

Гусев Е.Ю., Черешнев В.А.

Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 4. Динамика процесса

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии УрО РАН,
620049, Екатеринбург, ул. Первомайская, 106

Системное воспаление (СВ) как общепатологический процесс можно рассматривать как развитие клеточного стресса в ответ на системное действие повреждающих факторов. Острое СВ характеризуется волнообразным течением — сменой фаз активации и торможения, а хроническое — последовательной сменой стадий его прогрессирующего развития. В зависимости от интенсивности действия системной альтерации и состояния противовоспалительных систем организма СВ можно классифицировать на три основных варианта развития: 1) «прорыв» — сверхострый процесс (например, молниеносный сепсис); 2) «продавливание» — относительно постепенный переход от классического к системному воспалению; 3) «застывание» — хроническое СВ. Динамика острого СВ характеризуется 5-ю фазами: развития, гиперергическими фазами первичного и вторичного флогогенного удара, разрешения и депрессивной фазой, которая типична для варианта «прорыв», характеризуется стратегией толерантности, а не резистентности, по отношению действию системных повреждающих факторов. Для оценки СВ целесообразно использование интегральных критериев (шкал), отражающих развитие не только системного воспалительного ответа, но и других частных процессов СВ: системного повреждения, микротромбообразования и других проявлений микроциркуляторных расстройств, полиорганную дисфункцию, дистресса нейроэндокринной системы.

Ключевые слова: системное воспаление, фазы, стадии

Gusev E.Yu., Chereshnev V.A.

Systemic inflammation: theoretical and methodological approaches to description of general pathological process model. Part IV. A dynamics of the process

Institute of Immunology and Physiology, UB RAS, Ekaterinburg, Russia, str.Pervomayskaya, 106

Systemic inflammation (SI) as a general pathological process is considered as a development of cellular stress in response to systemic action of damage factors. An Acute SI is characterized by wavelike course (a changing of activation and inhibition phases); a chronic SI is characterized by successive changing of stages of its progressive development. SI may be classified into three variants which are depended on intensity of systemic alteration as well as on condition of anti-inflammatory systems: 1) a «break» is a fulminating process (e.g. fulminating sepsis), 2) a «caving» is a relatively gradual conversion of classical inflammation to systemic one; 3) a «sticking» is a typical chronic SI. An evolution of the acute SI is characterized by the 5 following phases: a development, hyperergic phases of the primary and the secondary phlogogenic impact, a resolution, and depressive phase. The last phase is a typical for the «break» variant and characterized by a tolerance, but not a resistance strategy to action of factors of systemic alteration. It is advisable to estimate SI with Integral Criteria (Scales), which reflect both of the development of a systemic inflammatory response and the following other particular processes of SI: the systemic alteration, the micro thrombosis and other microcirculatory disorders, multiple organ dysfunction, and a distress of the neuroendocrine system.

Key words: systemic inflammation, phases, stages

Для корреспонденции: Гусев Евгений Юрьевич, д.м.н., проф.,
зав. лаб. иммунологии воспаления ИИФ УрО РАН; e-mail:
e.gusev@iip.uran.ru; gusev36@mail.ru

Заключительная часть статьи [1—3] посвящена характеристике типовых проявлений динамики развития системного воспаления (СВ) как общепатологического процесса. Критический анализ современной классификации стадий развития синдрома системной

воспалительной реакции (ССВР, SIRS) [4—8] мы провели в ряде других своих публикаций [3, 9—12]. По нашему мнению, используемые теоретические и методологические подходы для характеристики известных стадий ССВР малоприспособлены для описания модели типового патологического процесса.

Как общепатологический процесс СВ является динамичной системой, состоящей из множества более частных неустойчивых во времени типовых процессов [1, 9]. Они, в свою очередь, подразделяются на ещё менее интегральные составляющие (процессы 2-го, 3-го и т.д. порядков). Во избежание терминологической путаницы формирующие СВ процессы 1-го порядка мы обозначаем просто как феномены, а любые их более частные составляющие — как субфеномены [1, 9]. С этих позиций системная воспалительная реакция (СВР), ключевым проявлением которой является накопление в крови медиаторов воспаления, является одним из феноменов СВ (если конкретизировать это понятие). К другим феноменам можно отнести дистресс-реакцию нейроэндокринной системы (ключевой субфеномен — патологическая реактивность и дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), которая может быть связана с СВР в рамках процессокомплекса СВ, но и, конечно, быть компонентом процессов иной природы), микроциркуляторные расстройства (характерный субфеномен — системное микротромбообразование), системную альтерацию (субфеномены — системная тканевая альтерация, эндотоксинемия, «протеиназный взрыв» и др.), полиорганную недостаточность (ПОН), истощение буферных систем противовоспалительной резистентности [1, 9]. Динамика этих феноменов по отношению друг к другу, как правило, асинхронна и асимметрична. Кроме того, наличие каждого феномена в отдельности строго неспецифично к СВ, а их проявление при СВ носит вероятностный, но не атрибутивный характер. Отдельные феномены позволяют идентифицировать и характеризовать СВ только при их комплексном определении в виде интегрального критерия, формирующего целостный образ СВ. При этом «мозаика» сложного процессокомплекса СВ и выраженность его отдельных составляющих отличается нестабильностью и нелинейностью изменений во времени при конкретном наблюдении. Эти изменения уникальны в каждом отдельном случае, но для решения теоретических и практических задач их необходимо интегрировать в типовые варианты. Учитывая вышесказанное, для описания основных закономерностей динамики СВ необходимо, с нашей точки зрения, решить, как минимум, обозначенные ниже задачи.

Выбор ключевого звена, определяющего динамику процесса

Динамика СВ определяется классическим для биологических процессов алгоритмом: «стимул → ответ». Иницилирующим стимулом в данном случае является первичная системная альтерация, связанная с этиологическими особенностями процесса (сепсис, острая травма, анафилактический шок, гемотранфузионный шок, эмболия околоплодными водами и т.д.).

«Ответ», в свою очередь, определяется развитием системного провоспалительного стресса различных типов клеток, прежде всего, микрососудов [1, 9]. Он реализуется в виде совокупности различных функциональных и дисфункциональных систем клеточного, тканевого и организменного уровня [1]. Интегрально развитие системного провоспалительного клеточного стресса можно зафиксировать по накоплению в крови медиаторов воспаления и других флогенных факторов, определив этот феномен как СВР [3, 10, 13]. Между тем, клеточный ответ на воздействие различных повреждающих факторов может реализовываться не только стратегией резистентности (сопротивления) — гиперергическую провоспалительную реакцию, но и толерантности (привыкания) — гипоергического состояния гипобиоза, при доминирующей роли депрессивной стадии клеточного стресса [3, 9]. В последнем случае СВР не будет носить определяющего характера для идентификации СВ, а достижение этой цели потребует более тщательного анализа других феноменов СВ.

Состояние гипобиоза, как преддверие анабиоза, является общебиологическим феноменом: у микроорганизмов проявляется в подавлении пролиферативной активности [14], а у разных классов позвоночных развитие гипоергических состояний клеток может быть, как составной частью развития многих онтогенетических и адаптационных физиологических программ, так и провоспалительным ответом на действие повреждающих факторов различной природы [15, 16]. Несомненно, проявления клеточного гипобиоза могут иметь специфические особенности при воспалении, которые ещё предстоит детально охарактеризовать специалистам соответствующих областей знаний. Понятие «стимул» может включать две качественно различающиеся составляющие — это не только иницилирующее (первичное) системное повреждение, но и вторичная системная альтерация, связанная с определённым этапом развития СВ [1, 3, 9]. Вторичная системная альтерация является механизмом саморазвития СВ по принципу положительной обратной связи («стимул → ответ → стимул»). Она способствует формированию особых вариантов динамики СВ, которые прямо не зависят от особенностей первичного

этиологического воздействия. Этот порочный патогенетический круг во многом определяет необратимость острого СВ, то есть невозможность спонтанного выздоровления. Механизмами системной альтерации являются: снижение барьерной функции покровных тканей для микробных эндотоксинов, накопление в кровотоке продуктов тканевой деструкции, нарушение кислородного транспорта, ацидоз и вторичная гиповолемия на фоне микроциркуляторных расстройств, внутрисосудистая агрессия гидролаз, свободных радикалов, иных флогогенных факторов фагоцитов и другие механизмы повреждения, ассоциированные с эскалацией СВ [3, 9]. Схематично отражает динамику СВ алгоритм: «системная альтерация ↔ развитие системного клеточного стресса» [3], реализация которого на уровне организма проявляется в виде неоднозначной динамики и множества вариантов взаимосвязи феноменов и субфеноменов СВ.

Характеристика этапов развития системного воспаления

Под фазой можно понимать относительно однородный по своим проявлениям временной этап или фрагмент, в целом неоднородного процесса или системы. Стадия более конкретное понятие, отражающее определённую качественную ступень развития процесса. С позиции фазности целесообразно рассматривать наличие повторяемости определённых этапов (например, волнообразности изменений) или неопределённости, либо изменчивости вектора развития процесса. С позиции стадийности можно характеризовать динамику хронического СВ (ХрСВ), в то время как динамику острого СВ — скорее, с позиции фазности: возможность чередования гиперергических и гипоергических состояний, проспективная неопределённость смены фаз и исхода процесса в целом. Поэтому в большинстве случаев окончательную патогенетическую оценку динамики острого СВ можно дать только ретроспективно.

Динамику острого СВ нельзя однозначно характеризовать по степени органических дисфункций как проявлений несостоятельности многих компенсаторных механизмов. Сложность заключается в том, что в развитии ПОН участвуют не только патогенетические механизмы СВ, но и процессы иной природы [2, 17, 18]. При наличии значительных функциональных резервов даже очевидные проявления микроциркуляторных расстройств на тканевом уровне могут не сопровождаться неизбежным развитием шока и/или ПОН на уровне организма [1, 19]. В то же время, этапы развития СВ до проявления клинической картины критических состояний можно обозначить как субкомпенсированные, а при их наличии — как декомпенсированные. Необходимо учитывать и то, что,

как правило, СВ возникает не дискретно — возможны и пограничные состояния («серая зона») когда невозможно однозначно подтвердить или опровергнуть наличие СВ, и тем самым чётко дифференцировать СВ от системных проявлений классического воспаления. Такое состояние можно обозначить как пред-СВ и оно характерно для фаз развития и разрешения СВ, а также может формировать некоторые межфазовые промежутки (переходы) в фазной динамике очевидных проявлений СВ. Учитывая вышесказанное, мы выделяем 5 основных фаз острого СВ [9, 12, 17, 18]:

1. Фаза развития СВ — формирует переходный этап от классического воспаления (или момента первичного системного повреждения, например, при травме) к очевидным проявлениям СВ. Нередко в палатах интенсивной терапии пред-СВ может быть купировано без дальнейшего развития СВ. В менее благоприятном варианте фаза развития переходит в гиперергическую фазу флогогенного удара (ФФУ). Длительность фазы развития сильно зависит от того или иного типового варианта динамики СВ (см. ниже).

2. Фаза первичного флогогенного удара (первичная ФФУ) является «входными воротами» для очевидных проявлений СВ. Она характеризуется критическими уровнями СВР, в частности, выраженной гиперцитокинемией как за счет провоспалительных так и противовоспалительных цитокинов [12, 17, 20]. Эта фаза может носить на начальном этапе своего развития субкомпенсированный характер, особенно до проявления феномена вторичного системного повреждения. Основные варианты исхода первично ФФУ:

- а) фаза разрешения (благоприятный вариант);
- б) фаза вторичного флогогенного удара — прегрдиентное течение или через межфазовые переходы по типу «светлого окна»;
- в) депрессивная фаза;
- г) летальный исход, особенно при быстром развитии тяжёлого шока.

3. Фаза вторичного флогогенного удара (вторичное развитие ФФУ при волновой динамике процесса) характеризуется феноменом вторичного системного повреждения, как правило, состоянием декомпенсации (ПОН). Исходы:

- а) большая вероятность летального исхода;
- б) фаза разрешения (благоприятный вариант);
- в) депрессивная фаза;
- г) дальнейшее волнообразное течение ФФУ.

4. Депрессивная фаза (ДФ) характеризуется относительно низкими уровнями показателей СВР независимо от их провоспалительной или противовоспалительной направленности, например, цитокинов [17], всегда критичным для жизни состоянием

летки микрососудов не способны не только поддерживать гомеостатические физиологические функции, но и реагировать на воздействие повреждающих факторов. Вероятность проявления других феноменов СВ (кроме СВР) выше, чем при ФФУ. Исход, в большинстве случаев, летальный. В «классическом виде» ДФ наблюдается редко, чаще в виде тенденции, переходного состояния, формирующего межфазовые переходы.

5. Фаза разрешения устанавливается только ретроспективно, поскольку состояние «серой зоны» может быть завершающим этапом СВ при благоприятном его исходе (собственно, это и есть фаза разрешения СВ), но может быть и временным «светлым окном» между критическими фазами СВ при неблагоприятной динамике процесса.

Для характеристики стадий ХрСВ целесообразно учитывать прогрессирование морфофункциональных изменений со стороны внутренних органов, наличие определённых диапазонов возможных колебаний уровней СВР в рамках одного качественного состояния хронического процесса и наличие других феноменов СВ (см. ниже).

Методологические подходы к оценке СВ

«На выходе» любой методологический подход должен определить основные магистральные пути формирования на альтернативной основе способов (конкретных методик и технологий) идентификации и характеристики принципиального образа СВ, но также того или иного варианта динамики СВ. В свою очередь, частные решения этих проблем сводятся к получению минимального по количеству, но достаточного по эффективности и доступности (экономической, технологической, степени стандартизации и обучаемости потенциальных потребителей) комплекса критериев. Между тем, выбор каждого конкретного критерия — это результат компромиссной оценки диагностической и патогенетической значимости выбираемого показателя, его конкретности и универсальности для определения частных процессов, устойчивости и мобильности при мониторинговании, взаимозаменяемости и взаимодополняемости в структуре интегрального комплекса критериев [13, 21].

Основным методологическим подходом к диагностике и характеристике СВ, как мы полагаем, является определение качественных уровней СВР или, иначе, уровней реактивности (УР), а также выявление наличия или отсутствия других ключевых феноменов СВ. С целью определения УР, учитывая неустойчивость и низкую корреляцию друг с другом отдельных показателей СВР, необходимо интегрировать не менее 3 (лучше 5) этих показателей [13, 21]. Для каждого показателя, исходя из его патогенетической и диагно-

стической значимости, нужно предварительно установить и нормировать диапазоны концентраций в крови, обычно до 5—6 референтных интервалов, обозначенных баллами. Далее для получения значения УР в каждом конкретном наблюдении три наибольших по выраженности (в баллах) показателя суммируются и усредняются [13, 21].

Патогенетическое и диагностическое значение определения шкалы УР (0—5 баллов) [13, 21]:

- УР-0 — уровень нормы (отсутствие СВР);
- УР-1 — возможен при остром классическом воспалении, ХрСВ, но исключает острое СВ;
- УР-2 — нередко фиксируется при выраженном остром гнойном классическом воспалении (например, обширных флегмонах с поражением кожи и прилежащей мышечной ткани нижних конечностей [19]), но также и при ДФ, типичен для ХрСВ;
- УР-3 — может отмечаться при гиперергических вариантах острого классического воспаления и при гипоергических вариантах острого СВ (фазы развития и разрешения, ДФ), а также при ХрСВ;
- УР-4 — нетипичен для острого классического воспаления, возможен при особых гиперергических вариантах ХрСВ, типичен для первичной и вторичной ФФУ острого СВ;
- УР-5 — специфичен для ФФУ и обуславливает высокую вероятность критических её проявлений (ПОН и шок), как правило, не характерен для ХрСВ, практически исключает наличие классического воспаления, неосложнённого сопутствующим развитием СВ.

В настоящее время имеется широкий набор апробированных в практической медицине клинико-лабораторных показателей СВР, пригодных для расчета шкалы УР. С этой целью мы определяли в плазме крови пациентов иммунохемилюминесцентным методом («Immulite») концентрации 4-х цитокинов (интерлейкины — IL-6, IL-8, IL-10; фактор некроза опухоли альфа (TNF α)) и С-реактивного белка [13, 21].

Также имеется широкий спектр потенциальных показателей и других феноменов. Мы остановились на следующих критериях 4-х феноменов СВ, определяемых в плазме крови тем же методом («Immulite») [13, 21]:

- *дистресс-реакция ГНС* (кортизол >1380 или <100 нмоль/л, для ХрСВ >690 нмоль/л);
- *системная альтерация* (миокардспецифичный тропонин I $\geq 0,2$ нг/мл и/или миоглобин ≥ 800 нг/мл, для ХрСВ миоглобин ≥ 60 нг/мл);
- *микротромбообразование* (D-димеры ≥ 500 нг/мл как для острого СВ, так и для ХрСВ);
- признаки ПОН определялись по данным шкалы SOFA.

Эти критерии интегрировались в шкалу СВ (0—9 баллов) для характеристики острого СВ [10]: суммировались значения УР как критерии СВР (от 2 до 5 баллов, УР-0 и УР-1 — исключают острое СВ) с балльной оценкой других 4 феноменов — по 1 баллу при выявлении каждого из них. Шкала СВ линейно не отражает выраженность СВ, поскольку наиболее критическая фаза СВ — ДФ характеризуется сравнительно невысокими значениями УР (УР-2-3). Шкала СВ определяет: зону риска развития СВ или пред-СВ (диапазон 3—4 балла), наличие СВ (≥ 5 баллов), ФФУ (УР-4-5 при наличии СВ), ДФ (УР-2-3 при наличии СВ и критичности состояния пациента), также эта шкала выявляет доминирующие феномены и может характеризовать отдельные межфазовые переходы при мониторинговании процесса.

По целому ряду причин для изучения СВ клинический материал имеет существенные преимущества перед данными экспериментальных исследований. Отчасти это связано с резко возросшей в последнее время информативностью малоинвазивных методов, используемых для прижизненного обследования пациентов, а также более широким спектром апробированных в клинике молекулярных показателей СВР и других феноменов СВ в сравнении с любым видом животных. Однако главное состоит в том, что для моделирования, к примеру, классического воспаления не возникает проблемы в идентификации и общей характеристике этого процесса у всех видов млекопитающих [2], начиная с классических внешних проявлений воспаления, впервые сформулированных Цельсом и Галеном. Напротив, для СВ, как было показано выше, решение этих задач требует комплексного использования значительного числа общеизвестных, стандартизованных молекулярных показателей, апробированных при различных патологиях (например, «реанимационных синдромах») и не привязанных к определённому этиологическому фактору, конкретному протоколу обследования пациентов или определённой экспериментальной модели у животных. Поэтому для каждого вида экспериментальных животных возникает необходимость установления общепринятых, универсальных (не специфичных к конкретным моделям) критериев СВ, сопоставимых по биологической значимости с критериями СВ у человека. Между тем, необходимость разработки для животных комплексных критериев общепатологического процесса очевидна для решения фармакологических и других экспериментальных задач, выходящих за рамки частных исследований отдельных проявлений и механизмов СВ.

Еще более сложной проблемой является изучение ХрСВ и не только у животных (что естественно), но и у человека. Хронический вариант развития СВ не

является декомпенсированным процессом в отношении микроциркуляторных расстройств — отсутствия синдрома ПОН, критических проявлений коагулопатии потребления и шоковых состояний. Между тем нарастающие проявления хронических органических дисфункций на фоне постепенных морфологических изменений паренхиматозных органов свидетельствуют о возможном состоянии субкомпенсации. Анализ этих изменений, определение их связи с ХрСВ, дифференциация от факторов, не входящих в процессоконкомплекс ХрСВ, и представляет очевидную проблему. Другой сложностью изучения ХрСВ является неустойчивость СВР, которая полностью не отменяется даже при использовании интегральных критериев (шкала УР). Если колебания УР определяют наличие фаз острого процесса, имеющих различное патогенетическое содержание, то для оценки ХрСВ они нередко являются «информационным шумом», затрудняющим его идентификацию. Для решения этой проблемы при мониторинговании процесса возникает необходимость в формализации степеней выраженности СВР — определённых диапазонов колебаний УР, например, при двух-трёх кратном исследовании в течение 1—2 недель [22, 23]. С учётом степени изменения СВР и наличия других феноменов мы предлагаем следующую классификацию стадий ХрСВ [22, 23]:

- 0-я стадия (риска развития ХрСВ) — наличие аутоиммунных, хронических деструктивных инфекционных и соматических заболеваний при наличии умеренных проявлений СВР (максимальные колебания УР до 1-го балла — 1-я степень СВР), но отсутствие других феноменов ХрСВ;

- 1-я стадия (пограничная) — наличие СВР (колебания УР до 2-х баллов — 2-я степень СВР) и одного-двух других феноменов ХрСВ, кроме системного тканевого повреждения;

- 2-я стадия (неустойчивой компенсации) — наличие при мониторинговании процесса более высоких значений УР (до 3 баллов — 3-я степень СВР) или до УР-2 при наличии феномена системной тканевой альтерации;

- 3-я стадия (субкомпенсации) — наличие взаимосвязи признаков 2-й стадии ХрСВ с прогрессирующим морфофункциональным нарушением внутренних органов или колебаний УР до ≥ 4 баллов (4-я степень СВР), подтверждающих субкомпенсированный характер хронических микроциркуляторных расстройств.

Такой подход возможен для оценки состояния отдельных пациентов, но трудно применим для межгруппового анализа различных патологий, при которых нередко приходится ориентироваться на результаты однократных исследований. С этой целью мы предла-

аем шкалу X_pCB (0—8 баллов) [24], основанную на тех же принципах, что и шкала СВ: баллы УР умножаются (кроме УР-0) с баллами феноменов СВ (кроме ПОН) по принципу «1 выявленный феномен — 1 балл». При этом высокая вероятность наличия X_pCB при однократном исследовании фиксируется при 3 и более баллах шкалы X_pCB . Разумеется, получаемые результаты будут отличаться определенной степенью приближенности, поскольку шкала X_pCB фиксирует только очевидные проявления X_pCB (при отсутствии острого воспаления), и у части пациентов будет игнорировать возможное наличие n -й стадии X_pCB .

В целом, распознавание и общая характеристика системного воспаления требует выбора из большого количества частных показателей процессокомплекса относительно ограниченного числа наиболее информативных критериев, отражающих основные феномены процесса. Базовый набор критериев может строиться на альтернативных началах, но все эти варианты должны быть сопоставимы по диагностической ценности и патогенетическому смыслу. При необходимости базовая схема может быть расширена для решения частных теоретических задач или интегрирована с протокольными критериями синдромальных и нозологических моделей. Одним из условий успешного использования интегральных критериев типового патологического процесса в клинической практике является широкое внедрение информационных технологий, основанных на использовании программ компьютерных сетей и электронных баз данных [25, 26].

Основные типовые варианты динамики системного воспаления

Классическое воспаление по своим проявлениям, также, как и СВ, является неоднородным процессом, который можно подразделить на несколько основных типовых вариантов: экссудативное или серозное, экссудативно-деструктивное (гнойное), продуктивное или пролиферативно-клеточное воспаление, которое, в свою очередь, можно подразделить на преимущественно эозинофилоцитарное (при метазойной инфекции или некоторых аллергических процессах), мононуклеарное, смешанное. Все эти варианты в значительной степени определяются клеточным составом воспалительного инфильтрата в очаге воспаления. Изменения состава и функциональной активности этих клеток, в свою очередь, определяют эффективность воспаления в отношении устранения повреждающего фактора.

Для СВ этот принцип классификации непригоден, поскольку клеточный состав ключевых тканевых участников процесса (прежде всего, микрососудов) относительно стабилен. При X_pCB можно обоснованно

[27] предположить наличие системной мононуклеарной инфильтрации зоны микроциркуляции без привязки к конкретной нозологии, но и в этом случае говорить об атрибутивной патогенетической роли этого процесса при X_pCB , как минимум, преждевременно.

Сравнительный анализ различных патологий с использованием интегральных критериев СВ [10, 12, 13, 17, 18, 19, 21] позволило нам выделить три основных типовых варианта развития СВ, исходя из соотношения интенсивности системной альтерации, состояния буферных систем противовоспалительной резистентности и провоспалительного ответа на уровне целостного организма, а именно:

- 1) «прорыв»;
- 2) «продавливание» (для острого СВ);
- 3) «застревание» (для X_pCB).

Таким образом, типовые варианты развития СВ определяется не сменой клеточного состава «зоны воспаления», а силой воздействия первичных повреждающих факторов и особенностями преодоления ими эшелонированных барьеров противовоспалительной резистентности на системном уровне.

Вариант 1 — «прорыв» (рис. 1). Сверхострый процесс, мощное, нередко импульсное действие повреждающего фактора на системном уровне. Буферные системы противовоспалительной резистентности «преодолеваются сходу». Между действием первичных и вторичных факторов системного повреждения нет существенного временного диапазона. Основные события, характеризующие динамику процесса, развиваются в течение нескольких часов от момента действия первичного повреждающего фактора. Этот мо-

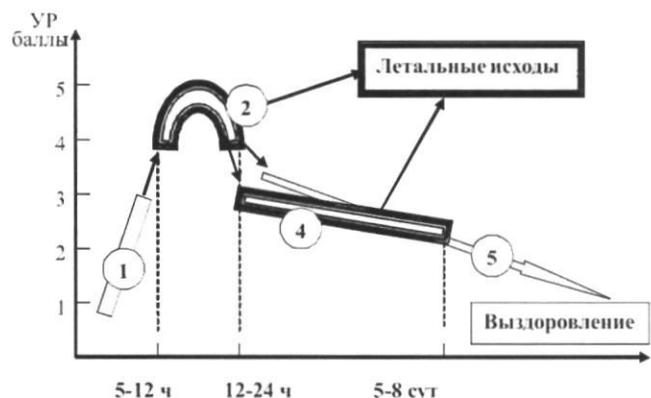


Рис. 1. Динамика фаз развития СВ при варианте «прорыв». В кружках — номера фаз СВ. 1-я — фаза развития СВ, 2-я — фаза первичного флогогенного удара, 4-я — депрессивная фаза, 5-я — фаза разрешения, развитие 3-й фазы — вторичного флогогенного удара менее вероятно в сравнении с вариантом «продавливание» (поэтому на рисунке она отсутствует). Расположение на рис. 1 и 2 обозначения исходов процесса не связано со значениями УР на шкале ординат.

мент, как правило, четко фиксируется, как и сама природа инициирующего повреждающего фактора.

Динамика процесса характеризуется скоротечностью: в течение 3—12 ч (в зависимости от интенсивности действия повреждающего фактора) развивается ФФУ (как правило, с УР-5 — тысячекратными превышениями верхних уровней нормы провоспалительных цитокинов), на фоне тяжёлого шока с высокой вероятностью летального исхода в этот временной период. Выжившие пациенты сталкиваются с другой проблемой — развитием к концу первых суток депрессивной фазы СВ, а именно, крайне критического состояния на фоне незначительного провоспалительного ответа клеток на системном уровне (в плазме крови концентрации индикаторных цитокинов превышают только в десятки раз предельно допустимые значения нормы), но не с меньшей вероятностью летального исхода на фоне резистентности процесса к лечебным эффектам интенсивной терапии. Длительность этой фазы может составлять несколько суток. При этом возможны волнообразные колебания: УР-2 ↔ УР-3, но повторный выход процесса в ФФУ (УР-4-5) маловероятен ввиду эффекта «функционального нокаута» большого числа клеток организма.

В нашей базе данных имеется 7 случаев мониторинга развития очевидных проявлений ДФ при варианте «прорыв» (три из них — эмболия околоплодными водами), все закончились летальным исходом. В ряде других случаев определить ДФ было невозможно по причине более раннего наступления *mortis* — в первые часы процесса на пике ФФУ. Также причиной, осложняющей мониторинг варианта «прорыв», является внезапность, непредсказуемость процесса, запаздывание начала мониторинга,

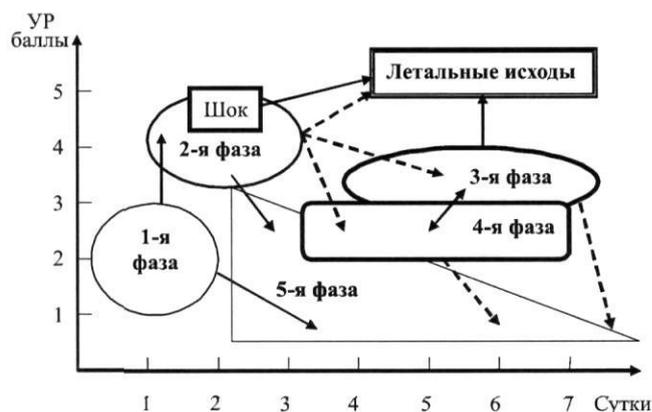


Рис. 2. Динамика фаз развития СВ при варианте «продавливание». Фазы СВ: 1-я — фаза развития СВ, 2-я — первичного флогогенного удара, 3-я — вторичного флогогенного удара, 4-я — депрессивная фаза, 5-я — фаза разрешения. Сплошные стрелки — наиболее вероятные направления развития СВ, пунктирные — менее вероятные. Фаза 1 может быть и более длительной.

в последнем случае часто упускается кратковременная (несколько часов) ФФУ. Другие выявленные причины варианта «прорыв» — острые травмы, интраоперационное повреждение крупной артерии при операции и один случай молниеносного сепсиса (в последнем случае смену всех основных фаз СВ мы зафиксировать не успели ввиду скоротечности процесса).

Иные теоретически возможные причины развития варианта «прорыв»: краш-синдром, анафилактический шок, гемотрансфузионный шок и подобные им по динамике критические состояния другой этиологии — пока остаются за пределами наших наблюдений, но перспективны для дальнейшего исследования.

Вариант 2 — «продавливание» (рис. 2). Это типичный, наиболее массовый вариант развития острого СВ, включая подавляющее большинство случаев гнойно-септических осложнений. Он характеризуется относительно плавным переходом классического воспаления в СВ. При этом факторы первичного повреждения в течение нескольких суток «продавливают» барьеры антивоспалительной резистентности на системном уровне. Таким образом, генерализация клеточного провоспалительного стресса и других базовых программных механизмов, предназначенных для использования в очаге воспаления, но не за его пределами, происходит постепенно.

Для этого типового варианта СВ характерен относительно длительный начальный период неопределённости, когда нельзя четко ни подтвердить, ни исключить наличие СВ (пред-СВ) в виде фазы развития СВ. В некоторых случаях фаза развития сопровождается выявлением критериев СВ (≥ 5 баллов шкалы СВ), но не более критических фаз СВ (ФФУ, ДФ). На этом этапе процесс СВ можно характеризовать как субкомпенсированный до развития феномена вторичного системного повреждения и развития критических осложнений.

Продолжительность следующей, более опасной фазы СВ, ФФУ при варианте «продавливание», примерно, 1—3 суток, и её дальнейшее развитие зависит от наличия или отсутствия феномена вторичного системного повреждения. Эта фаза (ФФУ), в отличие от ДФ, может развиваться без проявления ПОН у некоторых пациентов, имеющих исходно значительные функциональные резервы. При пролонгации СВ (нередко на 5—8 сутки процесса) ФФУ может развиваться вторично, с ещё большей вероятностью развития ПОН и летального исхода в сравнении с первичной ФФУ. В этот же временной период возможно развитие и ДФ, но, как правило, она проявляется менее отчётливо, чем при варианте «прорыв». Между тем, очевидные проявления ДФ (табл. 1) нам приходилось наблюдать при пролонгированном течении сепсиса, а именно, при развитии

ретичного перитонита (через 1—6 нед. от начала манифестации вторичного перитонита). Таким образом, при варианте СВ «провыв» процесс «врывается» в ДФ, а при варианте «продавливание», скорее, в эту фазу «вползает».

Вариант 3 — «застревание». Этот вариант типичен для ХрСВ: характеризуется отсутствием критических проявлений микроциркуляторных расстройств (шок, ПОН); относительно устойчивым соотношением пролонгированного действия факторов системной альтерации и состоянием систем противовоспалительной резистентности («застревание» факторов повреждения в буферных системах противовоспалительной резистентности). Процесс в этом случае может быть связан с постепенным накоплением морфофункциональных изменений внутренних органов (атрофия, склероз, уменьшение паренхимы). Феномен вторичной системной альтерации в целом не характерен; прогрессирование процесса связано больше с пролонгацией действия факторов первичного повреждения и сопровождается относительно постепенным переходом на более высокие качественные уровни патологических системных изменений (стадийностью процесса).

Таким образом, для данного варианта СВ характерно длительное и относительно (в сравнении с острым СВ) малоинтенсивное действие факторов первичной системной альтерации (инфекция, коагулопатия, иммунокомплексная патология, генерализация продуктов тканевого распада при хронических ишемиях, контакт крови с инородной поверхностью при программном гемодиализе, различные интоксикации и др.). Проявления СВР и других феноменов при ХрСВ, в целом, менее выражены, чем при остром СВ, что требует при оценке ХрСВ использовать скорректированные, с учётом специфики процесса, критерии (см. выше). Другой особенностью ХрСВ является отсутствие чётких общеизвестных клинических ориентиров, характерных для острого СВ: развитие тяжёлого шока и других очевидных клинических проявлений системных микроциркуляторных расстройств.

При различных хронических заболеваниях можно наблюдать те или иные латентные изменения в системе микроциркуляции крови (компенсированные или субкомпенсированные), прогрессирование процессов атрофии, склероза паренхиматозных органов и хронической органной недостаточности. Однако причины этих изменений поливалентны. Для конкретизации патогенетической роли в этих изменениях рассматриваемого типового процесса необходимы междисциплинарные (общепатологические), стандартизованные подходы для проведения многолетних, эпидемиологических, проспективных исследований в различных об-

ластях медицинской практики. В настоящее время эти подходы даже не определены официально. Также отсутствуют общепринятые представления о природе и патогенезе ХрСВ, а сам термин «хроническое системное воспаление» в медицинской практике обычно ассоциируется с теми или иными количественными проявлениями СВР при хронических заболеваниях (цитокинемия, острофазный ответ, признаки оксидантного стресса, внутрисосудистой активации фагоцитов и др.) без их качественной комплексной оценки с позиции общепатологического процесса. Учитывая вышесказанное, в настоящее время любые концепции ХрСВ имеют предварительный и ориентировочный характер, а какие из них выдержат испытания на практике и в каком виде, покажет время.

Анализ примеров использования интегральных критериев СВ

Сравнительный анализ интегральных критериев (включая УР) острого СВ у реанимационных пациентов и ХрСВ соответственно представлен в табл. 1 (по данным шкалы СВ) и табл. 2 (шкалы ХрСВ). Группы пациентов с острыми воспалительными заболеваниями, не требующих интенсивной реанимационной терапии, в данном случае мы не анализировали ввиду того, что наличие критериев СВ для них нехарактерно [17, 19]. Также мы, с целью упрощения представляемых данных, не фиксируем проявления других феноменов СВ, этот анализ и в тех же группах представлен в другой публикации [19]. Учитывая вышесказанное, остановимся на основных закономерностях межгруппового анализа.

Практически у всех «реанимационных» пациентов (кроме группы «травма 10-е сут.» и, частично, «травма 5-е-7-е сутки с ПОН и без ПОН») выявляются малоспецифичные к критичности состояния критерии синдрома СВР (≥ 2 критериев) [17—19]. Между тем, острое СВ как типовой патологический процесс (по данным шкалы СВ) выявляется у большинства пациентов только в группах с признаками ПОН — от 67% до 100% (в 2 группах септического шока). В группах без ПОН проявления СВ отмечаются реже, при преобладании переходных (субкомпенсированных) фаз — развития и обратимого варианта ФФУ (до развития феномена вторичного системного повреждения). Последнее наглядно иллюстрирует группа «операции на открытом сердце» (протезирование клапанов) — здесь характерны высокие значения СВР (УР-4-5) при отсутствии послеоперационных осложнений. Данная группа характеризуется управляемым (контролируемым в процессе операции) повреждением и подтверждает возможность обратимости начальных этапов ФФУ при оказании адекватной и своевременной медицинской помощи.

Наиболее существенные отличия в выявлении СВ отмечаются при сопоставлении групп с ПОН и без ПОН (сепсис, травма) на 5-е—7-е сут. процесса, что связано с развитием у части пациентов к этому времени феномена вторичного системного повреждения.

Проявления септического шока при затяжном процессе (третичный перитонит) среди анализируемых групп характеризуются относительно низкими уровнями СВР, преобладанием ДФ и наиболее высокой частотой летального исхода (94%).

Особенностью наиболее критических случаев группы «массивная акушерская кровопотеря» с развитием геморрагического шока и его перерастанием в устойчиво критическое состояние (ПОН >1 сут.) является наличие в части случаев варианта СВ «прывив», что требует для характеристики СВ мониторинга процесса уже на протяжении 1-х сут. Между тем, даже при межгрупповом анализе (на основании однократных измерений) видна роль критических значений СВР (УР-5 — 38%), а у части пациентов фиксируется и ДФ.

Общее число летальных исходов в группах «реанимационных» пациентов — 82, из них признаки СВ (по данным шкалы СВ) были выявлены в 92,7% случаев. Эти результаты в полной мере отражают степень критичности СВ как доминирующего общепатологического процесса, определяющего тяжесть состояния и летальные исходы.

При анализе хронических заболеваний необходимо учитывать то, что шкала ХрСВ, как уже отмечалось, выделяет случаи только с наиболее вероятными проявлениями ХрСВ. Кроме того, в целом, группы пациентов строго не рандомизировались и их состав, примерно, соответствовал обычному соотношению вариантов течения и лечения этих заболеваний по г.Екатеринбургу. Таким образом, цель исследования — представить наиболее общую, принципиальную картину возможного развития ХрСВ как типового патологического процесса, но не частных вариантов патогенеза соответствующих нозологий, поскольку это является уже скорее клинической задачей и требует соответствующих методологических подходов.

Учитывая вышесказанное, исследуемые заболевания (табл. 2) можно разделить на 4 класса по степени вероятности развития ХрСВ:

0-класс включает пациентов с климактерическим синдромом, аутоиммунным тиреоидитом, хроническим аднекситом, рецидивентов с нормальной функцией почечного трансплантата и характеризуется отсутствием явных признаков ХрСВ: преимущественно УР-0, реже — УР-1, как правило, отсутствие других феноменов ХрСВ [19, 22, 23].

1-й класс (хроническая сердечная недостаточность, псориатический артрит, клапанная болезнь сердца, реактивный артрит, алкилозирующий спондилит, затяжные флегмоны нижних конечностей) ха-

Таблица 1
Частотное распределение УР, выявление острого СВ (шкала СВ ≥ 5 баллов) и летальных исходов (ЛИ) у «реанимационных» пациентов

Группы	n	УР (%)						СВ (%)	ЛИ (%)
		0	1	2	3	4	5		
Доноры крови, 18—55 лет	50	100	0	0	0	0	0	0	—
Операции на открытом сердце, 1-е сутки	17	0	0	0	41,2	29,4	29,4	41,2	0
Травма 1-е сут. без ПОН	37	0	10,8	43,3	32,4	10,8	2,7	37,8	0
Травма 1-е сут. с ПОН	38	0	2,6	21,1	39,5	34,2	2,6	78,9	26,3
Травма 5—7 сут. без ПОН	45	0	15,6	57,8	24,4	2,2	0	8,9	0
Травма 5—7 сут. с ПОН	15	0	6,7	33,3	26,7	33,3	0	66,7	60
Травма 10 сутки без ПОН	21	9,5	33,3	42,9	14,3	0	0	0	0
Сепсис без ПОН 1—2 сут.	31	0	0	22,6	61,3	16,1	0	29,0	0
Сепсис с ПОН 1—2 сут.	46	0	4,3	10,9	41,3	30,4	13,1	73,9	23,9
Сепсис без ПОН 5—7 сут.	12	0	33,3	50	16,7	0	0	0	0
Сепсис с ПОН 5—7 сут.	13	0	0	7,6	46,2	46,2	0	92,3	30,8
Септический шок 1—3 сут.	14	0	0	7,1	14,3	42,9	35,7	100	78,6
Третичный перитонит, с ПОН, но без шока	34	0	0	14,7	64,7	17,7	2,9	85,3	29,4
Третичный перитонит, ПОН + шок	17	0	0	35,3	58,8	5,9	0	100	94,1
Массивная акушерская кровопотеря без шока ¹	13	0	7,7	61,5	23,1	7,7	0	7,7	0
То же + шок и ПОН ²	13	0	7,7	15,4	30,8	7,7	38,4	92,3	53,8

Примечание. ¹ — исследование здесь и в группе ² проводили в течение первых суток от момента кровопотери; ² — к концу 1-х суток процесса сохранялся шок и ПОН, а в группе ¹ признаки ПОН быстро купировались.

актеризуется невысокой вероятностью (до 20%) преимущественно пограничных проявлений ХрСВ 1-я стадия).

• 2-й класс (ревматоидный артрит, хроническая дисфункция почечного трансплантата) формирует серую зону» между 1-м и 3-м классами:

— наличие ХрСВ фиксируется в диапазоне 0—50% случаев;

— признаки микротромбообразования определены 54,8% при ревматоидном артрите и 30,4% — при хр. дисфункции почечного трансплантата [19, 22—24];

— у некоторых пациентов этих групп отмечаются признаки дистресса ГГНС и вторичной системной альтерации [19, 22, 23].

• 3-й класс (системная красная волчанка (СКВ), необратимая атеросклеротическая ишемия нижних конечностей, терминальная почечная недостаточность с использованием управляемого гемодиализа) характеризуется:

— высокой вероятностью развития ХрСВ (>50%);

— доминированием очевидных проявлений ХрСВ (2 и 3 стадия);

— СВР находится преимущественно в диапазоне 2—3 баллов шкалы УР, но выявляются и УР>3 баллов (при СКВ — 38,8%);

— во всех 3-х группах более чем в 40% случаев наблюдаются системные признаки микротромбообразования;

— характерна относительно более высокая вероятность выявления критериев дистресса нейроэндок-

ринной системы в сопоставлении с заболеваниями 1-го и 2-го класса, а у некоторых пациентов выявляются и маркеры вторичной системной альтерации [19, 22, 23, 24].

В целом, при ХрСВ проявления СВР, в сравнении с острым СВ, менее выражены — УР, как правило, 1—3 балла, за исключением СКВ, где течение ХрСВ у ряда больных напоминает растянутую по времени ФФУ. Так, наибольшие уровни провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF α) в крови нам удалось выявить, как ни странно, не у пациентов с септическим шоком и другими острыми патологиями, а именно при СКВ [22, 23]. Вероятно, в этих случаях равновесное состояние между факторами системной альтерации с одной стороны и адаптивно измененными системами противовоспалительной резистентности — с другой, может достигаться и на фоне выраженного системного клеточного стресса при субкомпенсированном течении СВ в целом (отсутствие критических для жизни микроциркуляторных расстройств).

Критерии идентификации острого СВ (шкала СВ) в целом специфичны для острых реанимационных состояний, но не хронических заболеваний, за исключением СКВ (26% пациентов имеют ≥ 5 баллов по шкале СВ), ещё по одному такому случаю выявлено в других 2 группах 3-го класса хронических заболеваний.

Определённый интерес представляет сравнительный анализ пациентов с терминальной почечной недо-

Таблица 2

Частотное распределение УР и вероятностных проявлений ХрСВ (шкала ХрСВ ≥ 3 балла) в группах пациентов (%)

Группы	n	УР						Хр.СВ
		0	1	2	3	4	5	
Нормальная функция почечного трансплантата	24	58,3	25,0	16,7	0	0	0	0
Аутоиммунный тиреоидит	29	79,3	20,7	0	0	0	0	0
Климактерический синдром	16	93,7	6,3	0	0	0	0	0
Хронический аднексит	16	75,0	25,0	0	0	0	0	0
Хр. сердечная недостаточность 2—3 ст., у пациентов >65 лет	49	53,1	36,7	10,2	0	0	0	2
Затяжные флегмоны голени у солдат	42	19	78,6	2,4	0	0	0	7,1
Псориатический артрит	12	33,3	50	16,7	0	0	0	8,3
Анкилозирующий спондилит	27	44,5	33,3	22,2	0	0	0	11,1
Клапанная болезнь сердца	15	53,5	33,3	13,2	0	0	0	13,3
Реактивный артрит	30	46,7	33,3	20	0	0	0	20
Ревматоидный артрит	42	31,0	47,6	19,0	2,4	0	0	31
Хр. дисфункция почечного трансплантата	23	8,7	69,6	17,4	4,3	0	0	43,5
Атеросклеротические стенозы бедренной артерии ¹	38	5,3	31,6	52,6	10,5	0	0	57,9
Системная красная волчанка	49	8,2	4,1	16,3	32,6	34,7	4,1	75,5
Терминальная почечная недостаточность (программный гемодиализ)	42	4,8	16,6	54,8	21,4	2,4	0	88,1

Примечание. ¹ — в период подготовки к высокой ампутации нижней конечности

статочностью (3-й класс), хронической дисфункцией почечного трансплантата (2-й класс) и нормальной функцией почечного трансплантата (0-й класс). Так, в условиях купирования действия факторов системной альтерации (контакт крови с инородной поверхностью при гемодиализе и факторов, ассоциированных с почечной недостаточностью) и проведения стандартной иммуносупрессорной терапии (после трансплантации почки) процесс ХрСВ обратим (стадия ремиссии) при нормальном функционировании трансплантата, но только отчасти — при развитии дисфункции трансплантата [24]. При этом, по крайней мере, в 2 случаях признаки ХрСВ предшествовали развитию дисфункции трансплантата, поскольку окончательно группы формировались через 3—6 мес. после однократного обследования пациентов с почечным трансплантатом, а всего было зафиксировано 3 случая перехода из группы «норма» в группу «дисфункция трансплантируемой почки». Как известно [24], причины развития хронической дисфункции почечного трансплантата поливалентны, но среди этих причин, в настоящее время, ХрСВ практически не учитывается.

Таким образом, системное воспаление как общебиологический процесс лежит в основе патогенеза наиболее критичных для жизни острых патологий. На начальных этапах своего развития острое СВ может быть купировано методами интенсивной терапии. Однако более поздние фазы СВ, связанные с феноменом вторичного системного повреждения, более резистентны к проведению реанимационных мероприятий.

Хроническое системное воспаление характерно для тяжёлых, деструктивных заболеваний при пролонгированном, но субкомпенсированном эффекте системного повреждения. Причины этого эффекта разнообразны: аутоиммунный процесс, систематический контакт крови с инородной поверхностью (программный гемодиализ), краш-подобный феномен (критическая ишемия нижних конечностей) и др.

Заключение

По мере накопления данных относительно молекулярных механизмов патогенеза, возрастающей детализации методов клинко-лабораторной диагностики, протоколов лечения и постоянно возрастающего числа синдромов со своими особенностями ведения пациентов, возникает необходимость к более широкому рассмотрению универсальных проявлений патогенеза с позиции общепатологических процессов. Особенно это актуально при наличии у пациента сложных комбинаций нескольких нозологий и мультисиндромных патологий (что не является редкостью), где выбор основного заболевания или синдрома и, соответствен-

но, формирование протокола ведения пациента носит подчас ситуационный характер.

Общеизвестную роль в понимании патогенеза, создании большинства нозологических моделей и большого числа синдромальных моделей сыграло фундаментальное учение о воспалении с позиции общей патологии, которое последовательно развивалось на протяжении более столетия по мере прогресса различных отраслей молекулярной биологии и медицины, генетики, иммунологии, медицинской математики и других фундаментальных научных дисциплин. Одновременно в последнее время обозначился относительно широкий круг патологий, а именно, различных острых критических состояний и наиболее тяжело протекающих хронических заболеваний, где известные классические представления о воспалении как общепатологическом процессе имеют ограниченное значение, несмотря на доминирующую роль «воспалительных» механизмов в патогенезе этих патологий на системном уровне. Возникла объективная необходимость рассмотрения системного воспаления в качестве самостоятельного варианта типового патологического процесса и его дифференциации от классического воспаления. При этом ранее полученные данные молекулярных исследований «воспалительных» механизмов в значительной степени могут быть использованы и при формировании модели СВ, но при их «реформатировании» в соответствующую систему координат альтернативной модели общепатологического процесса.

В отличие от классического воспаления, системное воспаление не имеет атрибутивных внешних проявлений. Для идентификации сложного, динамично меняющегося процессокомплекса системного воспаления необходим тот или иной набор интегральных клинко-лабораторных критериев, способных отразить основные черты его патогенетического образа.

Динамика и соотношение фаз развития острого системного воспаления в существенной степени зависят от соотношения силы инициирующего процесс системного повреждения и состояния буферных систем противовоспалительной резистентности, а также возникновения феномена вторичного системного повреждения.

Изучение хронического варианта системного воспаления неизбежно потребует междисциплинарных, эпидемиологических проспективных исследований и разработки единых методологических подходов для его идентификации при различных нозологиях. Эти исследования позволят определить вклад рассматриваемого общепатологического процесса в развитие морфофункциональных изменений, включая и прогрессирование хронических органических дисфункций при

ногих тяжело протекающих заболеваний независимо от их этиологии.

В отличие от классического воспаления, системное воспаление является не атрибутивным признаком патологического «воспалительных» заболеваний, но скорее возможным осложнением их течения.

С практической точки зрения модель системного воспаления может выполнять такую же роль (с учётом специфики процесса) по отношению к клиническим дефинициям, что и модель классического воспаления, то есть формировать теоретическую и методологическую основу для построения зависимых от него нозологических и синдромальных моделей.

Работа выполнена при поддержке программы фундаментальных исследований УрО РАН, проект 12-У-4-1018.

Список литературы

1. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 1. Общая характеристика процесса. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2012; 4: 3-14.
2. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 2. Эволюционные аспекты. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013; 1: 4-14.
3. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 3. Предпосылки несиндромального подхода. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013; 3: 1-14.
4. Balk R.A. Severe sepsis and septic shock. Definitions, Epidemiology and Clinical Manifestations. *Crit. Care Clin.* 2000; 16 (2): 214-26.
5. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992; 101 (6): 1644-55.
6. Bone R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit. Care Med.* 1996; 24 (7): 1125-8.
7. Meeran H., Messent M. The systemic inflammatory response syndrome. *Trauma*. 2001; 3: 89-100.
8. Vincent J.-L., Bui B. Defining a clinical syndrome of systemic inflammation. *Sepsis*. 2000; 4: 15-9.
9. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса. *Цитокины и воспаление*. 2007; 6 (4): 1-21.
10. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В. Сепсис и теория системного воспаления. *Клиническая анестезиология и реаниматология*. 2009; 6 (1): 20-7.
11. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Зотова Н.В. Фундаментально-прикладные аспекты системного воспаления: позиции теории физиологических и типовых патологических процессов. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2010; 96 (7): 696-707.
12. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. *Медицинская иммунология*. 2012; 14 (1-2): 9-20.
13. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В. Методология изучения системного воспаления. *Цитокины и воспаление*. 2008; 7 (1): 15-23.
14. Oliver J. D. Recent findings on the viable but nonculturable state in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol Rev.* 2010; 34 (4): 415-25.
15. Blicher, A., Wodzinska, K., Fidorra, M. Winterhalter M., Heimburg T. The Temperature Dependence of Lipid Membrane Permeability, Its Quantized Nature, and the Influence of Anesthetics. *Biophysical Journal*. 2009; 96 (11): 4581-91.
16. Sokolova T.N. The hypothesis of specific affinity of metabolic pathways inherent to onset of hibernation and reaction to critical stress stimuli. *Journal of Stress Physiology & Biochemistry*. 2011; 7 (4): 268-91.
17. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В., Журавлева Ю.А., Зубова Т.Э. и др. Варианты развития острого системного воспаления. Цитокины и воспаление. 2008; 7 (2): 9-17.
18. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Сипачев А.С. Травма и теория системного воспаления. *Вестн. Анест. Реаним.* 2009; 6 (2): 2-10.
19. Гусев Е.Ю., Журавлева Ю.А., Зотова Н.В., Соломатина Л.В., Зубова Т.Э., Бражников А.Ю. и др. Острое и хроническое системное воспаление: сравнительный анализ. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2013; 2: 98-103.
20. Cavaillon J.-M., Annane D. Compartmentalization of the inflammatory response in sepsis and SIRS. *J. Endotoxin Research*. 2006; 12 (3): 151-170.
21. 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. Патент на изобретение 2335771, РФ; 2006.
22. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Журавлева Ю.А., Соломатина Л.В. Хроническое системное воспаление как типовой патологический процесс. *Цитокины и воспаление*. 2008; 7 (4): 3-10.
23. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Журавлева Ю.А., Соломатина Л.В., Зубова Т.Э. Варианты развития хронического системного воспаления. *Медицинская Иммунология*. 2009; 11 (2-3): 131-40.
24. Гусев Е.Ю., Соломатина Л.В., Панышина Е.В., Журавлева Ю.А., Зубова Т.Э. Системное воспаление при хронической дисфункции трансплантированной почки. *Нефрология и диализ*. 2011; 13 (2): 82-8.
25. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Мазуров В.Д., Дронин Н.Н. Информационные технологии в медицине — затишье перед бурей. *Век качества*. 2005; 6: 56-8.
26. Черешнев В.А., Гайнанов Д.Н., Аргучинская О.Н., Юрченко Л.Н., Поникаровских А.Э., Гусев Е.Ю. Способ построения единого информационного пространства для практического врача. Патент на изобретение 2299470, РФ; 2004.
27. Поровский Я.В. Тетенов Ф.Ф. Факторы воспаления и состояние микроциркуляторного русла у пациентов, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующего излучения. *Вестн. новых мед. технологий*. 2012; 2: 358-61.

References

1. Gusev E.Yu., Chereshnev V.A. Systemic inflammation: theoretical and methodological approaches to description of general pathological process model. Part 1. General characteristics of the process. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2012; 4: 3-14.
2. Gusev E.Yu., Chereshnev V.A. Systemic inflammation: theoretical and methodological approaches to description of general pathological process model. Part 2. Evolutionary aspects of. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2013; 1: 4-14.
3. Gusev E.Yu., Chereshnev V.A. Systemic inflammation: theoretical and methodological approaches to description of general pathological process model. Part 3. Prerequisites of non-syndromic approach. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2013; 3: 3-14.
4. Balk R.A. Severe sepsis and septic shock. Definitions, Epidemiology and Clinical Manifestations. *Crit. Care Clin.* 2000; 16 (2): 214-26.
5. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992; 101 (6): 1644-55.
6. Bone R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit. Care Med.* 1996; 24 (7): 1125-8.
7. Meeran H., Messent M. The systemic inflammatory response syndrome. *Trauma*. 2001; 3: 89-100.
8. Vincent J.-L., Byl B. Defining a clinical syndrome of systemic inflammation. *Sepsis*. 2000; 4: 15-9.
9. Gusev E.Yu., Chereshnev V.A., Yurchenko L.N. Systemic inflammation as a typical pathological process. *Tsitokiny i vospalenie*. 2007; 6 (4): 9-21.
10. Gusev E.Yu., Zotova N.V. Sepsis and the theory of systemic inflammation. *Klinicheskaya anesteziologiya i reanimatologiya*. 2009; 6 (1): 20-7.
11. Chereshnev V.A., Gusev E.Yu., Zotova N.V. Fundamental-applied aspects of Systemic Inflammation in terms of Physiologic and Typical Pathological Process. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2010; 96 (7): 696-707.
12. Chereshnev V.A., Gusev E.Yu. Immunological and Pathophysiological mechanisms of Systemic Inflammation. *Meditsinskaya immunologiya*. 2012; 14 (1-2): 9-20.
13. Gusev E.Yu., Yurchenko L.N., Chereshnev V.A., Zotova N.V. Methodology of research in systemic inflammation. *Tsitokiny i vospalenie*. 2008; 7 (1): 15-23.
14. Oliver J. D. Recent findings on the viable but nonculturable state in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol Rev.* 2010; 34 (4): 415-25.
15. Blicher, A., Wodzinska, K., Fidorra, M. Winterhalter M., Heimburg T. The Temperature Dependence of Lipid Membrane Permeability, Its Quantized Nature, and the Influence of Anesthetics. *Biophysical Journal*. 2009; 96 (11): 4581-91.
16. Sokolova T.N. The hypothesis of specific affinity of metabolic pathways inherent to onset of hibernation and reaction to critical stress stimuli. *Journal of Stress Physiology & Biochemistry*. 2011; 7 (4): 268-91.
17. Gusev E.Yu., Yurchenko L.N., Chereshnev V.A., Zotova N.V., Zhuravleva Yu.A., Zubova T.E. et al. The variants of acute systemic inflammation evolution. *Tsitokiny i vospalenie*. 2008; 7 (2): 9-17.
18. Gusev E.Yu., Zotova N.V., Sipachev A.S. Trauma and the theory of systemic inflammation. *Vest. Anest. Reanim.* 2009; 6 (2): 2-10.
19. Gusev E.Yu., Zhuravleva Yu.A., Zotova N.V., Solomatina L.V., Zubova T.E., Brazhnikov A.Yu. et al. Acute and chronic systemic inflammation: comparative analysis. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2013; 2: 98-103.
20. Cavaillon J.-M., Annane D. Compartmentalization of the inflammatory response in sepsis and SIRS. *J. Endotoxin Research*. 2006; 12 (3): 151-170.
21. Gusev E.Yu., Yurchenko L.N., Chereshnev V.A., Zotova N.V., Kopalova Yu.A. Method of diagnostics and prognosis of system inflammation with verification of phases and stages. Patent 2335771, RF; 2006.
22. Gusev E.Yu., Yurchenko L.N., Chereshnev V.A., Zhuravleva Yu.A., Solomatina L.V. Chronic systemic inflammation as typical pathological process. *Tsitokiny i vospalenie*. 2008; 7 (4): 3-10.
23. Gusev E.Yu., Chereshnev V.A., Zhuravleva Yu.A., Solomatina L.V., Zubova T.E. Progression variants of chronic systemic inflammation. *Meditsinskaya Immunologiya*. 2009; 11 (2-3): 131-40.
24. Gusev E.Yu., Solomatina L.V., Pan'shina E.V., Zhuravleva Yu.A., Zubova T.E. Systemic inflammation in chronic renal allograft dysfunction. *Nefrologiya i dializ*. 2011; 13 (2): 82-8.
25. Gusev E.Yu., Yurchenko L.N., Mazurov V.D., Dronishinets N.N. Information technologies in medicine — the calm before the storm. *Vek kachestva*. 2005; 6: 56-8.
26. Chereshnev V.A., Gaynanov D.N., Arguchinskaya O.N., Yurchenko L.N., Ponikarovskikh A.E., Gusev E.Yu. Method for building unified information space for practical doctor. Patent 2299470, RF; 2004.
27. Porovskiy Ya.V., Tetenev F.F. Evaluation of the impact of inflammatory factors on the microcirculatory bed in patients, exposed to low doses of ionizing radiation. *Vestn. novykh med. tekhnologiy*. 2012; 2: 358-61.

Поступила 20.11.14
Received 20.11.14

Сведения об авторах:

Черешнев Валерий Александрович — д.м.н., профессор, академик РАН, РАМН, директор ИИФ УрО РАН; verachernokova@mail.ru