

Гусев Е.Ю., Журавлёва Ю.А., Зотова Н.В., Соломатина Л.В., Зубова Т.Э.,
Бражников А.Ю., Паньшина Е.В., Лазарева М.А.

ОСТРОЕ И ХРОНИЧЕСКОЕ СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ

ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН; ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия
Минздрава России; ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», г. Екатеринбург, Россия

Резюме. Системное воспаление (СВ) целесообразно рассматривать как фазоспецифичный общепатологический процесс, по ряду существенных признаков отличающийся от классического воспаления. Диагностика СВ требует использования интегральных критериев, включающих установление конкретных уровней цитокинов и других стресс-молекул в крови, а также ряда других системных процессов: микротромбообразования, органной дисфункции и альтерации, дистресс-реакции нейроэндокринной системы. По интенсивности действия факторов системного повреждения развитие СВ реализуется по 3 основным сценариям: «прорыв» и «продавливание» — характерно для острого, а «застывание» — для хронического варианта. В работе с помощью интегральных критериев острого и хронического СВ анализируются результаты сопоставления 36 групп пациентов с различными заболеваниями и практически здоровых лиц (n=1038). Определена ключевая роль СВ в развитии шоковых состояний и летальных исходов у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, а также в патогенезе ряда хронических заболеваний и их осложнений, прежде всего: терминальной почечной недостаточности, необратимой атеросклеротической ишемии нижних конечностей и системной красной волчанки.

Ключевые слова: системное воспаление, типовой патологический процесс.

Введение

С позиции общей патологии, системное воспаление (СВ) целесообразно рассматривать как типовой патологический (общепатологический) процесс, по ряду принципиальных признаков отличающийся от классического воспаления [2]. Основными отличительными признаками СВ являются: 1) системный характер действия повреждающих факторов; 2) генерализация механизмов, программно предназначенных для действия в очаге воспаления, но не за его пределами, включая «воспалительную» микроциркуляцию; 3) атрибутная антипротективность по отношению к организму и невозможность самоизлечения; 4) саморазвитие процесса за счёт феномена вторичного системного повреждения. Основными вариантами развития СВ являются: 1) «прорыв» — сверхострое развитие, характерное для молниеносного сепсиса и аналогичного по интенсивности действия повреждающих факторов травм, отравлений, гемотрансфузионного и анафилактического шока и др.; 2) «продавливание» — относительно постепенный переход от классического воспаления к СВ, типичный для большинства видов острого сепсиса и острых травм; 3) «застывание» — длительное равновесное состояние между действием факторов системного повреждения и факторами противовоспалительной резистентности на уровне целостного организма, характерное для хронического СВ (ХрСВ).

Своеобразной функциональной единицей СВ являются провоспалительные стадии (при обратимости – фазы) клеточного стресса, прежде всего, эндотелиоцитов и других клеток микрососудов, а именно: гиперэргическая стадия, которая характеризуется высокой провоспалительной активностью при сохранении или реципрокном подавлении физиологических функций, и гипозэргическая стадия, для которой свойственно снижение как провоспалительных, так и физиологических функций. Преобладание гиперэргического клеточного стресса в системе микроциркуляции определяет фазу флогогенного удара острого СВ, которая характеризуется высокими уровнями цитокинов и других стресс-молекул в крови, а гипозэргического — депрессивную фазу с относительно небольшими уровнями цитокинов на фоне критического состояния пациента.

Основным проявлением острого СВ являются микроциркуляторные расстройства (МЦР) на фоне той или иной комбинации реанимационных синдромов, прежде всего: синдрома полиорганной недостаточности (ПОН), синдрома диссеминированного внутрисосу-

дистого свёртывания крови (ДВС) и тяжёлого шока, резистентного к действию вазопрессоров. Таким образом, СВ является сложным процессом комплексом, включающим следующие основные феномены (частные процессы): МЦР, ДВС, ПОН, системное тканевое повреждение, дистресс-реакцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГННС) и нейроэндокринной системы в целом, а также определённую выраженность системной воспалительной реакции (СВР), прежде всего, гиперцитокинемии (как отражение системного клеточного стресса). При ХрСВ проявления этих феноменов сравнительно менее выражены. Таким образом, для идентификации как острого, так и хронического СВ, и их дифференцировки от классического воспаления возникает необходимость в определении принципиальных уровней СВР, или, иначе, уровней системной реактивности клеток (УР) и других феноменов СВ. В этих целях используем интегральные критерии — шкалу СВ (для оценки острого СВ) и шкалу ХрСВ (для оценки ХрСВ). При этом СВ как типовой патологический процесс следует отличать от клинического понятия — синдрома СВР (ССВР), признаки которого (2 и более критерия из 4): 1) температура $\geq 38^\circ\text{C}$ или $\leq 36^\circ\text{C}$ 2) ЧСС ≥ 90 /мин; 3) ЧД > 20 /мин или гипервентиляция ($\text{PaCO}_2 \leq 32$ мм.рт.ст.); 4) лейкоциты крови $> 12 \cdot 10^9$ /мл или $< 4 \cdot 10^9$ /л, или число незрелых форм $> 10\%$ — позволяют формализовать клиницистам диагноз сепсис при наличии очага инфекции [16], но они неспецифичны к СВ как типовому патологическому процессу.

Цель работы: провести сравнительный анализ использования шкал СВ и ХрСВ при различных острых и хронических заболеваниях.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели с новых позиций анализировали результаты более ранних исследований с использованием новых интегральных методов оценки СВ и ХрСВ. Также определяли степень специфичности методов оценки острого СВ у пациентов с хроническими заболеваниями.

В исследование были включены пациенты с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями. Набор материала произведен в медицинских учреждениях г. Екатеринбурга: ГБУЗ СО «СОКБ №1», МО «Новая больница», МАУ «ГКБ №40», МУ «ЦГБ №6», ФГБУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России, Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн, ФГУ Окружной военный клинический госпиталь №354 МО России, ГУЗ СО СПК «Сангвис», а также в ГБУЗ ТО «ОКБ №2» г. Тюмени. Группы больных с острыми заболеваниями (подробное описание группы приводится в соответствующей ссылке):

1. Гестоз. Тяжелый гестоз (преэклампсия беременных) в III триместре беременности, без критических осложнений для матери и ребенка (n=22, ср.возраст — $M \pm \sigma$: $30,0 \pm 6,5$ лет).

2. Гестоз/роды - то же при родах, с наличием критериев ССВР, но без развития критических акушерских состояний (n=15, ср. возраст — $29,9 \pm 7,9$ лет).

3. Апендициты. Флегмонозные аппендициты без развития критических осложнений, но с наличием критериев ССВР; исследование непосредственно перед аппендэктомией (n=10, ср. возраст — $29,0 \pm 8,4$ лет).

4. Флегмоны. Глубокие флегмоны голени — III-IV уровень поражения мягких тканей, наличие в большинстве случаев 3-4 критериев ССВР, а также признаков ПОН — наличие у всех пациентов дисфункции более чем по одной органной системе при использовании критериев шкалы SOFA (средний балл — 3,6). Доминирующий этиологический фактор — *S. aureus*. Исследование проводилось сразу после оперативного лечения очага воспаления. Летальных исходов и шокогенных состояний в послеоперационный период не отмечено, лечение проводилось только в хирургическом отделении

($n=40$, ср. возраст — $19,0 \pm 0,9$ лет) [10].

5. Ампутации нижних конечностей. Пациенты с атеросклеротической гангреной, которым была выполнена операция ампутации нижней конечности на уровне бедра, исследование на 2-е сутки после операции ($n=29$, ср. возраст — $66,2 \pm 8,9$ лет). В 2 случаях регистрировался синдром ПОН, в 1 случае — шок [13].

6. Протезирование клапанов сердца, исследование через 12-24 часа от начала операции, наличие синдрома ПОН в послеоперационном периоде не фиксировалось, критических осложнений в период пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) не отмечено ($n=17$, ср. возраст — $35,9 \pm 10,6$ лет).

7-9. Сепсис, 1-2 сутки госпитализации. Исходные заболевания: тяжелые пневмонии, перитониты, панкреонекрозы и другие причины [11, 14]. Согласно существующей классификации сепсиса, выделяли следующие группы: 7 — сепсис и тяжёлый сепсис без ПОН ($n=31$, ср. возраст — $41,1 \pm 18,0$ лет), 8 — тяжёлый сепсис с ПОН ($n=46$, ср. возраст — $50,1 \pm 16,6$ лет) и 9 — септический шок ($n=14$, ср. возраст — $54,9 \pm 16,4$ года).

10. Сепсис без ПОН, обследование на 5-7 сутки госпитализации ($n=12$, ср. возраст — $40,2 \pm 15,7$ лет) [11, 14].

11. Сепсис с ПОН, обследование на 5-7 сутки госпитализации ($n=13$, ср. возраст — $37,7 \pm 15,4$ лет) [11, 14].

12. Травмы, 1-е сутки. Острые травмы (преимущественно множественные) и ранения, обследование в первые 6-24 часа; без ПОН, но с показаниями к интенсивной терапии в условиях ОРИТ ($n=37$, ср. возраст — $40,4 \pm 14,3$ лет) [4, 14].

13. Травмы, 1-е сутки с ПОН ($n=38$, ср. возраст — $35,0 \pm 13,3$ лет) [4, 14].

14. Травмы, 5-7 сутки (часть больных групп 12 и 13) без развития ПОН ($n=45$, ср. возраст — $37,9 \pm 13,0$ лет) [4, 14].

15. Травмы, 5-7 сутки, с ПОН ($n=15$, ср. возраст — $44,5 \pm 19,4$ лет) [4, 14].

16. Травмы, 10 сутки, без ПОН ($n=21$, ср. возраст — $37,9 \pm 12,6$ лет) [4, 14].

17. Третичный перитонит (ТП) с ПОН — пациенты с третичным перитонитом, имеющие стабильно тяжёлое состояние с признаками ПОН, но без развития шока, более 14 суток от начала заболевания, исходный процесс во всех случаях — вторичный перитонит различной этиологии ($n=34$, ср. возраст — $51,5 \pm 16,6$ лет).

18. ТП с развитием тяжёлого шока ($n=17$, ср. возраст — $50,2 \pm 15,6$ лет).

19. ОБиР — пациентки с тяжёлыми осложнениями беременности и родов (ОБиР): антенатальная гибель плода, преждевременная отслойка плаценты, преэклампсия, эклампсия, разрыв матки; во всех случаях — кровопотеря > 1 л; без ПОН и шока, исследование в 1-е сутки развития ОБиР ($n=13$, ср. возраст — $26,8 \pm 1,7$ лет).

20. ОБиР/шок — пациентки с наличием купированного в первые часы геморрагического шока, но без последующего развития ПОН, исследование в 1-е сутки развития ОБиР ($n=13$, ср. возраст — $30,6 \pm 1,9$ лет).

21. ОБиР/шок/ПОН — пациентки с ОБиР, геморрагический шок и последующее развитие ПОН ($n=13$, ср. возраст — $30,0 \pm 1,8$ лет). Критерий включения: шок 2-3 степени после проведения комплекса интенсивной терапии; первичный, купируемый терапией геморрагический шок критерием включения не являлся; в группу включены 4 случая эмболии околоплодными водами.

Пациенты 5-21-й групп находились в ОРИТ (16-й группы — частично).

Для изучения ХрСВ были выбраны группы пациентов с аутоиммунными, инфекционными заболеваниями, патологическими процессами с хронической органной недостаточностью и прочими соматическими заболеваниями.

22. АИТ — аутоиммунный тиреоидит ($n=29$, ср. возраст — $44,2 \pm 13,2$ года): 21 пациент с гипофункцией щитовидной железы, 8 — с гиперфункцией (во всех случаях без признаков хронической недостаточности других органов).

23. РА — ревматоидный артрит ($n=42$, ср. возраст — $53,1 \pm 14,3$ года) [9].

24. КБС — клапанная болезнь сердца (ревматизм) с наличием хронической сердечной недостаточности (ХСН) 2-3 стадии ($n=15$, ср. возраст — $55,3 \pm 13,0$ лет).

25. Псориаз, псориазический артрит ($n=12$, ср. возраст — $48,7 \pm 10,4$ лет).

26. СКВ — системная красная волчанка ($n=49$, ср. возраст — $43,6 \pm 13,2$ года): хроническая форма ($n=17$), подострая ($n=29$),

острая ($n=3$); во всех случаях имеется многолетний анамнез заболевания [1].

27. АС — анкилозирующий спондилит ($n=27$, ср. возраст — $41,0 \pm 13,1$ года): 35% больных — аксиальная форма, 65% — периферическая [12].

28. Аднексит — хронический аднексит, I-й триместр беременности, хроническое невынашивание ($n=16$, ср. возраст — $28,9 \pm 4,7$ лет).

29. РеА — реактивный артрит ($n=30$, ср. возраст — $42,4 \pm 14,3$ года) [12].

30. Флегмоны голеней, затяжное течение (> 1 мес.) у солдат срочной службы ($n=42$).

31. ХСН — хроническая сердечная недостаточность 2-3 стадии у лиц старше 75 лет ($n=49$, ср. возраст — $80,7 \pm 0,6$ лет). У большинства пациентов имелись хр. бронхит, эмфизема лёгких, возрастная энцефалопатия, но отсутствовали в анамнезе аутоиммунные, опухолевые, хр. гнойно-воспалительные заболевания и острые воспалительные процессы на момент исследования.

32. ТПН — терминальная почечная недостаточность ($n=42$, ср. возраст — $45,4 \pm 13,0$ лет) как исход хронического пиелонефрита ($n=12$), хронического гломерулонефрита ($n=22$), сахарного диабета 1-го и 2-го типа ($n=8$); заместительная терапия программным гемодиализом (12 ч/нед.). Забор крови осуществлялся двукратно: непосредственно перед (ТПН-А) и сразу по окончании четырёхчасового сеанса гемодиализа (ТПН-Б) [15].

33. Хроническая дисфункция почечного аллотрансплантата (ХДТ) — пациенты после аллотрансплантации почки сроком более 6 месяцев, имеющие признаки ХДТ ($n=23$, ср. возраст — $42,0 \pm 9,4$ года). Основными клинико-лабораторными критериями ХДТ были устойчивое повышение креатинина плазмы крови более $0,15$ ммоль/л, стойкая протеинурия более $0,5$ г/сут, артериальная гипертензия. До трансплантации почки пациенты получали терапию гемодиализом [5].

34. КС — климактерический синдром на фоне заместительной терапии эстрогенами; гипертоническая болезнь 2-й стадии, 2-й степени тяжести, степень риска — 2-3 ($n=16$, ср. возраст — $50,7 \pm 4,4$ лет).

35. НИНК — необратимые атеросклеротические ишемии нижних конечностей (стенозы бедренной артерии); в большинстве случаев — асептические гангрены пальцев ног; больные с гнойно-септическими осложнениями и другими острыми воспалительными процессами из группы исключались; исследование проводили на этапе подготовки пациентов к высокой ампутации бедра ($n=38$, ср. возраст — $65,8 \pm 9,0$ лет).

36. АФЛС — антифосфолипидный синдром неясной этиологии, I триместр беременности, пациентки наблюдались в ФГБУ «НИИ ОММ» по поводу хронического невынашивания ($n=5$).

Группу контроля (ГК) составили 50 практически здоровых людей (доноров крови) в возрасте 18-55 лет (ср. возраст — $34,1 \pm 10,4$), группу сравнения (ГС) — пожилые люди в возрасте 60-83 лет ($n=22$, ср. возраст — $68,5 \pm 5,9$ лет), не имеющие острых и системных деструктивных патологических процессов, обострений хронических заболеваний. Формирование группы сравнения определялось необходимостью исключить влияние факторов старения на показатели СВ. Для выявления особенностей СВ у женщин с различной акушерской патологией в качестве группы сравнения выступали пациентки с физиологическим течением беременности и родов (ФР): $n=12$, ср. возраст — $28,7 \pm 6,4$ года. Группой сравнения для пациентов с ХДТ являлись реципиенты с нормальной функцией почечного трансплантата (НФТ, $n=24$, ср. возраст — $43,5 \pm 9,1$ года).

В плазме крови пациентов иммунохемилюминесцентным методом (автоматический анализатор «Immulate», Siemens Medical Solutions Diagnostics, USA) определяли уровни маркеров СВР: С-реактивного белка (CRP), фактора некроза опухоли альфа (TNF α), интерлейкина (IL)-6, IL-8, IL-10; показателей феномена вторичной системной альтерации: миоглобина и миокардспецифического тропонина I; маркера дистресса ГГНС — кортизола; и уровень D-димеров — продуктов деградации фибрина, одного из ключевых маркеров ДВС.

На основании значений указанных параметров по оригинальным методикам производили расчет показателя выраженности СВР по полуколичественному уровню реактивности (УР) [8], а также интегральный шкал острого СВ (табл. 1) [3] и ХрСВ (табл. 2) [5]. Так, исходя из концентраций пяти факторов СВР (TNF α , IL-6, IL-8, IL-10 и CRP), у каждого пациента определяли значение интегрального уровня реактивности (УР) — шкала от 0 до 5 баллов, по-

зволюющая оценивать качественный уровень СВР индивидуально у каждого пациента [8]. В основу шкал острого СВ (от 0 до 9 баллов) и ХрСВ (от 0 до 8 баллов) положен сходный принцип: каждому феномену СВ присваивается определенное количество баллов (0–5 баллов для СВР по значению УР и по 1 баллу за каждый выявленный дополнительный феномен), далее баллы суммируются. Однако, ввиду особенностей развития острого СВ и ХрСВ в качестве критериев их феноменов выступают разные значения определяемых маркеров. Кроме того, шкала острого СВ учитывает наличие ПОН, в качестве критерия которой рассматривали выявление признаков дисфункции 2 и более органических систем (шкала SOFA). Острое СВ диагностируется при наличии ≥ 5 баллов шкалы острого СВ (при $УР \geq 2$). Высокая вероятность ХрСВ при скрининговом исследовании (наличие той или иной стадии ХрСВ у конкретного пациента требует более длительных наблюдений [6]), определяется при наличии ≥ 3 баллов шкалы ХрСВ (при $УР \geq 1$).

Результаты и их обсуждение

Сравнительный анализ частных и интегральных критериев острого СВ при различных воспалительных заболеваниях, представленный в табл. 3 и 4, определяется следующими параметрами: а) частотный анализ УР как полуколичественных проявлений СВР; б) частотный анализ других частных феноменов СВ, а именно, системной альтерации (критерии — миоглобин и тропонин I), дистресс-реакции ГНС (кортизол), ДВС (D-димеры), ПОН (шкала SOFA); в) частотный анализ выявления СВ как общепатологического феномена. Кроме того, можно ориентировочно определить динамику отдельных фаз СВ (во всех случаях ≥ 5 баллов по шкале СВ), а именно: труднообратимые (декомпенсированные) фазы: 1) фазы первичного (1–3 сутки) и вторичного (обычно 5–7 сут.) флогогенного удара (ФУ) (признаки: УР-4-5, обычно на фоне ПОН или тяжёлого шока); 2) депрессивная фаза: (УР-2-3 при наличии, как правило, необратимого критического, шокового состояния) с двумя вариантами развития: а) вариант «провыв», следует за фазой ФУ (обычно, после 12 часов от момента индукции СВ, как правило, этот момент четко регистрируется при мониторинговании процесса, депрессивное состояние клеток развивается как последствие резкой, запредельной их активации вследствие мощного воздействия факторов повреждения) и б) вариант «продавливание» - как правило, при переходе острого критического процесса к подострому его течению (постепенное истощение жизненно важных резервов на уровне клеток и целостного организма); обратимые фазы СВ (субкомпенсированные): 3) фаза развития (предшествует фазе ФУ при варианте «продавливание»), 4) фаза разрешения (при переходе от критических фаз к выздоровлению), 5) межфазовые переходы от фазы первичного ФУ (1-3 сутки) к фазе вторичного ФУ (часто — 5–7 сутки при варианте «продавливание»), часто протекают без признаков ПОН, легче поддаются купированию, но при неблагоприятном течении они могут перейти в более критические фазы (ФУ и депрессивную фазу). Критерии обратимых фаз: УР-3, редко — УР-2 (необходимо не менее 3 дополнительных критериев для верификации СВ, что при этих фазах СВ маловероятно). Сравнительно обратимый характер течения имеют в отдельных случаях (в частности, при своевременном купировании процесса) начальные (субкомпенсированные) проявления фазы первичного ФУ до развития феномена вторичного системного повреждения.

Можно выделить следующие основные результаты сравнительного анализа проявлений острого СВ, подтверждающие вышеописанные закономерности патогенетической роли и динамики этого процесса:

1. СВ определяет патогенетическую картину заболеваний только у пациентов ОРИТ с признаками ПОН/шока (группы №8, 9, 11, 13, 15, 17, 18, 20, 21) при развитии септического шока в 100%, в других случаях — 16,7–92,3%; у пациентов без ПОН этих отделений (группы №5, 6, 7, 10, 12, 14, 16, 19) СВ выявлено в 0–41,2% случаев.

2. У нереанимационных пациентов СВ или не выявляется (группы №1–4, без ПОН) или выявляется у 10% пациентов группы — флегмоны, ССВР и ПОН (группа №4). Пациенты с классическим воспалением (без подтверждения СВ) характеризуются относительно умеренными проявлениями СВР — обычно УР-1-2 балла, реже — 3 и в единичных случаях — 4 балла; выраженность других феноменов СВ также носит эпизодический характер. Само наличие группы нереанимационных пациентов с ПОН (группа №4) говорит о том, что далеко не всегда имеются объективные критерии применения комплекса мероприятий интенсивной терапии, да и вери-

Таблица 1
Методика вычисления интегральной шкалы и отдельных феноменов острого СВ

Феномен	Критерий	Баллы	Примечание
СВР – цитокинемия	Шкала УР 0-5 баллов	2-5	0-1 балл УР исключает СВ
ДВС	D-димеры > 500 нг/мл	1	или наличие ДВС-синдрома
Дистресс ГНС	Кортизол > 1380 или < 100 нмоль/л ¹	1	При отсутствии критерия, но при лечении ГК добавляется 1 балл
Системная альтерация	Тропонин I $\geq 0,2$ нг/мл и/или миоглобин ≥ 800 нг/мл	1	Тропонин I не учитывается при инфаркте миокарда
ПОН	SOFA и/или другие критерии СПОН	1	Феномен и синдром не специфичны к СВ
Резервный критерий	Интерлейкин-10 > 25 пг/мл (> 5 ПДЗ)	1	Критерий используется при невозможности определения ДВС или дистресса ГНС

Примечание. ПДЗ — предельно допустимое значение нормы. ¹ — норма: 138–690 нмоль/л.

Таблица 2
Методика вычисления интегральной шкалы и отдельных феноменов ХрСВ

Феномены ХрСВ	Частные критерии ХрСВ	Единица измерения	Норма	Баллы шкалы ХрСВ
СВР	Шкала УР	балл (от 0 до 5)	0	балл УР = балл ХрСВ
ДВС	D-димеры > 500	нг/мл	≤ 250	1 балл
Системная альтерация ¹	Миоглобин > 60	нг/мл	≤ 25	1 балл
	Тропонин I > 0,2	нг/мл	< 0,2	
Дисфункция ГНС	Кортизол > 690 Кортизол < 100	нмоль/л	138-690	1 балл

Примечание. Каждому феномену присваивается определённое количество баллов шкалы ХрСВ (0–5 баллов для СВР и по 1 баллу при выявлении других феноменов), далее баллы суммируются. ХрСВ диагностируется при наличии ≥ 3 баллов шкалы ХрСВ (при $УР \geq 1$). ¹ — для определения наличия системной альтерации достаточно одного критерия из двух.

Таблица 3
Частотное распределение УР, выявление дополнительных критериев СВ и проявлений острого СВ в группах нереанимационных пациентов (в %)

Группа (№)	УР						Тро	Мио	D-д	Кор	СВ
	0	1	2	3	4	5					
ГК	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ГС	81,8	18,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ФР	50	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Гестоз (1)	77,3	22,7	0	0	0	0	0	0	9,1	н/о	0
Гестоз/роды (2)	26,7	60	13,3	0	0	0	0	0	33,3	н/о	0
Аппендициты (3)	10	60	20	0	10	0	0	0	10	10	0
Флегмоны (4)	0	27,5	55	17,5	0	0	2,5	5	25	0	10

Примечание. УР — уровень реактивности, Тро — уровень тропонина > 0,2 нг/мл, Мио — уровень миоглобина > 800 нг/мл, D-д — уровень D-димеров > 500 нг/мл, Кор — уровень кортизола > 1380 нмоль/л или < 100 нмоль/л, СВ — системное воспаление, н/о — не определяли. Летальных исходов острого заболевания в группах нет.

Таблица 4
Частотное распределение УР, выявление дополнительных критериев СВ, проявлений острого СВ и летальных исходов в группах реанимационных пациентов (в %)

Группы (№)	УР						Тро	Мио	D-д	Кор	СВ	ЛИ
	0	1	2	3	4	5						
Ампутации (5)	0	17,2	62,1	20,7	0	0	6,9	3,4	58,6	0	10,3	13,8
ПКС (6)	0	0	0	41,2	29,4	29,4	н/у	11,8	23,5	17,6	41,2	0
Травма 1-3 без ПОН (12)	0	10,8	43,3	32,4	10,8	2,7	32,4	16,2	72,2	13,5	37,8	0
Травма 1-3 с ПОН (13)	0	2,6	21,1	39,5	34,2	2,6	52,6	34,2	65	36,8	78,9	26,3
Травма 5-7 без ПОН (14)	0	15,6	57,8	24,4	2,2	0	13,3	2,2	21,1	15,6	8,9	0
Травма 5-7 с ПОН (15)	0	6,7	33,3	26,7	33,3	0	60	6,7	71,4	53,3	66,7	60
Травма 10 (16)	9,5	33,3	42,9	14,3	0	0	4,8	4,8	н/о	9,5	0	0
Сепсис без ПОН 1-2 (7)	0	0	22,6	61,3	16,1	0	25,8	3,2	51,6	6,5	29	0
Сепсис без ПОН 5-7 (10)	0	33,3	50	16,7	0	0	25	0	41,7	0	0	0
Сепсис с ПОН 1-2 (8)	0	4,3	10,9	41,3	30,4	13,1	32,6	6,5	58,7	30,4	73,9	23,9
Сепсис с ПОН 5-7 (11)	0	0	7,6	46,2	46,2	0	46,2	7,7	92,3	15,4	92,3	30,8
Септический шок (9)	0	0	7,1	14,3	42,9	35,7	50	7,1	85,7	57,1	100	78,6
ТП с ПОН без шока (17)	0	0	14,7	64,7	17,7	2,9	32,4	2,9	85,3	11,8	85,3	29,4
ТП с шоком (18)	0	0	35,3	58,8	5,9	0	64,7	11,8	88,2	35,3	100	94,1
ОБИР (19)	7,7	7,7	46,1	30,8	7,7	0	0	0	92,3	15,4	0	0
ОБИР-шок-без ПОН (20)	0	0	23,1	53,8	23,1	0	46,1	7,7	92,3	23,1	69,2	0
ОБИР-шок-ПОН (21)	0	7,7	15,4	30,8	7,7	38,4	69,2	23,1	100	53,8	84,6	53,8

Примечание: н/о — не определяли, но заменяли резервным критерием (IL-10 > 25 пг/мл); н/у — не учитывали ввиду повреждения миокарда при операции. ЛИ — летальные исходы в палатах интенсивной терапии.

Таблица 5
Частотное распределение УР, выявление дополнительных критериев СВ и вероятностных проявлений ХрСВ в группах пациентов с хроническими заболеваниями (в %)

Группы (№)	УР						Тро	Мио	D-д	Кор	СВ
	0	1	2	3	4	5					
ГК	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ГС	81,8	18,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
НФТ	58,3	25,0	16,7	0	0	0	0	0	4,2	29,2	0
АИТ (22)	79,3	20,7	0	0	0	0	0	0	0	3,4	0
КС (34)	93,7	6,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Хр. аднексит (28)	75,0	25,0	0	0	0	0	н/о	н/о	0	н/о	0
ХСН (31)	53,1	36,7	10,2	0	0	0	0	0	33,3	2	2
Флегмоны (30)	19	78,6	2,4	0	0	0	2,4	н/у	9,5	45,3	7,1
Псориаз (25)	33,3	50	16,7	0	0	0	0	8,3	8,3	8,3	8,3
АС (27)	44,5	33,3	22,2	0	0	0	0	3,7	11,1	7,4	11,1
КБС (24)	53,5	33,3	13,2	0	0	0	0	0	13,3	14,2	13,3
РеА (29)	46,7	33,3	20	0	0	0	0	0	23,3	43,4	20
РА (23)	31,0	47,6	19,0	2,4	0	0	0	0	54,8	28,6	31
ХДТ (33)	8,7	69,6	17,4	4,3	0	0	8,7	26,1	21,7	56,4	43,5
НИНК (35)	5,3	31,6	52,6	10,5	0	0	0	47,4	39,5	34,2	57,9
СКВ (26)	8,2	4,1	16,3	32,6	34,7	4,1	0	4,1	40,8	28,6	75,5
ТПН-А (32)	4,8	16,6	54,8	21,4	2,4	0	7,1	92,9	38,1	14,3	88,1
ТПН-Б (32)	14,3	33,3	45,3	7,1	0	0	14,3	88,1	16,6	9,5	
АФЛС (36)	0	0	20	80	0	0	н/о	н/о	100	н/о	100

Примечание: УР — уровень реактивности, Тро — уровень тропонина >0,2 нг/мл, Мио — уровень миоглобина >60 нг/мл, D-д — уровень D- димеров >500 нг/мл, Кор — уровень кортизола >690 нмоль/л или <100 нмоль/л, н/о — не определяли, н/у — критерий не учитывали ввиду наличия обширных очагов местного повреждения мышечной ткани.

фикации диагноза тяжёлого сепсиса в целом. Врачи хирургических отделений в этих случаях руководствуются здравым смыслом, выработанным на основе клинического опыта, и в большинстве случаев адекватно оценивают состояние пациента. Между тем, по нашим данным, отдельные пациенты группы №4 имеют системный процесс с повреждением внутренних органов субкомпенсированного характера, без клиники МЦР.

3. Особое место среди реанимационных пациентов занимают больные после протезирования клапанов сердца, обследованные в 1-е сутки после операции, у которых не зарегистрировано послеоперационного развития синдрома ПОН и летальных исходов (СВ

— 41,2%, регистрируются фазы развития и фаза первичного ФУ, но не депрессивная фаза). Данная группа характеризуется наличием контролируемого повреждения (плановая хирургия) и свидетельствует о том, что на определённых этапах своего развития СВ является обратимым процессом (до развития феномена вторичного системного повреждения) и поддаётся купированию методами интенсивной терапии и профилактики критических осложнений.

4. Наиболее критические фазы СВ — первичного ФУ при наличии шока (объективная, однозначная клиника МЦР), вторичного ФУ (очевиден феномен вторичного системного повреждения) и депрессивная фаза проявляются только у реанимационных паци-

ентов. При этом депрессивная фаза преимущественно обнаруживается у пациентов с третичным (затяжным) перитонитом (группы №17–18), а также при некоторых вариантах «прорыв» (в группе №21). В таблице 4 учтены, преимущественно, более ранние результаты обследования пациенток группы №21 – проявления фазы ФУ (5–12 час.), но в других публикациях [7] мы приводили данные мониторинга 3 случаев эмболии околоплодными водами (входят в данную группу пациенток), где показывали развитие депрессивной фазы к концу первых суток от начала процесса. При мониторинге СВ у пациентов с третичным перитонитом в двух случаях выявлена возможность перехода депрессивной фазы в фазу ФУ (в обоих случаях исход летальный), что дополнительно подтверждает правильность рассмотрения динамики СВ с позиции фазности, а не стабильности (последняя характеризуется наличием устойчивых переходов без их повторения).

5. В группах реанимационных больных без ПОН не только меньшая вероятность развития СВ (за исключением группы №6 — ПКС, см. выше), но при наличии СВ выявляются преимущественно обратимые фазы (2/3 и более из общего числа СВ), в то же время у большинства пациентов с ПОН/шоком на фоне высокой вероятности летальных исходов процесс СВ развивается преимущественно в виде труднообратимых фаз: шокогенного варианта фазы первичного ФУ, фазы вторичного ФУ и депрессивной фазы. Исход при наличии других вариантов фазы первичного ФУ во многом зависит от своевременности и эффективности оказания интенсивной терапии (до развития феномена вторичного системного повреждения).

6. Всего выявлено 204 случая острого СВ (по всем группам), из них летальных исходов — 37,3%, случаев ПОН, включая шок — 77,9%; общее число реанимационных пациентов с летальными исходами — 82, из них признаки СВ были выявлены в 92,7% случаев. Эти данные, даже без учёта роли отдельных фаз СВ, в полной мере отражают степень критичности СВ как доминирующего общепатологического процесса, определяющего тяжесть состояния и летальные исходы пациентов ОРИТ.

При анализе хронических заболеваний выявлены следующие закономерности (табл. 5):

1. Исследуемые заболевания можно разделить на 4 класса по степени вероятности развития ХрСВ. 0-й класс включает в себя пациентов с КС, АИГ, хроническим аднекситом, рецидивов с нормальной функцией почечного трансплантата и характеризуется отсутствием ХрСВ (преимущественно УР-0, реже — УР-1, отсутствие критериев ДВС и вторичной системной альтерации). Для заболеваний 1-го класса (ХСН, псориаз, КБС, РеА, АС, флегмоны) характерна невысокая вероятность (до 20%) пограничных проявлений ХрСВ. Заболевания 2-го класса (РА, ХДТ) формируют «серую зону» между 1-м и 3-м классами: развитие ХрСВ в 20-50% случаев, в 20-55% случаев выявляются признаки ДВС, у некоторых пациентов — признаки дистресса ГГНС и вторичной системной альтерации. Заболевания 3-го класса (СКВ, НИНК, ТПН, идиопатический АФЛС) характеризуются высокой вероятностью развития ХрСВ (>50%) и доминированием очевидных проявлений этого процесса: УР преимущественно 2–3 балла, но в некоторых случаях достигает 4–5, более чем в 40% случаев наблюдаются признаки ДВС, у некоторых пациентов выявляются маркеры вторичной системной альтерации при относительно более высокой вероятности выявления признаков. В целом, при ХрСВ проявления СВР относительно острого варианта СВ менее выражены (УР, как правило, 1–2 балла), за исключением СКВ, где выраженность СВР у некоторых пациентов напоминает фазу ФУ при остром процессе. Среди других феноменов можно выделить нередкое развитие дисфункции ГГНС, как правило, связанное с длительным лечением глюкокортикоидами (кортизол < 100 нмоль/л); также сравнительно часто выявляются признаки ДВС; признаки системной альтерации, напротив, проявляются в единичных случаях.

2. Критерии идентификации острого СВ (шкала СВ) в целом специфичны к острым реанимационным состояниям, но не хроническим заболеваниям, за исключением СКВ (26% пациентов имеют ≥5 баллов по шкале СВ), ещё по одному такому случаю выявлено в группах ТПН и НИНК. При этом течение ХрСВ у ряда больных СКВ напоминает растянутую по времени фазу ФУ, это подтверждается и тем, что наибольшие уровни провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNFα) в крови нам удалось выявить не у пациентов с септическим шоком и другими острыми состояниями, а при СКВ [6].

3. Особый интерес представляет сравнительный анализ пациентов с ТПН (группа №32), ХДТ (группа №33) и НФТ (нормальная

функция почечного трансплантата). Он показывает, что в условиях купирования действия факторов системной альтерации (контакт крови с инородной поверхностью при гемодиализе и действие факторов, ассоциированных с почечной недостаточностью) и проведения плановой противовоспалительной терапии (после трансплантации почек) процесс ХрСВ обратим практически полностью (стадия полной ремиссии) при нормальном функционировании трансплантата, но только отчасти — при развитии ХДТ.

Заключение

Системное воспаление как общебиологический процесс лежит в основе патогенеза наиболее критичных острых состояний, и его осложнения определяют уровень летальности у пациентов в ОРИТ. На начальных этапах своего развития острое системное воспаление может быть купировано методами интенсивной терапии. Однако более поздние фазы, связанные с феноменом вторичного системного повреждения, более резистентны к проведению реанимационных мероприятий. Хроническое системное воспаление характерно для тяжёлых, деструктивных заболеваний при пролонгированном, но субкомпенсированном эффекте системного повреждения. Причины этого эффекта разнообразны: аутоиммунный процесс (СКВ), систематический контакт крови с инородной поверхностью (программный гемодиализ при ТПН), краш-подобный феномен (критическая ишемия нижних конечностей). Клиническая и патогенетическая роль хронического системного воспаления изучена и, соответственно, понятна в существенно меньшей степени. Для решения этой проблемы необходимы длительные эпидемиологические исследования, а главное — осознание этой проблемы широким кругом специалистов практической медицины.

Работа выполнена при поддержке программы фундаментальных исследований УрО РАН, проект №12-У-4-1018.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.Ю., Иванов Д.В., Соколова Л.А., Камкина Л.Н. Диагностическое значение цитокинов при системной красной волчанке // Урал. мед. журн. – 2009. - № 2(56). – С. 78-82.
2. Гусев Е.Ю. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев, Л.Н. Юрченко // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 9-21.
3. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В. Сепсис и теория системного воспаления // Клин. анестезиол. и реаниматол. – 2009. – Т. 6, №1. – С. 22-29.
4. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Сипачев А.С. Травма и теория системного воспаления // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2009. – Т. 6, №2. – С. 2-9.
5. Гусев Е.Ю., Соломатина Л.В., Паньшина Е.В. и др. Системное воспаление при хронической дисфункции трансплантированной почки // Нефрология и диализ. – 2011. – Т.13, № 2. – С. 82 – 88.
6. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Журавлева Ю.А. и др. Варианты развития хронического системного воспаления // Мед. иммунол. – 2009. – Т.11, № 2-3. – С. 131-140.
7. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. и др. Варианты развития острого системного воспаления // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т.7, №2. – С. 9-17.
8. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. и др. Методология изучения системного воспаления // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т.7, №1. – С. 15-23.
9. Журавлева Ю.А. Механизмы развития хронического варианта системного воспаления на примере ревматоидного артрита / Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. - Екатеринбург, 2008.
10. Засорин А.А., Гусев Е.Ю., Чернядьев С.А., Макарова Н.П., Григорьев Н.Н. Оценка эффективности озонотерапии с помощью интегральных показателей системной воспалительной реакции при гнойных заболеваниях мягких тканей у военнослужащих // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. – 2010. – Т. 4, № 32. – С. 106-109.
11. Зотова Н.В. Новые интегральные показатели выраженности системной воспалительной реакции при сепсисе / Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. - Екатеринбург, 2008.
12. Иванов Д.В. Характеристика частных феноменов системного воспаления при анкилозирующем спондилите и реактивном артрите / Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2012.
13. Кузьмин В.В. Стресс-лимитирующая терапия у больных с атеросклеротической гангреной нижних конечностей / Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. - Екатеринбург, 2007
14. Левит Д.А. Основные закономерности развития и прогресси-

рования расстройств белкового и энергетического обмена при системной воспалительной реакции различной этиологии / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Екатеринбург, 2006.

15. Соломатина Л.В. Роль хронического системного воспаления в патогенезе терминальной почечной недостаточности у пациентов, получающих заместительную терапию программным гемодиализом / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Екатеринбург, 2012.

16. Bone R.C. Toward an epidemiology and natural history of SIRS // JAMA. - 1992. - V. 268, № 24. - P. 3452-3455.

*Gusev E. Yu., Zhuravleva J. A., Zotova N. V.,
Solomatina L. V., Zubova T. E., Brazhnikov A. Yu.,
Panshina E. V., Lazareva M. A.*
**ACUTE AND CHRONIC SYSTEMIC
INFLAMMATION: COMPARATIVE ANALYSIS**

Abstract. Systemic inflammation (SI) is a phase-specific typical pathological process which has some essential differences from a classical inflammation. The diagnostics of SI requires use of integral criteria including an assessment of blood levels of cytokines and other stress molecules, and a detection of other systemic processes like microthrombosis, organ dysfunction and alteration, distress-reaction of neuroendocrine system. The SI development has three basic scenarios which depend on intensity of systemic damage factors. "A break" and "a caving" are typical of acute SI, and "a sticking" is typical of chronic SI. In this paper we analyze results of a comparison of acute and chronic systemic inflammation integral criteria in 36 groups of patients with different diseases and groups of healthy persons (n=1038). We detected the key role of SI in shock and lethal outcomes in patients from intensive care units and in pathogenesis of chronic diseases and their complications as end-stage renal disease, irreversible critical ischemia

of lower limb and systemic lupus erythematosus.

Key words: systemic inflammation, typical pathological process

Авторская справка:

Гусев Евгений Юрьевич
Журавлева Юлия Александровна
Зотова Наталья Владимировна
Соломатина Лилия Владимировна
Зубова Татьяна Эдуардовна
Бразжников Анатолий Юрьевич
Паньшина Елена Васильевна
Лазарева Мария Александровна

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии УрО РАН
620049, Россия, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106
e-mail: gusev36@mail.ru

Authors:

Gusev Eugeny Yu.
Zhuravleva Julia A.
Zotova Natalia V.
Solomatina Liliya V.
Zubova Tatyana E.
Brazhnikov Anatoly Yu.
Panshina Elena V.
Lazareva Maria A.

Institute of Immunology and Physiology, UB of RAS
Russia, Ekaterinburg, Pervomayskaya str., 106
e-mail: gusev36@mail.ru

УДК 512.111.3+612.119+616.155.1+007.1

Захаров Ю.М.

**ДАЛЬНЕДИСТАНТНЫЕ, МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ И ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ
РЕГУЛЯЦИИ ЭРИТРОПОЭЗА**

Южно-Уральский научный центр РАН, г. Челябинск, Россия

Резюме. В статье рассматриваются механизмы и взаимодействия систем, регулирующих эритропоэз.

Ключевые слова: нейромедиаторы, цитокины, эритропоэтин, эритробластический островок, эритропоэз, межклеточные взаимодействия, положительные и отрицательные обратные связи.

Понимание взаимозависимости и соподчинённости разных форм регуляции функциональных ответов, метаболизма и обновления клеточного состава тканей отнесено к центральной, но далеко не решённой проблеме физиологии (19). Цель сообщения — рассмотреть взаимодействие и соподчинённость дальнедистантных, межклеточных и внутриклеточных механизмов в регуляции эритропоэза. Эффект эритропоэтина на эритропоэз обусловлен его взаимодействием с рецепторами на эритропоэтинчувствительных клетках — от колониобразующих клеток гранулоцитарно-моноцитарно-мегакариоцитарно-эритроцитарных (КОЕгммэ) до ядродержащих эритроидных клеток и ретикулоцитов включительно (6,8). Вместе с тем, эффект секретируемого почками эритропоэтина на клетки-мишени в костном мозге усиливается (но может и снижаться) и другими сигналами — дальнедистантными (медиаторы симпатических и пуринергических нервных окончаний в паренхиме костного мозга, катехоламины, тахикинины, цитокины, поступающие в её межклеточное пространство), а также межклеточными и внутриклеточными контурами регуляции, функционирующими по принципу положительных и отрицательных обратных связей (7, 9). Адренергические агенты усиливают в культурах в присутствии эритропоэтина пролиферацию и дифференциацию эритроидных клеток-предшественниц мыши и человека — БОЕэ, КОЕэ и КОЕгммэ (6, 9, 10), экспрессирующих на мембранах β2-адренорецепторы (2). С другой стороны, α-адреномиметики, дофамин и серотонин тормозит митотическую активность КОЕэ в культуре (5). Рецепторы тахикининов NK-1 и NK-2 на КОЕгммэ, БОЕэ и КОЕэ (32,34) после актива-

ции субстанцией P реализуют свой эффект в клетках через систему G-белков/ц-АМФ (35), усиливая эффект эритропоэтина на формирование колоний из БОЕэ и КОЕэ в культуре (34). Субстанция P реализует гемопоэтический эффект и опосредованно, через первоначальную активацию стромальных клеток костного мозга, также экспрессирующих рецепторы NK-1 и NK-2: Активированные ею стромальные клетки секретируют фактор стволовой клетки, интерлейкин-3, колониестимулирующий фактор гранулоцитарно-моноцитарный, усиливая пролиферацию и дифференциацию КОЕгммэ и БОЕэ (33, 34). При активации же рецепторов NK-2 нейрокинином А стромальные клетки костного мозга экспрессируют и секретируют трансформирующие рост факторы-β1 и β2, макрофагальный воспалительный белок-1α, напротив, тормозящие продвижение КОЕгммэ и БОЕэ по клеточному циклу — G1-S-G2-M (26). Данные цитокины подавляют переход этих клеток из G1 в S-фазу клеточного цикла, угнетая в них экспрессию и взаимодействие циклинзависимых киназ и циклинов, обеспечивающих данный процесс, благодаря активации в цитоплазме этих клеток белков-ингибиторов циклинзависимых киназ-p27, p21, p16, p15 (9). Приведены обширные материалы о регуляции кроветворения с помощью моноаминергических механизмов, реализуемых через изменение ими гемопоэтических характеристик кроветворного микроокружения (1, 2, 4). Глюкокортикоиды в концентрациях, близких к физиологическим, стимулируют эритропоэз, непосредственно действуя на эритроидные прекурсоры (2). В условиях же стресса глюкокортикоиды стимулируют пролиферацию и дифференциацию клеток-предшественниц как эритроидной, так и грануломоноцитарных линий опосредованно, через систему Т-лимфоцитов (3), т.е. через лимфоцитарные механизмы регуляции гемопоэза. К дальнеранговой регуляции эритропоэза может быть отнесено и свойство увеличенной эритроцитарной массы в целом организме (например, при посттрансфузионной полицитемии), оказывать угнетающий эффект на эритропоэз, синтез эритро-