ISSN 1684-7849

ЦИТОКИНЫ и ВОСПАЛЕНИЕ

Cytokines & Inflammation

Том 7, № 2, 2008

- **Индукция антител к IFNγ и IL-4 пептидами**
- **Варианты развития острого системного воспаления**
- **Энтеральные вакцины для индукции иммунологической толерантности**
- **EGF при псориазе и атопическом дерматите**
- **Влияние хирургического стресса на гемопоэтические стволовые клетки**
- **Ревматоидный увеит: системная и местная продукция цитокинов**
- **БЕТАЛЕЙКИН в лечении туберкулеза**

- **Болезни почек у детей в промышленных районах**

Том 7 № 2 Июнь 2008

ЦИТОКИНЫ и ВОСПАЛЕНИЕ

ОБЗОРЫ • REVIEWS

- **Энтеральные вакцины, индуцирующие развитие толерантности к вводимому антигену** ---------- 3
  Верещагин Е.И., Хощенко О.М., Душкин М.И.

  Enteral vaccines tolerogenic to exogenous antigens
  Vereschagin E.I., Khoshchenko O.M., Dushkin M.I.

- **Варианты развития острого системного воспаления** ---------- 9
  Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В., Журавлева Ю.А., Зубова Т.Э., Руднов В.А., Кузьмин В.В., Макарова Н.П., Лейдерман И.Н., Левит Д.А., Суханов В.А., Сипачев А.С., Бражников А.Ю., Решетникова С.Ю., Засорин А.А., Дрозд А.В.

  The variants of acute systemic inflammation evolution
  Gusev E.Y., Yurchenko L.N., Chereshnev V.A., Zotova N.V., Zhuravleva J.A., Zubova T.E., Rudnov V.A., Kuzmin V.V., Makarova N.P., Leiderman I.N., Levit D.A., Sukhanov V.A., Sipachev A.S., Bragnikov A.Y., Reshetnikova S.Y., Zasorin A.A., Drozd A.V.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ • ORIGINAL ARTICLES

- **Оценка про- и противовоспалительных факторов иммунитета у женщин с онкологической патологией и с дисплазией генитальной сферы** ---------- 18
  Аутеншлюс А.И., Лыков А.П., Шкунов А.Н., Вараксин Н.А., Пустошилова Н.М., Морозов В.Д., Прохожев В.Б., Михайлова Е.С., Кретинин Г.А., Туманов Ю.В., Красильников С.Э.

  Evaluation of the inflammatory and antiinflammatory factors of immunity in women with genital cancer and epithelial dysplasia
  Autenshlius A.I., Lykov A.P., Shkunov A.N., Varaksin N.A., Pustoshilova N.M., Morozov V.D., Prokhozhev V.B., Mikhailova E.S., Kretinin G.A., Tumanov Yu.V., Krasilnikov S.E.

- **Индукция антител к IFNγ и IL-4 у мышей иммунизацией пептидами, воспроизводящими иммунодоминантные В-эпитопы** ---------- 23
  Шевелев С.В., Митин А.Н., Андреев С.М., Ярилин А.А.

  Induction of antibodies to IFNγ and IL-4 in mice by immunization with immunodominant B-epitopes rendering peptides
  Shevelev S.V., A.N. Mitin, S.M. Andreev, A.A. Yarilin

- **Исследование противовоспалительных свойств глипролинов на экспериментальной модели острого перитонита у крыс** ---------- 28
  Бакаева З.В., Самонина Г.Е., Умарова Б.А., Копылова Г.Н., Гончарова Е.Л., Багликова К.Е.

  A study of anti-inflammatory properties of glyprolines using experimental model of the acute peritonitis in rats
  Bakaeva Z.V., Samonina G.E., Umarova B.A., Kopylova G.N., Goncharova E.L., Baglikova K.E.

- **Исследование уровней sCD4, sICAM-1 и цитокинов IL-2, IL-6, IL-10, TNFα у детей с заболеваниями почек в условиях воздействия экопатогенов** ------- 33
  Кудин М.В., Скрипкин А.В., Леонов В.П.

  Investigation of levels of sCD4 and sICAM-1 and cytokines IL-2, IL-6, IL-10, TNFα in children with kidney diseases under the exposure of ecopathogens
  Kudin M.V., Skripkin A.V., Leonov V.P.

- **Лечебный эффект системной антицитокиновой терапии ингибитором ядерной гистондеацетилазы SAHA на модели ишемической– реперфузионной острой почечной недостаточности у мышей** ---------- 38
  Соловьев А.Г., Melnikov V., Reznikov L.L., Назаров П.Г., Dinarello C.A.

  The therapeutic effect of systemic anti-cytokine therapy with histone deacetylase SAHA in the ischemia – reperfusion model of acute renal failure in mice
  Soloviev A.G., Melnikov V., Reznikov L.L., Nazarov P.G., Dinarello C.A.

- **Влияние хирургического стресса на уровень циркулирующих $CD34^+$-гемопоэтических стволовых клеток: анализ возможных факторов мобилизации** ---------- 45
  Алиев М.А., Беляев Н.Н., Рысулы М.Р., Ахметов Е.А., Сейдалин А.О., Супниязова Т.А., Перфильева Ю.В., Тлеулиева Р.Т., Жумабаева Б.А., Кодасбаев А.Т., Батталова К.С., Сатыбалдиева Ж.А.

  The influence of surgical stress on the level of circulating $CD34^+$ hematopoietic stem cells: analysis of possible mobilization factors
  Aliev M.A., Belyaev N.N., Rysuly M.R., Akhmetov E.A., Seidalin A.O., Supniyazova T.A., Perfilieva Yu.V., Tleulieva R.T., Zhumabaeva B.A., Kodasbaev A.T., Battalova K.S., Satybaldieva Zh.A.

Санкт-Петербург • 2008

- **Содержание эпидермального фактора роста у больных псориазом и атопическим дерматитом** ---- 49
  Кашутин С.Л., Дегтяр Ю.С.

  The levels of epidermal growth factor in patients with psoriatic disease and atopic dermatitis
  Kashutin S.L., Degtyar U.S.

- **Особенности системной и местной продукции цитокинов при ревматоидном увеите** ---- 52
  Зайнутдинова Г.Х., Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е.

  Characteristics of systemic and local cytokine production in rheumatoid uveitis
  Zainutdinova G.Kh., Malkhanov V.B., Shevchuk N.Ye.

НОВОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ • LABORATORY DIAGNOSTICS HIGHLIGHTS

- **ЗАО «БиоХимМак»** ----56
- **ООО «Цитокин»** ----57

КОНФЕРЕНЦИИ • CONFERENCES ---- 17, 59

НОВЫЕ КНИГИ • BOOKS REVIEWS ---- 58

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. Потапнев (Минск), В.И. Пуринь (С.-Петербург), Т.Н. Саватеева (С.-Петербург), В.И. Селедцов (Новосибирск), Р.И. Сепиашвили (Москва), Н.Б. Серебряная (С.-Петербург), Т.П. Сесь (С.-Петербург), Л.П. Сизякина (Ростов-на-Дону), Ю.Г. Суховей (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» (редакция — апрель 2008 г.)

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

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

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

Подписано в печать 10.06.08. Формат бумаги 60 x 90 $^1/_8$. Печать офсетная. Отпечатано в типографии «L-PRINT».
Тираж установочный.

© «Цитокины и воспаление», 2008
© Поздняков И.Р., оформление, 2008

© Коллектив авторов, 2008
УДК 616-002.1-036

Варианты развития острого системного воспаления

Е.Ю. Гусев[1], Л.Н. Юрченко[1], В.А. Черешнев[1], Н.В. Зотова[1], Ю.А. Журавлева[1], Т.Э. Зубова[1], В.А. Руднов[2], В.В. Кузьмин[2], Н.П. Макарова[2], И.Н. Лейдерман[3], Д.А. Левит[3], В.А. Суханов[3], А.С. Сипачев[4], А.Ю. Бражников[5], С.Ю. Решетникова[6], А.А. Засорин[7], А.В. Дрозд[8]

[1] Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург; [2] Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург; [3] ОКБ №1, г. Екатеринбург; [4] ОКБ № 2, г. Тюмень; [5] Городская станция скорой медицинской помощи, г. Екатеринбург; [6] ГКБ № 23, г. Екатеринбург; [7] 354 ОВКГ, г. Екатеринбург; [8] ГКБ № 33, г. Екатеринбург

Обследованы четыре группы: 1) условно здоровые люди, включая физиологические роды (n = 84); 2) больные с септическими и асептическими заболеваниями (n = 130) с синдромом системной воспалительной реакции (ССВР); 3) пациенты (n = 194) отделений интенсивной терапии с признаками ССВР, но без синдрома полиорганной недостаточности (СПОН); 4) то же, но с СПОН (n = 87), летальность — 52%. Выявлено наличие системного воспаления (СВ) как типового патологического процесса у большинства пациентов 4-й группы, у части больных 3-й группы, но не у лиц 1-й и 2-й групп. Критерии СВ: критические интегральные уровни цитокинемии (коэффициент реактивности — 11–16 баллов, при норме 0–1 балл), а также дополнительные показатели плазмы крови: уровни кортизола > 1380 нмоль/л, тропонина I > 0,2 нг/мл, миоглобина > 60 нг/мл, IL-10 > 25 пг/мл, D-димеров > 0,5 мкг/мл. Развитие острого СВ характеризуется тремя основными фазами: первичного и вторичного флогогенного удара и депрессивной фазой. Две последние фазы не атрибутны для СВ и свидетельствуют об осложненных вариантах развития процесса. (Цитокины и воспаление. 2008. Т. 7, № 2. С. 9–17.)

Ключевые слова: системная воспалительная реакция (ССВР), системное воспаление, цитокины, синдром полиорганной недостаточности (СПОН).

В предыдущих статьях мы осветили вопросы теории [2] и методологии [1] изучения системного воспаления (СВ) как типового патологического процесса, обосновали целесообразность использования интегральных показателей системной воспалительной реактивности (СВР) — коэффициента реактивности (КР) и уровня реактивности (УР), выявили наиболее эффективные дополнительные критерии СВ, отражающие феномены дистресс-реакции нейроэндокринной системы, системной альтерации, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС).

Целью настоящей публикации является дальнейшая сравнительная оценка диагностической эффективности критериев СВ, дифференцировка СВ и синдрома СВР (ССВР), а также характеристика отдельных фаз острого СВ.

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

Материалы и методы

Величину КР (0–16 баллов) определяли у каждого пациента по значениям трех наибольших по выраженности (с учетом биологической значимости) из пяти исследуемых показателей плазмы: фактора некроза опухоли альфа (TNFα), интерлейкинов (IL) 6, 8, 10 и С-реактивного белка (CRP) [1]. Вычисляли УР, исходя из значений КР: УР-0 (КР-0–1 балл), УР-1 (КР-2–4), УР-2 (КР-5–7), УР-3 (КР-8–10), УР-4 (КР-11–13), УР-5 (КР-14–16). В качестве дополнительных критериев СВ регистрировали наличие в плазме концентраций: тропонина I (Тро) > 0,2 нг/мл (больше предельно допустимого значения нормы — ПДЗ); миоглобина (Мио) > 60 нг/мл или > 800 нг/мл при острой травме (ПДЗ — 25 нг/мл); кортизола (Кор) > 1380 нмоль/л (ПДЗ — 690 нмоль/л); IL-10 > 25 пг/мл (ПДЗ — 5 пг/мл); D-димеров > 0,5 мкг/мл (ПДЗ — 0,5 мкг/мл) [1]. Для получения плазмы венозную кровь стабилизировали 3,8% раствором цитрата натрия (соотношение 1:9). Концентрацию D-димеров определяли методом агглютинации латекса («Roche»), других показателей — иммунохемилюминесцентным

методом («Immulite»). ССВР регистрировали по наличию 2–4-х критериев [4], синдром полиорганной недостаточности (СПОН) — по наличию шока 2–3-й степени на фоне проводимой интенсивной терапии или значений шкалы SOFA > 5 баллов.

Исследовали 18 основных групп больных с острыми заболеваниями:

1. Гестоз. Тяжелый гестоз (гипертензия беременных) в III триместре беременности, без критических осложнений для матери и ребенка; n = 22; средний возраст (M ± σ) — 30,0 ± 6,5 года; у 4 пациенток выявлены 2–3 критерия ССВР.

2. Гестоз/роды. То же, при родах с наличием критериев ССВР (≥ 2), но без развития критических акушерских состояний (КАС), включая преэклампсию и эклампсию (n = 15; 29,9 ± 7,9 года).

3. Ампутации. Необратимые атеросклеротические ишемии бедренной артерии, высокие ампутации бедра (1–2-е сутки после операции), без развития в послеоперационный период СПОН. Все представители этой группы были старше 60 лет (n = 29; 66,2 ± 8,9 года; мужчин — 75,9 %), у большинства пациентов выявлены 2–4 критерия ССВР.

4. Аппендициты. Флегмонозные аппендициты без развития критических осложнений, но с наличием ССВР (n = 10; 29,0 ± 8,4 года; мужчин — 40 %), исследование перед (n = 6) или сразу после аппендэктомии.

5. Флегмоны. Глубокие флегмоны голени — III–IV уровень поражения мягких тканей (по D.H. Ahrenholz) (n = 32; 19 ± 0,86 года, мужчин — 100 %), 3–4 критерия ССВР: у всех — лейкоцитоз > 12×10^9/л, тахикардия > 90/мин, лихорадка > 38 °C, у 25 пациентов — тахипноэ > 20/мин. Доминирующий этиологический фактор — *S. aureus*. Исследование сразу после оперативного лечения очага воспаления. До операции антибиотики и противовоспалительная терапия не использовались. Площадь раневой поверхности после операции > 10 см^2. Критических осложнений в послеоперационный период не отмечено, интенсивная терапия не проводилась.

6. ПКС — протезирование клапанов сердца (операции на открытом сердце), исследование в первые 12–24 часа после операции (n = 16; 35,9 ± 10,6 года; мужчин — 56,3 %), СПОН и других критических осложнений в первые 7 суток после операции не отмечено.

7–9. Сепсис (n = 89): тяжелые пневмонии (n = 33), перитониты (n = 34), панкреонекрозы (n = 17) и другие причины (n = 5); 1–2-е сутки госпитализации. Согласно существующей классификации сепсиса, выделяли следующие группы: 7 — сепсис (n = 53; 41,1 ± 18,0 лет, мужчин — 65,4 %), 8 — тяжелый сепсис (с СПОН): n = 25; 50,1 ± 16,6 года, мужчин — 56,0 % и 9 — септический шок (СШ, n = 11; 54,9 ± 16,4 года, мужчин — 72,7 %).

10. Сепсис с наличием 2–4 критериев ССВР; обследование на 5–7-е сутки заболевания (n = 17; 42,0 ± 15,7 года, мужчин — 58,8 %).

11. Тяжелый сепсис; обследование на 5–7-е сутки (n = 8; 37,7 ± 15,4 года, мужчин — 62,5 %).

12. Травмы, 1-е сутки. Острые травмы и ранения; кровопотеря > 1 л; обследования в первые 6–24 ч, без СПОН, но с развитием в большинстве случаев ССВР (n = 55; 40,4 ± 14,3 года; мужчин — 70,9 %).

13. Травмы, 1-е сутки с СПОН (n = 22; 35,0 ± 13,3 года, мужчин — 72,7 %).

14. Травмы, 5–7-е сутки (часть больных 12-й и 13-й групп) без развития СПОН (n = 35; 37,9 ± 13,0 лет, мужчин — 57,1 %).

15. Травмы, 5–7-е сутки с СПОН (n = 8; 44,5 ± 19,4 года; мужчин — 87,5 %).

16. Травмы, 10-е сутки без СПОН (n = 21; 37,9 ± 12,6 года, мужчин — 52,4 %).

17. КАС — критические акушерские состояния: антенатальная гибель плода, преждевременная отслойка плаценты, преэклампсия, эклампсия, разрыв матки; во всех случаях — кровопотеря > 1 л.; без СПОН; исследование проводили в 1-е сутки развития КАС (n = 18; 25,4 ± 5,2 года).

18. КАС с СПОН (n = 13; 26,5 ± 5,1 года), критерий: шок 2–3-й степени после заместительной терапии при операционной кровопотере — первичный геморрагический шок как критерий СПОН не учитывался, SOFA в 1-е сутки не определялась; в группу включены 3 случая эмболии околоплодными водами.

Пациенты 6–18-й групп находились в отделениях интенсивной терапии (16-й группы — частично). Пациенты групп 7, 10, 12, 14 и 17 сформировали интегральную группу — критические пациенты без СПОН (КП без ПОН), а групп: 8, 9, 11, 13, 15 и 18 — КП с СПОН.

Группы сравнения:

1. Контроль-1: практически здоровые люди в возрасте 18–50 лет (n = 50, 34,1 ± 10,4 года, мужчин — 52 %).

2. Контроль-2: пожилые люди в возрасте 60–83 лет (n = 22; 68,5 ± 5,9 года; мужчин — 59,1 %), не имеющие острых заболеваний и хронических воспалительных заболеваний в стадии обострения, а также признаков хронической органной недостаточности.

3. Роды. Практически здоровые женщины во время физиологических родов (n = 12; 28,7 ± 6,4 года).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. Для множественного сравнения групп использовали непараметрический критерий Дункана и критерий χ^2. Корреляционный анализ проводили при помощи коэффициента Спирмена. Разделение на классы — методом кластерного анализа. Диагностическую эффективность критериев — с помощью ROC-анализа. Результаты считались достоверными при p < 0,05.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлен анализ значений КР и УР, позволивший разделить исследуемые группы на 4 класса (кластерный анализ, критерий Дункана).

1-й класс (группы 1–4). Отсутствие или несущественное развитие СВР (УР-0–1).

2-й класс (группы 5–9). Пограничные для СВ значения СВР (УР-1–2, реже УР-3), но достаточные для реализации ССВР. В целом, развитие СВР носит компенсированный, протективный характер. Дополнительные критерии СВ нехарактерны [1], (табл. 2). В группе «Флегмоны» два случая (6,3%) с IL-10 > 5 ПДЗ (49 и 33 пг/мл), вероятно, характеризуют компенсаторный вариант СВР в рамках классического воспаления. Группы 9 и 10 (табл. 1) занимают маргинальное положение между 2-м и 3-м классами.

Таблица 1

Анализ значений КР и УР при различных заболеваниях (номера расположены в порядке возрастания КР)

№	Группы	n	КР, M+m	№ групп[2] (p<0,05)	Распределение больных по УР, %						% летальности
					0	1	2	3	4	5	
1	Контроль 1	50	0,04±0,03	3–21	100	0	0	0	0	0	0
2	Контроль 2	22	0,68±0,21	3,5–21	81,8	18,2	0	0	0	0	0
3	Гестоз III триместр	22	0,64±0,25	1,2,7–21	77,3	22,7	0	0	0	0	0
4	Роды (норма)	12	1,58±0,34	1,6–21	50	50	0	0	0	0	0
5	Роды + гестоз	15	2,93±0,46	1,2,4,7–21	26,7	60	13,3	0	0	0	0
6	Аппендициты	10	4,30±1,08	1,2,4,5, 9–21	10	60	20	0	10	0	0
7	Травма без СПОН (10-е сут.)	22	5,05±0,43	1–5, 11–21	9,1	31,8	40,9	18,2	0	0	4,5
8	Флегмоны	32	5,44±0,36	1–5,12–21	0	34,4	50	15,6	0	0	0
9	Плановые ампутации	29	6,03±0,33	1–6, 13–21	0	17,2	62,1	20,7	0	0	13,8
10	Травма без СПОН (5–7-е сут.)	35	6,26±0,3	1–6, 14–21	0	28,6	48,6	22,8	0	0	0
11	Сепсис без СПОН (5–7-е сут.)	17	6,76±0,67	1–7, 14–21	0	23,5	35,3	35,3	5,9	0	0
12	КАС без СПОН	18	7,33±0,36	1–8, 15–21	0	0	61,1	38,9	0	0	0
13	Травма без СПОН (1-е сут.)	55	7,58±0,35	1–9, 15–21	0	9,1	43,7	32,7	12,7	1,8	0
14	Сепсис без СПОН (1–2-е сут.)	53	8,55±0,28	1–11, 15–21	0	1,9	24,5	56,6	17	0	1,9[1]
15	**Тяжелый сепсис (5–7-е сут.)**	8	10,12±0,67	1–14, 21	0	0	12,5	25	62,5	0	37,5
16	**Травма + СПОН (1-е сут.)**	22	10,64±0,46	1–14, 21	0	4,5	0	41	50	4,5	40,9
17	**Травма + СПОН (5–7-е сут.)**	8	10,75±0,59	1–14, 21	0	0	0	25	75	0	100
18	**Тяжелый сепсис (1–2-е сут.)**	25	11,32±0,60	1–14	0	4	0	32	40	24	44,0
19	ПКС	16	11,50±0,56	1–14	0	0	0	37,5	31,3	31,2	0
20	**КАС + СПОН**	13	11,69±0,57	1–14	0	0	0	38,4	38,5	23,1	53,8
21	**СШ (1–2-е сут.)**	11	12,27±0,68	1–17	0	0	0	18,2	45,4	36,4	63,6

Примечание. M — среднее значение; m — ошибка среднего; [1] — больная 89 лет: пневмония без СПОН; [2] — достоверные различия между группами по критерию Дункана (p<0,05). Здесь и в табл. 3 выделены жирным шрифтом группы с СПОН (4-й класс патологических процессов).

3-й класс — «КП без СПОН» (группы 10–13, табл. 1). Преобладает уровень СВР, характерный для гиперреактивных вариантов классического воспаления (УР-2–3). У части пациентов выявляются УР-4, в одном случае УР-5, характеризующие фазу флогогенного удара СВ, а также дополнительные критерии СВ (табл. 2). Таким образом, часть пациентов класса КП без СПОН имеет признаки СВ при субкомпенсированном (без СПОН) состоянии функций жизненно важных органов и в большинстве случаев обратимости процесса при условии проведения интенсивной терапии. Без этого условия процесс острого СВ мы склонны рассматривать как необратимый.

Таблица 2

Частота выявления дополнительных критериев СВ в различных группах, %

Группа	n	IL-10>5 ПДЗ	Кор>2 ПДЗ	Тро>ПДЗ	D-димеры>ПДЗ
Контроль 1–2	72	0	0	0	0
Флегмоны	32	6,3	0	0	н/о
ПКС	16	18,8	18,8	87,5[1]	18,8
КП без СПОН	178	21,3*	13,5*	24,3*	54,6*
КП с СПОН	87	65,5	44,8	54,0	82,2

Примечание. * — различия между группами «КП без СПОН» и «КП с СПОН» достоверны (p<0,05); [1] — в результате операции на открытом сердце; н/о — не определяли; число измерений (n) количества D-димеров в группе КП без СПОН — 119, КП с СПОН — 73.

4-й класс — «КП с СПОН» (группы 14–20). Преобладают критические и условно критические уровни СВР (УР-3–5), при высокой вероятности экспрессии дополнительных критериев СВ (табл. 2), которые наряду с признаками СПОН характеризуют декомпенсированные варианты развития этого процесса в фазе первичного и вторичного (5–7-е сутки) флогогенного удара или депрессивной фазы (СПОН и высокий уровень летальности при УР-3). Наибольшую выраженность СВР в классе 4 имеют пациенты с СШ.

Группа ПКС по выраженности КР и УР (табл. 1) соответствует 4-му классу, но по отсутствию СПОН и невысокой экспрессии дополнительных критериев СВ (табл. 2) — 3-му классу. Особенностью этой группы является контролируемый (плановый) характер действия факторов системной альтерации. В целом фаза первичного флогогенного удара в этой группе протекала относительно благоприятно, и она не трансформировалась в более критические фазы СВ.

Сравнительный анализ диагностической эффективности КР/УР и эмпирических показателей цитокинемии (табл. 3)

Значения КР характеризуются нормальным распределением: сопоставимость М (среднее значение) и Ме (медиана), σ (стандартное отклонение) в 3–8 раз меньше М и Ме. КР четко дифференцирует группы КП с СПОН от групп КП без СПОН. С-реактивный белок (CRP) позволяет дифференцировать контрольные группы от отдельных групп критических больных без четкой дифференциации последних — без СПОН/с СПОН. Относительно низкие значения CRP в группах «КАС» и «Травмы» в первые сутки связаны с тем, что значительное количество измерений проводили в сроки, недостаточные для развития острофазного ответа [3]. Цитокины дают многократные отклонения средних значений (σ, как правило, больше М и Ме), без четкого подразделения групп на определенные кластеры. Так, кластеры «Контроли» и «КП без СПОН» объединяются, а внутри кластера «КП с СПОН», напротив, многие группы дифференцируются друг от друга. Отсутствие четкой дифференциации с помощью частных показателей «КП с СПОН» от «КП без СПОН» подтверждает и кластерный анализ. При этом при различных патологиях существуют особенности экспрессии частных показателей в рамках каждого класса, что снижает эффективность их использования в качестве универсальных критериев СВР (табл. 3).

Данные табл. 4, в целом, показывают в группах «КП» наличие между отдельными показателями СВР слабой корреляционной взаимосвязи ($r < 0,6$); более высокие значения корреляции ($r > 0,6$): на 1–2-е сутки — IL-8/КР, IL-10/КР, IL-6/КР, на 5–7-е сутки — IL-6/SOFA и IL-6/CRP. Последнее наблюдение не противоречит существующим представлениям о ведущей регуляторной роли IL-6 в реализации острофазного ответа [3].

Сравнительный анализ диагностической эффективности КР и SOFA, по данным ROC-анализа (табл. 5)

Существенные преимущества перед КР для разделения пациентов по степени тяжести шкала SOFA имеет только при сепсисе в 1–2-е сутки развития процесса; на 5–7-е сутки КР и SOFA имеют сопоставимо высокие значения площади под кривой (AUC), но при этом малосущественно коррелируют друг с другом ($r = 0,27$). При этом

Таблица 3

Статические характеристики распределений значений КР, IL-6, IL-8, IL-10, TNFα, CRP в группах, Me/M ± σ

№	Группы	n	КР, баллы	IL-6, пг/мл	IL-8, пг/мл	IL-10, пг/мл	TNFα, пг/мл	CRP, мг/дл
1	Контроль 1–2	72	0/0,22 ± 0,63	< 2/2,1 ± 0,76	< 5/6,8 ± 3,9	< 5	< 4/5,3 ± 7,2	0,2/0,33 ± 0,36
	№ групп, p < 0,05		2–15	11,12,14,15	12–14	10, 14	12, 13, 15	4, 8, 9,11–13,15
2	Физиол. роды	12	1,5/1,6 ± 1,2	6,9/8,4 ± 5,0	9,7/9,3 ± 3,2	< 5	< 4/5,3 ± 2,0	0,37/0,46 ± 0,42
	№ групп, p < 0,05		1, 3–15	11,12,14,15	12–14	10, 14	12, 13, 15	4, 8, 9, 11–13, 15
3	Флегмоны	32	6/5,4 ± 2,0	10/44,7 ± 92,9	14,9/19,34 ± 14,9	< 5/9,1 ± 9,8	12,6/14,2 ± 6,4	4,4/11,9 ± 17,4
	№ групп, p < 0,05		1,2, 6–15	11,12,14,15	12–14	10, 14	12, 13, 15	8, 11,12,15
4	Травма 5–7 сут.	35	6/6,3 ± 1,8	23,5/40,9 ± 43,5	18,6/29,9 ± 33,5	< 5/9,6 ± 16,3	5,4/9,5 ± 14,8	13,1/18,1 ± 13,5
	№ групп, p < 0,05		1–2, 8–15	11,12,14,15	12–14	10, 14	12, 13, 15	1, 2, 11, 12
5	Сепсис 5–7 сут.	17	6/6,8 ± 2,8	28,3/50,3 ± 74,2	19,3 /261 ± 939	< 5/7,7 ± 6,8	17,4/49,5 ± 72,3	12,5/20,2 ± 25,2
	№ групп, p < 0,05		1–2, 8–15	11,12,14,15	12–14	10, 14	12, 15	8, 11, 12, 15
6	Травма 1 сут.	55	7/7,6 ± 2,6	58,9/132 ± 244	19,5/43,1 ± 63,2	9,5/62 ± 128	5,4/16,5 ± 36,9	4,7/9,3 ± 12,8
	№ групп, p < 0,05		1–3, 9–15	11,12,14,15	12–14	10, 14	12, 15	8, 11, 12, 15
7	КАС 1 сут.	18	7/7,3 ± 1,5	35,1/33,4 ± 14,9	25,7/158 ± 351	8,2/16,0 ± 14,4	18,6/48,2 ± 95,7	4,0/4,2 ± 4,1
	№ групп, p < 0,05		1–3, 9–15	11,12,14,15	12–14	10, 14	12, 15	8, 9, 11–13, 15
8	Сепсис 1–2 сут.	53	9/8,6 ± 2,1	97,0/795 ± 2484	17,4/191 ± 808	5,1/24,8 ± 44,4	12,1/27,9 ± 56,1	20,6/30,6 ± 27,8
	№ групп, p < 0,05		1–5, 9–15	14, 15	12–14	10, 14	12, 15	1–3, 5–7, 10, 14
9	**Тяж. сепсис 5–7 с.**	8	11/10,1 ± 1,9	80,1/454 ± 622	135/225 ± 236	22,1/39,4 ± 57,2	25,6/183 ± 432	21,0/22,3 ± 15,9
	№ групп, p < 0,05		1–8, 15	12,14,15	12–14	10, 14	12	1, 2, 7, 10, 11, 14
10	**Травма 1 сут.**	22	11/10,6 ± 2,2	193/528 ± 722	70,6/204 ± 388	158/349 ± 701	9,8/29,0 ± 49,1	0,75/8,7 ± 23,3
	№ групп, p < 0,05		1–8, 15	12,14,15	12–14	1–9, 11–13, 15	12, 15	8, 9, 11–13, 15
11	**Травма 5–7 сут.**	8	11/10,8 ± 1,7	935/1766 ± 2360	72,1/4256 ± 684	49,3/53,3 ± 3,6	20,6/22,7 ± 8,3	31,2/ 41,1 ± 29,6
	№ групп, p < 0,05		1–8, 15	1–7, 15	12–14	10, 14	12, 15	1–7, 9–10 13, 14
12	**Тяж. сепсис 1–2 с.**	25	11/11,3 ± 3,0	313/2179 ± 3872	195/1250 ± 2402	17,5/147 ± 263	35,5/427 ± 908	23,9/38,5 ± 35,6
	№ групп, p < 0,05		1–8	1–7, 9, 10, 15	1–11, 13	10, 14	1–11, 13, 14	1–7, 10, 13,14
13	ПКС	16	11/11,5 ± 2,3	331/1455 ± 2770	1285/2544 ± 2609	16,7/16,9 ± 8,5	128/230 ± 229	19,7/23,3 ± 13,7
	№ групп, p < 0,05		1–8	15	1–12, 14, 15	10, 14	1–4, 12	1, 2, 7,10–12, 14
14	**КАС 1 сут.**	13	11/11,7 ± 2,1	129/2367 ± 5574	488/1735 ± 3215	149/487 ± 873	66,2/139 ± 152	2,79/8,4 ± 12,6
	№ групп, p < 0,05		1–8	1–10	1–11, 13, 15	1–9, 11–13, 15	12	8, 9, 11–13, 15
15	**СШ 1–2 сут.**	11	13/12,3 ± 2,2	2667/3567 ± 3396	236/635 ± 747	94,7/117 ± 90,7	53,9/293 ± 693	28,7/28,8 ± 15,7
	№ групп, p < 0,05		1–11	1–13	13, 14	10, 14	1–8, 10, 11	1–3, 5–7, 10, 14

необходимо учитывать следующее: 1) шкала SOFA являлась критерием СПОН *a priori*; 2) КР регистрирует не тяжесть состояния, а конкретное звено патогенеза, а именно, фазу первичного (1–2-е сутки) и вторичного (5–7-е сутки) флогогенного удара (УР-4–5); 3) значительная часть больных с СПОН в депрессивной фазе СВ с условно критическим уровнем СВР (УР-3) не доживает до 5–7-х суток, а дифференциация этой фазы требует дополнительных, не входящих в КР, критериев СВ; 4) фаза первичного флогогенного удара по сравнению с депрессивной фазой и фазой вторичного флогогенного удара протекает относительно благоприятно, несмотря на сравнительно высокие значения КР (пример, группа ПКС); 5) СВ является основной, но не единственной, причиной развития полиорганной дисфункции и летального исхода у реанимационных больных.

Последнее обстоятельство характеризует следующий пример: больной Д., 73 года (табл. 6), поступил в тяжелом состоянии и умер через несколько часов после госпитализации. Предварительный диагноз: пневмония, тяжелый сепсис. Патологоанатомический диагноз — рак легкого (IV ст.). При исследовании развитие острого СВ не выявлено: УР-1, D-димеры < 0,5 мкг/мл, отсутствие маркеров системной альтерации и дистресс-реакции.

Очевидно, что статистические методы анализа не позволяют в полной мере характеризовать фазы СВ, поскольку у пациентов в рамках одной выборки могут реализовываться различные варианты развития этого типового патологического процесса. В этих целях целесообразен анализ конкретных клинических примеров.

Характеристика фаз СВ на клинических примерах

Фаза развития и организации СВ характеризуется относительно умеренными значениями УР-1–3 и экспрессией других критериев СВ во временном диапазоне от момента альтерации до развития фазы флогогенного удара (УР-4–5). Пример (табл. 7): пациент А., 44 г., множественное огнестрельное ранение грудной клетки и брюшной полости с повреждением легких и диафрагмы; двусторонний гемоторакс; ушиб сердца; разрыв правой доли печени; огнестрельное ранение правого предплечья, шок. При подобном повреждении развитие СВ весьма вероятно, однако при обследовании больного между 3–5-м часами после ранения выявлена умеренная СВР

Таблица 4

Корреляционные связи (p < 0,05) между частными показателями (эмпирические значения), КР и баллами SOFA в интегральных группах «КП»

Показатели	1–2-е сутки (n = 197)		5–7-е сутки (n = 68)	
	r = 0,4–0,59	r = 0,6–0,79	r = 0,4–0,59	r = 0,6–0,79
IL-6	TNF, IL-10, IL-8	КР	КР, IL-10, TNF, IL-8	CRP, SOFA
IL-8	IL-10, TNF, IL-6, SOFA	КР	IL-10, SOFA, IL-6	–
TNFα	IL-6, IL-8, КР	–	IL-10,CRP, КР, IL-6, SOFA	–
IL-10	SOFA, IL-8, IL-6	КР	TNF, IL-8, SOFA, CRP, IL-6	–
CRP	–	–	TNF, КР, IL-10	IL–6
КР	SOFA, TNF	IL-8, IL-10, IL-6	CRP, TNF, IL-6	–
SOFA	IL-10, КР, IL-8	–	IL-10, TNF, IL-8	IL–6

Примечание. Показатели в каждом ряду расположены по мере возрастания значений коэффициента корреляции (r). Низкий уровень корреляции — r = 0,4–0,59; средний уровень — r = 0,6–0,79; высокий уровень (r = 0,8–1,0) не регистрировался ни в одном случае.

Таблица 5

ROC-анализ эффективности КР и SOFA для разделения КП по исходам процесса

Группа	Сутки	Площадь под кривой — AUC (M ± m)			
		СПОН/без СПОН		Умершие/выжившие	
		КР	SOFA	КР	SOFA
Сепсис	1–2	**0,81** ± 0,05	**0,98** ± 0,01	**0,75** ± 0,07	**0,94** ± 0,02
	5–7	**0,86** ± 0,09	**1,00**	**0,92** ± 0,05	**0,92** ± 0,06
Травмы	1	**0,82** ± 0,05	**0,97** ± 0,03	**0,86** ± 0,05	**0,86** ± 0,08
	5–7	**0,97** ± 0,03	**0,95** ± 0,04	**0,97** ± 0,03	**0,95** ± 0,04
КАС	1	**0,98** ± 0,02	н/о	**0,86** ± 0,07	н/о

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения AUC, соответствующие оценке качества модели как «очень хорошее» (0,8–0,89) и «отличное» (0,9–1,0).

Таблица 6

Отсутствие маркеров острого СВ у больного Д. с раком легких

Больной Д.	CRP, мг/дл	IL-6, пг/мл	IL-8, пг/мл	IL-10, пг/мл	TNFα, пг/мл	Мио, нг/мл	Тро, нг/мл	Кор, нмоль/л	КР	УР
	5,4*	3,0	56*	<5[1]	<4[1]	9,2	<0,2[1]	610	4*	1*
ПДЗ	1,0	5	10	5	8	25	0,2	690	1	0

Примечание. * — значение показателя > ПДЗ; [1] — концентрации ниже разрешающей способности метода. Выявлено 3 критерия ССВР, включая лейкоциты — $13{,}2 \times 10^9$/л.

Таблица 7

Маркеры СВ у пациента А. через 3–5 ч после огнестрельного ранения

CRP, мг/дл	IL-6, пг/мл	IL-8, пг/мл	IL-10, пг/мл	TNFα, пг/мл	Тро, нг/мл	Мио, нг/мл	Кор, нмоль/л	D-димеры, мкг/мл	КР	УР
0,1	20,9	5,9	7,9	<4	<0,2	206	412	<0,5	4	1

(УР-1) и отсутствие дополнительных критериев СВ. В данном случае проявление органной дисфункции связано с первичным повреждением и опережает по времени системное задействование генетически детерминированных механизмов программы воспаления. Это единственный случай с УР-1 в группе пациентов с острой травмой с СПОН.

Фаза первичного флогогенного удара наиболее наглядно проявляется в варианте развития «продавливание», когда она имеет длительность от нескольких часов до нескольких суток после альтерации. Классическим примером является анализ критериев СВ у лиц, умерших на фоне СШ (табл. 8). Так, у пациентов № 2–8 фиксируется фаза первичного флогогенного удара — УР-4–5 и наличие дополнительных критериев СВ. У больного № 1, скорее всего, фиксируется депрессивная фаза (УР-3 и 4 дополнительных критерия СВ), что также косвенно подтверждается феноменом генерализации инфекционного фактора — септический эндокардит подтвержден патологоанатомическим исследованием. Вероятно, у больных № 3 и № 5 на момент исследования фаза флогогенного удара находилась на обратимом этапе своего развития, поскольку не выявлялись феномен вторичной альтерации и дистресс-реакция нейроэндокринной системы.

Депрессивная фаза СВ в классическом виде развивается при варианте «прорыв», когда наблюдается скоротечная (несколько часов) фаза первичного флогогенного удара с доминированием супрессорных факторов, включая IL-10 [2]. Далее процесс трансформируется в депрессивную фазу (длительность — несколько суток при условии сохранения жизни), которая характеризуется феноменом «удушающей стабильности»: УР-2–3, стабильная экспрессия дополнительных критериев СВ и СПОН. Исход в большинстве случаев неблагоприятный даже на фоне интенсивной терапии.

Клинические примеры (табл. 9): Пациент № 1 — множественная травма (падение с высоты), шок 3 ст., через 6–8 ч находился в фазе первичного флогогенного удара с высокими значениями IL-10 (3330 пг/мл). Например, в наших исследованиях максимальный уровень IL-10 при сепсисе (вариант «продавливание») составил 309 пг/мл. Такой вариант СВР, как у пациента № 1, является прологом для развития депрессивной фазы, однако больной умер в первые сутки после травмы, скорее всего, на этапе межфазового перехода.

Случаи № 2 и № 3 — эмболии околоплодными водами: молниеносная форма ДВС-синдрома (в течение нескольких минут развивается IV стадия), в первые 3–12 ч неоднократно в обоих случаях фиксировалась клиническая смерть. Пациентка № 2: 5–6 ч от начала манифестации критического состояния — фаза первичного флогогенного удара,

Таблица 8

Маркеры СВ у больных, умерших[1] на фоне септического шока (1–2-е сутки)

№	CRP, мг/дл	IL-6, пг/мл	IL-8, пг/мл	IL-10, пг/мл	TNFα, пг/мл	Мио, нг/мл	Тро, нг/мл	Кор, нмоль/л	КР	УР
1	53,8	27	33	15,3	37,1	280*	7,2*	1480*	8	3
2	27,8	1945	883	309*	415	346*	0,73*	1787*	14	5
3	28,7	9220	236	176*	26,0	47	<0,2	990	13	4
4	23,6	10500	2141	211*	141	289*	0,24*	1830*	14	5
5	1,5	1140	133	91,7*	10,3	27	<0,2	970	12	4
6	10,8	4074	149	123*	53,9	197*	0,23*	1207	13	4
7	53,4	2667	530	63,7*	2355	761*	<0,2	2550*	14	5
8	6,8	18750	1342	266*	342	95*	<0,2	1280	14	5

Примечание. * — наличие дополнительных критериев СВ; № 1–5 — септические пневмонии; № 6 и 7 — перитониты; 8 — акушерский сепсис; у № 1, 3–6, 8 — D-димеры > ПДЗ; [1] — умерли 8 человек из 12 с СШ; пример № 8 в статистический анализ (табл. 1–5) не включен.

Таблица 9

Особенности развития фазы первичного флогогенного удара и депрессивной фазы СВ при варианте развития процесса по типу «прорыв»

№	Время	CRP, мг/дл	IL-6, пг/мл	IL-8, пг/мл	IL-10, пг/мл	TNFα, пг/мл	Мио, нг/мл	Тро, нг/мл	Кор, нм/л	КР	УР
1	6–8 ч	0,2	1045	100	**3330**	189	**>1000**	**0,27**	**2850**	15	5
2	5–6 ч	0,6	9650	11990	**1780**	262	**>1000**	**1,0**	**1521**	16	5
	17 ч	2,8	23	228	**387**	13	**>1000**	<0,2	1312	10	3
3	4–6 ч	0,7	423	60	16	22	530	**0,9**	**2178**	9	3
	9–10 ч	1,4	481	1302	**2930**	50	364	**5,7**	**3256**	14	5
	1 сут	42,5	51	114	**161**	92	**>1000**	**26,3**	1105	11	4
	2 сут	14,7	19	49	**32**	13	**>1000**	**12,4**	298	8	3
	3 сут	5,4	29	36	24	29	**>1000**	**2,1**	62	7	2
4	8–12 ч	0,9	232	401	**505**	205	70	<0,2	705	14	5
	2 сут	51,4	127	22,1	>5	8,5	59	<0,2	419	7	2

Примечание. Время — часы и сутки от момента развития критического состояния. Жирным шрифтом выделены значения показателей, отражающие наличие дополнительных критериев СВ. Больные № 2 и № 3 с первого часа развития критического состояния получали терапию глюкокортикоидами, что могло оказать влияние, прежде всего, на динамику уровня кортизола в крови. В группу КАС (табл. 1, 3) включены данные больных № 2 и № 3 с максимальными значениями УР (фаза первичного флогогенного удара).

через 17 ч — переход процесса в депрессивную фазу с относительно низкими значениями уровней провоспалительных цитокинов; летальный исход на вторые сутки. Случай № 3: через 4–6 ч — фаза развития СВ, 9–10 часов — пик фазы первичного флогогенного удара, 1-е сутки — межфазовый переход, 2–3-и сутки — стабилизация депрессивной фазы, которая длилась около 5–6 суток, когда были купированы признаки ДВС-синдрома и шокового состояния. К этому времени окончательно сформировались множественные органные повреждении, включая гибель коры головного мозга; летальный исход — на 43-и сутки.

Феномен «удушающей стабильности» депрессивной фазы характеризуют данные пациентки Т., 32 г. (табл. 10): кесарево сечение, приращение плаценты, экстирпация матки; одномоментная кровопотеря > 3 л, общая кровопотеря при операции > 4 л, клиническая смерть на фоне геморрагического шока; мониторирование депрессивной фазы от момента ее стабилизации до летального исхода (24–143 часов).

Не всегда фаза флогогенного удара по варианту «прорыв» с доминированием IL-10 в цитокиновом ответе определяет неблагоприятный вариант развития СВ. Пример № 4 (табл. 9): ножевое ранение печени, кровопотеря > 2 л, первое исследование сразу после операции в фазе первичного флогогенного удара: УР-5, IL-10 — 505 пг/мл при отсутствии других дополнительных критериев СВ. Это единственный случай с УР-5 в интегральной группе КП без СПОН. Через 2-е суток после ранения регистрируется фаза разрешения, осложнений нет, исход — выздоровление. В данном случае критический процесс был купирован на начальных (обратимых) этапах развития СВ.

Фаза вторичного флогогенного удара имеет высокую вероятность летального исхода; развивается, примерно, на 5–7-е сутки процесса: УР ≥ 4, а также УР-3 после возрастания КР на ≥ 3 балла (УР-2 → УР-3) при наличии дополнительных критериев СВ и СПОН. Последний вариант характеризует начальный этап фазы (или наличие противовоспалительной гормональной терапии) либо наблюдается при проявлении отдельных признаков иммунодепрессии (смешанная фаза). Для характеристики фазы необходим мониторинг процесса в течение 1–7 суток, который мы осуществляли у части пациентов с травмой и признаками синдрома поврежденного легкого или острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). В табл. 11 приведены 6 примеров из этой группы с летальными исходами.

Каждый из шести пациентов табл. 11 олицетворяет определенный частный вариант течения СВ. Пациент № 1: прогредиентное развитие процесса — отсутствие очевидных признаков СВ в конце 1-х суток после травмы (возможно, фаза

Таблица 10

Динамика показателей депрессивной фазы СВ у больной Т.

Время, ч	СВР		Дополнительные критерии СВ					СПОН
	КР	УР	IL-10	Тро	Мио	Кор	ДВС	
24	10	3	+	+	+	+	+	+
32	10	3	+	+	+	+	+	+
46	7	2	-	+	+	+	+	+
56	7	2	-	+	+	+	+	+
76	9	3	+	+	+	-	+	+
95	8	3	-	+	++	+	+	+
119	9	3	+	+	++	-	+	+
143	8	3	-	+	+	+	+	+

Примечание. Мио: + — > 60 нг/мл; ++ — > 800 нг/мл; ДВС регистрировали по наличию D-димеров > 0,5 мкг/мл и другим критериям ДВС-синдрома.

Таблица 11

Динамика выявления критериев фаз СВ у пациентов с ОРДС на фоне травмы

№	Сутки	Тропонин I, нг/мл	Кортизол, нмоль/л	IL-10, пг/мл	КР, баллы	УР, баллы	SOFA, баллы
1	1	< 0,2	1214	< 5	5	2	0
	3	< 0,2	1126	8,4	9	3	3
	5	0,46*	1563*	5,6	8	3	5
	7	**0,68***	**3278***	**26,0***	**11**	**4**	**7**
2	1	0,28*	1620*	207*	12	4	6
	3	0,55*	3421*	176*	12	4	5
	5	**0,27***	**2875***	**70,3***	**11**	**4**	**13**
3	1	0,91*	2256*	462*	12	4	3
	3	0,90*	1186	< 5	7	2	6
	5	0,35*	1367	7,4	8	3	3
	7	**0,24***	**4698***	**95,3***	**13**	**4**	**14**
4	1	0,96*	1864*	116*	10	3	9
	3	0,99*	460[1]	< 5	5	2	11
	5	**0,36***	**66**[1]	**16,9**	**9**	**3**	**19**
5	1	< 0,2	1812*	6,1	8	3	0
	3	< 0,2	2136*	< 5	6	2	1
	5	1,9*	2556*	16,8	8	3	1
	7	**0,42***	**2130***	**28,4***	**12**	**4**	**3**
6	1	< 0,2	974	235*	12	4	7
	3	< 0,2	810	13,3	8	3	9
	5	< 0,2	717	5,5	7	2	10
	7	**< 0,2**	**2348***	**79,8***	**11**	**4**	**12**

Примечание. У каждого пациента выделены данные, непосредственно предшествующие летальному исходу (примерно за сутки); * — наличие критерия СВ; [1] — пациент (№ 4) получал преднизолон 150–180 мг/сут. с первых суток после травмы.

первичного флогогенного удара была кратковременной); последующее нарастание КР до критических значений и появление на 5–7-е сутки СПОН и дополнительных критериев СВ. Пациент № 2: эффект «плато» — стабильно критическое развитие СВ, фазы первичного и вторичного флогогенного удара четко не разделяются, вероятно «светлый промежуток» непродолжителен. Пациенты № 3–6: фазы первичного и вторичного флогогенного удара разделены «светлым промежутком», в рамках которого у пациентов № 3, 4 и 5 выявляется признак вторичного системного повреждения — уровень тропонина I > ПДЗ. Пациент № 4: проявления фаз первичного и вторичного флогогенного удара более сглажены, возможно, вследствие эффекта гормональной терапии. У пациента № 5 значения шкал SOFA (табл. 11) и APACHE-II (2 балла в 1-е сутки) не подтверждали развитие СПОН до момента развития терминального шокового состояния. У больного № 6 не регистрировалось повышение тропонина I, однако выявлялся другой критерий системной альтерации — уровень миоглобина: 1-е сутки > 1000 нг/мл (критерий — > 800 нг/мл), на 7-е сутки — 86 нг/мл (критерий — > 60 нг/мл).

Таблица 12

Динамика и частота выявления отдельных показателей СВ при синдроме поврежденного легкого/ОРДС

Сутки	n	Тропонин I, нг/мл		УР-3	УР-4	Летальность
		0,2–0,99	1–10			
1-е	38	20 (52,6 %)	4 (10,5 %)	20 (52,6 %)	4 (10,5 %)	2 (5,3 %)
5–7-е	35	8 (22,9 %)[1]	1 (2,9 %)	9 (25,7 %)	5 (14,3 %)[2]	6 (16,7 %)
10-е	22	0	1 (4,5 %)	4 (18,2 %)	0	1 (4,5 %)[3]

Примечание. УР-5 не выявлялся. [1] — из них 5 случаев с летальным исходом (14,3 %); [2] — все 5 случаев с летальным исходом; [3] — у больного выявлены следующие критерии: УР-3, кортизол > 2ПДЗ (маркер выявлен у 3-х человек из группы), миоглобин > 60 нг/мл (маркер выявлен у 4-х человек из группы).

В целом в группах КП на 5–7-е сутки выявлено 12 случаев с УР-4 (с УР-5 нет), из них 11 — с СПОН и 9 — летальных исходов. Это по степени критичности, примерно, соответствует УР-5 в группах КП на 1–2-е сутки: n = 15, из них с СПОН — 14, летальных исходов — 10.

Фаза разрешения СВ характеризуется понижающейся динамикой УР до 1–2, в некоторых случаях до 3 (при более высоких исходных значениях КР) при отсутствии характерных признаков иммунодепрессивной фазы. Анализируя данные, представленные в табл. 12, важно отметить, что у части пациентов с травмой и развитием синдрома поврежденного легкого/ОРДС развивается фаза первичного (на 1-е сутки) и вторичного (5–7-е сутки) флогогенного удара (табл. 9). Между тем, на 5–7-е сутки после травмы наблюдается дихотомия: большая часть больных находится в относительно благоприятной фазе разрешения СВ. К 10-м суткам вероятность развития декомпенсированного варианта асептического СВ существенно снижается. Однако в этот период возможны тромботические осложнения и развитие посттравматического сепсиса (одна больная с развитием флегмоны нижней конечности на 10-е сутки госпитализации была изъята из анализируемой группы). Всего на 10-е сутки госпитализации только у двух пациентов выявили критерии, подтверждающие наличие СВ (УР-3 и 2 дополнительных критерия: уровень кортизола > 1380 нмоль/л и миоглобина > 60 нг/мл), один из которых умер в течение суток; наличие СПОН у пациентов с травмой на 10-е сутки не выявлено.

Заключение

ССВР интегрирует качественно различные состояния — СВР при классическом и системном воспалении. Отличительной особенностью СВ является большая степень критичности состояния, а также качественно более высокие уровни цитокинемии и большая вероятность выявления критериев, отражающих феномены: системной альтерации, ДВС-синдрома, дистресс-реакции нейроэндокринной системы. СВ характеризуется пятью фазами: развития (организации), первичного и вторичного флогогенного удара, депрессивной, фазой разрешения. Депрессивная фаза и фаза вторичного флогогенного удара не атрибутны и характеризуют декомпенсированные варианты развития СВ. Для идентификации фаз кроме интегральных показателей СВР (КР/УР) и критериев СПОН целесообразно, в некоторых случаях, использовать дополнительные критерии СВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А. и др. Методология изучения системного воспаления // Цитокины и воспаление. — 2008. — Т. 7, № 1. — С. 15–23.
2. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6, № 4. — С. 9–21.
3. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. Иммунотропные эффекты С-реактивного белка // Иммунология. — 1993. — № 4. — С. 6–11.
4. Bone R.C. Toward an epidemiology and natural history of SIRS // JAMA. — 1992. — Vol. 268, № 24. — P. 3452–3455.

The variants of acute systemic inflammation evolution

E.Y. Gusev[1], L.N. Yurchenko[1], V.A. Chereshnev[1], N.V. Zotova[1], J.A. Zhuravleva[1], T.E. Zubova[1], V.A. Rudnov[2], V.V. Kuzmin[2], N.P. Makarova[2], E.N. Leiderman[3], D.A. Levit[3], V.A. Sukhanov[3], A.S. Sipachev[4], A.Y. Bragnikov[5], S.Y. Reshetnikova[6], A.A. Zasorin[7], A.V. Drozd[8]

[1] Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg; [2] Ural State Medicine Academy, Yekaterinburg; [3] Regional Hospital № 1, Yekaterinburg; [4] Regional Hospital № 2, Tumen; [5] Municipal Emergency Station, Yekaterinburg; [6] Municipal Hospital № 23, Yekaterinburg; [7] District Military Hospital № 354, Yekaterinburg; [8] Municipal Hospital № 33, Yekaterinburg

Four groups of patients were investigated: 1) relatively healthy persons including easy delivery (n = 84); 2) aseptic and septic diseases with SIRS (n = 130); 3) ICU patients with symptoms of SIRS without MODS (n = 194); 4) the same with MODS (n = 87), lethality — 52%. The presence of systemic inflammation (SI) as a typical pathological process was determined in most patients of group 4, in some patients of group 3, but not in patients of groups 1 and 2. Criteria of SI are following: the critical values of integral indexes of cytokinemia (reactivity index (RI): 11–16 scores, normal scores — 0–1), additional characteristics of blood plasma: cortisol > 1382 nmol/l, troponin I > 0.2 ng/ml, myoglobin > 60 ng/ml, IL-10 > 25 pg/ml, D-dimers > 0.5 μg/ml. The acute SI evolution is defined by three main phases, these are: i) primary and secondary phlogogenic strokes, and 2) depressive phase. Secondary stroke and depressive phase are not attributing for SI and are an evidence of complicated variants of evolution of the process. (Cytokines and Inflammation. 2008. Vol. 7, № 2. P. 9–17.)

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

ПЛАН КОНФЕРЕНЦИЙ И ВЫСТАВОК НА 2008 ГОД ОО «ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ»

ДАТА	МЕРОПРИЯТИЕ	ОРГАНИЗАТОРЫ	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ
3 - 6 июня	Международная конференция **Состояние и перспективы развития службы медицины катастроф МО РФ**	Главное Военно-медицинское управление МО РФ; ОО «Человек и его здоровье»	Москва, Центральный Военный Дом Отдыха «Подмосковье»
3 - 5 сентября	**Курсы Всемирной Ассоциации нейрохирургов**	Всемирная ассоциация нейрохирургов; Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко; Ассоциация нейрохирургов России; ОО «Человек и его здоровье»	г. Иркутск, гостиница «Иркутск»
сентябрь	**Пятая международная научно-практическая конференция по СПИД**	Главное Военно-медицинское управление МО РФ; Объединенная программа ООН по ВИЧ/СПИДу (UNAIDS); Фонд «Центр социального развития и информации»; Агентство по международному развитию США (USAID); Департамент обороны США (DOD); НКО «Акцент»; ОО «Человек и его здоровье»	г. Светлогорск, Калининградская область
11 - 12 сентября	**Поволжская межрегиональная конференция нейрохирургов,** посвященная 40-летию кафедры нейрохирургии СГМУ **Пленум правления Ассоциации нейрохирургов России**	Ассоциация нейрохирургов России; Саратовский Государственный медицинский университет; ОО «Человек и его здоровье»	г. Саратов, пансионат «Волжские дали»
25 - 28 сентября 27 - 28 сентября	Юбилейная конференция **ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНА ЗРЕНИЯ,** посвященная 190-летнему юбилею основания Кафедры офтальмологии ВМедА **66-е Тюбингенские курсы**	Главное военно-медицинское управление МО РФ, Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, ОО «Человек и его здоровье»	Санкт-Петербург, Клуб ВМедА, Б. Сампсониевский пр., 1
16 - 17 октября	Вторая Российская научно-практическая конференция с международным участием **Санкт-Петербургские ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЧТЕНИЯ**	Санкт-Петербургское научное общество дерматовенерологов им. В.М.Тарновского, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, ВМедА им С.М. Кирова, СПбМАПО, СПбГМА им. И.И. Мечникова, СПбГПМА, ОО «Человек и его здоровье	Санкт-Петербург, гостиница «Санкт-Петербург» Пироговская наб., д. 5/2

Во время конференции будет организована выставка. Подробную информацию об условиях участия вы можете получить в оргкомитете

(812) 541-8893, (812) 542-2225,
(812) 542-3591, (812) 542-7291

http://www.congress-ph.ru
E-mail: ph@peterlink.ru

81395

Журнал
“ЦИТОКИНЫ И ВОСПАЛЕНИЕ”

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

На сайте журнала
www.cytokines.ru:

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

Журнал не только для иммунологов