

ЦИТОКИНЫ И Воспаление

Cytokines & Inflammation

Том 7, №4, 2008

Хроническое системное воспаление
как типовой патологический процесс

Полиморфизм локусов **IL-1B**, **IL-1RN** и **IL-10**
и персистенция микоплазм

EGF и пролиферация уротелиальных опухолей

Механизмы активации базофилов

Цитокиновый профиль беременных

Влияние озона на уровни цитокинов

Препараты цитокинов повышают эффективность вакцин

Ц и т о к и н о т е р а п и я :

БЕТАЛЕЙКИН при хронической инфекции и сепсисе

ЦИТОКИНЫ в послеоперационном периоде
при опухолях женской репродуктивной системы



**НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ
2008**

ЦИТОКИНЫ и ВОСПАЛЕНИЕ

ОБЗОРЫ • REVIEWS

- Хроническое системное воспаление как типовой патологический процесс ----- 3

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

Chronic systemic inflammation as typical pathological process

Gusev E.Y., Yurchenko L.N., Chereshev V.A., Zhuravleva J.A., Solomatina L.V.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ • ORIGINAL ARTICLES

- Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов *IL-1B*, *IL-1RN* и *IL-10* у человека при персистенции микоплазм (*Mycoplasma hominis*) ----- 11

Чернова О.А., Баранова Н.Б., Акберова Н.И., Горшков О.В., Музыкантов А.А., Чернов В.М.

Distribution of frequencies of alleles and genotypes of polymorphic loci for *IL-1B*, *IL-1RN* and *IL-10* in humans with mycoplasma persistence (*Mycoplasma hominis*)

Chernova O.A., Baranova N.B., Akberova N.I., Gorshkov O.V., Muzykantov A.A., Chernov V.M.

- Показатели клеточного иммунного ответа при иммунизации мышей антирабической вакциной на фоне цитокинов ----- 15

Авдеева Ж.И., Акользина С.Е., Алпатова Н.А., Никитина Т.Н., Медуницын Н.В.

The state of cellular immunity of mice immunized with rabies vaccine supplemented with cytokines

Avdeeva Zh.I., Akol'zina S.E., Alpatova N.A., Nikitina T.N., Medunitsyn N.V.

- Цитокиноterapia интерлейкином 2 в спонтанной мышинной модели неполной мастэктомии ----- 21

Семущина С.Г., Тан Ю.Ф.В., Моисеева Е.В.

Cytokine therapy with IL-2 treatment in spontaneous murine model of incomplete mastectomy

Semushina S.G., Tan J.F.V., Moiseeva E.V.

- Коррекция анемического синдрома при опухолях женской репродуктивной системы ----- 29

Сакаева Д.Д., Муфазалов Ф.Ф., Дажина С.А., Сибиряк С.В.

Correction of anemia in women with reproductive organs cancer

Sakaeva D.D., Mufazalov F.F., Dazhina S.A., Sibiryak S.V.

- Оценка цитокинового профиля у беременных женщин ----- 33

Каштальян О.А., Пристром М.С.

The evaluation of cytokine profile in pregnant women

Kashtalyan O.A., Prystrom M.S.

- Влияние рецепторов эпидермального фактора роста и белка STAT1 на пролиферативную активность уротелиальных опухолей мочевого пузыря ----- 37

Шалавин И.А., Бабиченко И.И., Костанян И.А., Осипов С.А., Самойлов М.В.

EGF receptors (EGFR) and STAT proteins could upregulate proliferation and tumor growth of the urinary bladder cancer

Shalavin I.A., Babichenko I.I., Kostanyan I.A., Osipov S.A., Samoylov M.V.

- Активация базофилов крови человека лигандами Fcγ-рецепторов: холинергический тюнинг ----- 42

Пронина А.П., Назаров П.Г.

Activation of human peripheral blood basophils by ligands of Fcγ receptors: cholinergic tuning

Pronina A.P., Nazarov P.G.

- Влияние озона на цитокиновый профиль больных с посттравматическими менингитами и менингоэнцефалитами ----- 49

Шестериков Я.А., Савченко А.Ю., Долгих Т.И.

Ozone effect on cytokine profile in patients with posttraumatic meningitis and encephalomyelitis

Shesterikov Ya.A., Savchenko A.Yu., Dolgikh T.I.

- Адгезия и фагоцитоз агрегатов тромбоцитов нейтрофилами и моноцитами у больных псориазом ----- 54

Кашутин С.Л., Дегтяр Ю.С.

Adhesion and phagocytosis of platelet aggregates by neutrophils and monocytes in patients with psoriasis

Kashutin S.L., Degtyar U.S.

ВРАЧУ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ • PRACTITIONER ADVISOR

- Бестим и Беталейкин в комплексной терапии хронической гонококковой инфекции мочеполовых органов у женщин ----- 58

Безпалько Ю.В., Зиганшин О.Р., Долгушин И.И., Рышков В.Л., Колобов А.А., Симбирцев А.С.

Bestim and Betaleukin efficiency in the combination therapy of chronic urogenital gonococcal infection in women

Bezpal'ko U.V., Ziganshin O.R., Dolgoushin I.I., Ryshkov V.L., Kolobov A.A., Simbirtsev A.S.

Рекомбинантный интерлейкин 1β (Беталейкин) в комплексной терапии неонатального сепсиса	63
<i>Жаров И.А., Демиков В.Г., Новиков А.В., Дорофеева Е.И., Журина О.Н., Демикова Е.В., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д., Симбирцев А.С.</i>	
Recombinant interleukin 1β (Betaleukin) in complex therapy of neonatal sepsis	
<i>Zharov I.A., Demikhov V.G., Novikov A.V., Dorofeeva E.I., Zhurina O.N., Demikhova E.V., Morschakova E.F., Pavlov A.D., Simbirtsev A.S.</i>	
НОВЫЕ КНИГИ • BOOKS REVIEWS	
Cytokines and the Brain	67
НОВОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ • LABORATORY DIAGNOSTICS HIGHLIGHTS	
ЗАО «БиоХимМак»	41
ООО «Цитокин»	72
СОБЫТИЯ ГОДА • EVENTS OF THE YEAR	
Нобелевская премия по медицине 2008 г.	69
2008 Nobel Prize in physiology or medicine	
УКАЗАТЕЛИ • INDICES	
Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в журнале «Цитокины и воспаление» в 2008 г.	70
Articles published in «Cytokines and Inflammation» in 2008	
Алфавитный именной указатель	71
Authors' index	

Редакционная коллегия:

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

П.Г. Назаров (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

С.А. Кетлинский (Санкт-Петербург)

В.А. Козлов (Новосибирск)

Ф.И. Ершов (Москва)

Н.М. Калинина (Санкт-Петербург)

А.В. Караулов (Москва)

О.И. Киселев (Санкт-Петербург)

А.Н. Маянский (Нижний Новгород)

В.А. Нагорнев (Санкт-Петербург)

Е.Л. Насонов (Москва)

Р.В. Петров (Москва)

А.В. Полевщиков (Санкт-Петербург)

Н.С. Сапронов (Санкт-Петербург)

С.В. Сенников (Новосибирск)

А.С. Симбирцев (Санкт-Петербург)

И.С. Фрейдлин (Санкт-Петербург)

Р.М. Хаитов (Москва)

В.А. Черешнев (Екатеринбург)

В.С. Ширинский (Новосибирск)

В.И. Шишкин (Санкт-Петербург)

А.А. Ярилин (Москва)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н.М. Бережная (Киев), Л.Н. Бубнова (С.-Петербург), Т.П. Ветлугина (Томск), И.А. Горланов (С.-Петербург), И.И. Долгушин (Челябинск), А.М. Ищенко (С.-Петербург), В.Б. Климович (С.-Петербург), В.К. Козлов (С.-Петербург), В.И. Коненков (Новосибирск), Е.А. Корнева (С.-Петербург), В.И. Мазуров (С.-Петербург), Е.В. Маркелова (Владивосток), С.В. Машко (Москва), Н.В. Медунцын (Москва), С.А. Недоспасов (Москва), Г.И. Нежинская (С.-Петербург), В.Г. Нестеренко (Москва), И.В. Нестерова (Москва), Е.Ф. Панарин (С.-Петербург), Б.В. Пинегин (Москва), М.П. Потапнев (Минск), В.И. Пуринь (С.-Петербург), Т.Н. Саватеева (С.-Петербург), В.И. Селедцов (Новосибирск), Р.И. Сепиашвили (Москва), Н.Б. Серебряная (С.-Петербург), Т.П. Сесь (С.-Петербург), Л.П. Сизякина (Ростов-на-Дону), Ю.Г. Суховой (Тюмень), А.А. Тотолян (С.-Петербург), В.Х. Хавинсон (С.-Петербург), Е.Р. Черных (Новосибирск).

Зав. редакцией

О.Я. Михайлова

Перевод

О.В. Трусова

Оформление, компьютерная верстка

И.Р. Поздняков

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

Издание Северо-Западного отделения РАМН и Российского цитокинового общества. Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. ПИ № 77–11439 от 21 декабря 2001 г. Рассылка целевая.

Журнал включен ВАК Минобразования РФ в «Перечень периодических научных изданий, рекомендуемых для публикации научных работ, отражающих основное научное содержание кандидатских диссертаций».

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНТИ. Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory».

По данным Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) на 19.09.2007 г., журнал «Цитокины и воспаление» имеет самый высокий импакт-фактор (0,351) среди отечественных иммунологических журналов [<http://elibrary.ru>, <http://e-library.ru>].

Подписка осуществляется:

- через Агентство «Вся Пресса»; тел. (495) 234–03–08;
- ООО «Интер-почта»; тел. (495) 500–00–60, <http://www.interpochta.ru>;
- Интернет-магазин: <http://www.setbook.ru>. Тел.: (495) 160–58–56, 160–58–47/48. E-mail: pelena@setbook.ru.

Адрес редакции: 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел. (812) 234–16–69, тел./факс: (812) 543–52–14.
E-mail: cytokines_inflammation@yahoo.com, cytokines@yandex.ru, pnazarov@PN4093.spb.edu

Подписано в печать 15.12.08. Формат бумаги 60 x 90 $\frac{1}{8}$. Печать офсетная. Отпечатано в типографии «L-PRINT». Тираж установочный.

Хроническое системное воспаление как типовой патологический процесс

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

Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург

Цель. Характеристика хронического системного воспаления (ХСВ) с позиции типового патологического процесса, выявление общих и дифференциальных признаков острого и хронического СВ, расшифровка основных вариантов развития ХСВ и определение критериев стадий. **Материалы и методы.** Цитокины (TNF α , IL-6, -8, -10), острофазный СРБ, кортизол, тропонин I, миоглобин, D-димеры, растворимый рецептор IL-2, эозинофильный катионный протеин определяли в плазме крови иммунохемилюминесцентным методом («Immulite») у больных с различными заболеваниями: аутоиммунный тиреоидит (n = 21), ревматоидный артрит (n = 26), клапанная болезнь сердца (ревматизм) с наличием хронической сердечной недостаточности (ХСН) 2–3-й стадии (n = 15), системная красная волчанка (n = 49), антифосфолипидный синдром, первый триместр беременности (n = 5), псориатический артрит (n = 12), хронический аднексит, первый триместр беременности (n = 16), реактивный артрит (n = 17), ХСН 2–3-й стадии у лиц пожилого возраста с атеросклеротическими энцефалопатиями (n = 49), хроническая почечная недостаточность с постоянным гемодиализом (n = 29), климактерический синдром (n = 16), декомпенсированный атеросклероз бедренной артерии (n = 38). В группы сравнения вошли практически здоровые люди в возрасте 18–50 лет (n = 50) и в возрасте 60–83 лет (n = 22). **Результаты.** Исследуемые заболевания, исходя из выраженности системной воспалительной реакции (СВР) и проявлений других феноменов ХСВ, подразделяются на 3 класса: первый не характеризуется наличием ХСВ; для второго характерна высокая вероятность выявления 1–2-й стадии ХСВ; у третьего класса преобладает 3-я стадия ХСВ с проявлениями латентной органной дисфункции. Ключевыми критериями дифференциации являются интегральные уровни цитокинемии с учетом устойчивости СВР, наличие противовоспалительной терапии и дополнительных критериев системного воспаления, включая признаки хронического ДВС-синдрома (D-димеры). Отличительной особенностью ХСВ является отсутствие IL-10-зависимых механизмов ограничения СВР, компенсированное течение процесса в целом. **Заключение.** ХСВ является составляющей единого типового патологического процесса — СВ, характеризуемого общими патогенетическими феноменами: СВР, микротромбообразованием, стресс-реакцией нейроэндокринной системы, органной дисфункцией. (Цитокины и воспаление. 2008. Т. 7, № 4. С. 3–10.)

Ключевые слова: хроническое системное воспаление, системная воспалительная реакция, цитокинемия, типичный патологический процесс.

Несмотря на очевидность наличия хронических проявлений системной воспалительной реакции (СВР), в МКБ-10 и национальных классификаторах болезней России и других стран нет синдромов или клинических состояний, отражающих такие понятия, как хроническая СВР, хронический синдром СВР (ССВР), хроническое системное воспаление

(ХСВ). Отсутствие продвижения в этом направлении обусловлено рядом причин:

1. Отсутствием общепринятой теории СВ как типового патологического процесса, имеющего общее патогенетическое ядро как при остром, так и при хроническом характере своего развития.

2. Тем, что существующие критерии ССВР/SIRS являются суррогатными признаками острого СВ, не отражающими в полной мере суть этого явления [1],

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

а при хронических процессах, ассоциированных с СВР, они практически бесполезны.

3. Тем, что биологическая роль СВ в развитии наиболее тяжело протекающих хронических патологий и ее взаимосвязь с другими патогенетическими механизмами хронических процессов в настоящее время не ясна.

Основными задачами решения этой проблемы являются:

- 1) определение ХСВ как составляющей единого типового патологического процесса;
- 2) выявление общих и дифференциальных признаков острого и хронического СВ;
- 3) расшифровка основных вариантов развития ХСВ, включая характеристики стадий;
- 4) разработка гибких клинико-лабораторных критериев основных феноменов ХСВ;
- 5) формулирование на этой основе частных синдромальных моделей и протоколов ведения больных, базирующихся на общих методологических принципах изучения СВ [3].

В основе как острого, так и хронического СВ лежит единый патогенетический механизм — системная альтерация, провоцирующая генерализацию базовых механизмов программы воспалительного процесса, предназначенных для реализации внутри очага воспаления, но не за его пределами. Хронические факторы системной альтерации, как правило, действуют кооперативно. В некоторых случаях можно выделить ключевые триггеры ХСВ, такие как иммунокомплексная патология при системных аутоиммунных заболеваниях или развитие пролонгированного краш-подобного синдрома при атеросклеротической окклюзии бедренной артерии. В других случаях изменяются многие параметры гомеостаза без признаков доминирующего звена хронической системной альтерации.

При ХСВ происходит формирование относительного компенсированного равновесия между действием повреждающего фактора и СВР (с одной стороны), и буферными системами противовоспалительной резистентности — с другой (вариант развития — «застывание» [1]).

Как при остром, так и при хроническом СВ ключевым звеном патогенеза является СВР, а ее интегральным показателем — определенные уровни реактивности (УР) [3]. В обоих случаях можно использовать дополнительные критерии СВР, а также выявлять маркеры стресс/дистресс-реакции нейроэндокринной системы, вторичного системного повреждения и других феноменов СВ. В то же время, ХСВ, в сравнении с острым СВ, имеет ряд отличительных признаков (табл. 1). Основными из них являются следующие: в целом компенсированный характер течения процесса, меньшая выраженность изменений показателей (более низкие пороги для проявления критериев), а в том случае,

когда эти изменения имеют критичные для острого СВ значения, при ХСВ организм относительно благополучно адаптируется к измененному состоянию гомеостаза (аллостаз).

Развитию ХСВ противостоит эшелонированная система факторов противовоспалительной резистентности, которая, во-первых, препятствует развитию или ограничению СВР, во-вторых, при наличии СВР тормозит развитие феномена вторичного повреждения и, особенно, микроциркуляторных расстройств в жизненно важных органах и тканях. Эти процессы реализуются как на уровне организма, так и отдельных клеток — адаптация клеточного стресса к факторам микроповреждения и эксайтотоксичности.

Поясним вышесказанное на двух примерах.

В первом случае у 13 пожилых больных (старше 75 лет) с диагнозом хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2–3-й степени определяли УР [3] при поступлении в стационар и при выписке после трехнедельного лечения соматических заболеваний без использования противовоспалительной терапии (гормоны, цитостатики). В целом, выявленные изменения (в 9 случаях из 13) носили разнонаправленный характер, поэтому значения УР до и после лечения достоверно не различались ($p > 0,05$) по парному критерию Стьюдента и критерию Манна — Уитни (табл. 2). В большинстве случаев отмечалось неустойчивое равновесие между факторами системного повреждения и резистентности.

В качестве примера адаптации к уже развившейся ХСВ можно привести результат анализа плазмы крови с указанием кратности превышения предельно допустимых значений нормы (ПДЗ) у больной системной красной волчанкой (СКВ), находившейся в относительно удовлетворительном состоянии, а именно: СРБ (С-реактивный белок) — 5,26 мг/дл (5,3 ПДЗ); IL-1 — 618 пг/мл (124 ПДЗ); IL-6 — 12560 пг/мл (2512 ПДЗ); IL-8 — 35350 пг/мл (3535 ПДЗ); TNF α (фактор некроза опухоли) — 848 пг/мл (106 ПДЗ); IL-10 — 6,5 пг/мл (1,3 ПДЗ); sIL-2R (растворимая форма рецептора IL-2) — 303 ед/мл (норма); миоглобин — 8,7 нг/мл (норма); тропонин I — < 0,2 нг/мл (норма); ЭКП (эозинофильный катионный протеин) — 37 нг/мл (3,7 ПДЗ); кортизол — 110 нмоль/л (ниже нормы); D-димеры > 0,5 мкг/мл (> ПДЗ); КР (коэффициент реактивности) — 15, УР — 5. В этом примере мы видим рекордные даже для септического шока [3] уровни провоспалительных цитокинов, незначительное повышение IL-10, наличие признаков внутрисосудистой активации эозинофилов и ДВС, несмотря на проводимую гормональную терапию, наличие которой фиксируется низкими значениями кортизола при нормальных значениях маркеров системного повреждения (уровни миоглобина и тропонина I). Обращает на себя внимание диссонанс

Таблица 1

Сравнительная характеристика острого и хронического СВ

Признаки	Острое СВ	Хроническое СВ
Критичность течения процесса	Субкомпенсированное или декомпенсированное, вплоть до развития СПОН и шока	Длительная компенсация, постепенное снижение функциональных резервов многих систем
Критерии ССВР	Характерны	Не характерны
Доминирующие УР	3–5	1–3, при СКВ — до 5
Уровень IL-10	Высокий и критически высокий	Нормальный, иногда умеренно повышенный
Причины понижения УР	Развитие депрессивной или разрешающей фазы СВ	Использование гормональной терапии, нестабильность СВР
Коагулопатия	Компенсированный или декомпенсированный острый ДВС-синдром	Наличие хронического ДВС-синдрома, или другие проявления гиперкоагуляции
Дистресс-реакция	Характерно 2-кратное ↑ ПДЗ кортизола, реже ↑ АКТГ	Повышение кортизола менее 2-х ПДЗ, ↑ АКТГ в отдельных случаях
Маркеры системного повреждения	Характерны при декомпенсированной фазе	Отмечаются в отдельных случаях
Системные микроциркуляторные расстройства	Характерны для декомпенсированной фазы, вплоть до развития тяжелого шока	Протекают латентно, проявляются в прогрессировании апоптоза, атрофии и склероза
Органная дисфункция	Острые расстройства, вплоть до развития СПОН и тяжелого шока (2–3 ст.)	Постепенное уменьшение функциональных резервов, вплоть до органной недостаточности
Основные причины, исходные заболевания	Шокогенные процессы: инфекция, травмы, отравления, интоксикации и др.	Системные аутоиммунные, хронические инфекционные, тяжелые соматические и опухолевые заболевания
Характер течения	Острое развитие с разрешением процесса в течение 1–2 недель, высокая вероятность летального исхода	Длительное рецидивирующее течение, формирование порочного патогенетического круга с другими хроническими деструктивными процессами, сопутствующими СВ

Примечание. АКТГ — адrenoкoртикoтpопный гoрмoн, ДВС — дeссиминирoванный внутрисoсудистый свертывание, ПДЗ — предельно допустимые значения нормы, СКВ — системная красная волчанка, СПОН — синдром полиорганной недостаточности, УР — уровень реактивности, IL — интерлейкин.

между уровнем провоспалительных цитокинов и sIL-2R. По-видимому, ограничение действия цитокинов на уровне клетки, в том числе и через регуляцию экспрессии клеточных рецепторов, является одним из механизмов компенсации при развитии подобных вариантов ХСВ.

При анализе и систематизации признаков ХСВ необходимо учитывать следующие особенности:

1. Изменения УР при остром СВ характеризуют фазы процесса, а при ХСВ отражают неустойчивость СВР при одном и том же качественном состоянии процесса, что требует введения новой характеристики — степеней СВР, определяемых не только выраженностью феномена, но и его устойчивостью. По этой же причине при ХСВ большее значение имеет определение критериев СВР, дополняющих в сомнительных случаях систему интегральных показателей СВР — КР и УР.

2. Как при остром, так и при хроническом СВ к критериям, характеризующим СВР «в широком смысле» относятся маркеры ДВС-синдрома, а именно, повышенный уровень D-димеров (критерий хронического ДВС-синдрома) и стресс/дистресс реакции нейроэндокринной системы. Характеризующий последний феномен уровень кортизола при ХСВ, в отличие от острого, не до-

Динамика изменений уровня реактивности у больных хронической сердечной недостаточностью 2–3-й степени

№ пациента	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
УР до лечения	0	1	1	1	0	0	1	0	1	2	2	2	1
УР после лечения	2	0	2	1	0	1	0	1	0	0	2	1	1

стигает уровня 2 ПДЗ (поэтому критерий стресса при ХСВ — уровень кортизола, превышающий ПДЗ), надпочечниковая недостаточность также не характерна. Низкие значения кортизола при ХСВ могут отражать использование гормональной противовоспалительной терапии, например, при системных аутоиммунных заболеваниях.

3. Для ХСВ не характерно развитие IL-10-зависимых «жестких тормозных» механизмов в структуре СВР. Так, уровень IL-10, превышающий ПДЗ, отмечается только при некоторых патологиях (табл. 4), критические же значения IL-10 (> 5 ПДЗ) регистрировали только в двух случаях из 49 при СКВ, но не при других заболеваниях.

4. Феномен вторичного системного повреждения при ХСВ, как правило, протекает латентно, поэтому вероятность выявления маркеров этого феномена здесь существенно ниже, чем при остром СВ, особенно при использовании гормо-

нальной противовоспалительной терапии. В то же время, их обнаружение может в некоторых случаях существенно уточнить патогенетическую картину ХСВ у конкретного больного.

5. Для идентификации и характеристики ХСВ существенную роль играет наличие или отсутствие у больного хронических деструктивных заболеваний, способных инициировать процесс ХСВ, а затем совместно с феноменами ХСВ участвовать в формировании порочного патогенетического круга.

6. На экспрессию критериев ХСВ существенное влияние может оказывать патогенетическая противовоспалительная, особенно, гормональная терапия, что делает необходимым учет этого фактора при характеристике отдельных стадий развития ХСВ.

Основываясь на динамике изменений УР, выявлении дополнительных критериев СВР и маркеров хронического ДВС-синдрома, можно выделить четыре степени СВР, характеризующих процесс ХСВ:

1-я степень СВР: колебания УР-0–1, наличие признаков хронического ДВС-синдрома при УР-0; развитие дистресса не характерно.

2-я степень СВР: колебания УР-1–2 или УР-0–1 при наличии устойчивых признаков хронического ДВС-синдрома; могут выявляться маркеры внутрисосудистой активации лейкоцитов и эндотелиоцитов.

3-я степень: колебания УР-1–3 или стабильный УР-2; в большинстве случаев выявляются дополнительные маркеры СВР.

4-я степень: колебания УР-3–5 или наличие IL-10 в концентрации, превышающей 5 ПДЗ, при более низких значениях УР.

В свою очередь, определение степени устойчивости СВР является одним из условий решения более принципиальной задачи — характеристики стадий развития ХСВ [4]. При этом можно выделить 4 основные стадии (табл. 3) и две стадии ремиссии ХСВ:

0-я стадия (стадия риска развития ХСВ): наличие аутоиммунных, хронических деструктивных инфекционных и соматических заболеваний при наличии 1-й степени СВР.

1-я стадия (компенсированная): 2-я степень СВР или 1-я на фоне пролонгированной противовоспалительной терапии (гормональная терапия или использование цитостатиков в комплексе с ингибиторами цик-

лооксигеназы-2); наличие маркеров дистресса и системного повреждения не характерно.

2-я стадия (неустойчивой компенсации): 3-я степень СВР или 2-я степень на фоне пролонгированной гормональной терапии, в отдельных случаях выявляется уровень кортизола, превышающий значения физиологического стресса (на фоне гормонотерапии характерно снижение уровня кортизола), и маркеры системного повреждения. Как правило, эта стадия развивается в присутствии конкретных триггерных факторов ХСВ (инициирующего системного повреждения): системного аутоиммунного процесса, декомпенсированной ишемии нижних конечностей (краш-подобный синдром), периодического контакта крови с инородной поверхностью (гемодиализ).

3-я стадия (субкомпенсированная): 4-я степень СВР; а также 3-я степень на фоне пролонгированной гормонотерапии или клинических проявлений органной дисфункции с установленной связью с СВР. Например, наличие плацентарной патологии при антифосфолипидном синдроме с признаками хронического ДВС-синдрома или высокие значения индекса органного повреждения при системной красной волчанке.

Стадия неполной ремиссии ХСВ: понижение значения стадии до 1-й или 2-й с более высоких значений или наличие 0-й стадии на фоне пролонгированной гормональной терапии.

Стадия полной ремиссии: понижение значения стадии до 0-й с более высоких значений без необходимости использования терапии глюкокортикоидными препаратами.

Другой важной задачей является классификация заболеваний, имеющих риски развития ХСВ, исходя из степени вовлечения в их патогенез механизмов ХСВ. Для решения этой задачи определяли ряд критериев ХСВ при исследовании ряда заболеваний.

Аутоиммунные заболевания:

1. Аутоиммунный тиреоидит (АИТ): 21 человек с гипопункцией щитовидной железы, 8 — с гиперфункцией (в обоих случаях без признаков хронической недостаточности других органов).

Таблица 3

Стадии развития ХСВ и их характеристика

№	Стадия	ХОН	УР	IL-10	ДВС	СР	ХДЗ	МСП
0	Риска развития ХСВ	н/в	0–1	нет	0	нет	+	нет
1	Компенсированная	± или н/в	1–2	нет	н/в	нет	+	нет
2	Неустойчиво компенсированная	± или н/в	1–3	н/в	±	н/в	+	н/в
3	Субкомпенсированная	+ или ±	>21	± или н/в	±	н/в	+	н/в ¹

Примечание. ХОН — хроническая органная недостаточность; IL-10 — в данном случае уровень IL-10 > ПДЗ; ДВС — хронический ДВС-синдром; СР — стресс-реакция; ХДЗ — наличие хронических деструктивных заболеваний; МСП — маркеры вторичного системного повреждения; ¹ — на фоне гормональной терапии основного заболевания; «+» — высокая вероятность выявления (>50%); «±» — невысокая вероятность (15–50%); н/в — низкая вероятность (<15%).

Таблица 4

Анализ значений КР и УР, дополнительных критериев ХСВ при различных заболеваниях

№	Группа	n	КР	Различия: № групп ¹	Распределение больных по УР (%)						Частота встречаемости дополнительных критериев СВ (%)						ПВТ
			M ± m		0	1	2	3	4	5	ЭКП	sIL-2R	IL-10	Кор	Тро	D-д	
1	Контроль 1	50	0,04±0,03	8–15	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
2	Контроль 2	22	0,68±0,21	8–15	81,8	18,2	0	0	0	0	4,5	9,1	0	0	0	0	-
3	Клим. синдром	16	0,51±0,16	8–15	93,7	6,3	0	0	0	0	н/о	6,3	0	0	0	0	-
4	АИТ	29	0,52±0,17	8–15	79,3	20,7	0	0	0	0	0	н/о	0	4,3	0	0	-
5	Хр. аднексит	16	0,88±0,31	8–15	75	25	0	0	0	0	н/о	н/о	0	н/о	н/о	0	-
6	ХСН 2–3-й с.Т.	49	1,82±0,26	11–15	53,1	36,7	10,2	0	0	0	26,5	20,4	4,1	2	2	16,3	-
7	КБС	15	1,93±0,55	10–15	53,5	33,3	13,2	0	0	0	20	33,3	6,7	7,1	0	13,3	-
8	Псориаз	12	2,58±0,58	1, 3–4, 10–15	33,3	50	16,7	0	0	0	н/о	25	25	8,3	0	8,3	+
9	РА	26	3,50±0,46	1–5, 13–15	19,2	46,2	30,8	3,8	0	0	11,1	52,9	0	19,2	7,7	50	+
10	РеА	17	3,53±0,59	1–5, 13–15	23,5	41,2	35,3	0	0	0	0	23,5	0	35,3	0	29,4	+
11	ХПН после/д	29	4,52±0,40	1–7, 13–15	13,8	34,5	48,3	3,4	0	0	86,7	93	0	13,8	10,3	3,4	-
12	Стеноз б/а	38	5,03±0,32	1–7, 14–15	5,3	31,6	52,6	10,5	0	0	н/о	44,7	5,3	32,2	15,8	47,4	-
13	ХПН до/д	29	6,31±0,37	1–11, 14–15	3,4	6,9	65,5	24,2	0	0	100	93	6,9	13,8	6,9	41,4	-
14	АФЛС	5	8,20±0,37	1–13	0	0	20	80	0	0	н/о	н/о	0	н/о	н/о	100	-
15	СКВ	49	8,73±0,52	1–13	8,2	4,1	16,3	32,6	34,7	4,1	32,5	38,7	32,7	0	2	48,2	+

Примечание.

Клим. — климактерический; АИТ — аутоиммунный тиреоидит; ХСН — хроническая сердечная недостаточность у пожилых людей (старше 75 лет); КБС — клапанная болезнь сердца (ревматизм); РА — ревматоидный артрит; РеА — реактивный артрит; ХПН — хроническая почечная недостаточность; после/д и до/д — после и до гемодиализа; стеноз б/а — атеросклеротический стеноз бедренной артерии на стадии декомпенсации (наличие показаний к ампутации); АФЛС — антифосфолипидный синдром, I триместр беременности; СКВ — системная красная волчанка; М — среднее значение; m — ошибка среднего. Дополнительные критерии: ЭКП (эозинофильный катионный протеин) > 1,25 ПДЗ (> 10 нг/мл), sIL-2R (растворимая форма рецептора IL-2) > ПДЗ (> 700 ЕД/мл), IL (интерлейкин)-10 > ПДЗ (> 5 пг/мл), Кор (кортизол) > ПДЗ (690 нмоль/л); Тро (тропонин I) > ПДЗ (> 0,2 нг/мл), D-д (D-димеры) > ПДЗ (> 0,5 мкг/мл). ПВТ — противовоспалительная терапия; «+» — ПВТ проводилась; «-» — ПВТ не проводилась; н/о — не определяли; ¹ — достоверные различия (p<0,05) по критерию Ньюмана — Кейлса.

2. Ревматоидный артрит (РА): n = 26 (здесь и далее пациентов обследовали при поступлении в стационар).

3. Клапанная болезнь сердца (КБС, ревматизм) с наличием хронической сердечной недостаточности (ХСН) 2–3-й стадии: n = 15.

4. Системная красная волчанка (СКВ): хроническая форма (n = 17), подострая (n = 29), острая (n = 3); во всех случаях имеется многолетний анамнез заболевания.

5. Антифосфолипидный синдром (АФЛС), первый триместр беременности, больные наблюдались по поводу хронического невынашивания (n = 5).

6. Псориаз, псориазический артрит (n = 12).

Инфекционные и инфекционно-аутоиммунные заболевания:

1. Хронический аднексит, I триместр беременности, хроническое невынашивание (n = 16).

2. Реактивный артрит (РеА): n = 17.

Заболевания с хронической органной недостаточностью:

1. ХСН 2–3-й стадии у лиц пожилого возраста (старше 75 лет), обследованных при поступлении в Свердловский областной психоневрологический госпиталь ветеранов всех войн по поводу лечения возрастных энцефалопатий (n = 49).

2. Хроническая почечная недостаточность (ХПН), во всех случаях многолетний постоянный гемодиализ; нозологии: хронический пиелонефрит (n = 12), хронический гломерулонефрит (n = 12), сахарный диабет (n = 5). Исследование проводили дважды: за сутки до и через 5–10 минут после гемодиализа. Гемодиализ проводился больным регулярно 3 раза в неделю.

Прочие соматические заболевания:

1. Климактерический синдром, гипертоническая болезнь 2-й стадии на фоне заместительной эстрогенной терапии (n = 16).

2. Декомпенсированный атеросклероз бедренной артерии; исследование на этапе подготовки к высокой ампутации бедра. Все больные (n = 38) старше 60 лет.

Группы контроля:

1. Контроль 1: практически здоровые люди в возрасте 18–50 лет (средний возраст — $34,1 \pm 1,5$ года): 26 мужчин (52%) и 24 женщины (48%).

2. Контроль 2: относительно здоровые люди в возрасте 60–83 лет (средний возраст — $68,5 \pm 1,2$ года), не страдающие острыми и системными деструктивными хроническими заболеваниями (аутоиммунные заболевания, туберкулез, гепатит, цирроз печени, онкологические заболевания, отсутствие в анамнезе инсультов и инфарктов миокарда), не имеющие обострений хронических заболеваний и признаков хронической недостаточности внутренних органов ($n = 22$; мужчин — 59,1%, женщин — 40,9%).

Для поставленной задачи определяли величины КР и УР, интегрирующие у каждого конкретного пациента значения трех наиболее информативных показателей цитокинемии из определяемых пяти [2]: TNF α , IL-6, IL-8, IL-10 и СРБ. В качестве дополнительных критериев ХСВ исследовали уровни в плазме крови тропонина I (Тро), кортизола (Кор); ЭКП, sIL-2R, D-димеров, а также регистрировали наличие уровня IL-10, превышающего ПДЗ (5 пг/мл). Для получения плазмы венозную кровь стабилизировали 3,8%-ным раствором цитрата натрия (соотношение 1:9). Концентрацию D-димеров определяли методом агглютинации латекса («Roche»), других факторов — иммунохемилюминесцентным методом («Immulite»).

Разделение различных групп хронических заболеваний на интегральные классы в зависимости от достоверности межгрупповых различий по критерию Ньюмана — Кейлса (Statistica 6.0) не так четко, как остро протекающих процессов (табл. 4). Тем не менее, можно выделить ряд интегральных классов по возрастанию значений КР и УР в группах и выявлению дополнительных критериев ХСВ:

1-й класс. Включает в себя группы практически здоровых людей двух возрастных групп, больных АИТ, климактерическим синдромом и хроническими аднекситами. Данный класс имеет следующие характеристики:

- преимущественно УР-0, реже УР-1 (выявляется менее чем в 30% случаев);
- отсутствие критерия ДВС — D-димеров;
- отсутствие других маркеров ХСВ.

У части лиц группы сравнения старше 60 лет при наличии 1-й степени СВР (устойчивый УР-1) и более подробного изучения анамнеза хронических заболеваний можно установить 0-ю стадию ХСВ (стадию риска развития ХСВ). В целом, 1-й класс не подразумевает развитие ХСВ. Однако отдельные составляющие этого класса формируют зону риска развития ХСВ в условиях действия дополнительных триггерных факторов СВ.

2-й класс. Включает в себя группы больных РА до стационарного лечения, РеА, декомпенсирован-

ными атеросклеротическими стенозами бедренной артерии, декомпенсированной ХПН.

Данный класс характеризуется преобладанием 2–3-й степени СВР и наличием следующих косвенных признаков системного повреждения, инициирующего ХСВ:

- системных аутоиммунных процессов;
- хронического краш-подобного синдрома (поступление в кровоток продуктов тканевой деградации при ишемии конечности);
- контакта крови с инородной поверхностью на фоне накопления в крови продуктов почечной экскреции.

Кроме того, характерными признаками данного класса являются: доминирующие УР-1–2, реже УР-3 и УР-0 (стадия ремиссии), высокая частота (25–50%) обнаружения маркеров ДВС и дополнительных критериев СВР, а в отдельных случаях — маркера тканевого повреждения (тропонина I). В большинстве случаев можно говорить о развитии 1–2-й стадии ХСВ, а на фоне эффективной противовоспалительной терапии — о частичной или полной ремиссии.

3-й класс. Включает в себя группу больных СКВ. Данный класс характеризуется 4-й степенью СВР (за исключением нескольких случаев частичной и полной ремиссии), необходимостью использования пролонгированной терапии глюкокортикоидами и в большинстве случаев 3-й стадией ХСВ.

Нечеткие (промежуточные) варианты:

1. Класс 1а. Положение между 1-м и 2-м классами:

а). ХСН 2–3 степени у пожилых людей (старше 75 лет). Характерно преобладание УР-0–1, реже — УР-2, а также наличие других маркеров ХСВ, отсутствие конкретного доминирующего фактора первичного (инициирующего) системного повреждения при наличии большого числа «частных» факторов, связанных с различными хроническими заболеваниями и возрастными изменениями. В отдельных случаях развиваются 1–2 стадии ХСВ. Проявления СВР характеризуются относительной неустойчивостью.

б). КБС (ревматизм), в целом, по характеру и выраженности СВР соответствует ХСН 2–3 ст. у пожилых людей. В настоящее время не ясно, в какой степени СВР определяется соматическими нарушениями (ХСН), а в какой — аутоиммунным процессом. В целом для группы характерна высокая степень расщепления по наличию признаков ХСВ (предполагаемое наличие стадий ХСВ от 0 до 2).

в). Псориаз с поражением суставов. Характеризуется преобладанием УР-0–1, реже — УР-2 с единичными проявлениями ДВС и стресс-реакции на фоне проведения противовоспалительной терапии. Вероятно, при увеличении выборки будет уточнена роль ХСВ в патогенезе этого актуального заболевания.

2. Класс 2а. Положение между 2-м и 3-м классами: АФЛС, хроническое невынашивание, I триместр беременности. Эта патология характеризуется хроническим ДВС-синдромом, УР-2-3, т. е. 3-ей степенью СВР на фоне микроциркуляторной органной (плацентарной) дисфункции. Кроме того, в данном случае необходимо учитывать временный характер органной патологии (возможно, имеет место подострое течение СВ), отсутствие в протоколе лечения противовоспалительной терапии, а также ограниченность выборки.

В целом, то или иное заболевание нельзя ассоциировать с определенной стадией ХСВ, поскольку практически во всех группах больных отмечается расщепление на ряд подгрупп, имеющих различные характеристики ХСВ. По сути, при одном и том же диагнозе и протоколе лечения мы имеем подчас качественно иную патогенетическую картину заболевания.

Частные примеры обнаружения признаков ХСВ

Пример 1. Оценка эффективности патогенетической терапии у больных РА. Сопоставляли значения КР при поступлении на стационарное лечение ($n=26$, $KP=3,50 \pm 0,46$ балла), а у части больных — при выписке ($n=16$, $KP=1,69 \pm 0,39$ балла), различия по критерию Манна — Уитни достоверны ($p < 0,05$). Таким образом, в результате оптимизации патогенетической противовоспалительной терапии, в целом, удалось снизить у больных выраженность СВР и добиться в большинстве случаев перехода процесса в стадии частичной или полной ремиссии ХСВ.

Пример 2. Больная С., цирроз печени, декомпенсированная печеночная недостаточность, подготовка к пересадке печени, хронический ДВС-синдром, постоянный гемодиализ. Мониторинг состояния больной в течение месяца, состояние и клинико-лабораторные показатели относительно стабильны. Приводим результаты анализа трехкратного исследования плазмы (табл. 5): у больной регистрируется устойчивый УР-2; наличие дополнительных маркеров СВР — $sIL-2R > 700$ ЕД/мл (стабильно) и $ЭКП > 10$ нг/мл (№ 2); признаки стресс-реакции — кортизол > 690 нмоль/л (№ 2); стабильное (№ 1-3) обнаружение маркеров ДВС — D-димеры $> 0,5$ мкг/мл.

В целом, выявленные изменения по совокупности признаков позволяют диагностировать у больной 3 степень СВР и 2 стадию ХСВ.

Заключение

ХСВ является составляющей единого типового патологического процесса — системного воспаления, характеризующегося общими патогенетическими феноменами: СВР, ДВС, стресс/дистресс-реакцией нейроэндокринной системы, органной дисфункции. Последний феномен при ХСВ носит латентный характер и, прежде всего, проявляется в постепенном уменьшении функциональных резервов жизненно важных органов. Отличительной особенностью ХСВ является относительно равновесное состояние между факторами системного повреждения и буферными системами противовоспалительной резистентности [2], устойчивость организма к СВР, отсутствие «жестких» IL-10-зависимых механизмов ограничения СВР, компенсированное течение процесса в целом. Характер ХСВ отражают определенные стадии развития этого процесса, а его особенности определяют те или иные триггерные механизмы первичного (иницирующего) системного повреждения, комплекс сопутствующих ХСВ хронических деструктивных заболеваний и эффективность патогенетической противовоспалительной терапии. В определенном смысле, ХСВ является в современной медицине *terra incognita*. Систематизация знаний о данной проблеме потребует не только создания единой теории СВ, но и длительных анамнестических и эпидемиологических исследований большего числа заболеваний. В связи с этим, представленная работа не претендует на бесспорность и законченность концептуальных построений, но, как надеются авторы, будет способствовать привлечению к обсуждению и решению обозначенной проблемы заинтересованных в этом специалистов различных областей медицины.

Авторы благодарят за помощь в подготовке статьи и предоставление клинического материала Кузмина В.В., Суханова В.А., Соколову Л.А., Нестерову М.В., Зотову Н.В., Zubovu T.Э., Марвину Л.Н., Сведенцову М.А., Александрову Н.Н., Камкину Л.Н., Царегородцеву Н.А., Щепичину Е.А.

Таблица 5

Динамика критериев ХСВ у больной С., цирроз печени, декомпенсированная печеночная недостаточность, гемодиализ 3 раза в неделю

№	СРБ, мг/дл	IL-6, пг/мл	IL-8, пг/мл	IL-10, пг/мл	TNF, пг/мл	sIL-2R	Тро, нг/мл	Кор, нмоль/л	ЭКП, нг/мл	КР	УР
1	4,06	48,2	91,4	<5	16,0	1807	<0,2	693	8,3	7	2
2	5,10	17,7	63,5	<5	12,8	1948	<0,2	766	11,6	6	2
3	5,14	13,4	77,4	<5	15,0	1758	<0,2	554	5,1	6	2
N	<1	<5	<10	<5	<8	<700	<0,2	170-690	2-8	0-1	0

Примечание. N — показатели нормы. Забор крови у больной: № 1 — перед гемодиализом (за час), № 2 — через 10-15 минут после гемодиализа, № 3 — через сутки после гемодиализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6, № 4. — С. 9–21.
2. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А. и др. Варианты развития острого системного воспаления // Цитокины и воспаление. — 2008. — Т. 7, № 2. — С. 9–17.
3. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В. Методология изучения системного воспаления // Цитокины и воспаление. — 2008. — Т. 7, № 1. — С. 15–23.
4. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В., Копалова Ю.А. «Способ диагностики и прогноза системного воспаления с верификацией фаз и стадий» (приоритет № 2006124894/027013 от 11.07.2006).

Chronic systemic inflammation as typical pathological process

E.Y. Gusev, L.N. Yurchenko, V.A. Chereshevnev, J.A. Zhuravleva, L.V. Solomatina

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

Objective: to define chronic systemic inflammation as typical pathological process, to detect common and differential signs of acute and chronic systemic inflammation (CSI), to describe the principal variants of CSI evolution, and to determine the phase criteria.

Methods. The patients with the following diagnoses were investigated: autoimmune thyroiditis ($n=21$), rheumatoid arthritis ($n=26$), rheumatic heart disease with chronic II-III-stage valve insufficiency ($n=15$), systemic lupus erythematosus ($n=49$), antiphospholipid syndrome during the 1st trimester of pregnancy ($n=5$), psoriatic arthritis ($n=12$), chronic adnexitis in the 1st trimester of pregnancy ($n=16$), reactive arthritis ($n=17$), chronic II-III-stage heart failure in the elderly with atherosclerotic encephalopathy ($n=49$), chronic renal failure (CRF) with chronic hemodialysis ($n=29$), climacteric syndrome ($n=16$), decompensated atherosclerosis of femoral artery ($n=38$). Control groups: younger healthy persons with mean age of $34 \pm 1,5$ yrs ($n=50$); older persons with mean age of $68,5 \pm 1,2$ yrs ($n=22$). Blood plasma levels of cytokines (TNF α , IL-6, IL-8, IL-10), acute phase C-reactive protein (CRP), cortisol, troponin I, myoglobin, D-dimers, soluble IL-2 receptor (sIL-2R), and eosinophilic cationic protein were measured by immunochemiluminescent technique.

Results. The diseases are subdivided into 3 classes based on the systemic inflammation reaction intensity and manifestations of other CSI phenomena. The first class is not characterized by CSI. High probability of detection of I-II-stage CSI is typical of the second class. The predominance of III-stage CSI with latent organ dysfunction manifestations is typical sign of the third class. The key criteria of differentiation are integral levels of cytokinemia taking into account systemic inflammation reaction stability, an anti-inflammatory therapy, and additional criteria of systemic inflammation including signs of chronic disseminated intravascular clotting syndrome (D-dimers). The absence of IL-10-dependent SIR limitation mechanisms and compensated course of process as a whole are differential characteristics of CSI.

Conclusion. CSI is a component of the typical pathological process — systemic inflammation, which is defined by common pathogenic phenomena: systemic inflammatory reaction, microthrombosis, stress-reaction of neuroendocrine system, organ dysfunction. (Cytokines and Inflammation. 2008. Vol. 7, № 4. P. 3–10.)

Key words: chronic systemic inflammation, systemic inflammation reaction (SIR), cytokinemia, typical pathological process.



Журнал

“ЦИТОКИНЫ И ВОСПАЛЕНИЕ”

197376, Санкт-Петербург,
ул. Академика Павлова, 12
Тел.: (812) 234-1669, (812) 543-5214
e-mail: cytokines_inflammation@yahoo.com
cytokines@yandex.ru

На сайте журнала
www.cytokines.ru:

- Резюме статей за 2002-2008 гг.
- Полный текст любой статьи за 2002-2008 гг (pdf)
- Подборки статей за разные годы на CD (pdf)
- Книги по иммунологии
- Условия подписки и приобретения
- Правила для авторов

Журнал не только для иммунологов

