS следует отнести к сепсису? [11]. В то же время появляются работы, раскрывающие с позиции SIRS патогенез критических состояний неинфекционной этиологии. Подобный

подход к расшифровке генеза критических состояний различной этиологии требует пересмотра проблемы.

В своих рассуждениях мы исходим из известных фактов. Не вызывает сомнений, что факторы системной реактивности не только усиливают защитно-барьерную функцию очага воспаления, но и препятствуют развитию системных осложнений, ассоциированных с самими эндокринными факторами SIRS [2, 6, 12]. В качестве "тормозной педали" могут выступать условно-антивоспалительные цитокины, такие как IL-10, TGF- β , IL-1ra (рецепторный антагонист IL-1), а также растворимые формы рецепторов многих провоспалительных цитокинов [9, 12, 13].

Воспалительный процесс в современном понимании формируется в результате задействования механизмов (1-го) местного, а в некоторых случаях и системного (2-го) уровня. Процесс повреждения может в некоторых случаях приобретать системный характер, и это обстоятельство, по нашему мнению, в корне меняет суть воспалительного процесса. В качестве факторов системного повреждения выступают любые нарушения гомеостаза, способные восприниматься иммунной системой как повреждающие или потенциально повреждающие. Различные шоковые состояния можно рассматривать в качестве частных проявлений воспалительного процесса особого вида, а именно, системного воспаления (СВ). В чем же заключается суть процесса и его принципиальные отличия от "классического" воспаления? Эти отличия, на наш взгляд, можно свести к трем основным признакам СВ [14, 15]: развивается в ответ на системную альтерацию; характеризуется генерализованным задействованием воспалительных механизмов не только 2-го, но и базовых провоспалительных механизмов 1-го уровня; провоспалительные механизмы теряют свою протективную основу (локализация факторов альтерации) и становятся главной движущей силой патологического процесса.

Последнее относится не только к механизмам 1-го уровня (хотя прежде всего именно к ним), но и 2-го уровня, поскольку системная реакция иммунонейроэндокринного комплекса будет развиваться по варианту дистресса [1, 16, 17].

Атрибутивным условием развития СВ является системная структурно-функциональная перестройка эндотелиоцитов ПКВ и опосредуемое этим расстройство микроциркуляторной гемодинамики. Основными участниками СВ являются патологически активированные во внутрисосудистой среде лейкоциты, системы комплемента и гемостаза, а также макрофаги-резиденты микрососудов и эндотелиоциты ПКВ. В процесс индукции СВ вовлекаются также мастоциты и другие стро-

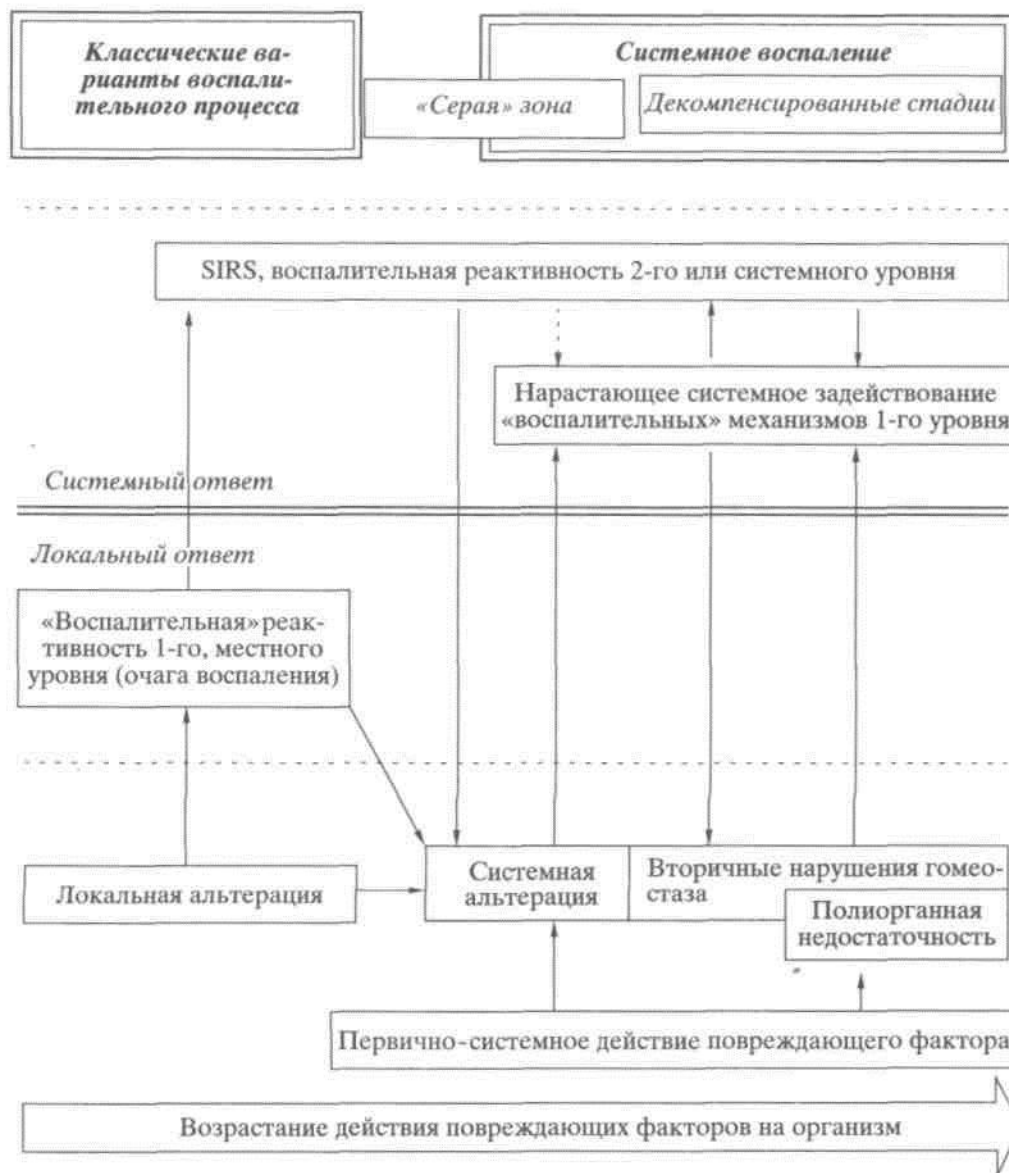


Рис. 2. Причинно-следственные механизмы развития системного воспаления
Прерывистыми стрелками здесь и на рис. 3 обозначены ограничительные воздействия

мальные клетки периваскулярной соединительной ткани [2, 5, 16, 18, 19, 20, 21].

Учитывая вышесказанное, можно сформулировать следующее определение: системное воспаление - типовой, мультисиндромный, фазоспецифичный 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.

Системные микроциркуляторные расстройства являются ключевыми составляющими СВ и определяют его сущность. Эндотелиоциты 2-го типа и

сосудистые макрофаги играют решающую роль в развитии цитокинемии при СВ, в отличие от очага воспаления, где доминируют клетки-мигранты [1, 8, 21]. Системная реакция ПКВ невозможна без вовлечения в этот процесс внутрисосудистых нейтрофилов, системы гемостаза и комплемента [1,2,5,18,20,21]. Активация последних факторов внутрисосудистой среды не всегда сразу приводит к системной реакции микрососудов, без которой говорить о наличии СВ, на наш взгляд, неправомерно.

При СВ реакция микрососудов носит тотальный характер и затрагивает интересы всех органов. Шокогенные проявления характерны для острого варианта СВ. При хроническом СВ патологический процесс носит торпидный характер. Эти



Рис. 3. Синдромокомплекс системного воспаления
МЦР – системные микроциркуляторные расстройства; I – синдромокомплекс, непосредственно ассоциированный с системным задействованием “воспалительных” механизмов 1-го уровня; II – синдромокомплекс, отражающий вторичные изменения тех или иных параметров гомеостаза

изменения сопровождаются постепенным развитием во внутренних органах склеротических реакций и снижением у них функциональных резервов, вплоть до появлений в финале очевидных признаков органной недостаточности.

ПАТОГЕНЕЗ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Подводя итог вышесказанному, можно заключить, что СВ инициируют события, которые иммунная система по тем или иным причинам “воспримет” как системное повреждение. В этом случае она отвечает генерализованным использованием базисных механизмов воспалительной реактивности 1-го уровня (рис. 2). Причинами системной альтерации может стать барьерная несостоятельность очага воспаления, а также неуправляемое использование флогогенного потенциала 1-го и 2-го уровня при развитии классических вариантов воспаления. Иногда действие повреждающего фактора может носить изначально системный характер, или его местная составляющая играет малосущественную роль, например, при электротравме, ранениях магистральных сосудов, укусе ядовитых змей, внутривенном введении аллергена или несовместимой группы донорской крови.

Одним из способов моделирования СВ в эксперименте является внутривенное или внутрибрюшинное введение эндотоксина (системный феномен Шварцмана). Действие системного повреждения может не сразу провоцировать развитие СВ, поскольку в организме существуют многочисленные буферные системы, которые, с одной стороны, тормозят “сползание” тех или иных параметров гомеостаза к роковой черте, а с другой - блокируют

системное использование провоспалительных механизмов 1-го уровня, давая организму выигрыш во времени для нормализации ситуации. Отчасти эти тормозные механизмы связаны с развитием 2-го уровня воспалительной реактивности - действием контрвоспалительных гормонов и цитокинов некоторых острофазных белков и других факторов [2,4, 9, 12, 13, 14, 17]. Временной диапазон, в котором действие системной альтерации еще не приводит к очевидному генерализованному запуску воспалительных механизмов 1-го уровня, можно условно обозначить “серой зоной” или переходной стадией. Продолжительность этой стадии определяется выраженностью альтерации, с одной стороны, и состоянием буферных систем организма - с другой.

При истощении или несостоятельности антифлогогенных механизмов тотальное включение воспалительного потенциала сопровождается диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови (ДВС), аутофагоцитарной патологией, нарастающими микроциркуляторными расстройствами и другими проявлениями синдромокомплекса СВ. Эти проявления усиливают разбалансировку гомеостаза и выступают в качестве факторов вторичной системной альтерации. Формирование порочного круга делает процесс все более и более трудно обратимым, особенно при развитии полиорганной недостаточности. Ядром синдромокомплекса СВ, по нашему мнению [14, 15, 19, 20], являются “воспалительная” перестройка ПКВ и нарастающие микроциркуляторные расстройства в различных органах и тканях, приводящие к изменению многих параметров гомеостаза (рис. 3). Отдельную группу синдромокомплекса формируют разные проявления тотального задействования основных провоспалительных механизмов целостного организма:

- нарастающая цитокинемия, вследствие тотального включения в цитокиногенез ПКВ тромбоцитов и сосудистых макрофагов;
- внутрисосудистая активация системы комплемента и нейтрофилов с последующим развитием аутофагоцитарной патологии;
- коагулопатия по типу ДВС-синдрома;
- оксидантный стресс (активация микросомального окисления в эндотелиоцитах, сосудистых макрофагах, тромбоцитах, внутрисосудистых лейкоцитах и других клетках);
- генерализованная активация и дегрануляция мастоцитов.

Эти процессы взаимосвязаны в рамках единой программы воспалительного процесса и в совокупности определяют вторичную системную альтерацию, которая, в свою очередь, обуславливает развитие другой группы синдромокомплекса СВ, отражающей изменения жизненно важных параметров гомеостаза: ацидоз и гиповолемия [1,16,22];



Рис. 4. Стадии развития острого системного воспаления
ПОН – полиорганная недостаточность, PGE₂ – простагландин E₂

вторичный эндотоксикоз, вследствие поступления LPS из кишечника [9,23,24]; синдром аутоотоксикоза: эксайтотоксичность (отравление регуляторными факторами), краш-подобный синдром (отравление продуктами тканевой деградации), токсические эффекты накопившихся в организме экскретов [23, 25]; метаболический стресс-синдром, ассоциированный с патогенным действием мицелл насыщенных высших жирных кислот, образующийся в условиях недостаточности лиганд-связывающей функции альбумина [26].

События протекают на фоне стрессорной реактивности иммунонейроэндокринной суперсистемы, переходящей в дистресс, дополнительно раскручивающей спираль патогенетически прочного круга. Финалом процесса, как уже отмечалось, является развитие органной, а затем и полиорганной недостаточности.

ПАТОКИНЕЗ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Не вызывает сомнений наличие принципиальных закономерностей развития СВ и смены приоритетов патогенетических механизмов, лежащих в его основе. Последнее обстоятельство требует конкретной регламентации этапов СВ. Так, развитие, по крайней мере, острого СВ можно свести к четырем основным стадиям (рис. 4):

Пред-СВ стадия, или стадия рисков развития СВ, характеризуется отсутствием очевидных проявлений СВ и одновременно наличием явных признаков SIRS.

Гиперэргическая стадия СВ определяется наличием явных признаков микроциркуляторных расстройств в различных органах и тканях. Адапционная мобилизация ресурсов организма достигает предельных значений на фоне начальных признаков их истощения. В отличие от первой стадии, процесс в значительной степени приобретает декомпенсированный характер. Вероятно, наиболее типичным фатальным осложнением гиперэргической стадии являются острый респираторный дистресс-синдром и тромбозы магистральных сосудов [16, 18, 20].

Гипоэргическая, или депрессивная, стадия характеризуется декомпенсированными микроциркуляторными расстройствами в различных органах и тканях, вплоть до развития синдрома полиорганной недостаточности; развитием декомпенсированной стадии ДВС-синдрома; функциональной несостоятельностью нейроэндокринной и местных регуляторных систем в различных органах; грубыми изменениями ключевых параметров гомеостаза; развитием шокового состояния, угрожающего жизни больного.

На этой стадии стресс-ответ окончательно переходит в дистресс как на организменном, так и клеточном уровне. Клетки теряют способность адекватно отвечать на регуляторные воздействия. Прогрессируют процессы клеточного некроза, апоптоза и функционального анабиоза. Понижается патогенетическая роль провоспалительных и возрастает значение противовоспалительных цитокинов [7,10,13], истощаются резервы систем комплемента и гемостаза, плазменного калли-

креина, нейтрофилов и многих других флогогенных факторов [6, 17, 18, 22-24].

Особую роль в развитии оксидантного стресса играет индуцибельная NO-синтетаза эндотелиоцитов и макрофагов. При этом гиперпродукция NO-радикала, с одной стороны, является ограничительным фактором многих флогогенных механизмов, а с другой - усиливает сосудистую проницаемость и тормозит нейромышечную возбудимость вплоть до развития сосудистого шока [27]. Прогноз депрессивной фазы острого варианта СВ, как правило, неблагоприятный.

Пост-СВ стадия, или стадия восстановления и риска отдаленных осложнений, может завершать любую предыдущую стадию рассматриваемого процесса. Она характеризуется пролиферативными, анаболическими, а в некоторых случаях и склеротическими изменениями, направленными на полное или частичное восстановление поврежденных тканей. Условиями для перехода на эту более благоприятную стадию являются те же закономерности, которые присущи и локальному воспалению, а именно: прекращения действия инициирующего повреждающего фактора, умеренная продукция провоспалительных цитокинов, увеличение образования более специализированных ростовых факторов, купирование флогогенных механизмов - оксидантного стресса и "протеиназного взрыва" [2, 5, 27]. На этой стадии могут формироваться поздние осложнения СВ по типу "прорыва по тонкому месту".

Теория SIRS не позволяет в полной мере расшифровать механизмы патогенеза и сценарий развития критических состояний человека, ассоциированных с системным характером действия повреждающего фактора. Комплексный анализ характера изменений гомеостаза при подобных состояниях дает возможность высказать точку зрения, что в их основе лежит тотальное задействование базисных механизмов программы воспалительной реактивности, определяемой нами как системное воспаление. Сущность системного воспаления - в генерализованном задействовании воспалительных механизмов, предназначенных для местного использования непосредственно в очаге воспаления. В этом случае программа развития воспалительного процесса теряет свою протективную основу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Черешнев В.А., Юшков Б.Г. Патофизиология: Учебник. М.: Вече, 2000.
2. Маянский А.Н. Современная эволюция идеи И.И. Мечникова о внутрисосудистом воспалении // Иммунология. 1995. № 4.
3. Bone R.C. Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS // JAMA. 1992. V. 268. № 24.
4. 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. V. 24. № 1.
5. Gines D.B., Pollak E.S., Buck C.A. et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders // Blood. 1998. V. 10.
6. Салахов И.М., Инамов А.М., Конев Ю.В., Яковлев М.Ю. Современные аспекты патогенеза эндотоксического шока // Успехи соврем. биологии. 1998. Т. 118. Вып. 1.
7. Balkwill F. Cytokine amplification and inhibition on immune and inflammatory responses // J. Vira Hepatitis. 1997. № 4. Suppl. 2.
8. Mainous M., Ertel W., Chaudary I. The gut: a cytokine-generating organ in systemic inflammation // Shock. 1995. № 3.
9. Ennian X., Linna X., Michel F. Inhibitory effects of endotoxin on LH secretion in the ovariectomized monkey are prevented by naloxone but not by an IL-1ra // Neuroimmunomodulation. 2000. № 7.
10. Rodrigez M., Santolaria F., Jarque A. et al. Prognostic value of cytokines in SIRS general medical patients // Cytokine. 2001. V. 15.
11. Ребенок Ж.А. Возможности диагностики септических заболеваний // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2001. № 2.
12. Bone R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS // Crit. Care Med. 1996. V. 245.
13. D'Orazio T., Niederkorn J.Y. A novel role for TGF β and IL-10 in the induction of immune privilege // J. Immunol. 1998. V. 160.
14. Гусев Е.Ю., Осипенко А.В. Иммунология системного воспаления // Иммунология Урала. 2001. № 1.
15. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Системное воспаление как иммунопатобиологический феномен // Цитокины и воспаление. 2002. Т. 1. № 2.
16. Кассиль В.Л., Золотокрылина Е.С. Острый респираторный дистресс-синдром в свете современных представлений // Вестник интенсивной терапии. 2000. № 4.
17. Livingston D., Detch E. Multiple organ failure: a common problem in surgical intensive care unit patients // Ann. Med. 1995. V. 27. № 1.
18. Новикова Р.М., Черный В.И., Ермилов Г.И. Особенности изменения системы гемостаза при критических состояниях различной этиологии // Вестник интенсивной терапии. 1999. № 3.
19. Шабунина Н.Р., Юрченко Л.Н., Медвицкий И.Д. Морфологические эквиваленты синдрома системного воспалительного ответа на модели гестоза // Вестник интенсивной терапии. 2000. № 2.
20. Юрченко Л.Н., Медвицкий И.Д. Маркеры эндотелиальной дисфункции // Сборник статей Всероссийской конференции "Перинатальная кардиология". Екатеринбург, 1998.
21. Reckl J., D-Amore P. Vascular development: Cellular and molecular regulation // FASEB J. 1997. V. 11.
22. Martinez K., Perez J.L., Agudo O., et al. Molecular mediators and Multiple Organ Dysfunction syndrome in the Septic Patient // Intensive Care Med. 1997. V. 23. Suppl. 1.

23. *Beal A.L., Cerra F.B.* Multiple organ failure syndrome in the 1990s: Systemic inflammatory response and organ dysfunction // *JAMA*. 1999. V. 279.
24. *Smail N., Messiah A., Edouard A.* Role of systemic inflammatory response syndrome and infection in the occurrence of early multiple organ dysfunction syndrome following severe trauma // *Intensive Care Medicine*. 1995. V. 21. № 10.
25. *Лейдерман И.Н., Рудное В.А., Клейн А.В., Николаев ЭК.* Синдром гиперметаболизма - универсальное звено патогенеза критических состояний // *Вестник интенсивной терапии*. 1997. № 3.
26. *Титов В.Н.* Альбумин, транспорт насыщенных жирных кислот и метаболический стресс-синдром (обзор литературы) // *Клин. лаб. диагностика*. 1999. №4.
27. *Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Реутов В.П.* Оксид азота и NO-синтаза в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях // *Биохимия*. 2000. Т. 65. Вып. 4.