

ВАРИАНТЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Журавлева Ю.А.,
Соломатина Л.В., Зубова Т.Э.

Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

Резюме. Обследовано 14 групп пациентов, подразделенных на 2 класса. Класс 1: условно здоровые люди в возрасте 18-55 лет ($n = 50$) и старше 60 лет ($n = 22$), пациенты с хроническими заболеваниями: аднексит, 1-й триместр беременности ($n = 16$); климактерический синдром ($n = 16$), аутоиммунный тиреоидит ($n = 29$). Класс 2: хроническая сердечная недостаточность 2-3 стадии у пожилых людей ($n = 49$); клапанная болезнь сердца ($n = 15$); псориатический полиартрит ($n = 15$); ревматоидный артрит ($n = 42$); реактивный артрит ($n = 17$); антифосфолипидный синдром, 1-й триместр беременности ($n = 5$); системная красная волчанка ($n = 49$); необратимые атеросклеротические ишемии нижних конечностей ($n = 38$); терминальная хроническая почечная недостаточность ($n = 42$). У всех пациентов в плазме крови определяли маркеры системного воспаления: CRP, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , sIL-2R, ECP, кортизол, миоглобин, тропонин I, D-димеры, рассчитывали два интегральных показателя системной воспалительной реакции (СВР). У пациентов групп 1-го класса выявлено отсутствие признаков хронического системного воспаления (ХрСВ), несмотря на наличие у части больных тех или иных признаков СВР. Напротив, у большинства пациентов групп 2-го класса выявлены признаки ХрСВ 1-3 стадии.

Ключевые слова: стволовые клетки, side population, проточная цитометрия, кроветворение, опухоль.

Gusev E. Y., Chereshev V. A., Zhuravleva J. A., Solomatina L. V., Zubova T. E.

PROGRESSION VARIANTS OF CHRONIC SYSTEMIC INFLAMMATION

Abstract. Fourteen groups of patients have been investigated and divided into 2 classes. The first class included the following cohorts of patients: relatively healthy persons, age 18 to 55 yrs ($n = 50$); elderly persons 60 yrs old, as well as senior persons ($n = 22$); persons with chronic adnexitis, women in their 1st trimester of pregnancy ($n = 16$); climacteric syndrome ($n = 16$); autoimmune thyroiditis ($n = 29$). The second class of patients included following cohorts: elderly persons with chronic cardiac insufficiency (CCI) II-III stage ($n=49$); valvular cardiac disease (rheumatism, $n = 15$); psoriatic arthritis ($n = 12$); reactive arthritis ($n = 17$); antiphospholipid syndrome, a sub-group in the 1st trimester of pregnancy ($n = 5$); systemic lupus erythematosus ($n=49$); decompensated atherosclerosis of femoral artery ($n = 38$); end-stage renal disease ($n = 42$). Plasma cytokines (TNF α , IL-6, IL-8, IL-10), acute-phase C-reactive protein (CRP), cortisol, troponin I, myoglobin, D-dimers, interleukin-2 soluble receptor (IL-2sR), and eosinophil cationic protein (ECP) were determined in all the patients, by means of immune chemiluminescent technique (Immulite; Siemens Medical Solutions Diagnostics, USA). The integral indices of systemic inflammatory reaction (SIR) have been calculated, i.e., a Reactivity Coefficient (RC) and a Reactivity Level (RL). In the patients belonging to Class 1 cohorts, an absence of chronic systemic inflammation features was revealed, despite of some signs of systemic inflammatory response. Meanwhile, a majority of Class 2 patients have shown the signs of chronic systemic inflammation stage I to III. (*Med. Immunol.*, vol. 11, N 2-3, pp 131-140)

Адрес для переписки:

Гусев Евгений Юрьевич,
620041, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 91,
кв. 326
Тел.: (343) 362-34-67.
Факс: (343) 374-00-70.
E-mail: e.gusev@iip.uran.ru

Введение

В настоящее время как никогда актуально рассмотрение патогенеза различных заболеваний с позиции типовых патологических процессов. В свою очередь, наиболее универсальным типовым патологическим процессом является вос-

паление. Воспалительный процесс включает два уровня: местный, определяемый базисными механизмами программы воспаления, и генерализованный — системную воспалительную реакцию (СВР). В определенных случаях механизмы СВР сами могут выступать в качестве повреждающего фактора. Патогенез сепсиса и некоторых других острых критических состояний ныне рассматривается с позиции синдрома СВР (ССВР) [7, 13, 17]. Четыре критерия ССВР отражают определенную выраженность лейкоцитоза, тахипное, тахикардии и лихорадки [11]. При этом для СВР типично также накопление в крови острофазных белков, провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления [21, 25]. Недостатком концепции ССВР является низкая специфичность критериев ССВР к критическим осложнениям и невозможность адекватно отражать сложную картину патогенеза критических состояний.

На сегодняшний день очевидно наличие СВР при ряде хронических деструктивных процессов. Так, в литературе имеется большое число работ, описывающих участие частных проявлений СВР (микротромбообразование, гиперцитокинемия, острофазный ответ, оксидантный стресс, внутрисосудистая активация комплемента и др.) в патогенезе различных по своей природе хронических заболеваний: аутоиммунных, инфекционных, опухолевых и лимфопролиферативных, эндокринных, сердечно-сосудистых [6, 8, 9, 15, 16, 18, 19, 20]. Некоторые авторы описывают патогенез ряда хронических заболеваний с позиции системного воспаления (СВ) [12, 14, 18, 19, 22, 24] как синонима понятия «СВР». Однако сам термин «системное воспаление» в настоящее время неконкретен, а неэффективность существующих критериев ССВР для хронических процессов является препятствием для формализации понятий «хроническая СВР» и «хроническое системное воспаление (ХрСВ)». Наиболее принципиальным моментом в расшифровке роли СВР в патогенезе различных заболеваний является рассмотрение СВР в качестве факультативной составляющей классического воспаления (в общепринятом понимании этого термина) или СВ, которое является самостоятельным типовым патологическим процессом, отличающимся от классического воспаления рядом атрибутивных признаков [1]. При этом основными характеристиками СВ являются феномен системного повреждения, генерализация базисных механизмов воспаления и потеря этими механизмами своей протективной роли (локализация факторов повреждения). В последнем случае воспалительные механизмы сами превращаются в основную движущую силу патологического процесса. В свою очередь, ключевым проявлением СВР при СВ являются

микроциркуляторные расстройства — «воспалительная» микроциркуляция. При острых процессах «воспалительная» микроциркуляция определяет возникновение шокогенных состояний [2], а при хроническом СВ (ХрСВ) — долгое время развивается латентно, определяя постепенные изменения сначала в системе мезенхимальных тканей, а затем и в паренхиме жизненно важных внутренних органов. Кроме СВР, с нашей точки зрения, необходимо учитывать и другие феномены СВ, включая дистресс-реакцию нейроэндокринной системы, системное повреждение, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, наличие органных дисфункций. Ключевым феноменом СВ является СВР, которую можно количественно оценить по накоплению в крови гистогормонов воспаления и прежде всего цитокинов. Ключевым вопросом оценки СВР является определение характера продукции цитокинов: на местном уровне — в очаге воспаления с последующим их накоплением в кровотоке, или продукция цитокинов системно активированными эндотелиоцитами и сосудистыми макрофагами — ключевыми клеточными элементами «воспалительной» микроциркуляции. Решение этого вопроса является объективно сложной задачей, особенно при анализе хронических заболеваний. Другой проблемой оценки выраженности цитокинемии является характерная ненормальность распределения значений их концентрации в крови, выраженная зависимость от особенностей генетического контроля их продукции, а также от влияния различных средовых факторов. Учитывая эти обстоятельства, для оценки принципиальных уровней СВР мы использовали интегральные показатели цитокинемии — коэффициент реактивности (КР) и уровень реактивности (УР) [3, 4] — и сопоставляли их с критериями других феноменов ХрСВ [5]. Особенностью хронического процесса является неустойчивость во времени уровней СВР, что требует введения дополнительного показателя — степени устойчивости СВР в виде самостоятельного балльного критерия.

Ранее [5] мы впервые описали патогенез ХрСВ с позиции типового патологического процесса. В настоящей работе мы остановимся более подробно на способах диагностики отдельных стадий развития ХрСВ.

Критерии ХрСВ

Согласно методу, предложенному нами ранее [3, 4], для расчета КР (табл. 1) использовали диапазоны концентраций в плазме крови 4 цитокинов (фактора некроза опухоли $TNF\alpha$, интерлейкина (IL-6, IL-8, IL-10) и острофазного С-реактивного белка (CRP). Для каждого фактора, исходя

ТАБЛИЦА 1. РАСЧЕТ ИНДЕКСА И КОЭФФИЦИЕНТА РЕАКТИВНОСТИ

Фактор	ПДЗ	Значения ИР для каждого фактора						
		0	1	2	3	4	5	6
IL-8, пг/мл	< 10	< 1 (< 10)	1-2,5 (10-25)	2,5-10 (25-100)	10-50 (100-500)	50-250 (500-2500)	> 250 (> 2500)	нет
IL-6, пг/мл	< 5	< 1 (< 5)	1-2 (5-10)	2-8 (10-40)	8-40 (40-200)	40-200 (200-1000)	> 200 (> 1000)	нет
TNF α , пг/мл	< 8	< 1 (< 8)	1-2 (8-16)	2-5 (16-40)	5-20 (40-160)	20-100 (160-800)	> 100 (> 800)	нет
IL-10, пг/мл	< 5	< 1 (< 5)	нет	1-2 (5-10)	2-5 (10-25)	5-20 (25-100)	20-100 (100-500)	> 100 (> 500)
СРБ, мг/дл	< 1,0	< 1,0	1-3	3-15	> 15	нет	нет	нет

Примечание. Числа за скобкой означают степень превышения ПДЗ (в разы), а в скобках – конкретные значения показателей применительно к используемому методу (цитокинов – в пг/мл, СРБ – в мг/дл). Сумма трех наиболее выраженных ИР у каждого больного дает значение КР.

из характера количественного распределения и биологической значимости, определены дозовые диапазоны, которые полуколичественно выразили в виде определенных значений индекса реактивности (ИР) для каждого фактора в отдельности. Затем при вычислении среднеарифметической величины 3 наиболее выраженных значений ИР определяли величину интегрального коэффициента реактивности (КР). На основе КР (шкала от 0 до 16 баллов) вычисляли УР (от 0 до 5 баллов): УР-0 (КР 0-1 балла) – уровень нормы, УР-1 (КР 2-4 балла), УР-2 (КР 5-7 баллов), УР-3 (КР 8-10 баллов), УР-4 (КР 11-13 баллов), УР-5 (КР 14-16 баллов). Шкала КР более удобна для статистического анализа, а шкала УР – для оценки принципиального уровня СВР у конкретного больного. В качестве дополнительных критериев СВР учитывали в плазме крови уровни: эозинофильного катионного белка (ЕСР) > 10 нг/мл (ПДЗ (предельно допустимые значения нормы) – 8 нг/мл), IL-10 > 5 пг/мл (> ПДЗ), IL-1 β > 5 пг/мл (> ПДЗ), растворимой формы рецептора IL-2 (sIL-2R) > 700 ед/мл (> ПДЗ). Критерий стресс-реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы – уровень кортизола плазмы крови > 690 нмоль/л (> ПДЗ) у пациентов, не получавших глюкокортикоидную терапию. Критерии тканевой альтерации – уровни в плазме крови миокардспецифичного тропонина I > 0,2 нг/мл (> ПДЗ) и миоглобина > 60 нг/мл (ПДЗ – 25 нг/мл). Критерий ДВС – уровень в плазме крови D-димеров > 500 нг/мл. Концентрацию D-димеров определяли методом агглютинации латекса («Roche»), других маркеров – иммунохемилюминесцентным методом (Immulite).

Динамика изменений УР, выявление дополнительных критериев СВР и маркеров хронического ДВС-синдрома позволяют выделить четыре степени СВР, характеризующие ХрСВ:

1-я степень СВР: колебания УР-0-1 (мониторирование в течение месяца не менее 2 раз);

2-я степень СВР: колебания УР-0-2 или УР-0-1 при наличии хронического ДВС-синдрома или стабильной экспрессии не менее одного дополнительного критерия СВР;

3-я степень: колебания УР-0-3 или стабильный УР-2; в большинстве случаев выявляются дополнительные маркеры СВР;

4-я степень: колебания УР до 4-5 баллов.

Определение степени устойчивости СВР является одним из условий решения более принципиальной задачи – характеристики стадий развития ХрСВ [4, 5]:

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

1-я стадия (компенсированная): 2-я степень СВР или 1-я на фоне пролонгированной противовоспалительной терапии (глюкокортикоиды и/или цитостатики в комплексе с ингибиторами циклооксигеназы-2, либо иные в целом сопоставимые по противовоспалительному эффекту протоколы лечения); наличие маркеров дистресса и системного повреждения не характерно.

2-я стадия (неустойчивой компенсации): 3-я степень СВР или 2-я степень на фоне пролонгированной противовоспалительной терапии, либо 2-я степень при наличии маркеров хронической дистресс-реакции (уровень кортизола и/или АКТГ > ПДЗ). Как правило, эта стадия развивается на фоне действия конкретных триггеров ХрСВ (инициирующих системное повреждение), например, системного аутоиммунного процесса, декомпенсированной ишемии нижних конечностей (краш-подобный синдром), периодического контакта крови с инородной поверхностью

при терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН).

3-я стадия (субкомпенсированная): 4-я степень СБР; 3-я степень на фоне противовоспалительной терапии или при наличии критериев тканевого повреждения (например, миоглобина $> 2,4$ ПДЗ и/или тропонина $> \text{ПДЗ}$); 2-я степень при наличии противовоспалительной терапии или устойчивой дистресс-реакции, в том и другом случае — на фоне вторичной органной дисфункции и периодически выявляемой тканевой альтерации. Характерно прогрессирующее снижение функциональных резервов органной системы, а у части больных — выявление признаков хронической органной недостаточности и/или органного повреждения (некроза клеток). При этом надо учитывать то, что нередко хроническая дисфункция/недостаточность того или иного органа проявляется первично, то есть до развития ХрСВ, в этом случае она при определении стадии ХрСВ учитываться не должна. Декомпенсированная органная дисфункция (критическая для жизни) может проявиться в финале стадии.

Стадия неполной ремиссии ХрСВ: понижение значения стадии до 1-й или 2-й с более высоких значений или до 0-стадии на фоне противовоспалительной терапии.

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

Другой важной задачей является классификация заболеваний, имеющих риски развития ХрСВ, исходя из степени вовлечения в их патогенез механизмов ХрСВ. Для решения этой задачи выявляли описанные выше критерии ХрСВ при исследовании ряда хронических заболеваний различного генеза, а именно:

Аутоиммунные заболевания:

1. АИТ — аутоиммунный тиреоидит ($n = 29$, средний возраст — $44,2 \pm 13,2$ г, мужчин — $34,5\%$): 21 пациент с гипопункцией щитовидной железы, 8 — с гиперфункцией (в обоих случаях без признаков хронической недостаточности других органов).

2. РА — ревматоидный артрит ($n = 42$, ср. возраст — $53,1 \pm 14,3$ г, мужчин — $9,5\%$).

3. КБС — клапанная болезнь сердца (ревматизм) с наличием хронической сердечной недостаточности (ХСН) 2-3 стадии ($n = 15$, ср. возраст — $55,3 \pm 13,0$ г, мужчин — 20%).

4. Псориаз, псориатический артрит ($n = 12$, ср. возраст — $48,7 \pm 10,4$ г, мужчин — 50%).

5. СКВ — системная красная волчанка ($n = 49$, ср. возраст — $43,6 \pm 13,2$ г, мужчин — $6,1\%$): хроническая форма ($n = 17$), подострая ($n = 29$), острая

($n = 3$); во всех случаях имеется многолетний анамнез заболевания.

Инфекционные и инфекционно-аутоиммунные заболевания:

1. Аднексит — хронический аднексит, 1-й триместр беременности, хроническое невынашивание ($n = 16$, ср. возраст — $28,9 \pm 4,7$ г).

2. РеА — реактивный артрит ($n = 17$, ср. возраст — $42,7 \pm 12,2$ г, мужчин — $41,2\%$).

Патологические процессы с хронической органной недостаточностью:

ХСН — хроническая сердечная недостаточность 2-3 стадии у лиц старше 75 лет, обследованных при поступлении в Свердловский областной психоневрологический госпиталь ветеранов всех войн ($n = 49$, ср. возраст — $80,7 \pm 0,6$ г, мужчин — $73,5\%$).

ТХПН — терминальная хроническая почечная недостаточность ($n = 42$, ср. возраст — $45,4 \pm 13,0$ г, мужчин — $47,6\%$) на фоне хронического пиелонефрита ($n = 12$), хронического гломерулонефрита ($n = 22$), сахарного диабета 1-го и 2-го типов ($n = 8$); во всех случаях постоянный (3 раза в неделю) гемодиализ с применением полисульфоновых биосовместимых мембран. Забор крови производили дважды: непосредственно перед (ТХПН-А) и сразу по окончании четырехчасового сеанса гемодиализа (ТХПН-Б).

Прочие соматические заболевания:

1. КС — климактерический синдром на фоне заместительной терапии эстрогенами ($n = 16$, ср. возраст — $50,7 \pm 4,4$ г); гипертоническая болезнь 2-й стадии, 2-й степени тяжести, степень риска — 2-3.

2. НИНК — необратимые атеросклеротические ишемии нижних конечностей (стенозы бедренной артерии); в большинстве случаев — асептические гангрены отдельных пальцев ноги; больные с гнойно-септическими осложнениями и другими острыми воспалительными процессами из группы исключались; исследование проводили на этапе подготовки пациентов к высокой ампутации бедра ($n = 38$, ср. возраст — $65,8 \pm 9,0$ г, мужчин — $68,4\%$).

Группы контроля:

1. Контроль-1: практически здоровые люди в возрасте 18-55 лет ($n = 50$, ср. возраст — $34,1 \pm 10,4$ г, мужчин — 52%).

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

хронической недостаточности внутренних органов.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. Определяли среднее значение (М), медиану (Ме) и стандартное отклонение (σ). Для множественного сравнения групп использовали непараметрический критерий Дункана, для сравнения зависимых выборок — критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ проводили при помощи коэффициента Спирмана. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Цифровые значения критериев ХрСВ в исследуемых группах представлены в таблицах 2 и 3.

Проведенное исследование позволило разделить различные хронические заболевания на два интегральных класса в зависимости от достоверности межгрупповых различий по критерию Дункана (табл. 3):

1 класс. Включает в себя группы практически здоровых людей обеих возрастных групп, пациентов с АИТ, климактерическим синдромом и хроническими аднекситами и имеет следующие характеристики:

- преимущественно УР-0, реже УР-1 (выявляется не более чем в 25% случаев);
- отсутствие критериев ДВС (D-димеров) и системной альтерации (Мио, Тро);
- низкая вероятность экспрессии дополнительных маркеров СВР.

В целом 1-й класс не подразумевает развитие ХрСВ, в то же время отдельные пациенты входят в зону риска развития ХрСВ (0-стадия). При этом мы подтверждаем наличие СВР у части больных в группах 1-го класса: повышенные уровни отдельных цитокинов и острофазных белков в крови участвуют в патогенезе этих заболеваний, но эти изменения, по нашему мнению, должны оцениваться с позиции не ХрСВ, а классического воспалительного процесса. Например, наиболее вероятно то, что продукция цитокинов при АИТ носит местный (очаг воспаления), но не системный характер, что является причиной невысокого уровня цитокинемии.

2 класс. Включает в себя группы: ХСН, КБС, псориаз, РА, РеА, НИНК, ТХПН и СКВ. Для данного класса свойственно преобладание 2-4 степени СВР и наличие следующих триггеров системного повреждения, инициирующего ХрСВ:

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

Кроме того, характерными признаками данного класса являются:

- в большинстве случаев наличие интегральных критериев СВР-УР ≥ 1 балла (47-95%);
- относительно высокая частота (до 54,8%) обнаружения маркеров ДВС и дополнительных критериев СВР: sIL-2R (20-94%) и ЕСР (до 100% в группе ТХПН-А);
- меньшая вероятность выявления маркеров тканевого повреждения (миоглобина и тропонина I), но достигающая, однако, 40-100% в группах НИНК и ТХПН;
- невысокая частота выявления (с учетом использования гормональной терапии) критерия дистресс-реакции (уровень кортизола $>$ ПДЗ), которая максимальна при РеА (35%).

В большинстве случаев при патологиях 2-го класса можно говорить о развитии 1-2 стадии ХрСВ (кроме групп ХСН и КБС, в которых они выявлены менее чем в 50%), а в группах ТХПН, НИНК и СКВ — 1-3 стадий. Однако прямая ассоциация конкретного заболевания с определенной стадией ХрСВ невозможна ввиду расщепления практически всех групп больных на ряд подгрупп, имеющих различные характеристики ХрСВ. То есть при одном и том же диагнозе и лечении могут наблюдаться различные патогенетические особенности процесса.

Особенности острофазного и цитокинового ответа при развитии ХрСВ (табл. 3)

1) Отдельные показатели, формирующие КР, прежде всего цитокины, в отличие от интегрального критерия не способны по критерию Дункана разделять исследуемые группы на интегральные классы даже при многократных различиях М и Ме ввиду хаотичности распределения этих показателей внутри групп. Напротив, КР позволяет подразделить группы на 1-й и 2-й классы (см. выше), а последний по мере возрастания СВР — на следующие кластеры: а) ХСН, КБС (преобладают 0-1 стадии ХрСВ); б) псориаз, РА, РеА (1-2 стадии); в) НИНК, ТХПН (2-3 стадии); г) СКВ (3-я стадия).

2) Повышение СРР прямо не ассоциировано с выраженностью других проявлений ХрСВ (особенно у пациентов с СКВ — наиболее тяжелым заболеванием с позиции ХрСВ). Также уровень СРР у представителей интегрального класса 2 плохо коррелирует с КР и концентрациями цитокинов (табл. 4). Вклад СРР в формирование интегральных показателей СВР (КР/УР) относительно невелик, но в некоторых случаях (особенно в группе НИНК) все же позволяет более точно определять их значения.

ТАБЛИЦА 2. АНАЛИЗ ЗНАЧЕНИЙ КР И УР, ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ КРИТЕРИЕВ ХрСВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

№	Группа	n	Распределение больных по УР (%)								Дополнительные критерии ХрСВ (%)							ПВТ
			0	1	2	3	4	5	ЕСР	sIL-2R	IL-10	Кор	Тро	Мно	D-димеры			
1	Контроль-1	50	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-		
2	Контроль-2	22	81,8	18,2	0	0	0	0	0	4,5	9,1	0	0	0	0	-		
3	КС	16	93,7	6,3	0	0	0	0	0	н/о	6,3	0	0	0	0	-		
4	АИТ	29	79,3	20,7	0	0	0	0	0	0	н/о	4,3	0	0	0	-		
5	Аднекситы	16	75	25	0	0	0	0	0	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	-		
6	ХСН	49	53,1	36,7	10,2	0	0	0	0	26,5	20,4	4,1	2,0	2,0	16,3	-		
7	КБС	15	53,5	33,3	13,2	0	0	0	0	20	33,3	6,7	7,1	0	13,3	-		
8	Псориаз	12	33,3	50	16,7	0	0	0	0	н/о	25	25	8,3	0	8,3	+		
9	РА	42	31,0	47,6	19,0	2,4	0	0	0	9,7	57,9	0	11,9	7,0	54,8	+		
10	РсА	17	23,5	41,2	35,3	0	0	0	0	0	23,5	0	35,3	0	29,4	+		
11	ТХПН-Б	42	14,3	33,3	45,2	7,2	0	0	0	86,7	82,4	2,4	9,5	14,3	16,7	-*		
12	НИНК	38	5,3	31,6	52,6	10,5	0	0	0	н/о	44,7	5,3	32,2	15,8	47,4	-		
13	ТХПН-А	42	4,8	16,6	54,8	21,4	2,4	0	0	100	94,1	7,1	14,3	7,1	38,1	-*		
14	СКВ	49	8,2	4,1	16,3	32,6	34,7	4,1	4,1	32,5	38,7	32,7	0	2,0	48,2	++		

Примечание. Дополнительные критерии: ЕСР > 1,25 ПДЗ (> 10 нг/мл); sIL-2R > ПДЗ (> 5 пг/мл); Кор (кортизол) > ПДЗ (690 нмоль/л); Мно – миоглобин > 2,4 ПДЗ (> 60 нг/мл); Тро (тропонин I) > ПДЗ (> 0,2 нг/мл); D-димеры > ПДЗ (> 0,5 мкг/мл). ПВТ – противовоспалительная терапия; + – ПВТ проводилась; ++ – назначались глюкокортикоиды всем пациентам данной группы; - – ПВТ не проводилась; н/о – не определяли; * – больные групп № 11 и 13 постоянно принимали антикоагулянты, включая препараты гепарина.

ТАБЛИЦА 3. СТАТИСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ ЗНАЧЕНИЙ КР, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , CRP В ГРУППАХ (MeM $\pm\sigma$)

№	Группа	n	КР, баллы	IL-6, пг/мл	IL-8, пг/мл	IL-10, пг/мл	TNF α , пг/мл	CRP, мг/дл
1	Контроль-1	50	0/0,04 \pm 0,20	1,9/2,0 \pm 0,45	4,9/5,6 \pm 1,6	4,9/4,9	3,9/4,3 \pm 12,9	0,18/0,25 \pm 0,23
	№ групп, p < 0,05*		6-14	14	14	14	13, 14	8, 9, 12
2	КС	16	0/0,50 \pm 0,63	1,9/1,9 \pm 0,03	4,9/7,0 \pm 3,6	4,9/4,9	3,9/5,0 \pm 11,3	0,18/0,40 \pm 0,50
	№ групп, p < 0,05*		7-14	14	14	14	13, 14	9, 12
3	АИТ	29	0/0,52 \pm 0,91	1,9/3,0 \pm 2,2	4,9/6,5 \pm 4,0	4,9/4,9	5,3/5,9 \pm 2,7	0,23/0,43 \pm 0,62
	№ групп, p < 0,05*		6-14	14	14	14	13, 14	9, 12
4	Контроль-2	22	0/0,68 \pm 0,99	1,9/2,3 \pm 1,2	7,6/9,7 \pm 5,9	4,9/4,9	4,3/7,6 \pm 12,9	0,33/0,50 \pm 0,52
	№ групп, p < 0,05*		8-14	14	14	14	13, 14	9, 12
5	Аденоситы	16	0/0,9 \pm 1,3	1,9/2,9 \pm 2,8	4,9/7,6 \pm 8,4	4,9/4,9	3,9/5,9 \pm 4,1	0,47/0,71 \pm 0,61
	№ групп, p < 0,05*		8-14	14	14	14	13, 14	12
6	ХСН	49	1,0/1,8 \pm 1,9	4,1/6,6 \pm 7,1	6,5/16,3 \pm 48,3	4,9/5,3 \pm 2,5	6,0/7,4 \pm 4,4	0,65/1,5 \pm 2,4
	№ групп, p < 0,05*		1, 3, 10-14	14	14	14	13, 14	12
7	КБС	15	1,0/1,9 \pm 2,1	2,6/3,3 \pm 1,6	6,2/40,0 \pm 91,6	4,9/5,1 \pm 0,7	5,0/13,8 \pm 14,1	0,35/0,56 \pm 0,61
	№ групп, p < 0,05*		1-3, 10-14	14	14	14	13, 14	9, 12
8	Псориаз	12	3,0/2,6 \pm 2,0	5,6/8,9 \pm 7,6	4,9/15,0 \pm 31,8	4,9/5,7 \pm 1,4	3,9/6,3 \pm 4,9	1,2/1,6 \pm 1,6
	№ групп, p < 0,05*		1-5, 11-14	14	14	14	13, 14	1, 12
9	РА	42	2,5/2,8 \pm 2,3	4,9/14,6 \pm 18,2	6,9/25,1 \pm 48,6	4,9/4,9	5,7/12,2 \pm 14,9	1,8/2,1 \pm 2,6
	№ групп, p < 0,05*		1-5, 11-14	14	14	14	13, 14	1-4, 7, 12
10	РеА	17	3,0/3,5 \pm 2,5	5,1/9,9 \pm 13,5	12,4/67,7 \pm 89,6	4,9/4,9	5,2/14,5 \pm 15,7	1,2/1,9 \pm 2,1
	№ групп, p < 0,05*		1-7, 12-14	14	14	14	13, 14	12
11	ТХПН-Б	42	5,0/4,5 \pm 2,2	4,5/6,6 \pm 7,1	32,9/64,2 \pm 80,0	4,9/5,2 \pm 1,1	27,6/59,6 \pm 69,1	0,52/1,0 \pm 1,5
	№ групп, p < 0,05*		1-9, 13-14	14	14	14	14	12
12	НИНК	38	5,5/5,0 \pm 2,0	11,2/16,9 \pm 17,3	18,9/49,0 \pm 57,9	4,9/4,9	7,0/13,2 \pm 12,2	4,7/5,9 \pm 4,7
	№ групп, p < 0,05*		1-10, 14	14	14	14	13, 14	1-11, 13, 14
13	ТХПН-А	42	6,0/6,0 \pm 2,3	5,5/8,5 \pm 11,5	163/233 \pm 378	4,9/5,5 \pm 2,0	58,9/101 \pm 117	0,44/0,86 \pm 1,0
	№ групп, p < 0,05*		1-11, 14	14	14	14	1-10, 12, 14	12
14	СКВ	49	10,0/8,7 \pm 3,7	58,7/549 \pm 276	588/2097 \pm 5225	4,9/7,1 \pm 6,1	69,5/159 \pm 280	0,35/0,70 \pm 0,99
	№ групп, p < 0,05*		1-13	1-13	1-13	1-13	1-13	12

Примечание. Результаты представлены в виде Me/M $\pm\sigma$, где Me – медиана; M – среднее значение; σ – стандартное отклонение; * – показаны номера групп, достоверно (p < 0,05) отличающихся от указанной по критерию Дункана.

3) IL-6 является ключевым цитокином при определении острого СВ различного генеза [2], однако при развитии ХрСВ он в большинстве случаев, доминируя над IL-10, заметно уступает по чувствительности (при ТХПН) или примерно соответствует TNF α и IL-8 (другие группы 2-го класса).

4) IL-10 при остром СВ наряду с IL-6 является ключевым цитокиновым показателем, характеризует условно противовоспалительное звено СВР, его высокие концентрации (> 25 пг/мл) являются критерием тяжести процесса [2, 3, 4]. Напротив, при ХрСВ концентрации IL-10, превышающие норму (> 5 пг/мл), выявлялись у небольшой части больных с признаками ХрСВ (преимущественно при СКВ – до 33%), а критические для острого СВ концентрации IL-10 (> 25 пг/мл) фиксировались только в двух случаях (у больных СКВ). Вероятно, при ХрСВ в качестве тормозного механизма в структуре СВР выступают другие механизмы, в том числе и цитокиновые, одним из которых может быть TGF β 1 [3].

5) К показателям СВР «первого плана» при ХрСВ из исследованных цитокинов следует отнести TNF α и IL-8. Именно со стороны этих цитокинов в большинстве случаев отмечается доминирующий ответ, а также выявляется прямая корреляция ($r > 0,8$) их друг с другом и КР (табл. 4). Эти цитокины у большинства пациентов с патологиями 2-го класса наряду с IL-6 вносят наибольший вклад в формирование интегральных показателей СВР (КР/УР). При остром же варианте СВ [2] ответ со стороны TNF α даже при критических для жизни состояниях сравнительно невелик, в принципе, сопоставим по уровню в плазме крови с таковым при ТХПН и СКВ. В несколько меньшей степени эта закономерность характерна для IL-8. Причины, по которым TNF α при остром СВ редко достигает критических значений, многообразны и связаны с особенностями регуляции биосинтеза и поступления в кровоток растворимых рецепторов этого провоспалительного цитокина [10]. Вероятно,

при ХрСВ в формировании устойчивости к действию провоспалительных цитокинов более существенную удельную роль играют механизмы, связанные с негативным контролем экспрессии рецепторов на клетках-мишенях и контррегуляции действия цитокинов на уровне вторичных внутриклеточных посредников.

6) У части пациентов определяли уровень IL-1 β , который во всех группах в большинстве случаев не превышал уровень ПДЗ (5 пг/мл): частота превышения ПДЗ IL-1 β составила в группах: контроль-1 – 0% (n = 50); контроль-2 – 0% (n = 22); АИТ – 0% (n = 29); КС – 0% (n = 16); аднекситы – 6,3% (n = 16); ХСН – 8,0% (n = 25); РеА – 10,0% (n = 10); НИНК – 10,5% (n = 38); РА – 17,6% (n = 17); ТХПН-Б – 36,4% (n = 11); СКВ – 41,2% (n = 34); ТХПН-А – 45,0% (n = 20). Максимальный уровень IL-1 β – 618 пг/мл выявлен при СКВ. В целом по чувствительности для диагностики СВР как при острых, так и при хронических патологиях IL-1 β существенно уступает другим исследуемым нами провоспалительным цитокинам – IL-6, IL-8, TNF α . По этой причине IL-1 β был исключен из реестра показателей СВР при вычислении шкал КР/УР.

7) Особое место среди патологий 2-го класса занимает СКВ. При этом заболевании отмечается достоверность различий по критерию Дункана (метод регистрирует при множественном сравнении только наиболее существенные и принципиальные различия) по всем исследуемым цитокинам и КР в сравнении не только с контролем-1, но со всеми другими группами (табл. 3). В двух случаях при СКВ регистрировался УР-5 (табл. 2) – уровень цитокинемии, при котором в 2/3 случаев при острых критических состояниях регистрировались летальные исходы даже на фоне проведения интенсивной терапии [2]. Данный факт демонстрирует высокую степень адаптации организма к развитию критического цитокинового ответа при учете, разумеется, и эффектов комплексной противовоспалительной терапии.

ТАБЛИЦА 4. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ ($p < 0,05$) МЕЖДУ ЧАСТНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ (ЭМПИРИЧЕСКИЕ ЗНАЧЕНИЯ) И КР В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ С РАЗВИТИЕМ ХрСВ (КЛАСС 2)

Показатель	Низкий уровень	Средний уровень	Высокий уровень
	$0,4 \leq r \leq 0,59$	$0,6 \leq r \leq 0,79$	$0,8 \leq r \leq 1,0$
IL-6	IL-8	КР	–
IL-8	IL-6	–	TNF α , КР
TNF α	–	–	IL-8, КР
IL-10	–	–	–
CRP	–	–	–
КР	–	IL-6	TNF α , IL-8

Примечание. Показатели в каждом ряду расположены по мере возрастания значений коэффициента корреляции (r).

Таким образом, системное воспаление как типовой патологический процесс может иметь острое и хроническое течение. Первый вариант развития характерен для острых критических состояний (политравма, сепсис и др.), второй — для ряда хронических деструктивных заболеваний и развивается в течение длительного времени. В свою очередь, патогенетические проявления ХрСВ зависят от выраженности и стабильности СВР и других феноменов этого процесса и характеризуются определенной стадийностью своего развития. Наличие или отсутствие ХрСВ является атрибутивным признаком того или иного заболевания, но отдельные нозологические единицы имеют различную степень вероятность развития ХрСВ. Проявления ХрСВ нестабильны и зависят как от особенностей развития основного заболевания, так и от эффективности патогенетической терапии, что делает целесообразным использование критериев ХрСВ для мониторингирования отдельных хронических процессов. Ряд показателей СВР (цитокины, СРР) ввиду хаотичности их распределения и особенностей экспрессии при различных патологиях не являются эффективными критериями оценки ХрСВ в сопоставлении с интегральными показателями — КР и УР. При этом первая шкала более удобна для проведения статистического анализа, а УР — для оценки уровня СВР у конкретного больного. И, самое главное, термин «системная воспалительная реакция» нуждается в конкретизации, а именно в определении принципиальных уровней реакции на основе количественных критериев, а также степени их устойчивости во времени, сопоставлении с критериями других феноменов типовых патологических процессов. Только на основе этого можно определить принадлежность конкретных проявлений СВР к тому или иному типу воспалительного процесса и, соответственно, оценить ключевые звенья патогенеза хронического заболевания у конкретного пациента.

Благодарности

Авторы благодарят за помощь в подготовке статьи и предоставление клинического материала Юрченко Л.Н., Зотову Н.В., Кузьмина В.В., Суханова В.А., Соколову Л.А., Нестерову М.В., Марвину Л.Н., Сведенцову М.А., Александрову Н.Н., Камкину Л.Н., Царегородцеву Н.А., Щепицину Е.А.

Список литературы

1. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6, № 4. — С. 9-21.
2. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., 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. Варианты развития острого системного воспаления // Цитокины и воспаление. — 2008. — Т. 7, № 2 — С. 9-17.
3. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В. Методология изучения системного воспаления // Цитокины и воспаление. — 2008. — Т. 7, № 1. — С. 15-23.
4. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В., Копалова Ю.А. Способ диагностики и прогноза системного воспаления с верификацией фаз и стадий. Патент на изобретение № 2335771 от 11.07.2006.
5. 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. — Т. 7, № 4. — С. 3-10.
6. Насонов Е.Л. Атеросклероз при ревматических заболеваниях: анализ патогенеза // Терапевт. архив. — 1998. — № 9. — С. 92-95.
7. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии / В.К. Козлов. — СПб.: Диалект, 2006. — 304 с.
8. Титов В.Н. Клиническая химия атеросклероза // Клин. лаб. диагностика. — 1998. — № 4. — С. 3-13.
9. Филин В.А., Салмова В.С., Вартапетова Е.Е. Современные аспекты этиологии и патогенеза неспецифического язвенного колита // Педиатрия. — 2000. — № 6. — С. 95-99.
10. Aderka D., Engelmann H., Maor Y., Brakebusch C., Wallach D. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptor // J. Exp. Med. — 1992. — Vol. 175. — P. 323-329.
11. Bone R.C. Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS // JAMA. — 1992. — Vol. 268, N 24. — P. 3452-3455.
12. Boudville N., Horner M., McEwan E. Effect of FX Dialysers on Systemic Inflammation and Quality of Life in Chronic Haemodialysis Patients // Blood Purif. — 2009. — Vol. 27, N 2. — P. 187-193.
13. Bürgi U., Stocker R. Intensivmedizinische Behandlungskonzepte nach traumatischer Rückenmarksverletzung // Schweiz. Med. Wochenschr. — 2000. — Vol. 130. — P. 811-815.
14. Chrysoshoou C., Pitsavos C., Barbetseas J., Kotrogiannis I., Brili S., Vasiliadou K., Papadimitriou L., Stefanadis C. Chronic systemic inflammation accompanies impaired ventricular diastolic function, detected by Doppler imaging, in patients with newly diagnosed systolic heart failure

(Hellenic Heart Failure Study) // Heart Vessels. — 2009. — Vol. 24, N 1. — P. 22-26.

15. Correale M., Brunetti N.D., Di Biase M. The pro-inflammatory role of cytokines in the mechanism of atherosclerosis // G. Ital. Cardiol. (Rome). — 2006. — Vol. 7, N 9. — P. 594-603.

16. Fröde T.S., Tenconi P., Debiasi M.R., Medeiros Y.S. Tumor necrosis factor- α , interleukin-2 soluble receptor and different inflammatory parameters in patients with rheumatoid arthritis // Mediators of Inflammation. — 2002. — Vol. 11. — P. 345-349.

17. Hotchkiss R.S., Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis // The New England Journal of Medicine. — 2003. — Vol. 348, N 2. — P. 138-50.

18. Kaminskaia G.O., Popov E.V., Romanov V.V. Comparison of systemic manifestations of inflammation in torpid pulmonary tuberculosis and respiratory sarcoidosis // Probl. Tuberk. Bolezn. Legk. — 2008. — N 2. — P. 25-29.

19. Kunisaki K.M., Rice K.L., Janoff E.N., Rector T.S., Niewoehner D.E. Exhaled nitric oxide, systemic inflammation, and the spirometric response to inhaled fluticasone propionate in severe chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study // Ther. Adv. Respir. Dis. — 2008. — Vol. 2, N 2. — P. 55-64.

20. Mach F., Battegay E., Darioli R., Graf C., Miserez A.R., Riesen W., Saner B., Schulthess G. Entzündung und Infektion als kardiovaskuläre Risikofaktoren // Kardiovaskuläre Medizin. — 2004. — Vol. 7. — P. 83-86.

21. Marshall J.C., Vincent J.-L., Fink M.P., Cook D.J., Rubenfeld G., Foster D., Fisher C.J. Jr., Faist E., Reinhart K. Measures, markers, and

mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000 // Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 31, N 5. — P. 1560-1567.

22. Subramanian S., Chait A. The effect of dietary cholesterol on macrophage accumulation in adipose tissue: implications for systemic inflammation and atherosclerosis // Curr. Opin. Lipidol. — 2009. — Vol. 20, N 1. — P. 39-44.

23. Tripepi G., Mallamaci F., Zoccali C. Inflammation markers, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk marker by multivariate modeling // J. Am. Soc. Nephrol. — 2005. — Vol. 16, N 1. — P. 83-88.

24. Urboniene D., Sakalauskas R., Sitkauskienė B. C-reactive protein levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma // Medicina (Kaunas). — 2008. — Vol. 44, N 11. — P. 833-840.

25. Werner M., Otto U., Schreiter D., Lamesch P., Kohlhaas K., Witzigmann H., Hauss J., Fiedler M., Thiery J. Der immunologische Risikopatient bei Sepsis und Transplantation // Transplantationsmedizin. — 2003. — Vol. 15. — P. 1-16.

26. Yao Q., Axelsson J., Heimbürger O., Stenvinkel P., Lindholm B. Systemic inflammation in dialysis patients: Causes and consequences // Minerva Urol. Nefrol. — 2004. — Vol. 56. — P. 237-248.

поступила в редакцию 15.03.2009

отправлена на доработку 24.03.2009

принята к печати 06.04.2009