

ЦИТОКИНОВЫЙ ОТВЕТ И ДРУГИЕ ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КРИТИЧЕСКИХ ФАЗ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ СЕПСИСЕ

Гусев Е.Ю.¹, Зотова Н.В.¹, Лазарева М.А.²

¹ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия

² ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург, Россия

Резюме. В работе сопоставлялись острый сепсис (1–3 сутки от момента госпитализации) и третичный перитонит как вариант затяжного сепсиса (1–6 недель). Всего пациентов — 153, с полиорганной недостаточностью (шкала SOFA) — 112, из них с септическим шоком — 31, летальных исходов — 48. В плазме крови иммунохемилюминесцентным методом (Immulite) исследовали концентрации С-реактивного белка, цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10, TNF α), кортизола, тропонина I, миоглобина, D-димеров и с помощью интегральных критериев определяли наличие системного воспаления (СВ). Выявлена связь развития СВ с критическими осложнениями в обеих группах. Однако при остром сепсисе преобладают гиперергические варианты развития процесса, связанные с высокими уровнями в крови цитокинов. Напротив, при третичном перитоните доминируют гипоергические варианты развития СВ, с относительно невысокими уровнями цитокинов, но с большей вероятностью проявления других критериев СВ и летального исхода. Таким образом, системное воспаление при остром и затяжном сепсисе реализуется по различным патогенетическим сценариям.

Ключевые слова: сепсис, третичный перитонит, системное воспаление, цитокины

Адрес для переписки:

Гусев Евгений Юрьевич
д.м.н., профессор, заведующий лабораторией
иммунологии воспаления ФГБУН «Институт
иммунологии и физиологии» УрО РАН
620049, Россия, г. Екатеринбург,
ул. Первомайская, 106.
Тел.: 8 (902) 27-28-496.
E-mail: e.gusev@iip.uran.ru; gusev36@mail.ru

Авторы:

Гусев Е.Ю. — д.м.н., профессор, заведующий
лабораторией иммунологии воспаления ФГБУН
«Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН,
г. Екатеринбург, Россия

Зотова Н.В. — к.б.н., старший научный сотрудник
лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН
«Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН,
г. Екатеринбург, Россия

Лазарева М.А. — врач хирургического отделения
ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая
больница № 1», г. Екатеринбург, Россия

Поступила 05.06.2013

Отправлена на доработку 16.07.2013

Принята к печати 21.10.2013

CYTOKINE RESPONSE AND OTHER DIFFERENCES BETWEEN CRITICAL PHASES OF SEPSIS-ASSOCIATED SYSTEMIC INFLAMMATION

Gusev E.Yu.^a, Zotova N.V.^a, Lazareva M.A.^b

^a Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

^b Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1, Ekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Acute sepsis (1-3 days after admission) has been compared with tertiary peritonitis, as a clinical variant of prolonged sepsis (7 to 42 days after admission). A total of 153 patients were enrolled into the study, including 112 cases of multiple organ dysfunction syndrome (MODS, as assessed by SOFA score), of them thirty-one with septic shock; fatal outcomes, in 48 cases. Plasma concentrations of C-reactive protein, cytokines (IL-6, IL-8, IL-10, TNF α), cortisol, troponin I, myoglobin, D-dimer were detected by means of immunochemiluminescence assay (ImmuLite). Development of systemic inflammation (SI) was evaluated by appropriate integral criteria. An association was established between SI development and critical complications in the both groups of patients. Meanwhile, hyperergic variants of SI development associated with high cytokine levels, proved to prevail in acute sepsis. On the contrary, hypoergic variants were more common in cases of tertiary peritonitis, being characterized by relatively low levels of cytokines, along with higher probability of other SI syndromes and risks of lethal outcomes. In summary, systemic inflammatory events in acute versus prolonged sepsis may proceed by different pathogenetic pathways. (*Med. Immunol.*, 2014, vol. 16, N 2, pp 173-182)

Keywords: sepsis, tertiary peritonitis, systemic inflammation, cytokines

Address for correspondence:

Gusev Evgeny Yu.

PhD, MD, Professor, Chief, Laboratory of Immunology of inflammation, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

620049, Russian Federation, Ekaterinburg, Pervomaiskaya str., 106.

Phone: 7 (902) 27-28-496.

E-mail: e.gusev@iip.uran.ru; gusev36@mail.ru.

Authors:

Gusev E. Yu., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

Zotova N. V., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

Lazareva M. A., Surgeon, Department of Surgery, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1, Ekaterinburg, Russian Federation

Received 05.06.2013

Revision received 16.07.2013

Accepted 21.10.2013

Введение

Де-факто сепсис можно характеризовать как тяжелую инфекцию, требующую использования методов интенсивной терапии [6, 8]. В клинической практике сепсис формально определяется как инфекционный вариант синдрома системной воспалительной реакции (СВР) [12], несмотря на низкую специфичность критериев этого синдрома к развитию критических осложнений [3, 4, 6]. Клинически сепсис проявляется в виде неустойчивого комплекса «реанимационных» синдромов, среди которых особое место занимает синдром полиорганной недостаточности (ПОН).

С теоретической точки зрения сепсис — это патогенетически неоднородный процесс, включающий различные по своей природе и эволюционному происхождению [8] механизмы СВР и других системных проявлений как классического (в традиционном понимании термина), так и собственно системного воспаления (СВ) как самостоятельного варианта общепатологического процесса [2, 7, 11]. При этом ключевыми признаками СВ являются надпороговое (для включения базовых механизмов воспаления) системное действие факторов повреждения (типичные микробные антигены, продукты тканевого распада, гидролазы, свободные радикалы, гипоксия, ацидоз и др.), а также генерализованный провоспалительный клеточный стресс и «воспалительная трансформация» системы микроциркуляции крови во всех жизненно важных органах [2, 7, 11].

Наличие системного клеточного стресса можно вероятностно регистрировать по усредненным уровням реактивности (УР) — диапазонным накоплениям в крови определенного спектра цитокинов и/или других медиаторов СВР [3, 4, 9]. При этом вне зависимости от этиологического фактора можно выделить две наиболее критичные фазы СВ: 1) фазу флогогенного удара (ФФУ) — она характеризуется преобладанием гиперергического состояния клеток, активной стратегией резистентности на действие повреждающих факторов; 2) депрессивную фазу (ДФ) — она характеризуется гипоергическим состоянием клеток и пассивной стратегией толерантности [2, 5, 11]. Во втором случае клетки микрососудов не только не способны выполнять свои физиологические функции, но и генерировать высокие концентрации различных по направленности медиаторов воспаления в кровотоке [4, 5, 6, 11]. Очевидные проявления (а не тенденция) депрессивной фазы СВ относительно редки и крайне критичны. Они были ранее описаны нами при варианте СВ —

«провыв»: сверхбыстрое и выраженное развитие ФФУ с последующим резким, в течение нескольких часов, переходом в ДФ, например, при эмболии околоплодными водами [4, 11].

Для сепсиса (кроме молниеносного) в целом характерен другой вариант динамики СВ — «продавливание», с относительно постепенной и не обязательной трансформацией классического воспаления в СВ, где ДФ, как правило, проявляется менее ярко в виде тенденции [4, 6]. При этом ФФУ может через несколько суток повторяться (фаза вторичного флогогенного удара), а межфазовым переходом для повторного развития ФФУ может выступать ДФ или временное купирование декомпенсированных проявлений СВ по типу «светлого окна» [4, 5]. Движущей силой волнообразной динамики является феномен вторичного системного повреждения, связанного с механизмами самого СВ [2, 7, 11].

В целом при остром процессе (как септическом, так и асептическом) по типу «продавливание» можно говорить об относительном доминировании ФФУ. Между тем, теоретически не исключена более значительная патогенетическая роль ДФ не только при варианте «прорыв», но и напротив, затяжном (истощающем) действии повреждающих факторов при варианте «продавливание». Гипотетически одним из возможных частных вариантов развития СВ подобного рода можно рассматривать третичный перитонит (ТП) с типичным для этой патологии затяжным и одновременно критичным для жизни течением септического процесса [13, 14, 15].

Цель работы — сравнительная характеристика развития двух основных фаз системного воспаления как общепатологического процесса при остром и затяжном течении сепсиса.

Материалы и методы

Принцип идентификации СВ как общепатологического процесса заключается в определении УР, с той или иной степенью вероятности отражающих наличие системного клеточного стресса, а также других феноменов (частных процессов) СВ, включая системную тканевую альтерацию, дистресс-реакцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови и ПОН [3, 6, 9].

На основании установления УР и других феноменов СВ определялись значения шкалы СВ (0–9 баллов), где при наличии результата ≥ 5 баллов фиксировали высокую вероятность развития СВ, формально подтверждая наличие СВ (табл. 1). При этом характеризовать СВР (по УР)

и выявлять наличие других феноменов СВ можно с помощью различных показателей, сопоставимых по биологической и диагностической значимости [3, 9]. В использованной нами конкретной методике иммунохемилюминесцентным методом («Immulite») определялись широко известные показатели (табл. 1 и 2) стабилизированной цитратом плазмы крови, предварительно замороженной при -20°C , с учетом ранее установленных критериев отдельных феноменов СВ [6, 9]. Наличие ПОН и СШ регистрировали на основе данных шкалы SOFA из истории болезни пациентов.

Для вычисления интегральных показателей СВР определяли концентрации С-реактивного белка (CRP) и 4 цитокинов: фактора некроза опухоли альфа (TNF α), интерлейкина-6 (IL-6), IL-8, IL-10 [3, 9]. Далее у каждого пациента для всех пяти показателей определяли индивидуальный

индекс реактивности, исходя из кратности превышения его концентрации верхней границы нормы (табл. 2). Сумма трех наибольших значений индекса реактивности позволяет вычислить значение интегрального показателя СВР – коэффициента реактивности (КР), который является шкалой от 0 до 16 баллов, удобной для проведения межгруппового сравнительного анализа (табл. 2).

Между тем, для индивидуальной оценки СВР у каждого пациента более удобны значения шкалы УР (от 0 до 5 баллов), которая является производной шкалы 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).

Патогенетическое и диагностическое значение определения УР [3-6, 9]: УР-0 – уровень нормы (отсутствие СВР); УР-1 возможен при остром классическом воспалении, но не остром СВ;

ТАБЛИЦА 1. ИНТЕГРАЛЬНАЯ ШКАЛА СВ (ПРИ ≥ 5 БАЛЛОВ ДИАГНОСТИРОВАЛОСЬ НАЛИЧИЕ СВ КАК ТИПОВОГО ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА)

Феномен	Критерий	Балл	Примечание
СВР	Шкала УР (0-5 баллов, балл УР = баллу шкалы СВ)	2-5	0-1 балл УР исключает острое СВ
ДВС	Д-димеры > 500 нг/мл ($N \leq 250$ нг/мл)	1	или наличие ДВС-синдрома
Дистресс ГГНС	Кортизол > 380 или < 100 нмоль/л (N -170-690 нмоль/л)	1	вне зависимости от лечения ГК
Системная альтерация	Тропонин I $\geq 0,2$ нг/мл ($N < 0,2$ нг/мл) и/или миоглобин ≥ 800 нг/мл ($N \leq 25$ нг/мл)	1	Критерий не учитывается при инфаркте миокарда
ПОН	SOFA (недостаточность ≥ 2 органных систем)	1	ПОН не атрибутный феномен СВ

Примечание. N – норма, УР – уровни реактивности СВР, ГГНС – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание, ПОН – полиорганная недостаточность, ГК – глюкокортикоиды. Наличие СВ ≥ 5 баллов; ФФУ – УР-4-5 при наличии СВ; ДФ – УР-2-3 при наличии СВ.

ТАБЛИЦА 2. РАСЧЕТ ИНДЕКСА РЕАКТИВНОСТИ И КОЭФФИЦИЕНТА РЕАКТИВНОСТИ (КР)

Фактор	ВГН	Значения индекса реактивности (0-6) для каждого фактора по диапазонам кратности превышения ВГН						
		0	1	2	3	4	5	6
IL-8	10 пг/мл	≤ 1	$\leq 2,5$	≤ 10	≤ 50	≤ 250	> 250	нет
IL-6	5 пг/мл	≤ 1	≤ 2	≤ 8	≤ 40	≤ 200	> 200	нет
TNF α	8 пг/мл	≤ 1	≤ 2	≤ 5	≤ 20	≤ 100	> 100	нет
IL-10	5 пг/мл	≤ 1	нет	≤ 2	≤ 5	≤ 20	≤ 100	> 100
CRP	1 мг/дл	≤ 1	≤ 3	≤ 15	> 15	нет	нет	нет

Примечание. ВГН – верхняя граница нормы в плазме крови. Сумма трех максимальных величин индекса реактивности у каждого больного дает значение КР в баллах. IL – интерлейкин, TNF – фактор некроза опухоли, CRP – С-реактивный белок. При использовании других, альтернативных, критериев СВР диапазоны кратности превышения ВГН должны устанавливаться индивидуально, исходя из характеристики конкретного фактора и используемого метода его регистрации в плазме крови.

ТАБЛИЦА 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

№	Группы пациентов	n	Возраст, г. (M±m)	% Жен.	Время наблюдения от начала заболевания	% ЛИ
К	Доноры	50	34,1±1,46 ¹	48,0	–	–
1.0	ОС без ПОН	41	37,8±2,61	43,9	1-3 сут.	0
2.1	ОС + ПОН	47	48,02±2,56	40,4	1-3 сут.	25,5
2.2	ОС + СШ	14	49,1±0,59	42,9	1-3 сут.	71,4
3.1	ТП + ПОН	34	51,5±2,84	41,2	1-6 нед.	29,4
3.2	ТП + СШ	17	50,2±3,78	35,3	1-6 нед.	94,1

Примечание. ЛИ – летальные исходы, М – среднее значение, m – ошибка среднего. ¹ – (18-55 лет).

УР-2 нередко фиксируется при классическом воспалении, но также и депрессивной фазе СВ (относительно редко и только при крайне критических вариантах СВ); УР-3 может отмечаться при гиперергических вариантах классического воспаления и депрессивных вариантах СВ; УР-4 не типичен для классического воспаления, но характерен для гиперергического варианта СВ, а именно ФФУ; УР-5 специфичен для ФФУ и обуславливает высокую вероятность критических проявлений СВ (ПОН, шок).

Исследовались две основные группы пациентов с острым и затяжным сепсисом, а в качестве контроля (группа – «К» в таблицах) использовали плазму доноров крови (табл. 3).

Интегральная группа – острый сепсис (ОС): 1-3 сут. от начала госпитализации (n = 112, возраст 47,9±2,9 г.), с различной локализацией первичного очага, а именно: у 33 пациентов в легких, у 73 – в брюшной полости, в 6 случаях – другие причины (флегмоны кожи, инфекционный эндокардит, метроэндометрит). Эту группу подразделили на 3 подгруппы:

– ОС без ПОН (№ 1.0) – наличие 2 и более критериев синдрома СВР [12], всего 41 пациент, из них 22 – с тяжелым сепсисом (без ПОН, с признаками дисфункции только одной органной системы, от 1 до 2 баллов шкалы SOFA), 31 пациент этой группы получал интенсивную терапию в условиях реанимационных отделений;

– ОС+ПОН (№ 2.1) – признаки ПОН (дисфункция по 2 и более системам шкалы SOFA), но без клинических признаков септического шока (СШ);

– ОС+СШ (№ 2.2) – наличие ПОН на фоне СШ (табл. 3).

Интегральная группа – третичный перитонит (ТП) как клинический вариант затяжного сеп-

сиса. ТП определяется как тяжелые повторные или стойкие внутрибрюшные инфекции, вызванные преимущественно оппортунистической микрофлорой, а также проблемными нозокомиальными возбудителями, характерными для соответствующего стационара и отделения в условиях адекватного хирургического контроля [13, 14, 15], в данном случае как результат пролонгации вторичного перитонита (классификация РАСХИ, 2005 г.). В целом, по данным литературы [13, 14, 15], ТП характеризуется длительным синдромом СВР на фоне дисфункции органов и высокой вероятностью летальных исходов (примерно 30-65%).

Время обследования пациентов с ТП от начала госпитализации – от 1 до 6 недель, то есть с патофизиологической точки зрения это пограничное состояние между острым и подострым воспалительным процессом. У большей части (не менее 3/4) выживших пациентов и в 92,6% с летальными исходами (подтверждено патологоанатомически) ТП осложнялся пневмониями, как правило, полисегментарными (последствия длительного использования искусственной вентиляции легких), и только у двух пациентов имелся очаговый характер поражения легких. Группу подразделили (табл. 3) на две подгруппы по аналогии с группой №2 острого сепсиса: ТП + ПОН (№ 3.1) и ТП + СШ (№ 3.2).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. Для оценки достоверности различий между группами использовали критерий Манна–Уитни (при попарном сравнении) и критерий Дункана (при множественном сравнении), а также критерий χ^2 – в случае сравнения категориальных значений. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 4. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ УР, ЧАСТНЫХ ФЕНОМЕНОВ СВ И ВЕРИФИКАЦИИ СВ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ (%)

№ гр.	УР						Тро	Мио	D-д	Кор	СВ
	0	1	2	3	4	5					
К	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.0	2,4	14,6	22,0	46,3	14,6	0,0	17,1	2,4	41,5	7,3	21,9
2.1	0,0	4,3	12,8*	40,4	29,8	12,8*	34,0	6,4	58,7	34,0	72,3*
2.2	0,0	0,0	0,0	21,4	42,9	35,7	50,0	7,1	85,7	57,1	100,0
3.1	0,0	0,0	14,7	64,7	17,6	2,9	32,4*	2,9	85,3	8,8*	85,3
3.2	0,0	0,0	35,3	58,8	5,9	0,0	64,7	11,8	88,2	35,3	100,0
ВП	0,9	7,7*	18,3	48,1	21,2	3,8*	21,2*	1,0*	35,9*	17,3*	54,8*
ЛИ	0,0	0,0	14,3	46,9	22,4	16,3	61,2	14,3	69,4	34,7	93,9

Примечание. «К» – контроль (доноры), «ЛИ» – пациенты с летальными исходами (n = 48), «ВП» – выжившие пациенты с сепсисом (n = 105). «Тро» – тропонин I > 0,2 нг/мл, «Мио» – миоглобин > 800 нг/мл, «D-д» – D-димеры > 500 нг/мл, «Кор» – кортизол > 1380 или < 100 нмоль/л. * – значения, достоверно (по критерию χ^2) отличающиеся при сравнении групп ПОН/СШ (№ 2.1/№ 2.2; № 3.1/№ 3.2) и групп ВП/ЛИ.

ТАБЛИЦА 5. СООТНОШЕНИЕ ФАЗ СВ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ СЕПСИСА

Группы №	Наличие СВ (n)	Фаза развития СВ (n)	ФФУ (n)	ДФ (n)
1.0	(9)	(4) 44,4%	(5) 55,6%	0 ¹
2 (2.1 + 2.2)	(48)	0	(31) 64,6%*	(17) 35,4%*
3 (3.1 + 3.2)	(46)	0	(8) 17,4%	(38) 82,6%

Примечание. * – значения, достоверно различающиеся (по критерию χ^2) между группами № 2 и № 3. ФФУ – фаза флогогенного удара, ДФ – депрессивная фаза. ¹ – ДФ при отсутствии ПОН исключается.

Результаты и обсуждение

Определенно говорить о наличии СВ (в 100%) как общепатологическом процессе можно только в обеих группах септического шока (табл. 4). При этом проявления отдельных феноменов СВ (кроме наличия СВР) носят вероятностный, а значения УР (качественные уровни СВР) – нестабильный характер.

Доминирующую роль (> 70%) играет СВ в группах с ПОН без СШ. Также выявляются признаки СВ в 94% летальных исходов против 55% у выживших септических пациентов (табл. 4).

В группе острого сепсиса без ПОН только у 5 пациентов из 41 (12,2%) фиксируется декомпенсированная фаза СВ – ФФУ (табл. 5) и еще у 4 пациентов – пограничная, субкомпенсированная «фаза развития» СВ (УР-3, СВ без ПОН), которая со временем может или разрешиться, или трансформироваться при менее благоприятной ситуации в ФФУ [4, 5, 9].

При различных клинических вариантах сепсиса, осложненного шоком и/или ПОН, отмечается доминирование той или иной основной фазы СВ, а именно: ФФУ – в группах с острым

сепсисом и ДФ – у пациентов с ТП (табл. 5). При этом у всех септических пациентов можно выделить два наиболее критических кластера признаков СВ. Первый – это очевидные проявления ФФУ (УР-5), выявлено всего 12 случаев, из них 8 – с летальными исходами. Второй – очевидные проявления ДФ (УР-2 при наличии СВ и ПОН), выявлено 6 таких случаев, все из группы ТП + СШ (№ 3.2), все 6 с летальным исходом. При этом наличие УР-3 при идентификации СВ и ПОН мы также формально рассматриваем как критерий ДФ, но, скорее, ее пограничного, нечеткого состояния. Кроме того, при остром сепсисе на фоне УР-3 нельзя исключить и наличие «фазы развития» СВ, предшествующей ФФУ, поскольку ДФ развивается после ФФУ, но дифференцировка «фазы развития» СВ и ДФ в этих случаях требует ежедневного мониторингирования процесса [4, 5, 9, 11].

В нескольких случаях ТП (8 пациентов) проводился мониторинг развития СВ от 2 до 4 раз. При этом удалось установить возможность перехода ДФ в ФФУ (2 случая). В частности, такой переход при ежедневном мониторингировании выявлен у одного пациента из группы ТП+ПОН

(№ 3.1), а именно: УР-3 → УР-4 → УР-5, при фиксации УР-5 примерно за сутки до летального исхода. В процессе мониторингирования существенно повысились уровни трех формирующих УР факторов СВР: IL-6 – в 27 раз, IL-8 – в 113 раз, IL-10 – 4,9 раза. Таким образом, наличие гиперергических и гипоергических проявлений СВ правильнее описывать как фазы, с возможностью их повторений и взаимных переходов. При этом ДФ характеризуется относительно большей стабильностью и критичностью состояния, вследствие относительно устойчивого феномена клеточного гипобиоза.

В целом при анализируемых вариантах динамики СВ различны выраженность и стабильность ключевых фаз процесса, а, следовательно, и их патогенетическое и клиническое значение. Последнее обстоятельство предопределяет необходимость более дифференцированного использования методов патогенетической интенсивной терапии.

Более низкие значения (табл. 6) интегрального показателя СВР (баллы КР) при ТП в сравнении с острым сепсисом и, прежде всего, подгруппой – ОС + СШ (№ 2.2) связаны при множественном межгрупповом анализе с меньшими концентрациями в крови как провоспалительного (IL-6), так и условно противовоспалительного (IL-10) цитокина, а при попарном сравнении групп: ОС + СШ (№ 2.2) / ТП + СШ (№ 3.2) – по всем 4 цитокинам. Эти данные дополнительно подтверждают невозможность четкого разделения СВР при СВ на провоспалительный и противовоспалительный цитокиновый ответ и прямой связи уровня последнего с иммунодепрессивным состоянием [4], поскольку основная причина иммуносупрессии при ДФ, по нашему мнению, заключается не в цитокиновом дисбалансе, а в гипобиотическом состоянии клеток, а при ФФУ – в их патологической гиперактивации, нарушающей протективные функции клеток. Фактически эти процессы протекают в тканях мозаично [7], с усредненным

ТАБЛИЦА 6. ЗНАЧЕНИЯ МЕДИАН И ПРОЦЕНТИЛЕЙ (Ме/25-75%) И ДОСТОВЕРНЫЕ ОТЛИЧИЯ ($P < 0,05$) ПОКАЗАТЕЛЕЙ СВ ЧЕТЫРЕХ КРИТИЧЕСКИХ ГРУПП (ДУНКАН-ТЕСТ) И ПОПАРНОГО СРАВНЕНИЯ ГРУПП ОС И ТП (КРИТЕРИЙ МАННА-УИТНИ)

Показатель	ОС + ПОН (№ 2.1)	ОС + СШ (№ 2.2)	ТП + ПОН (№ 3.1)	ТП + СШ (№ 3.2)
IL-6 (пг/мл)	194/ 56,9-507* (2.2)	2583,5/ 341-4074* (2.1; 3.1; 3.2)	58,7/ 35,2-143 (2.2)	75,1/ 59,6-99,0 (2.2)
IL-8 (пг/мл)	98,8/ 21- 361 (-)	493/ 149- 999* (-)	92,3/ 52,9- 307 (-)	65,9/ 48,1- 185 (-)
IL-10 (пг/мл)	17,5/ 4,9-102* (3.1, 3.2)	93,2/ 47,6-176* (3.1, 3.2)	5,8/ 4,9-18,0 (2.2)	7,8/ 4,9-11,9 (2.2)
TNF α (пг/мл)	17,4/ 7,8-51,1 (-)	45,5/ 26,0-141* (-)	24,6/ 14,7-65,6 (-)	17,8/ 15,5-20,0 (-)
CRP (мг/дл)	18,9/ 10,7-36,2 (-)	28,2/ 10,8-34,0 (-)	21,5/ 8,0-37,3 (-)	11,1/ 8,5-25,1 (-)
Миоглобин (нг/мл)	108/ 53,4- 213 (-)	121/ 31- 289 (-)	106/ 64,8-206,0 (-)	166/ 105-259 (-)
Тропонин I (нг/мл)	< 0,2/ < 0,2-0,23 (-)	0,21/ 0,19-0,27 (-)	0,19/ 0,19-0,24 (-)	0,23/ 0,19-1,1 (-)
Кортизол (нмоль/л)	930/ 652-1520* (3.1)	1430/ 970-1920 (3.1)	582,5/ 356-840 (2.1; 2.2; 3.2)	1015/ 513-1396 (3.1)
КР (балл)	9/ 8-13* (2.2; 3.2)	13/ 12-14* (2.1; 3.1; 3.2)	9/ 8-10 (2.2)	8/ 7-9 (2.1; 2.2)

Примечание. В скобках ниже сопоставляемых данных указаны № групп, имеющие достоверные отличия по критерию Дункана от соответствующей столбцу группы, «(-)» – достоверных отличий не выявлено ни с одной группой.

* – достоверные отличия по критерию Манна–Уитни при сравнении групп: ОС + ПОН/ТП + ПОН и ОС + СШ/ТП + СШ.

преобладанием того или иного варианта клеточного стресса на уровне целостного организма. В целом на уровне организма это приводит к формированию многочисленных порочных патогенетических кругов [7] с вовлечением в их эскалацию всех органно-тканевых структур, прежде всего обеспечивающих процессы микроциркуляции крови [7, 8, 11].

Пациенты с развитием септического шока в целом характеризуются относительно более высоким уровнем кортизола крови (табл. 6). Однако средняя величина кортизола в группе № 3 (ТП) не является надежным отражением феномена дистресс-реакции нейроэндокринной системы, поскольку здесь более вероятны проявления надпочечниковой недостаточности (кортизол < 100 нмоль/л, при отсутствии гормональной терапии). Так, выявлено по одному такому случаю в каждой подгруппе ТП (№ 3.1 и № 3.2), а в группах с острым сепсисом такие случаи не выявлены.

Таким образом, в целом острый сепсис характеризуется преобладанием ФФУ, а затяжное течение сепсиса при третичном перитоните — депрессивной фазой СВ. Очевидным клиническим проявлением СВ как общепатологического процесса является септический шок. С высокой вероятностью СВ развивается и при наличии признаков ПОН даже при сохраненной макрогемодинамике, поскольку и в этом случае весьма вероятны микроциркуляторные расстройства [7]. Между тем, патогенез менее критических вариантов сепсиса (без ПОН) может описываться с позиции очевидных проявлений СВ только в отдельных случаях.

Общепатологический или типовой патологический процесс, в отличие от синдрома и нозологии, не является клиническим понятием, но он формирует теоретическую и методологическую основу для построения и упорядочивания клинических дефиниций [2, 7, 11]. Так, большинство нозологий относятся к категории «воспалительных заболеваний», т.е. в основе их патогенеза лежат принципиальные, классические представления о воспалении как общепатологическом процессе. В конце прошлого века в среде клиницистов возникли обоснованные представления о ключевой роли «провоспалительных» механизмов в развитии системных критических осложнений, включая шок и ПОН. Между тем, обосновать общность патогенеза различных «реанимационных» синдромов и шоковых состояний с позиции классического воспаления сложно, а в ряде случаев и невозможно, в частности, обозначить связь системных изменений с очагом вос-

паления. В качестве суррогатного решения этой проблемы возникла концепция синдрома СВР. При этом основные критерии этого синдрома, а именно определенные значения тахикардии, тахипноэ, лейкоцитоза и лихорадки [12], очевидно, были позаимствованы из известных шкал оценки общего состояния, например, APACHE II. Появление подобного рода квази-синдромов (всеохватность критериев, отсутствие конкретных протоколов клинического использования, нечеткое отражение целой области патогенеза, а не конкретного его звена и др.) всегда связано с теми или иными проблемами в применении теории общепатологических процессов.

Таким образом, «краеугольным» и одновременно «камнем преткновения» построения теоретической модели СВ и практики ее использования является определение СВ или как самостоятельного общепатологического процесса, или как частного синдрома классического воспаления. Между тем, динамика и характер развития классического воспаления в целом определяется стадийностью смены популяционного и субпопуляционного клеточного состава очага воспаления и связанными с этим его функциональными доминантами [8]. В то же время в основе динамики септического [6] и асептического [5] острого СВ приоритетно лежат функционально-фазные изменения консервативного состава клеток, прежде всего микрососудов [2, 7, 8]. Можно выделить и ряд других принципиальных отличительных признаков СВ как типового патологического процесса [2, 7, 11].

В настоящее время с практической точки зрения можно говорить только о методологических подходах определения СВ как общепатологического процесса, которые необходимо апробировать в клинической практике с использованием методов доказательной медицины с последующей их адаптацией к решению конкретных клинических задач в реальных условиях медучреждений. Кроме того, качественное расширение (или замена) доступных, но в целом малоэффективных критериев синдрома СВР за счет более сложных и затратных интегральных критериев СВ потребует не только теоретического и клинико-экономического обоснования, но и неизбежного внедрения качественно новых информационных технологий на основе использования компьютерных программ и электронных баз данных больничных компьютерных сетей [1, 10].

Работа выполнена при поддержке программы фундаментальных исследований УрО РАН, проект № 12-У-4-1018.

Список литературы

1. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Мазуров В.Д., Гайнанов Д.Н., Дронишинец Н.Н. Информационные технологии в медицине — затишье перед бурей // Век качества. — 2005. — № 6. — С. 56-58.
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. 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., 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.
5. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Сипачев А.С. Травма и теория системного воспаления // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2009. — Т. 6, № 2. — С. 2-10.
6. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В. Сепсис и теория системного воспаления // Клиническая анестезиология и реаниматология. — 2009. — Т. 6, № 1. — С. 20-28.
7. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 1. Общая характеристика процесса // Патология, физиология и экспериментальная терапия. — 2012. — № 4. — С. 3-14.
8. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Эволюция воспаления // Цитокины и воспаление. — 2012. — Т. 11, № 4. — С. 5-13.
9. Пат. 2335771 Российская Федерация, МПК⁷ G01N 33/53. Способ диагностики и прогноза системного воспаления с верификацией фаз и стадий [Текст] / Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В., Копалова Ю.А.; заявитель и патентообладатель Институт иммунологии и физиологии УрО РАН. — 2006124894/14; заявл. 11.07.06; опубл. 10.10.08, Бюл. № 28. — 56 с.
10. Пат. 2299470 Российская Федерация, МПК⁷ G06Q 50/00, G06F 17/30, G06F 17/40. Способ построения единого информационного пространства для практического врача [Текст] / Черешнев В.А., Гайнанов Д.Н., Аргучинская О.Н., Юрченко Л.Н., Поникаровских А.Э., Гусев Е.Ю.; заявитель и патентообладатель Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Некоммерческое партнерство «Инновационный научный центр “Электронная медицина”». — 2004126977/09; заявл. 09.09.04; опубл. 20.05.07, Бюл. № 14. — 13 с.
11. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления // Медицинская иммунология. — 2012. — Т. 14, № 1-2. — С. 9-20.

Ссылки 12-15 см. в References (стр. 182). See References for numbers 12-15 at p. 182.

References

1. Gusev E.Yu., Yurchenko L.N., Mazurov V.D., Gainanov D.N., Dronishinets N.N. Informatsionnye tekhnologii v meditsine — zatish'e pered burey [Information technologies in medicine — the calm before the storm]. *Vek kachestva — Century of Quality*, 2005, no. 6, pp. 56-58.
2. Gusev E.Yu., Chereshev V.A., Yurchenko L.N. Sistemnoe vospalenie s pozitsii teorii tipovogo patologicheskogo protsessa [Systemic inflammation: A theory of a typical pathological process]. *Tsitokiny i vospalenie — Cytokines and Inflammation*, 2007, vol. 6, no. 4, pp. 9-21.
3. Gusev E.Yu., Yurchenko L.N., Chereshev V.A., Zotova N.V. Metodologiya izucheniya sistemnogo vospaleniya [A methodology of a study of systemic inflammation]. *Tsitokiny i vospalenie — Cytokines and Inflammation*, 2008, vol. 7, no. 1, pp. 15-23.
4. Gusev E.Yu., Yurchenko L.N., Chereshev V.A., Zotova N.V., Zhuravleva Yu.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., Brazhnikov A.Yu., Reshetnikova S.Yu., Zasorin A.A. Varianty razvitiya ostrogo sistemnogo vospaleniya [Variants of the development of acute systemic inflammation]. *Tsitokiny i vospalenie — Cytokines and Inflammation*, 2008, vol. 7, no. 2, pp. 9-17.
5. Gusev E.Yu., Zotova N.V., Sipachev A.S. Travma i teoriya sistemnogo vospaleniya [Trauma and the theory of systemic inflammation]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii — Journal of Anesthesiology and Intensive Care*, 2009, vol. 6, no. 2, pp. 2-10.

6. Gusev E.Yu, Zotova N.V. Sepsis i teoriya sistemnogo vospaleniya [Sepsis and the theory of systemic inflammation]. *Klinicheskaya anesteziologiya i reanimatologiya – Clinical Anesthesiology and Intensive Care*, 2009, vol. 6, no. 1, pp. 20-28.
7. Gusev E.Yu., Chereshev V.A. Sistemnoe vospalenie: teoreticheskie i metodologicheskie podkhody k opisaniyu modeli obshchepatologicheskogo protsessa. Chast' 1. Obshchaya kharakteristika protsessa [Systemic inflammation: theoretical and methodological approaches to description of a model of general pathological process. Part I. General characteristic of the process]. *Patologiya, fiziologiya i eksperimental'naya terapiya – Pathology, Physiology and Experimental Therapy*, 2012, no. 4, pp. 3-14.
8. Gusev E.Yu., Chereshev V.A. Evolyutsiya vospaleniya [Evolution of an inflammation]. *Tsitokiny i vospalenie – Cytokines and Inflammation*, 2012, vol. 11, no. 4, pp. 5-13.
9. Gusev E.Yu., Yurchenko L.N., Chereshev V.A., Zotova N.V., Kopalova Yu.A. Sposob diagnostiki i prognoza sistemnogo vospaleniya s verifikatsiyey faz i stadiy [Tekst] [A method to diagnose and prognoses systemic inflammation with verification phases and stages]. *Patent PF 2335771, IPC7 G01N 33/53. Data of publication 10.10.08, Bulletin no. 28, 56 p.*
10. Chereshev V.A., Gaynanov D.N., Arguchinskaya O.N., Yurchenko L.N., Ponikarovskikh A.E., Gusev E.Yu. Sposob postroeniya edinogo informatsionnogo prostranstva dlya prakticheskogo vracha [Tekst] [A method of constructing of unified informational area for physicians]. *Patent RF 2299470, IPC7 G06Q 50/00, G06F 17/30, G06F 17/40. Data of publication 20.05.07, Bulletin no. 14, 13 p.*
11. Chereshev V.A., Gusev E.Yu. Immunologicheskie i patofiziologicheskie mekhanizmy sistemnogo vospaleniya [Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation]. *Meditsinskaya immunologiya – Medical Immunology*, 2012, vol. 14, no. 1–2, pp. 9–20.
12. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A., Schein R.M., Sibbald W.J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest.*, 1992, vol. 101, no. 6, pp. 1644-1655.
13. Buijk S.E., Bruining H.A. Future directions in the management of tertiary peritonitis. *Intensive Care Med.*, 2002, vol. 28, no. 8, pp. 1024-1029.
14. Malangoni M.A. Evaluation and management of tertiary peritonitis. *Am. Surg.*, 2000, vol. 66, no. 2, pp. 157-161.
15. Nathens A.B., Rotstein O.D., Marshall J.C. Tertiary peritonitis: clinical features of a complex nosocomial infection. *World J. Surg.*, 1998, vol. 22, no. 2, pp. 158-163.