

**Фундаментально-прикладные аспекты системного воспаления
с позиции теории физиологических и типовых патологических
процессов**

Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Зотова Н.В.

Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2010. Т. 96. № 7. С. 696-707.

Институт иммунологии и физиологии УрО РАН,

г. Екатеринбург, 620049, ул. Первомайская, 106

chereshnev@duma.gov.ru, zotovanat@mail.ru

Резюме

На основе теории физиологических и типовых патологических процессов проведён критический анализ концепции синдрома системной воспалительной реакции применительно к сепсису, включая качество критериев синдрома, классификацию, систему PIRO. Показано, что системную воспалительную реакцию можно рассматривать только как синдром, решающий частные клинические задачи, но не как базовую модель патогенеза критических состояний. По мнению авторов более правильно рассматривать системное воспаление как типовой патологический процесс, который клинически проявляется в виде комплекса тех или иных «реанимационных» синдромов.

Ключевые слова: системное воспаление, типовой патологический процесс, синдром системной воспалительной реакции, сепсис.

Fundamental-applied aspects of Systemic Inflammation in terms of Physiologic and Typical Pathological Process

Valery A. Chereshnev, Evgeny Yu. Gusev, Natalia V. Zotova

Institute of Immunology and Physiology UB of RAS,

Yekaterinburg, 620049, Pervomayskaya str, 106

chereshnev@duma.gov.ru, zotovanat@mail.ru

Summary

The concept of Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) by sepsis as well as quality of SIRS criteria, classification, and PIRO system has been a

subject to analytical criticism in terms of theory of physiologic and typical pathological process. It has been disclosed SIRS can be considered only as the syndrome, that solves particular clinical tasks, but not as a basic model of pathogenesis of critical states. In authors' opinion it is more correctly to discuss Systemic Inflammation as a Typical Pathologic Process that appears as a complex of one or another "resuscitation" syndrome in a clinical course.

Key words: Systemic Inflammation, Systemic Inflammatory Response Syndrome, Typical Pathologic Process, sepsis.

Врождённая способность человеческого сознания рассматривать сложные явления как единое целое при участии приобретенного логического и других теоремных подходов определяет феномены теоретического и клинического мышления. Наличие общих представлений об универсальных и наиболее значимых биологических закономерностях отражает общепринятые модели основных физиологических и типовых патологических процессов. В свою очередь, типовые процессы являются теоретической основой для построения синдромальных моделей, которые в отличие от типовых патологических процессов являются клинической категорией, отражают более частные, но присущие многим заболеваниям звенья патогенеза с конкретными критериями их идентификации и схемами патогенетической терапии. Определение термина «синдром» и общие принципы формирования синдромальных моделей отражены в системе стандартизации МЗ РФ [8]. Наиболее универсальными типовыми патологическими процессами, лежащими в основе большинства патологий человека, являются воспаление и опухолевый рост. В свою очередь, модели этих и других процессов базируются на общепринятых представлениях об основополагающих физиологических процессах, таких как: пролиферация, дифференцировка, апоптоз, ангиогенез, хемотаксис, фагоцитоз, а также функционировании молекулярно-клеточных систем, обеспечивающих противовоспалительную резистентность организма в норме и патологии: антипротеиназная система, ингибиторы факторов систем гемостаза и комплемента, антиоксидантная система, функциональные системы барьерных тканей и другие. Поскольку элементарной «ячейкой» отдельных органов

и организма в целом является клетка, при моделировании типового патологического процесса в ряде случаев возникает необходимость анализа качественных типовых изменений функций отдельных клеток – клеточного стресса. Основные закономерности клеточного стресса проявляются в рамках как физиологических, так и патологических процессов, что требует общей характеристики и классификации этих проявлений применительно к конкретной модели, отражающей события на уровне целостного организма. Нарушение принципа: «типовые физиологические процессы и модель типового патологического процесса – это база, а модель синдрома – надстройка», по нашему мнению, является препятствием для адекватного решения как теоретических, так и прикладных проблем в соответствующей области медицины [9].

Целью представленной статьи является критический анализ концепции синдрома системной воспалительной реакции как базовой модели описания патогенеза сепсиса и рассмотрение проблемы сепсиса с позиции типового патологического процесса.

Определение системной воспалительной реакции как «системной реакции организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекцию, травму, операцию и др.)» дано на согласительной конференции Американской Коллегии торакальных врачей (АССР) и Общества реаниматологии (SCCM) в 1991 г. Синдром системной воспалительной реакции диагностируется по наличию 2 или более признаков из четырех: 1) температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ или меньше чем $\leq 36^{\circ}\text{C}$; 2) частота сердечных сокращений $\geq 90/\text{мин}$; 3) часто-

та дыхания >20 /мин или гипервентиляция ($\text{PaCO}_2 \leq 32$ мм рт.ст.); 4) лейкоциты $>12 \times 10^9$ /л или $<4 \times 10^9$ /л, или незрелых форм >10 % [12,13].

В целом вышеуказанный синдром рассматривается как ключевое патогенетическое звено сепсиса и других критических состояний, ассоциированных с развитием тяжёлого шока и синдрома полиорганной недостаточности – основных причин гибели пациентов отделений интенсивной терапии [19, 20, 39, 40]. Между тем, для многих специалистов не осталось незамеченным, что критерии синдрома воспалительного ответа, прежде всего, отражают стресс-реакцию нейроэндокринной системы и малоспецифичны к развитию критических состояний [18]. При этом первые два критерия могут в полной мере характеризовать и проявления физиологического стресса. В целом наиболее уязвимыми в концепции синдрома воспалительного ответа оказались асептические процессы. В частности, в виду низкой специфичности вышеуказанных критериев при оценке тяжести состояния пациентов [16, 23].

В результате фактически основной точкой «приложения» синдрома системной воспалительной реакции оказались инфекционные процессы, а точнее сепсис, который ныне официально определён как «инфекционный вариант системного воспалительного ответа» [7]. Именно поэтому мы сузили критический анализ синдрома системной воспалительной реакции до проблемы сепсиса как доминирующего клинически значимого проявления этого синдрома. Прежде чем приступить к рассмотрению проблемы сепсиса отметим, что любая модель синдрома или типового патологического процесса, как правило, описывает внутренне противоречивые процессы, протекающие

на уровне целостного организма. Однако сама модель не должна содержать противоречий, в противном случае использование модели на практике будет ограничено или невозможно. Именно с этих позиций проведём оценку качества модели синдрома системной воспалительной реакции.

Существующие отечественные и иностранные определения сепсиса принципиально не отличаются друг от друга [7, 26, 39] и на основании их анализа становится ясно, что сепсис характеризуется тремя основополагающими признаками:

1. Инициировать сепсис может любая инфекция – бактериальная, вирусная или грибковая. Для развития сепсиса в качестве обязательного условия не требуется наличия бактериемии или других проявлений генерализации микробных возбудителей в организме.

2. Ключевым патогенетическим звеном сепсиса является системная воспалительная реакция, которая тестируется по наличию ≥ 2 критериев синдрома воспалительного ответа, а в целом: «сепсис = инфекция + синдром системной воспалительной реакции». В 2001 г. на международной конференции 5 авторитетных медицинских обществ, посвящённой определению сепсиса (SCCM/ ESICM/ ACCP/ ATS/ SIS), предложено расширить число клинико-лабораторных признаков диагностики инфекционного варианта синдрома и включить дополнительные критерии: содержание С-реактивного белка в крови > 2 стандартных отклонений от нормы; содержание прокальцитонина в крови > 2 стандартных отклонений от нормы. В принципе эти предложения не изменили ситуацию, поскольку использование этих дополнительных крите-

риев носит факультативный характер, и решает, как правило, частные задачи, например, дифференциацию инфекционного синдрома воспалительного ответа от неинфекционного его варианта [20, 26, 27, 33].

3. Сепсис – это критичный для жизни процесс, а усиление его степени тяжести отражено в дефинициях: «тяжелый сепсис» - сепсис, осложненный органной дисфункцией и «септический шок» - тяжелый сепсис с развитием тканевой и органной гипоперфузии и гипотонии, не устраняющейся с помощью адекватной инфузионной терапии. При отсутствии признаков органной дисфункции (просто – «сепсис») тяжесть состояния определяется наличием признаков синдрома системной воспалительной реакции как ключевого патогенетического звена, определяющего критичность состояния.

Наконец, попробуем протестировать понятие «сепсис-синдром» (инфекционный синдром системного воспалительного ответа) с обозначенных выше позиций.

1. Общеизвестно, что острые респираторно-вирусные инфекции нередко характеризуются как минимум двумя признаками указанного синдрома - лихорадкой ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) и тахикардией. Однако сезонные эпидемии этого синдрома почему-то никто не фиксирует. Возможно, вирусные инфекции нужно вывести за рамки категории «сепсис», но как тогда быть с критическими вариантами вирусных инфекций по характеру своего течения и последствиям, сопоставимым с развитием бактериального септического шока [28]?

2. Далее для упрощения ситуации проигнорируем признаки системного воспалительного ответа и при ряде специфичных бактериальных инфекций,

например туберкулёзе, и сфокусируем понятие сепсис до определения сепсиса как «гнойное воспаление + синдром системной воспалительной реакции». Как будто в этом случае мы имеем непротиворечивую систему. Между тем проведённый, по нашей просьбе, врачом Лазаревой М.А. анализ историй болезни всех гнойно-воспалительных заболеваний в Областной клинической больнице №1 за 2008 г., дал следующие результаты: де-факто - соотношение «наличие критериев синдрома / верификация сепсиса» составило: в реанимационном отделении – 147 / 148, в других отделениях - 307 / 72. Причём, по нашим данным, ОКБ №1 не является лидером среди медучреждений г. Екатеринбурга по проценту игнорирования критериев синдрома и, соответственно, протокольных норм верификации сепсиса. Стоит отметить, что показатели, лежащие в основе критериев синдрома воспалительного ответа, фиксируются практически в любой истории болезни, поэтому проведение подобных эпидемиологических исследований общедоступно, а отсутствие результатов подобного анализа на официальном уровне само по себе наводит на размышление. При этом эпидемиологические исследования, регистрирующие низкую специфичность критериев этого синдрома к критичности состояния пациентов при гнойно-воспалительных заболеваниях, известны [10, 11].

На основании вышесказанного можно предположить, что сепсис не формально, а реально чаще всего определяется по формуле: «инфекция + те или иные показания к проведению интенсивной терапии». Конечно, в подавляющем большинстве случаев эта категория пациентов имеет «резиновые» признаки системной воспалительной реакции, но отсутствие критериев син-

дрома воспалительной реакции, как показывает практика, не останавливает анестезиологов от постановки диагноза, например, «тяжёлый сепсис» с назначением соответствующего протокола лечения по жизненным показаниям. Таким образом, исходя из результатов проведенного анализа, можно сформулировать альтернативное мнение: сепсис де-факто не является синдромом, поскольку трудно даже предположить, что у всех пациентов палат интенсивной терапии тяжесть состояния на фоне микробной инвазии определяется однотипными патогенетическими механизмами. Реально в большинстве случаев сепсис как критическое состояние имеет один или несколько «реанимационных» синдромов (мультисиндром) различного состава. В большинстве (но, конечно не во всех) случаях, как мы полагаем, патогенетическую основу для формирования синдромокомплексов составляет системное воспаление как типовой патологический процесс. Другими словами мы не подвергаем сомнению ведущую роль системного воспаления в патогенезе критических состояний, но ставим вопрос - что есть системное воспаление? Трудно заподозрить сторонников синдромальной концепции в том, что они не осознают относительность и низкую специфичность критериев синдрома воспалительной реакции к реальному сепсису как критичному для жизни состоянию. Конечно, осознают, но в определенных случаях прибегают к практике умолчания этого очевидного факта. Также нельзя считать, что они не знают о реальных молекулярных механизмах, обуславливающих развитие критических состояний при сепсисе, в том числе и прямо ассоциированных с воспалением. Анализ литературы показывает, что не только знают, но и

успешно изучают их по частям [14, 15, 17, 34]. Однако уровень обобщения этих разнородных и часто противоречивых данных, как мы полагаем, не так успешен, что, в конечном итоге, и не позволяет сформировать реальную альтернативу суррогатным критериям синдрома воспалительного ответа на основе более точных показателей.

Ключевое значение для формирования модели, как типового патологического процесса, так и синдрома является описание динамики процесса. Поэтому кратко проанализируем классификацию пяти стадий развития синдрома системной воспалительной реакции [29, 40].

1) Инфекционный процесс, без каких либо признаков системной воспалительной реакции.

2) Инфекция с развитием системного ответа, но без признаков синдрома. И так, первые две стадии не имеют прямого отношения к синдрому, скорее отражают определённые этапы развития инфекционного процесса – факторы риска его развития.

3) Проявление критериев синдрома воспалительного ответа. Здесь у нас вопросов нет, собственно говоря, природу этого синдрома мы уже анализировали.

4) Синдром компенсаторного противовоспалительного ответа (Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome - CARs), характеризующийся гиперпродукцией условно противовоспалительных цитокинов и других «тормозных» медиаторов системной воспалительной реакции при наличии критериев синдрома. Интересно, что сами сторонники синдромальной концепции по-

стулируют очевидную истину – провоспалительный и противовоспалительный ответ развивается практически параллельно как две стороны одной медали [17]. Кроме того, CARs в отличие от синдрома воспалительной реакции, не имеет формальных критериев, поэтому и не используется в клинической практике.

5) Синдром иммунного паралича и информационного хаоса – стадия развития критического состояния на фоне синдрома системного воспалительного ответа. Вероятно, это и есть сепсис в реальном клиническом его варианте. Правда непонятно, почему речь идет именно об иммунном параличе, а не о параличе, например, системы микроциркуляции. Неясно с помощью каких критериев нужно фиксировать наличие «паралича», или для этого достаточно признаков СПОН или шокового состояния. И самый главный вопрос – всегда ли мы имеем в этом случае относительно стационарное критическое состояние или это динамичный процесс с определёнными закономерностями своего развития? Но на этот вопрос мы ответа не находим.

Далее добавим к этим обусловленным системной воспалительной реакцией синдромоподобным дефинициям ещё так называемый “синдром сбалансированного воспалительного ответа” (MARS) [29, 40] и в конечном итоге получим вполне завершённую систему взглядов, объясняющую любой вариант развития синдрома воспалительного ответа: 1) если после верификации этого синдрома пациент выздоровел без развития критического состояния, то постфактум можно сказать – это был MARS; 2) если критерии указанного синдрома не подтверждаются повышенными концентрациями провоспалительных

тельных медиаторов в крови – это CARS; 3) если ситуация совсем уже критична – это разумеется «иммунный паралич». Все эти рассуждения весьма интересны, но, к сожалению, не имеют, по нашему мнению, большого теоретического и практического смысла. Далее, рассматриваемая классификация практически сводит развитие сепсиса к поступательному движению: инфекция → инфекция + синдром системной воспалительной реакции (сепсис) → тяжёлый сепсис → септический шок. В действительности, как показывают репрезентативные исследования [10] процесс утяжеления состояния пациентов может носить и фазный характер с чередованием периодов компенсации и декомпенсации, следовательно, стадийный подход отражает только определённые варианты развития сепсиса.

Модель процесса должна включать и методологическую составляющую. Методология определяет основные пути регистрации и формализации теоретических закономерностей. На основе методологических подходов разрабатываются и апробируются методы (технические решения), направленные на создание конкретных критериев идентификации процесса.

Теперь рассмотрим основные методологические подходы изучения сепсиса, которые схематично отражены в системе PIRO, принятой на согласительной конференции (SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS) в 2001 г. [26]. Первоначально она позиционировалась как система оценки и разделения пациентов по уровню риска неблагоприятного исхода и их способности отвечать на терапию по аналогии с системой стратификации больных – TNM (tumor, nodus, metastasis) в онкологии. Однако в отличие от TNM, система PIRO не

наполнена конкретным содержанием и должна рассматриваться, с нашей точки зрения, скорее как методологический подход, а не руководство к принятию конкретных клинических решений. Итак, что интегрирует система P-I-RO:

1. «P» (predisposition/ предрасположенность) - анализ генетических и фенотипических факторов риска возникновения сепсиса и его осложнений.
2. «I» (infection/ инфекция) - оценка повреждающего фактора.
3. «R» (response/ ответ или, иначе, реакция) – характеристика факторов системной воспалительной реакции.
4. «O» (organ dysfunction/ органная дисфункция) – регистрация органных дисфункций и оценка эффективности интенсивной терапии.

Обоснованность этих подходов как будто не вызывает сомнений. Однако для примера остановимся на ключевом принципе – «Ответ». В настоящее время к категории «системный воспалительный ответ» пытаются отнести практически любые изменения, так или иначе связанные с синдромом воспалительной реакции: повышение в крови различных медиаторов, глюкозы и многих других метаболитов, различных экскретов, эндокринных факторов, молекул средней массы, продуктов перекисного окисления липидов и др. [21, 30, 41]. Термин «системная воспалительная реакция» неконкретен. Без построения принципиальной теоретической модели процесса адекватно дифференцировать и классифицировать многочисленные проявления этой реакции нереально. Поэтому «Ответ» в настоящее время изучается преимущественно с помощью практики «большого тыка», конечная эффективность

которого явно недостаточна. Так, начиная уже со второй половины 90-х годов прошлого века, ведущими специалистами постоянно ставится вопрос о необходимости разработки новых более специфичных критериев системного ответа, основанных на определении молекулярных медиаторов воспаления в крови [22, 25, 31-33]. За это время их реестр существенно пополнился [16, 24, 35-37], а ситуация качественно не изменилась. Проблема в том, что различные молекулярные факторы системной воспалительной реакции изменяются в крови при сепсисе довольно хаотично, нелинейно и слабо коррелируют друг с другом. Принципиальное отличие системы TNM от PIRO заключается в том, что онкологи имеют общие представления об опухолевом росте как о типовом патологическом процессе, а патогенетический образ сепсиса не имеет чётких очертаний. Соответственно, исходные теоретические различия трансформируются в различия на стадии практического использования той или иной системы. Суть проблемы, как мы полагаем, очевидна - для начала нужно решить, что за процесс мы хотим определить в принципе. Ведь в литературе до сих пор нет конкретного определения системного воспаления, кроме того, что мы дали в 2001 г. [3, 4]: «Системное воспаление – это типовой, мультисиндромный, фазоспецифичный (стадиоспецифичный для хронического варианта) патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях». Необходимо построить

принципиальную теоретическую модель системного воспаления, определить уже на этом фундаменте основные методологические подходы и технические решения. Причём последняя составляющая наиболее мобильна и может быстро адаптироваться к меняющимся условиям.

Ключом к решению этой проблемы, и на этом мы всегда настаивали, является характеристика системного воспаления как самостоятельного типового патологического процесса, имеющего принципиальные отличия от воспалительного процесса в традиционном (классическом) его понимании [4]. В настоящий момент мы остановимся только на наиболее принципиальных позициях рассматриваемой концепции.

Во-первых, обозначим суть классического воспаления. Это реакция на местное повреждение, с целью изоляции (в очаге воспаления) и последующей ликвидации повреждающего фактора. По отношению к очагу воспаления механизмы развития процесса можно разделить на две не тождественные друг другу составляющие: «внутренние» и «внешние». Первые включают в себя реакцию микрососудов, микротромбообразование, экссудацию, миграцию и активацию лейкоцитов и др., при этом все эти процессы взаимосвязаны, прежде всего, через различные медиаторы, в больших концентрациях накапливающихся в очаге воспаления. Определённое количество медиаторов и иных факторов поступает в системный кровоток и инициирует развитие «внешней» программы воспалительного процесса. Это – стресс-реакция нейроэндокринной системы, костного мозга, развитие острофазного ответа печени и некоторые другие процессы, направленные, прежде всего, на ре-

сурсное обеспечение «внутренних» процессов. Развитие «внутренних» механизмов на системном уровне не только бесполезно, но и крайне опасно, поэтому на пути системного действия повреждающих агентов (микробные антигены, продукты тканевого распада и др.) стоят целые системы факторов, обеспечивающие противовоспалительную резистентность всего организма. Однако преодоление этого барьера приводит не только к выраженной генерализации повреждающих факторов, но и к генерализации «внутренних» механизмов. В отличие от классического, при системном воспалении определяющую роль играют не клетки воспалительного инфильтрата, а реакция клеток микрососудов (эндотелиоциты, сосудистые макрофаги, миоциты) и системы гемостаза (феномен микротромбообразования). Совокупность этих процессов в конечном итоге приводит к микроциркуляторным расстройствам – основному патогенетическому компоненту системного воспаления.

Таким образом, для формирования принципиальной модели системного воспаления как типового патологического процесса необходимо:

- 1) осознать невозможность описания патогенеза целого спектра критических состояний, ассоциированных с «воспалительными» механизмами, на теоретической базе типового процесса классического воспаления;

- 2) признать наличие феномена системного повреждения как инициирующего фактора системного воспаления, а также вторичного системного повреждения, как механизма саморазвития этого процесса;

3) дифференцировать роль «внутренних» механизмов при системном воспалении, определить характер их взаимосвязи и выделить главное звено – «воспалительную» микроциркуляцию.

Проблема заключается в том, что количественно или даже полуколичественно оценить последний феномен очень сложно. Но существенно проще интегрально оценить критические уровни цитокинов или других стресс-молекул в крови. Следовательно, ещё одним атрибутивным условием является необходимость дифференцировать провоспалительный клеточный стресс на три принципиальные по своему качеству стадии:

1) активация тех или иных физиологических функций, присущих соответствующему типу клеток. Эта стадия клеточного стресса, прежде всего, характеризует проявление «внешних» механизмов;

2) ответ клеток на повреждение или угрозу повреждения в виде усиления основного обмена с вовлечением индуцибельных генов, связанных с синтезом медиаторов воспаления, белков теплового шока, других стресс-молекул, действие которых направлено на увеличение устойчивости клетки к действию повреждающих агентов. На этой стадии качественно изменяется характер информационного межклеточного обмена. Вторая стадия характерна для развития «внутренних» механизмов на уровне отдельных клеток;

3) депрессивная стадия – результат гиперактивации клеток. Характерно снижение основного обмена, синтеза стресс-молекул, интенсивности межклеточного обмена информации, переход от активной защиты к пассивной. Вторая и третья фазы характеризуются нарушением физиологических функций.

Генерализация этих фаз составляет клеточную основу развития системного воспаления, а превалирование той или иной стадии определяет его динамику – смену фаз: гиперэргической или флогогенного удара и депрессивной фазы. При волнообразном течении процесса фазы могут повторяться неоднократно, особенно фаза флогогенного удара [5].

Теперь коротко остановимся на методологических аспектах оценки системного воспаления как типового патологического процесса. Ключевое значение в этом вопросе имеет регистрация системной воспалительной реакции по концентрации в крови стресс-молекул, особенно отдельных типов условно провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Технология расчёта интегральных показателей указанной реакции изложена в нашей публикации [6] в виде шкалы уровней реактивности (УР – от 0 до 5 баллов). При этом приходилось учитывать следующие условия: 1) изменения различных факторов связаны нелинейно, что требует использования интегральных показателей [36-39]; 2) любые классификации клеточного стресса до определённой степени условны, поскольку этот процесс сложен и не вполне дискретен; 3) проявления клеточного стресса на системном уровне динамичны и неоднозначны в различных органных и тканевых компартаментах [17]; 4) концентрация стресс-молекул в крови характеризует общее, усреднённое или, иначе фоновое состояние клеток организма, а общие фоновые изменения - наличие определенных ярко выраженных фаз системного воспаления, но также промежуточных (смешанных) фаз и различных вариантов межфазовых переходов; 5) в основе однотипных критических состояний (например, тяжёлый

шок) могут лежать различные фазы или динамичные фазовые переходы этого процесса [5]; б) учитывая вышесказанное, можно заключить, что любые методы оценки уровней системной воспалительной реакции описывают или прогнозируют, в большинстве случаев, развитие вероятностных событий внутренне противоречивого процесса.

Схематично патогенетическое значение отдельных значений уровней реактивности (УР) отражено на рис. 1. В целом УР-4-5 с большой степенью вероятности регистрируют гиперэргическую фазу системного воспаления. В тоже время шкала уровней реактивности самостоятельно не может идентифицировать депрессивную фазу системного воспаления, поскольку она находится в зоне перекрытия с гиперреактивными вариантами развития классического воспаления (УР-2-3).



Рис. 1. Роль шкалы УР в дифференциации двух типовых патологических процессов – фаз системного воспаления и классического воспаления.

Примечание. СВ – системное воспаление

Кроме относительно низких значений уровней реактивности характерными признаками депрессивной фазы является органическая связь с фазой флогогенного удара (результат гиперактивации), однако эту связь можно выявить только в условиях мониторинга процесса [5], что далеко не всегда возможно или целесообразно. Другим атрибутивным признаком депрессивной фазы являются те или иные проявления полиорганной дисфункции, однако нельзя утверждать, что любые проявления органной дисфункции обязательно связаны с развитием системного воспаления. Кроме того, нужно ещё учитывать нечёткость проявления его фаз, связанную с различными вариантами межфазовых переходов. Далее, критический сепсис клинически проявляется различными по составу синдромокомплексами, и при различных их вариантах могут быть разные доминирующие звенья патогенеза этого типа воспаления. Кроме того, особое значение имеет не констатация наличия критического состояния, а его прогнозирование, т.е. регистрация зон риска развития системного воспаления или его «нечётких» проявлений. Таким образом, определение уровня реактивности является ключевым, необходимым, но не единственным критерием этого сложного процесса. Для полной оценки процесса системного воспаления нужен учёт, кроме органной дисфункции и уровня реактивности, и других важных составляющих процесса (рис. 2), а именно: микротромбообразования (по отдельным критериям синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания), системной альтерации (по накоплению в крови продуктов тканевого распада), а в некоторых случаях и дистресс-реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (по кри-

тическому изменению уровня некоторых эндокринных факторов, прежде всего, кортизола) [6].

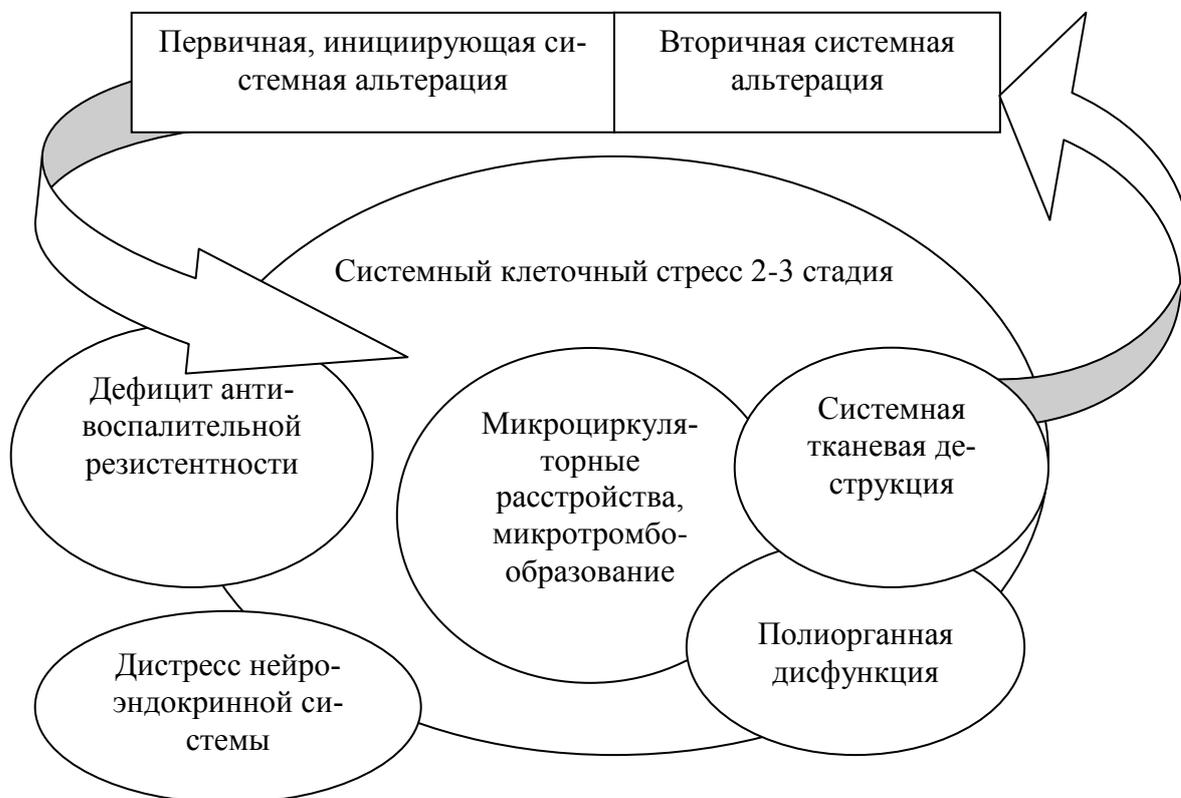


Рис. 2. Принципиальная феноменологическая структура системного воспаления.

На основе этих методологических подходов нами была разработана интегральная система (шкала-СВ), включающая определение в крови 9 показателей (5 для определения уровней реактивности и 4 – других феноменов системного воспаления), эта шкала была апробирована как при сепсисе [1], так и при асептических критических состояниях [2].

Обобщая вышеизложенное отметим, что уже в наше время возможно оценить развитие системного воспаления как критического для жизни типового патологического процесса, но насколько эти возможности могут быть востребованы в медицинской практике. Здесь основная проблема заключается не в том, что сепсис, по сути, не является синдромом, а в том, что практически невозможно отказаться от этой формулировки. Если не синдром, то какой клинической категории он соответствует? Между тем модель типового процесса не может непосредственно отвечать за решение клинических задач – это теоретическая основа. В этом контексте мы никогда не отрицали значение критериев синдрома системной воспалительной реакции как скринингового механизма определения риска развития критических состояний, рассматривая его только как частный синдром. По факту сепсис как понятие интегрирует не только различные клинико-патогенетические (мультисиндромные) варианты, но два родственных, но всё же различных типовых процесса – классического и системного воспаления. При этом последний тип воспаления на определённом этапе развития инфекционного процесса «наслаивается» на классический вариант типового патологического процесса и выходит на передний план (рис. 3). В целом, как нам видится, изменение сложившихся представлений и тем более внедрение новых принципов диагностики и патогенетической терапии – это многоэтапный и сложный процесс, сложный во многих отношениях. Скорее мы можем надеяться на относительно постепенные эволюционные изменения, но и для этого нужно, чтобы в основе построения моделей синдромов и других клинических категорий находилась

теория физиологических и типовых патологических процессов, а не наоборот.

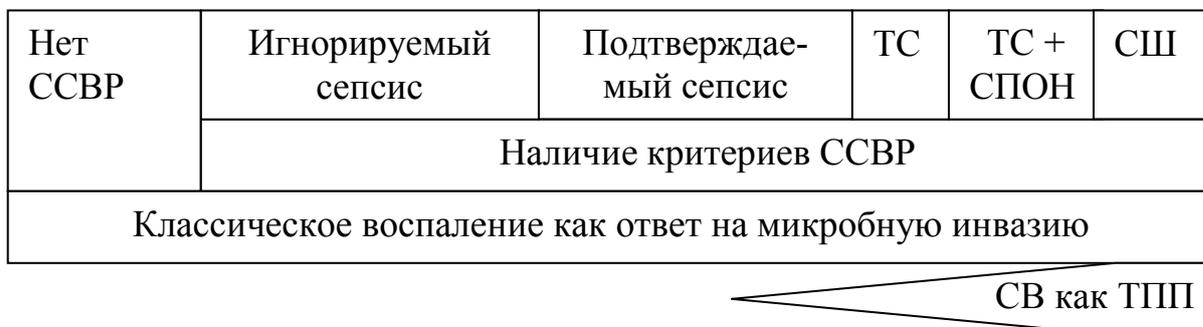


Рис. 3. Взаимосвязь типовых патологических процессов при сепсисе.

Примечание. ТС – тяжелый сепсис, СШ – септический шок, ССВР - синдром системной воспалительной реакции /ответа, СВ – системное воспаление, ТПП - типовой патологический процесс.

Работа поддержана программой Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» 09-П-4-1014.

Список литературы

1. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В. Сепсис и теория системного воспаления. Клиническая анестезиология и реаниматология. 6(1) : 20-27. 2009.
2. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Сипачев А.С. Травма и теория системного воспаления. Клиническая анестезиология и реаниматология. 6(2) : 2-9. 2009.
3. Гусев Е.Ю., Осипенко А.В. Иммунология системного воспаления. Иммунология Урала. 1 : 4-8. 2001.

4. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса. Цитокины и воспаление. 6(4) : 9-21. 2007.
5. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В., Журавлева Ю.А., Зубова Т.Э., Руднов В.А., Кузьмин В.В., Макарова Н.П., Лейдерман И.Н., Левит Д.А., Суханов В.А., Сипачев А.С., Бражников А.Ю., Решетникова С.Ю., Засорин А.А., Дрозд А.В. Варианты развития острого системного воспаления. Цитокины и воспаление. 7(2) : 9-17. 2008.
6. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В. Методология изучения системного воспаления. Цитокины и воспаление. 7(1) : 15-23. 2008.
7. Сепсис в начале 21 века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: Практическое руководство. / Ред. В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд. М. Литтерра. 2006.
8. Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации. Нормативные документы. Часть 1. М. Ньюдиамед. 2000.
9. Соломатина Л.В., Журавлёва Ю.А., Гусев Е.Ю. Концепция МІА-синдрома и системного воспаления при терминальной почечной недостаточности. Нефрология. 13 (4) : 64-69. 2009.
10. Alberti C., Brun-Buisson C., Chevret S., Antonelli M., Goodman S.V., Martin C., Moreno R., Ochagavia A.R., Palazzo M., Werdan K., Le Gall J.R.

- Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 171(5) : 461-468. 2005.
11. Alberti C., Brun-Buisson C., Goodman S.V., Guidici D., Granton J., Moreno R., Smithies M., Thomas O., Artigas A., Le Gall J.R. Influence of Systemic Inflammatory Response Syndrome and Sepsis on Outcome of Critically Ill Infected Patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168(1) : 77-84. 2003.
 12. Bone R.C. Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS. *JAMA.* 268 (24) : 3452-3455. 1992.
 13. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Lnaus W.A., Schein R.M., Sibbald W.J. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest.* 101(6) : 1644-1655. 1992.
 14. Bozza F.A., Bozza P.T., Castro H.C., Neto F. Beyond sepsis pathophysiology with cytokines: what is their value as biomarkers for disease severity? *Mem. Inst. Oswaldo Cruz., Rio de Janeiro.* 100(Suppl. I) : 217-221. 2005.
 15. Cabioglu N., Bilgic S., Deniz G. Aktas E, Seyhun Y, Turna A, Gunay K, Esen F. Decreased cytokine expression in peripheral blood leukocytes of patients with severe sepsis. *Arch. Surg.* 137(9) : 1037 - 1043. 2002.
 16. Castelli G.P., Pognani C., Meisner M., Stuani A., Bellomi D., Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Critical Care.* 8(4): 234-242. 2004.

17. Cavaillon J.-M., Annane D. Compartmentalization of the inflammatory response in sepsis and SIRS. *J. Endotoxin Research*. 12(3) : 151-170. 2006.
18. Clemmer T.P., Fisher C.J., Bone R.C., Slotman G.J., Metz G.A., Thomas F.O. Hypothermia in sepsis syndrome and clinical outcome. *Crit. Care Med*. 20(10) : 1395-1401. 1992.
19. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M., Bion J., Parker M.M., Jaeschke R., Reinhart K., Angus D.C., Brun-Buisson C., Beale R., Calandra T., Dhainaut J.-F., Gerlach H., Harvey M., Marini J. J., Marshall J., Ranieri M., Ramsay G., Sevransky J., Thompson T., Townsend S., Vender J. S., Zimmerman J. L, Vincent J.-L. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit. Care Med*. 36 (1) : 296-317. 2008.
20. Ganni S., Koldkijr O.G., Pedersen C., Pedersen S.S. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. *Crit. Care*. 10(2) : 53. 2006.
21. Hotchkiss R.S. Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *New Eng. J. Med*. 348(2) : 138 - 150. 2003.
22. Hynninen M., Pettila V., Takkunen O., Orko R., Jansson S.E., Kuusela P., Renkonen R., Valtonen M. Predictive value of monocyte histocompatibility leukocyte antigen-DR expression and plasma interleukin-4 and -10 levels in critically ill patients with sepsis. *Shock*. 20(1) : 1 - 4. 2003.
23. Jaimes F., Garces J., Cuervo J., Ramirez F., Ramirez J., Vargas A., Quintero

- C., Ochoa J., Tandioy F., Zapata L., Estrada J., Yepes M., Leal H. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to identify infected patients in the emergency room. *J. Intensive Care Med.* 29(8) : 1368-1371. 2003.
24. Jawa R.S., Kulaylat M.N., Baumann H., Dayton M.T. What is new in cytokine research related to trauma? *J. Intensive Care Med.* 21(2) : 63 -85. 2006.
25. Katja B., Hartmut K., Pawel M., Stefan B., Kox W.J., Spies C.D. The value of immune modulating parameters in predicting the progression from peritonitis to septic shock. *Shock.* 15(2) : 95 - 100. 2001.
26. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J., Opal S.M., Vincent J.-L., Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Crit. Care Med.* 29(4) : 530-538. 2003.
27. Marshall J.C., Vincent J.-L., Fink M.P., Cook D.J., Rubenfeld G., Foster D., Fisher C.J. Jr, Faist E., Reinhart K. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25–26, 2000. *Crit. Care Med.* 31(5) : 1560 - 1567. 2003.
28. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *New Engl. J. Med.* 346(6) : 429-437. 2002.
29. Meeran H., Messent M. The systemic inflammatory response syndrome. *Trauma.* 3 : 89-100. 2001.
30. Mokart D., Capo C., Blache J.L., Delpero J.R., Houvenaeghel G., Martin C., Mege J.L. Early postoperative compensatory anti-inflammatory response

- syndrome is associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer. *Br. J. Surg.* 89(11) : 1450 - 1456. 2002.
31. Oberhoffer M., Vogelsang H., Russwurm S., Hartung T., Reinhart K. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 37(3) : 363 - 368. 1999.
32. Rixen D., Siegel J.H., Friedman H.P. «Sepsis\SIRS», physiologic classification, severity stratification, relation to cytokine elaboration and outcome prediction in posttrauma critical illness. *J. Trauma.* 41(4) : 581 – 598. 1996.
33. Rodriguez M., Santolaria F., Jarque A., González E., Milena A., de la Vega M.J., Rodríguez E., Gómez J.L. Prognostic value of cytokines in SIRS general medical patients. *Cytokine.* 15(4) : 232 - 236. 2001.
34. Schlichting D., McCollam J.S. Recognising and managing severe sepsis: a common and deadly threat. *Southern Med. J.* 100(6) : 594-600. 2007.
35. Sfeir T., Saha D.C., Astiz M., Rackow E.C. Role of interleukin-10 in monocyte hyporesponsiveness associated with septic shock. *Crit. Care Med.* 29(1) : 129 - 133. 2001.
36. Skrobik Y., Kavanagh B.P. Scoring systems for the critically ill: use, misuse and abuse. *Can. J. Anesth.* 53(5) : 432 -436. 2006.
37. Slotman G.J. Prospectively validated predictions of shock and organ failure in individual septic surgical patients: the Systemic Mediator Associated Response. *Crit. Care.* 4(5) : 319 - 326. 2000.
38. Takala A., Jousela I., Jansson S.-E. Olkkola K.T., Takkunen O., Orpana A., Karonen S.L., Repo H.. Markers of systemic inflammation predicting organ

- failure in community-acquired septic shock. *Clin. Sci. (London)*. 97(5) : 529 – 538. 1999.
39. Vincent J.-L. Clinical sepsis and septic shock – definition, diagnosis and management principles. *Langenbecks Arch. Surg.* 393(6) : 817-824. 2008.
40. Vincent J.-L., Byl B. Defining a clinical syndrome of systemic inflammation. *Sepsis*. 4 : 15-19. 2000.
41. Wong H. ARDS: the future. *Crit. Care Clin.* 18(1) : 177 - 196. 2002.
42. Yentis S.M., Soni N., Sheldon J. C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 21(7) : 602 - 605. 1995.

Сведения об авторах:

1. Черешнев Валерий Александрович

Служ. адрес: 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106, Институт иммунологии и физиологии УрО РАН
тел/факс: (343) 3740070, E-mail: chereshnev@duma.gov.ru

2. Гусев Евгений Юрьевич

Служ. адрес: 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106, Институт иммунологии и физиологии УрО РАН
Тел: (343) 3623467, факс: (343) 3740070, E-mail: e.gusev@iip.uran.ru

3. Зотова Наталья Владимировна

Служ. адрес: 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106, Институт иммунологии и физиологии УрО РАН
Тел: (343) 3623153, факс: (343) 3740070, E-mail: zotovanat@mail.ru