

ЦИТОКИНЫ И **Воспаление**

Cytokines & Inflammation

Том 7, № 1, 2008

IL-7 при ВИЧ-инфекции

**Методология изучения
системного воспаления**

Вакцины против атеросклероза

Стресс, цитокины и функция печени

**Выключение гена IL-12p35
в дендритных клетках**

Цитокины при эндокринопатиях

Хламидийный конъюнктивит

**Беталейкин
при тюремном туберкулезе**

ЦИТОКИНЫ и ВОСПАЛЕНИЕ

ОБЗОРЫ • REVIEWS

- Роль интерлейкина 7 (IL-7) в патогенезе и терапии ВИЧ-инфекции ----- 3
Бойчук С.В., Дунаев П.Д.
A role of interleukin 7 (IL-7) in the pathogenesis and treatment of HIV infection
Boichuk S.V., Dunaev P.D.
- Вакцины против атеросклероза: состояние проблемы и перспективы ее развития ----- 8
Козлов В.А., Душкин М.И., Верещагин Е.И.
Vaccines against atherosclerosis: the state of the problem and perspectives
Kozlov V.A., Dushkin M.I., Vereschagin E.I.
- Методология изучения системного воспаления ----- 16
Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В.
Methodology of research in systemic inflammation
Gusev E.Y., Yurchenko L.N., Chereshev V.A., Zotova N.V.
- Влияние миелопептидов на пролиферацию лимфоцитов и продукцию IL-1 β и TNF α мононуклеарами, моноцитами и нейтрофилами ----- 25
Гейн С.В., Гаврилова Т.В., Черешнев В.А., Черешнева М.В.
Influence of myelopeptides on lymphocyte proliferation and production of IL-1 β and TNF- α by mononuclear cells, monocytes and neutrophils
Gein S.V., Gavrilova T.V., Chereshev V.A., Cheresheva M.V.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ • ORIGINAL ARTICLES

- Изменение регуляторных функций дендритных клеток после трансфекции siRNA IL-12p35 ----- 30
Ичим Т.Е., Попов И.А., Олейник Е.К.
The changes in regulatory function of dendritic cells after administration of short interference RNA for IL-12p35 gene
Ichim T.E., Popov I.A., Oleinik E.K.
- Динамика цитокинов при антигенемии вируса клещевого энцефалита у лиц после укуса клеща ----- 36
Крылова Н.В., Леонова Г.Н., Павленко Е.В.
Dynamics of cytokines and tick-borne encephalitis virus antigenemia in individuals after stinging of the tick
Krylova N.V., Leonova G.N., Pavlenko E.V.
- Интерлейкины и хемокины при остром ишемическом инсульте, отягощенном и неотягощенном диабетом ----- 41
Бояджян А.С., Аракелова Э.А., Айвазян В.А., Манукян Л.А.
Interleukins and chemokines in acute ischemic stroke complicated and non-complicated with diabetes
Boyajyan A.S., Arakelova E.A., Ayvazyan V.A., Manukyan L.A.
- Роль некоторых цитокинов в формировании диастолической дисфункции при синдроме гипотиреоза ----- 45
Серебрякова О.В., Говорин А.В., Просьяник В.И., Бакиеева Е.В., Захарова Н.И., Харинцева С.В.
The role of cytokines in the formation of diastolic dysfunction of the left ventricle in hypothyroidism syndrome
Serebryakova O.V., Govorin A.V., Prosyanik V.I., Baksheeva E.V., Zakharova N.I., Kharintseva S.V.
- Значение цитокинов в патогенезе хронического гастроуденита у детей дошкольного возраста ----- 49
Галова Е.А.
The role of cytokines in pathogenesis of chronic gastroduodenitis in children
Galova E.A.
- Хламидийный конъюнктивит: взаимосвязь содержания цитокинов и гликозаминогликанов в сыворотке крови ----- 53
Шевчук Н.Е., Шамратова А.Р., Мальханов В.Б., Латыпова Э.А.
Chlamydial conjunctivitis: correlation of glycosaminoglycans and cytokines levels in blood serum
Shevchuk N.Ye., Shamratova A.R., Malkhanov V.B., Latipova E.A.

ВРАЧУ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ • PRACTITIONER ADVISOR

- Провоспалительные гепатотропные эффекты хронического стресса и повышение чувствительности к цитокин-зависимой супрессии некоторых изоформ цитохрома P450 ----- 56
Цейликман В.Э., Цейликман О.Б., Сибиряк С.В., Сысаков Д.А., Симбирцев А.С.
Proinflammatory hepatotropic effects of chronic stress and enhancement of sensitivity to cytokine-dependent suppression of certain isoforms of cytochrome P450
Tseilikman V.E., Tseilikman O.B., Sybiryak S.V., Sysakov D.A., Simbitrtsev A.S.
- Беталейкин в сопроводительной терапии больных туберкулезом легких ----- 60
Гисматов Р.Х., Медведев Ю.А., Алсынбаев М.М.
Betaleukin in combination therapy of patients with lung tuberculosis
Gismatov R.Kh., Medvedev Ju.A., Alsynbaev M.M.
- Эффективность полиоксидония, трекрезана и бемитила при экспериментальном бронхолегочном воспалении ----- 65
Зарубина И.В., Цыган В.Н., Болехан А.В.
The effectiveness of polyoxidonium, trekrezan and bemitiln experimental bronchopulmonary inflammation
Zarubina I.V., Tsygan V.N., Bolechan A.V.

НОВОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ • LABORATORY DIAGNOSTICS HIGHLIGHT

- ЗАО «БиоХимМак» ----- 70
- ООО «Цитокин» ----- 71

КОНФЕРЕНЦИИ • CONFERENCES ----- 72

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. Медуницын (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. Потаннев (Минск), В.И. Пурины (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».

Издание выходит при поддержке компании «БСП Сервис».

Подписка осуществляется:

- через Агентство «Вся Пресса»; тел. (495) 234-03-08;
- 000 «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, факс: (812) 234-94-89.

E-mail: cytokines_inflammation@yahoo.com, cytokines@yandex.ru, pnazarov@PN4093.spb.edu

Подписано в печать 15.09.07. Формат бумаги 60 x 90 1/8. Печать офсетная. Отпечатано в типографии «L-PRINT».

Тираж установочный.

Методология изучения системного воспаления

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

Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург

Типовой патологический процесс системного воспаления (СВ) формируют несколько феноменов: системной воспалительной реакции (СВР), системной альтерации, истощения факторов противовоспалительной резистентности, дистресс-реакции нейроэндокринной системы, системного микротромбообразования. Это обстоятельство предопределяет создание мобильных интегральных критериев развития и прогноза критических осложнений СВ. Предлагаемые интегральные показатели отражают принципиальные уровни цитокинемии. В качестве дополнительных критериев целесообразно использовать значения уровней в крови кортизола, тропонина I и маркеров микротромбообразования. Всего в работе анализируется 36 клинико-лабораторных показателей плазмы крови, исследованных авторами в качестве перспективных критериев оценки СВ. (Цитокины и воспаление. 2008. Т. 7, № 1. С. 15–23.)

Ключевые слова: ССВР, системное воспаление, цитокины, СПОН.

Процесс системного воспаления (СВ) формируют несколько феноменов: первичная и вторичная системная альтерация, системная воспалительная реакция (СВР), дистресс-реакция нейроэндокринной системы, органная дисфункция, включая признаки аутогенной интоксикации, а также изменения состояния буферных систем противовоспалительной резистентности и функциональных резервов органных систем [1]. Реализация этих феноменов и их соотношение зависит от исходного состояния организма, сопутствующих средовых и генетических факторов риска развития СВ, также как и от эффективности проводимой интенсивной терапии при его развитии (рис. 1). Центральное место в этой системе принадлежит СВР. Воспалительная реакция при «классическом» воспалении (КВ) имеет два различных по задачам и механизмам уровня: 1-й — местный, очага воспаления, и 2-й — системный, своеобразная форма общего адаптационного синдрома [1]. При этом генерализация 1-го (базового) уровня специфична и атрибутна только для СВ. Патогенетическим ядром СВ является «воспалительная» микроциркуляция, а клиническими проявлениями — шоковые состояния, синдром полиорганной недостаточности (СПОН), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) и некоторые другие реанимационные синдромы. В качестве клинико-лабораторных признаков СВ могут выступать критические значения цитокинемии, другие маркеры патологической

активации эндотелия и сосудистых макрофагов (эндотелиоза), продукты внутрисосудистого кининогенеза, ДВС, внутрисосудистой активации лейкоцитов и системной активации тучных клеток. Относительно суррогатными проявлениями СВ являются проявления воспалительного процесса 2-го уровня: острофазный ответ, стресс-реакция нейроэндокринной системы, усиление лейкоцитопоза и мобилизация лейкоцитарных депо. В то же время определенная степень выраженности некоторых этих механизмов типична для СВ. Уже сегодня можно говорить о сотнях молекулярных факторов, характеризующих только СВР, примеры которых представлены на рис. 2. При этом каждый из показателей в отдельности не способен целостно характеризовать этот ключевой феномен СВ. С учетом вышесказанного, методология исследования СВ, с нашей точки зрения, базируется на пяти пунктах:

1. «Альтерация». Характеристика факторов локальной и системной альтерации, а также вторичной системной альтерации при развитии СВ.
2. «Резистентность». Оценка факторов резистентности, препятствующих системной альтерации и системного задействования базисных механизмов СВР.
3. «Реакция». Оценка конкретных составляющих СВР с учетом фазы/стадии и других качественных характеристик СВ.
4. «Дисфункция». Определение органных дисфункций и функциональных резервов отдельных органов и систем-мишеней СВ.

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

5. «Предрасположенность». Анализ факторов риска по каждому из 4-х предыдущих пунктов: генетических, возрастных, средовых, преморбидных патологий.

Первые два пункта в настоящее время в целом разработаны недостаточно, кроме инфекционного фактора альтерации. Четвертый пункт разработан относительно хорошо посредством внедрения в клиническую практику ряда шкал (SAPS, SOFA, TRISS, MOD, APACHE-I, -II, -III и др.). В меньшей степени это относится к решению задачи прогноза СПОН, поскольку эти шкалы приоритетно направлены на констатацию факта полиорганной недостаточности (ПОН). Пятый пункт в значительной степени зависит от предыдущих пунктов и уточняет их. Третий пункт наиболее противоречив. Так, под понятием СВР выступают различные по своей сути провоспалительные механизмы. При этом проявления СВР динамичны, а изменения отдельных ее составляющих далеко не всегда синхронны. Кроме того, экспрессия показателей СВР характеризуется наличием «серой зоны» (зоны неопределенности), что снижает их прогностическую ценность. Ключевой задачей является разработка интегральных критериев СВР и установление на основе этого клинически значимых пороговых уровней СВР, отражающих трансформацию КВ в СВ. Речь идет об эталонных критериях, которые могли бы стать «центром кристаллизации» более простых, но и более доступных для массового использования критериев [4, 5, 8].

Для разработки критериев СВР решали следующие задачи:

1. Выбор главного звена СВР, эталонного критерия, основанного на выраженности цитокинемии. Гиперсекреция цитокинов есть атрибутное свойство различного типа «воспалительных» клеток. При классическом воспалении основным источником цитокинов в крови являются лейкоциты и макрофаги воспалительного инфильтрата, а при СВ — тотально активированные эндотелиоциты и сосудистые макрофаги, что определяет более вы-

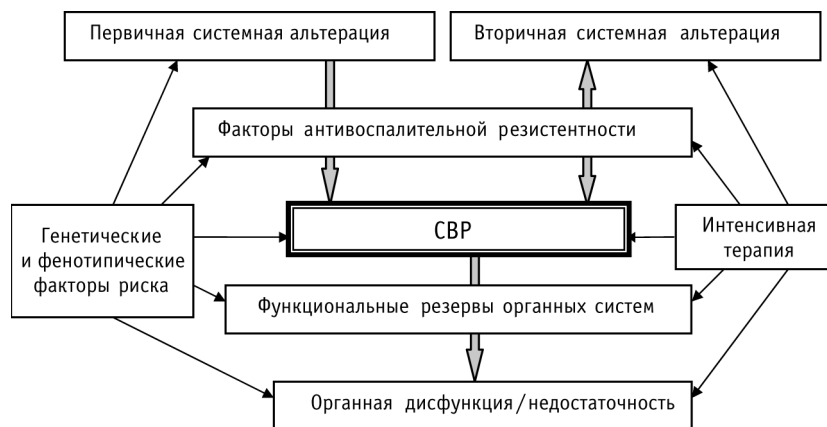


Рис. 1. Основные феномены развития системного воспаления и их взаимосвязи

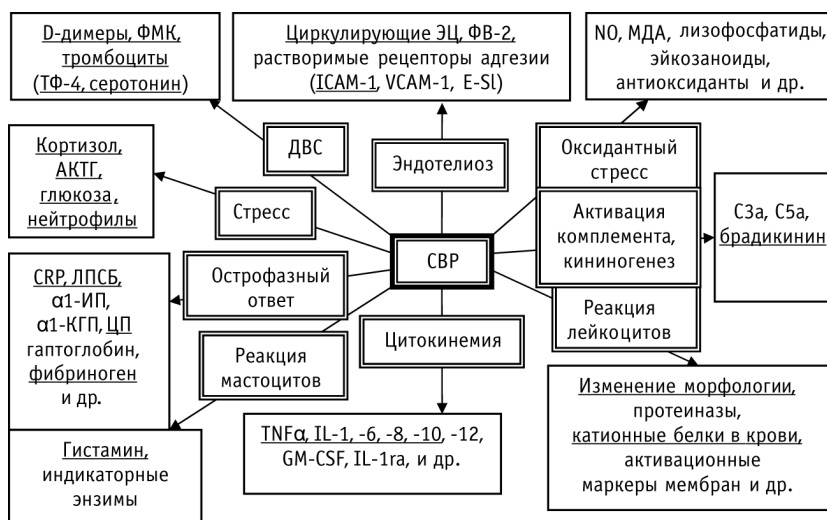


Рис. 2. Отдельные примеры параметров крови, отражающие различные патогенетические составляющие системной воспалительной реакции (анализ литературы и собственные исследования)

АКТГ — адренокортикотропный гормон, ИП — ингибитор протеиназ (антитрипсин), КГП — кислый гликопротеин, ЛПСБ — липополисахаридсвязывающий белок, МДА — малоновый диальдегид, СВР — системная воспалительная реакция, ТФ — тромбоцитарный фактор, ФВ — фактор Виллебранда, ФМК — фибрин-мономерные комплексы, ЦП — церулоплазмин, ЭЦ — эндотелиоциты, CRP — С-реактивный белок, IL — интерлейкин, IL-1ra — рецепторный антагонист IL-1, GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, NO — оксид азота, TNF — фактор некроза опухоли. Подчеркнуты маркеры СВР, исследуемые в наших работах.

сокий уровень цитокинемии при СВ. В то же время, известная хаотичность изменений концентраций цитокинов в крови предопределяет необходимость исследования нескольких ключевых цитокинов для расчета уровня СВР (УР).

2. Расчет интегрального показателя цитокинемии — коэффициента реактивности (КР) — основывался на исследовании в плазме крови 5 показателей: 4-х цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10, TNFα) и острофазного CRP. В процессе исследования из этого реестра были исключены IL-1 как наименее информативный фактор, и острофазный ЛПСБ, не имеющий существенных преимуществ перед CRP. Всего для разработки метода вычисления КР было обследовано примерно 800 больных с различными патологиями [4, 8].

3. Определение уровней биологической значимости каждого фактора, выраженных в виде индивидуальных индексов реактивности (ИР), с последующей их интеграцией в значения КР (табл. 1). Для этого руководствовались следующими принципами:

Принцип функциональной асимметрии. Количество и диапазон ИР каждого фактора определялись с учетом их биологической и диагностической значимости. Для этого с помощью математической обработки полученных результатов линейным методом обучения распознавания образов была выявлена устойчивая стохастическая связь между уровнями исследуемых показателей и другими признаками СВР, признаками ПОН (шкалы SOFA, APACHE-II, MOD) и другими осложнениями СВ.

Принцип фокусировки. Для каждого показателя, исходя из характера распределения и биологической значимости, определены дозовые диапазоны, которые полуколичественно выразили в виде определенных значений ИР для каждого параметра в отдельности. Затем посредством определения суммы 3-х максимальных значений ИР из 5-ти (2 наименьших ИР игнорировались) вычисляли КР (шкала: 0–16 баллов). Таким образом, у двух больных с общим диагнозом в формировании КР могут участвовать различные, но наиболее информативные в каждом конкретном случае, показатели.

Принцип единой точки отчета. В каждом отдельном случае за нулевое значение ИР принимали диапазон концентрации, не превышающий предельно допустимых значений нормы (ПДЗ) соответствующего фактора. Такой принцип позволил унифицировать выбор исходной точки, избежать привязки к конкретным методическим условиям и четко дифференцировать данные, отличающиеся от нормальных значений. За исходный уровень сравнения принимали ПДЗ показателей практически здоровых людей в возрасте 18–50 лет. Были установлены следующие ПДЗ: для IL-1, IL-6, IL-10 — 5 пг/мл; для TNFα — 8 пг/мл;

для IL-8 — 10 пг/мл; для CRP — 1 мг/дл. Превышение ПДЗ отмечали у двух практически здоровых людей из 50 обследованных (IL-8 — 12,0 пг/мл и TNFα — 9,7 пг/мл).

Принцип относительности включения показателей в КР определяется, в перспективе, возможностью взаимозаменяемости маркеров СВР, сопоставимых по биологической значимости, возможностью сокращения (до 3-х) или, при необходимости, увеличения числа показателей, формирующих КР, в зависимости от требований к точности вычисления при сохранении общего принципа — суммирования трех наибольших значений ИР.

4. Расчет на основе значений КР качественных уровней реактивности (УР) для анализа значимости СВР у конкретного больного. Для принятия клинического решения врачу удобно руководствоваться значениями выраженности СВР, характеризующими определенные качественные состояния. В этих целях диапазон значений КР (0–16) подразделялся на шесть УР (0–5), биологический смысл которых применительно к острому СВ кратко изложен в табл. 2.

Таблица 1

Расчет индексов реактивности и коэффициента реактивности

Фактор	ПДЗ	Значения ИР для каждого фактора						
		0	1	2	3	4	5	6
IL-8	<10	<1 (<10)	1–2,5 (10–25)	2,5–10 (25–100)	10–50 (100–500)	50–250 (500–2500)	>250 (>2500)	нет
IL-6	<5	<1 (<5)	1–2 (5–10)	2–8 (10–40)	8–40 (40–200)	40–200 (200–1000)	>200 (>1000)	нет
TNFα	<8	<1 (<8)	1–2 (8–16)	2–5 (16–40)	5–20 (40–160)	20–100 (160–800)	>100 (>800)	нет
IL-10	<5	<1 (<5)	нет	1–2 (5–10)	2–5 (10–25)	5–20 (25–100)	20–100 (100–500)	>100 (>500)
CRP	<1	<1,0	1–3	3–15	>15	нет	нет	нет

Примечание. ПДЗ — предельно допустимое значение нормы, ИР — индекс реактивности. Числа вне скобок означают степень превышения ПДЗ (в разы), в скобках — абсолютные значения показателей применительно к используемому методу (циткинов — в пг/мл, CRP — в мг/дл). Сумма трех максимальных ИР у каждого больного дает значение КР.

Таблица 2

Характеристика уровней реактивности

УР	КР	Трактовка показателей применительно к острому варианту СВ
0	0–1	Уровень нормы или воспалительных процессов без проявлений СВР
1	2–4	Маргинальный уровень СВР, исключающий наличие СВ, кроме фаз развития и разрешения СВ, типичен для СВР при «классическом» воспалении
2	5–7	Некритический уровень, являющийся фактором риска развития СВ или начальным его проявлением, типичен также для фазы разрешения СВ; в отдельных случаях ассоциирован с депрессивной фазой СВ (в последнем варианте возможно декомпенсированное развитие процесса)
3	8–10	Условно критический уровень, характеризующий маргинальные проявления СВ, гиперреактивную форму «классического» воспаления или депрессивную (абсолютно критическую) фазу СВ; часто требует дальнейшей дифференцировки для определения характера процесса и степени его критичности
4	11–13	Критический уровень, подтверждающий развитие СВ, являющийся «зоной прогноза» критических осложнений
5	14–16	Абсолютно критический уровень, подтверждающий развитие крайне критического состояния независимо от значений шкал органной дисфункции

Примечание. УР — уровень реактивности, КР — коэффициент реактивности. КР и УР можно применять также для характеристики хронического СВ, но с несколько другой трактовкой значимости этих критериев.

5. Интегрированность показателей СВР с критериями других феноменов СВ. Эффективность использования критериев многократно увеличится при их кооперации друг с другом, особенно при ис-

пользовании информационных технологий, ассоциированных с компьютерными сетями [2, 6]. В связи с этим, в качестве потенциальных дополнительных критериев в различных интегральных схемах

Таблица 3

Используемые в работе показатели плазмы и клеточного состава крови и критерии системного воспаления на их основе (относительно ПДЗ)

Признаки	Методика определения	Единица измерения	ВГН	ПДЗ	Отклонение от ПДЗ (разы)	Трактовка признаков
ЭКП	ИХЛ, «Immulite»	нг/мл	8	8	>1,25	Внутрисосудистая активация эозинофилов
Активные нейтрофилы	ФКМС, «Standart-20»	%	0	0	>0	Внутрисосудистая активация НФ
sIL-2R	ИХЛ, «Immulite»	ед/мл	710	700	>1	Активация лейкоцитов, макрофагов
β2-микроглобулин	ИХЛ, «Immulite»	нг/мл	1500	2000	>1,5	То же + маркер почечной недостаточности
D-димеры	ЛА, «Roche»	мкг/мл	0,5	0,5	>1	ДВС
ФМК	ЛА, «Roche»	мкг/мл	20	20	>1	То же
ТФ-4	ИФА, «Roche»	ед/мл	10	10	>1	То же
Активные тромбоциты	ФКМС, «Standart-20»	10 ⁹ /л	131	131	<0,69	То же
Антитромбин III	«Thromsoluser Chrom»	%	70	70	<1	То же
Серотонин	ФМ, «Cormay Plus»	мкмоль/л	2,05	2,05	>1,2	Активация тромбоцитов и мастоцитов
Кортизол	ИХЛ, «Immulite»	нмоль/мл	690	690	>2 ¹	Стресс нейроэндокринной системы
АКТГ	ИХЛ, «Immulite»	нмоль/л	40	40	>1	То же
Глюкоза	Анализатор «ROKI»	ммоль/л	5,5/7,7 ⁴	5,5	>1,51 ⁵	То же
Тропонин I	ИХЛ, «Immulite»	нмоль/л	0,2	0,2	>1	Маркер системного повреждения
Миоглобин	ИХЛ, «Immulite»	нмоль/мл	25	25	>2,4 ²	То же
Свободный гемоглобин	ФМ, «Cormay Plus»	г/л	0	2,5	>1	Маркер системного повреждения
sICAM-1 (sCD54)	ИФА, «Bender MedSystems GmbH»	нг/мл	297	345	>1	Активация эндотелиоцитов, повышение адгезии лейкоцитов на эндотелии
E-селектин (sE-SL, sCD62E)	ИФА, «Bender MedSystems GmbH»	нг/мл	79	54	>1	То же
Гистамин	ФМ, «Cormay Plus»	нмоль/мл	100	100	>1,69	Системная активация мастоцитов
Брадикинин	ФМ, «Cormay Plus»	нмоль/мл	105	105	>1,19	Активация калликреин-кининовой системы
Фактор Виллебранда-2	«Thromsoluser Chrom»	%	150	150	>2	Активация эндотелиоцитов
ЭЦ типа 2	ФКМС, «Standart-20» ³	10 ⁴ /л	нет	~0	>9×10 ⁴ /л	Активация и апоптоз эндотелиоцитов
МДА	«Thromsoluser Chrom»	нмоль/мл	9,8	9,8	>1,5	Оксидантный стресс
Связанный альбумин	ФМ, «Cormay Plus»	г/л	3,5	3,5	>2	Критерий метаболического стресс-синдрома
TGFβ1	ИФА, «DRG Instrument GmbH, Germany»	нг/мл	2,6-3,6	2,5-7,0	↓↑ ПДЗ	Фактор противовоспалительной резистентности/реактивности
Фибронектин	«Thromsoluser Chrom»	мкг/мл	>150	>100	<1	↓антивоспалительной резистентности
Церулоплазмин	«Thromsoluser Chrom»	г/л	0,5	0,5	>1	Острофазный ответ
Фибриноген	«Thromsoluser Chrom»	г/л	2-4	2-4	↓↑ ПДЗ	То же + доп. маркер ДВС
CRP	ИХЛ, «Immulite»	мг/дл	1,1	1,0	>1	Острофазный ответ
ЛПСБ	ИХЛ, «Immulite»	мкг/мл	15	20	>1	Острофазный ответ
IL-1	ИХЛ, «Immulite»	пг/мл	5,0	5,0	>1	Провоспалительная гиперцитокинемия
IL-6	ИХЛ, «Immulite»	пг/мл	2-5	5,0	>1	То же
IL-8	ИХЛ, «Immulite»	пг/мл	?	10,0	>1	То же
TNFα	ИХЛ, «Immulite»	пг/мл	8,3	8,0	>1	То же
IL-10	ИХЛ, «Immulite»	пг/мл	5	5	>5	Иммунодепрессивный признак СВР
Прокальцитонин	ИХТ, «Brahms PCT-Q»	нг/мл	106	10	>1	Доп. критерий ССВР при сепсисе

Примечание. АКТГ — адренокортикотропный гормон; ВГН — ориентировочные верхние границы нормы, рекомендованные авторами методики; ИФА — иммуноферментный анализ; ИХЛ — иммунохемилюминесцентный метод; ИХТ — иммунохроматографический тест; ЛА — латексная агглютинация; МДА — малоновый диальдегид; ПДЗ — определенные нами предельно допустимые значения нормы; ТФ-4 — тромбоцитарный антигепариновый фактор (тромбоцитарный цитокин); ФКМС — фазово-контрастная микроскопия; ФМ — фотометрия; ФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы; ЭКП — эозинофильный катионный протеин; ЭЦ — свободные (циркулирующие в крови) эндотелиоциты; CRP — С-реактивный протеин, IL — интерлейкин; sIL-2R — растворимая форма рецептора IL-2; TGF — трансформирующий фактор роста; TNF — фактор некроза опухоли; ¹ — или <100 нмоль/л; ² — или >32 ПДЗ в первые 3-е суток после травмы или некроза мышечной ткани (скелетной, миокарда); ³ — в отдельных опытах принадлежность выявляемых клеток к высоким ЭЦ 2-го типа подтверждалась гистохимическим анализом (выявление гранул Паллада-Вейбла) и электронной микроскопией; ⁴ — норма до еды: 3,3-5,5 ммоль/л, >7,7 ммоль/л — дополнительный критерий ССВР при сепсисе (Levy M.M. et al., 2003); ⁵ — >8,3 ммоль/л (1,51 ПДЗ) — критерий для прогноза и дифференциации пациентов с СПОН и без СПОН. ⁶ — >10 нг/мл — критерий сепсиса. В случае определения ЭКП исключались больные, имеющие в анамнезе хронические и острые аллергические заболевания и осложнения, а также гельминтозы.

могут выступать значительное число факторов, эффективность некоторых из них протестирована в наших исследованиях (табл. 3).

Сравнительный анализ отдельных критериев СВ

Основные исследуемые группы пациентов. С учетом принципов доказательной медицины (случай-контроль и двойное слепое исследование) анализ проводили на группах, объединенных в три блока.

Первый блок — группы контроля: 1) контроль-1 — практически здоровые люди в возрасте 18–50 лет ($n=50$); 2) контроль-2 — пациенты в возрасте 61–81 года с диагнозом ИБС, атеросклеротическая энцефалопатия, сердечно-сосудистая недостаточность не выше 1-й стадии при отсутствии острых и обострения хронических процессов ($n=22$).

Второй блок — пограничные для развития СВ заболевания, но при наличии в большинстве случаев двух, реже — 3–4-х критериев синдрома СВР: 1) тяжелый гестоз (гипертензия беременных), III-й триместр беременности ($n=22$); 2) острые флегмонозные аппендициты, исследование в предоперационный период ($n=6$) или через несколько часов после операции ($n=4$); 3) плановые высокие ампутации нижней конечности при атеросклеротических стенозах бедренной артерии, исследование через двое суток после операции ($n=29$).

Третий блок — септические и асептические критические состояния с наличием (SOFA > 5

баллов или шок 2–3-й степени) или отсутствием СПОН: сепсис, тяжелый сепсис, септический шок, искусственное прерывание беременности (ИПБ), множественные травмы. Всего 255 человек, из них в 85 случаях не позднее, чем через двое суток после исследования, развился СПОН с летальным исходом в 43 случаях. Большинство больных исследовали на 1–2-е сутки заболевания, а в отдельных случаях для изучения фазы вторичного флогогенного удара — на 5–7-е сутки (табл. 4).

Анализ результатов использования основных критериев СВР — системы КР/УР. Наиболее эффективным критерием разделения групп (по данным факторного анализа) выступает система КР/УР. Так, группа контроль-1 имеет УР-0 в 100%, контроль-2 — в 81,8% случаев, в остальных случаях выявляется маргинальный уровень СВР — УР-1. Та же закономерность прослеживалась у пациенток с гестозом. Для больных с гнойным аппендицитом характерны УР-1–2, за исключением 1 случая из 10, где был выявлен УР-4 (перед операцией) и ряд дополнительных критериев СВ (см. табл. 4). Вероятно, у этого больного развитие СВ было остановлено санацией очага инфекции до развития феномена вторичного системного повреждения. При плановых ампутациях выявлен УР-1–3. В группах реанимационных больных надежным прогностическим критерием СПОН является наличие УР-4–5, а признаком отсутствия СПОН — УР-1–2 (УР-0 у этих больных не выявлен). Пациенты с УР-3 формируют «зону неопределенности», которую

Таблица 4

Использование дополнительных критериев при процессах, ассоциированных с острым системным воспалением

Группа (диагноз)	Сутки	n	Частота подтверждения СВ дополнительными критериями, %								
			IL-10 >25 пг/мл	ЭКП > 10 нг/мл	Тропонин >0,2 нг/мл	Миоглобин >60 нг/мл	sIL-2R >700 ЕД/мл	D-димеры	Кортизол >1380 нмоль/л	УР-4–5	УР-0–2
Контроль-1 (18–50 лет)		50	0	0	0	0	0	0	0	0	100
Контроль-2 (61–81 год)		22	0	4,5	0	0	9,1	0	0	0	100
Тяжелый гестоз		22	0	н/о	0	н/о	4,5	18,2	0	0	100
Флегмонозные аппендициты	1	10	10	н/о	0	0 ¹	н/о	0	10	10	90
Ампутации бедра	1–2	29	0	н/о	6,9	3,4 ¹	48,3	58,6	0	0	79,3
ИПБ без ПОН	1	10	30	20	10	60	50	80	20	0	50
ИПБ с СПОН ²	1	11	72,5	85,7	54,6	100	85,7	100	36,4	54,6	0
Сепсис без ПОН	1–2	53	30,2	67,3	22,7	58,5	75,7	49,1	13,2	17	26,4
Тяжелый сепсис ³	1–2	25	48	73,9	48	84	86,4	68	36	64,0	4
Септический шок ⁴	1–2	11	81,8	81,8	54,6	54,5	100	81,8	72,7	81,8	0
Сепсис без ПОН	5–7	17	5,9	н/о	35,3	29,4	66,7	52,9	0	5,9	58,8
Тяжелый сепсис ⁵	5–7	8	50	н/о	37,5	75	75	100	25	62,5	12,5
Острая травма без ПОН	1	55	30,9	51,9	38,2	21,8 ¹	30,8	57,7	18,2	20,7	52,8
Острая травма с СПОН ⁶	1	22	81,8	66,7	54,6	36,4¹	33,3	85,7	40,9	54,5	4,5
Травма без ПОН	5–7	35	0	н/о	8,9	45,7	н/о	н/о	20	0	77,2
Травма с СПОН ⁷	5–7	8	62,5	н/о	75	75	н/о	н/о	87,5	75	0

Примечание. ¹ — в острый период травмы принимали во внимание уровень миоглобина >800 нг/мл, а не >60 нг/мл; ² — летальность 45,5%; ³ — летальность 44,0%; ⁴ — летальность 63,6%; ⁵ — летальность 37,5%; ⁶ — летальность 40,9%; ⁷ — летальность 100%; н/о — не определяли. Жирным шрифтом выделены значения, достоверно отличающиеся по критерию χ^2 (больные со СПОН от больных без СПОН) в сопоставимых группах ($p < 0,05$).

Таблица 5

**Частота развития СПОН и летальных исходов
у критических больных с различными значениями
уровня реактивности (травма, сепсис, ИПБ)**

УР	n	Развитие СПОН, n (%)	Летальные исходы, n (%)
1	22	2 (9,1)	0
2	66	1 (1,5)	0
3	95	28 (29,5)	14 (14,7)
4	58	41 (70,7)	20 (34,5)
5	14	13 (92,9)	9 (64,3)
Всего	255	85 (33,3)	43 (16,9)

Таблица 6

**Результаты анализа значений уровня реактивности
у критических больных, %**

№	Группы	n	Распределение больных по УР				
			0	1	2	3	4
1	Без СПОН	170	0	11,8	38,2	39,4	10,0
2	СПОН без летальных исходов	42	0	4,8	2,4*	33,3	50,0*
3	СПОН, летальные исходы	43	0	0*	0*	32,6	46,5*

Примечание. * — достоверные отличия от группы 1 ($p < 0,05$); ** — достоверные отличия между группами 2 и 3 ($p < 0,05$).

Таблица 7

**Частота выявления дополнительных критериев
у критических больных с УР-3, %**

Группы	n	Кор*	Тро*	IL-10*	1-3 критерия*	2-3 критерия*
СПОН	28	39,3	64,3	53,6	89,3	53,6
Без СПОН	67	19,4	28,4	29,9	58,2	17,9
Всего	95	25,3	38,9	36,8	67,3	38,9

Примечание. * — различия между группами больных с СПОН и без СПОН достоверны ($p < 0,05$), Кор — кортизол > 2 ПДЗ, Тро — тропонин I > 5 ПДЗ, IL-10 — > 5 ПДЗ. D-димеры выявляли в группе с СПОН в 85 % случаев, без СПОН — в 66 %; показатель в данном случае имеет низкий уровень специфичности.

можно существенно сузить с помощью дополнительных критериев СВ. Наиболее эффективными дополнительными критериями для дальнейшей дифференциации СВ и оценки критичности состояния в целом, по данным наших исследований (факторный анализ), являются маркер депрессивной фазы IL-10 (уровень, превышающий 5 ПДЗ) [4], маркер дистресса кортизол (уровень, превышающий 2 ПДЗ) [4], а также маркеры альтерации тропонин I и миоглобин плазмы крови [3, 4] (см. табл. 4).

Остановимся на анализе использования этих критериев, у всех реанимационных больных с их подразделением по исходу заболевания: 1) без СПОН, 2) СПОН без летального исхода, 3) СПОН с летальным исходом (табл. 5–6). Так, в большинстве случаев СПОН (82 из 85) и все летальные исходы развивались на фоне УР 3–5, характеризующих СВ (УР-4–5) или «серую зону» (УР-3). В 3-х случаях участие механизмов СВ в развитии СПОН не очевидно (УР-1–2). Для прогноза СПОН имеют значения УР 4–5; УР-5 обуславливает высокую вероятность летального исхода (64,3 %); случаи с УР-3 для уточнения прогноза нуждаются в использовании дополнительных критериев СВ.

Можно выделить неблагоприятные сочетания критериев: УР 4–5 и повышенный уровень тропонина I. Выявлено 27 таких случаев (8 — с УР-5, 19 — с УР-4), у которых впоследствии в 93 % случаев развился СПОН, а в 70 % — летальные исходы.

В табл. 7 представлены результаты дальнейшей дифференцировки состояния критических больных с УР-3 с использованием трех наиболее эффективных дополнительных критериев из используемых семи. Так, в 3-х случаях из 28 (10,7 %) наличие прямой связи СПОН с СВ не подтверждается ввиду отсутствия дополнительных критериев. В группе без СПОН в 17,9 % случаев (12 человек из 67) выявляются 2–3 дополнительных критерия, что позволяет, по нашему мнению, регистрировать латентную органную дисфункцию.

Другие критерии СВ (табл. 3)

Критерии системной альтерации. Одной из ключевых составляющих СВ является феномен системного повреждения, который может проявить себя и при стертых вариантах развития СВР (наличие депрессивной и смешанных фаз развития СВ, при межфазовых переходах). Перспективными критериями системного повреждения могут

стать повышенные концентрации в плазме крови миоглобина и кардиальной изоформы тропонина (I) [3]. Так, при развитии декомпенсированных вариантов СВ нередко изменения уровня тропонина I в плазме крови локализуются в диапазоне «норма» — «инфаркт миокарда» (0,2–1 нг/мл), что свидетельствует о диффузном микроповреждении мембран кардиомиоцитов (см. табл. 4).

В качестве критериев дистресса нейроэндокринной системы могут выступать несколько клинико-лабораторных признаков (см. табл. 3), но наиболее оптимально, по нашим данным, оценивать его по уровню кортизола крови (см. табл. 4). Сравнительно невысокую чувствительность, но существенную специфичность к СПОН дает определение в крови АКТГ: превышение ПДЗ в 40 % случаев при СПОН, в 3,8 % — при отсутствии СПОН (в целом по группам реанимационных больных); критерий отсутствует в 100 % случаев в группах контроль-1 и контроль-2, у пациентов с плановыми ампутациями и тяжелым гестозом. Менее отчетливым, но достоверным ($p < 0,05$) критерием дифферен-

циации групп СПОН/без СПОН является наличие критического уровня гипергликемии ($> 8,3$ ммоль/л), выявленного в 57 % случаев при СПОН и в 42 % — без СПОН; частота выявления концентрации глюкозы более 7,7 ммоль/л достоверно не отличается ($p > 0,05$): у больных без СПОН она выявлена в 65 %, при СПОН — в 72 % (см. табл. 3).

Диагностика компенсированного ДВС-синдрома базировалась, прежде всего, на определении в крови активных тромбоцитов (с меньшей эффективностью — общего числа тромбоцитов) и D-димеров. Менее эффективно по чувствительности определение ФМК, а по специфичности — анти-тромбина III и ТФ-4, которые целесообразно использовать в качестве дополнительных критериев. Это заключение, в целом, соответствует данным многочисленных литературных источников. В то же время идентификация компенсированного и субкомпенсированного ДВС-синдрома при СВ является проблемной задачей, учитывая наличие интенсивной терапии и эффект «запирания» микроциркуляторного русла периферических тканей (ДВС может регистрироваться в этих случаях не в фазе флогогенного удара, а в фазе разрешения СВ). Нередко отдельные критерии ДВС могут обнаруживаться и при КВ (особенно при наличии тромбозов и флеботромбозов). Выход из этого положения нам представляется в диагностике коагулопатии не изолированно, а в кооперации с другими критериями СВ. Диагностика декомпенсированной фазы ДВС-синдрома, как правило, не вызывает большой трудности ввиду яркости клинической картины на фоне снижения числа тромбоцитов и уровня фибриногена в крови.

Маркер перекисного окисления фосфолипидов мембран — повышение уровня МДА — характеризует тяжесть состояния, но может проявлять себя не только при очевидных вариантах СВ, но и при пограничных для развития СВ патологиях: плановых ампутациях (МДА является очевидным признаком вторичных осложнений) и, в меньшей степени, при тяжелых гестозах. Вероятно, более значимую чувствительность к острому СВ может иметь другой маркер оксидантного стресса — уровень в крови NO-радикала, но эти исследования мы не проводили. Согласно собственным и литературным данным, в качестве дополнительного критерия прогноза СПОН может выступать уровень связанного с гидрофобными лигандами альбумина плазмы, превышающий 2 ПДЗ, который отражает развитие частного проявления аутогенной интоксикации — *метаболического стресс-синдрома*.

Дополнительные критерии СВР. Сравнительно невысокую чувствительность к идентификации СВР дает определение в плазме крови $\beta 2$ -микроглобулина $> 1,5$ ПДЗ; этот уровень выявлен в группе с СПОН в 67,3 %, в группе без СПОН — в 37,2 %. Критерий выявляется в 9 % случаев в группе контроль-2, а так-

же при ряде хронических заболеваний (собственные наблюдения), что ограничивает использование этого маркера для прогноза ПОН, кроме подтверждения острой почечной недостаточности. В целом, та же закономерность прослеживается и при исследовании другого маркера СВР — растворимого рецептора IL-2 (sIL-2R) (см. табл. 4).

Самостоятельным субфеноменом СВР при СВ является внутрисосудистая активация гранулоцитов, прежде всего, нейтрофилов. В этом плане определение в крови эозинофильного катионного протеина (ЭКП) (см. табл. 4), несмотря на ограниченное участие эозинофилов в СВ и необходимость исключать иммунные механизмы их активации (при аллергии, гельминтозах), по нашим данным, не уступает по чувствительности определению в крови морфологически измененных сегментоядерных нейтрофилов (активированных клеток), но превосходит технологически — можно использовать систему «Immulite») [7].

Одним из перспективных направлений изучения СВР является определение в крови растворимых форм рецепторов адгезии (Е-селектина и ICAM-1), характеризующих процессы активации эндотелиоцитов и обеспечивающих, соответственно, роллинг и «арест» адгезированных лейкоцитов (табл. 8). Однако высокий спонтанный уровень в плазме крови этих маркеров (обычно их уровень при критических состояниях не превышает ПДЗ в 2–4 раза) затрудняет их использование в качестве фактора разделения СВ от пограничных состояний. Кроме того, одновременное определение обоих факторов нецелесообразно ввиду высокой корреляции (обычно $r > 0,8$, при $p < 0,05$), в то время как в контрольной группе корреляция между уровнями Е-селектина и ICAM-1 не выявляется ($r = -0,24$; некоррелированный сброс рецепторов в кровоток). Показатели не эффективно определять также при острой травме — в первые 12 ч мы не наблюдали их повышения в крови (отличия от группы контроля не достоверны, $p > 0,05$), даже на фоне УР — 4–5.

В качестве дополнительных критериев СВР для дифференциации критических и пограничных состояний можно использовать определение в крови биогенных аминов (гистамина и серотонина), фактора Виллебранда 2-го типа (ФВ-2), брадикинина, эндотелиоцитов 2-го типа (ЭЦ-2) — «высоких» клеток с гранулами Паллада-Вейбла (см. табл. 3) [4, 5]. Из данных табл. 9 видно, что растворимые маркеры паракоагуляции — D-димеры и ФВ-2 (одновременно являющийся маркером активации ЭЦ) — обнаруживают себя уже при пограничных для развития СВ состояниях (тяжелый гестоз), а критическое снижение числа активных тромбоцитов является высоко специфичным, но недостаточно чувствительным критерием прогноза критических осложнений. Критическое повышение уровней в крови биогенных аминов (прежде всего,

гистамина), маркера внутрисосудистой активации калликреин-кининовой системы (брадикинина) и «слущенных» с базальной мембраны ЭЦ-2 — более специфичные проявления СВ. Все эти показатели потенциально могут быть использованы в качестве дополнительных критериев СВР в гибких диагностических схемах оценки степени риска развития СВ и идентификации конкретных звеньев патогенеза при его развитии. В то же время повышение среднего уровня гистамина в группах критических больных только в 2–3 раза относительно контроля не свидетельствует о доминирующей роли мастоцитов в развитии феномена флогогенного удара при вариантах СВ, прямо не связанных с анафилактическими реакциями.

Следует отметить, что критерии СВР, отражающие генерализацию базисных механизмов программы 1-го уровня, не могут быть строго специфичны к причинному фактору, учитывая взаимосвязь этих механизмов и отсутствие строгой специфичности ключевых систем внутриклеточных посредников к определенным типам «воспалительных» рецепторов. Так, можно говорить только об относительной специфичности для сепсиса повышенного уровня прокальцитонина, поскольку мы выявляли этот критерий (> 10 нг/мл) в 5 из 7 случаев в первые сутки отравлений уксусной кислотой с летальными исходами.

Перспективность исследований факторов антивоспалительной резистентности. Примером компенсаторного усиления механизмов антивоспалительной резистентности при тяжелых гестозах в III триместре беременности является увеличение уровня фибронектина в крови примерно в 2 раза по сравнению с физиологической беременностью ($p < 0,05$). В то же время в 4 случаях из 12 при тяжелом сепсисе мы отмечали критическое снижение уровня фибронектина ниже 100 мкг/мл (все случаи с летальным исходом), что, по нашему

мнению, демонстрирует терминальный эффект феномена «продавливания» факторов антивоспалительной резистентности.

Та же закономерность характерна и для трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF $\beta 1$), который можно отнести к факторам антивоспалительной резистентности, учитывая его высокий базовый уровень в крови у здоровых людей и биологическую значимость этого противовоспалительного цитокина. Между тем, концентрация в крови TGF $\beta 1$ может увеличиваться при СВ в 2–4 раза, прежде всего, вследствие протективной реакции макрофагов микрососудов, также и тромбоцитов (быстрый путь). Как видно из табл. 10, при декомпенсированной хронической почечной недостаточности (ХПН) — типичной модели хронического СВ [4] — за сутки до и через 10–20 минут после гемодиализа не развивается тормоз-

Таблица 8

Частота выявления растворимых рецепторов адгезии как дополнительных критериев системного воспаления, n (%)

№	Группы пациентов	n	sICAM-1 (sCD54)	sE-SI (sCD62E)	Оба критерия	Отсутствие критериев
1	Условно здоровые	20	0	0	0	20 (100)
2	Травмы (5–12 час.)	11	0	1 (9,1)	0	10 (90,9)
3	Травмы (3–7 суток)	10	9 (90)	9 (90)	9 (90)	1 (10)
4	ИПБ (1 сутки)	10	6 (60)	6 (60)	6 (60)	4 (40)
5	Сепсис (1–2 сутки)	23	19 (82,6)	19 (82,6)	17 (73,9)	4 (17,4)
То же при объединении групп №№ 3–5						
6	Без СПОН	14	9 (64,3)	10 (71,4)	9 (64,3)	4 (28,6)
7	СПОН без летальных исходов	15	12 (80)	11 (73,3)	11 (73,3)	3 (20)
8	СПОН, летальные исходы	14	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)	1 (7,1)

Примечание. Количественные значения критериев см. в табл. 3.

Таблица 9

Частота выявления дополнительных критериев системного воспаления

Показатели	Физиологическая беременность, III триместр		Тяжелый гестоз, III триместр		Беременность с СПОН, III триместр		Отравления уксусной кислотой с летальными исходами	
	n	n ₁ (%)	n	n ₁ (%)	n	n ₁ (%)	n	n ₁ (%)
Серотонин	21	0 (0)	21	0 (0)	22/61	10 (45)	7	7 (100)
Гистамин	16	0 (0)	21	0 (0)	22/61	13 (59)	7	7 (100)
Брадикинин	21	0 (0)	22	0 (0)	22/61	20 (91)	7	7 (100)
Активир. тромбоциты	18	0 (0)	21	1 (5)	22/61	10 (45)	7	4 (57)
ФВ-2	18	0 (0)	18	8 (44)	22/61	19 (86)	7	7 (100)
D-димеры	18	0 (0)	44	8 (18)	22/61	22 (100)	7	7 (100)
Свободные ЭЦ-2	18	0 (0)	22	3 (14)	15/21	9 (60)	н/о	н/о

Примечание. n — количество человек, у которых определяли данные показатели, н/о — не определяли, n₁ — число пациентов, имеющих положительные критерии СВР, ¹ — число летальных исходов в группе. Значения критериев см. в табл. 3. В группе практически здоровых небеременных (n = 20), как и при физиологической беременности, критерии не выявлены ни в одном случае.

Таблица 10

Уровни TGF $\beta 1$ в плазме крови критических больных и группах сравнения, %

Группы	n	IL-10		TGF $\beta 1$	
		> 5 пг/мл	> 25 пг/мл	> 7 нг/мл	< 2,5 нг/мл
Контроль (18–50 лет)	15	0	0	0	0
ХПН, после гемодиализа	12	0	0	50	0
ХПН, до гемодиализа	12	8,3	0	50	0
СПОН, выжившие	29	86,2	55,2	44,8	0
СПОН, умершие	22	100	91,3	56,5	13,0

ное звено СВР (IL-10), но в 50% случаев имеет место компенсаторное превышение уровня ПДЗ TGFβ1. Напротив, при острых вариантах СВ с развитием СПОН (тяжелый сепсис, травма, ИПВ) компенсаторные возможности TGFβ1 находятся на уровне ХПН, а в группе умерших в 13% случаев отмечается эффект истощения этого защитного фактора (табл. 10).

В то же время, гиперпродукция IL-10 в этих случаях не предохраняет от фатальных исходов. В целом, даже отдельные частные примеры показывают необходимость анализа не только факторов СВР, но и противовоспалительной резистентности. Этот важный феномен СВ, как мы уже отмечали, изучен явно недостаточно, в том числе и в наших исследованиях.

Заключение

Комплексные критерии СВ уже в настоящее время позволяют определять наличие и характер развития этого процесса и оценивать степень риска развития наиболее критических осложнений. Оптимальные комплексные критерии СВ должны отражать развитие основных феноменов этого процесса. Ключевым феноменом СВ является СВР, а эффективной системой его оценки — интегральные показатели гиперцитокинемии (КР/УР). Это открытая для включения новых перспективных показателей система, которая при необходимости может быть интегрирована с другими критериями основных феноменов СВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса // Цитокины и воспаление. — 2007. — № 4. — С. 9–21.
2. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Способ диагностики синдрома системной воспалительной реакции по основным системам жизнеобеспечения / Патент на изобретение № 2299019 от 28.03.2005.
3. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. и др. Способ мониторинга развития критических состояний, ассоциированных с синдромом системной воспалительной реакции / Патент на изобретение № 2293333 от 24.03.2005.
4. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А. и др. Способ диагностики и прогноза системного воспаления с верификацией фаз и стадий / Заявка на изобретение № 2006124894/027013 от 11.07.2006.
5. Медвинский И.Д., Юрченко Л.Н., Черданцева Г.А. и др. Способ прогноза развития полиорганной недостаточности в третьем триместре беременности / Патент на изобретение № 2189045 от 28.11.2000.
6. Черешнев В.А., Гайнанов Д.Н., Аргучинская О.Н. и др. Способ построения единого информационного пространства для практического врача / Патент на изобретение № 2299470 от 09.09.2004.
7. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. и др. Способ диагностики системной воспалительной реакции по катионному белку эозинофилов плазмы крови / Положительное решение о выдаче патента на изобретение (заявка № 2005109121/15 от 29.03.2005).
8. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. и др. Способ определения интегрального индекса развития системной воспалительной реакции при критических состояниях человека / Положительное решение о выдаче патента на изобретение (заявка № 2005108368/15 от 24.03.2005).

Methodology of research in systemic inflammation

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

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

The systemic inflammation (SI) as a typical pathological process is formed of following phenomena: systemic inflammatory reaction, systemic alteration, emaciation of anti-inflammation resistance factors, distress-reaction of the neuroendocrine system, microthrombi formation. This circumstance predetermines a creation of rapid integral criteria to estimate SI development and to forecast critical complications. Suggested Integral Indices identify the principal levels of cytokinemia. It is expedient to determine concentrations of cortisol, troponin I, and markers of microthrombosis as the additional criteria. We have analyzed 36 clinical signs and laboratory factors of plasma as perspective criteria to estimate SI. (Cytokines and Inflammation. 2008. Vol. 7, № 1. P. 15–23.)

Key words: SIRS, systemic inflammation, cytokines, MODS.



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 2002-2007 гг.
- Полный текст любой статьи за 2002-2007 гг. (pdf-формат)
- Подборки статей за разные годы на компакт-дисках (pdf-формат)
- Книги по иммунологии
- Условия подписки и приобретения
- Правила для авторов

Журнал не только для иммунологов

