

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Черешнев В.А., Гусев Е.Ю.

Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

Резюме. В лекции представлены современные данные, а также авторская концепция системного воспаления, которое рассматривается как типовой патологический процесс, лежащий в основе патогенеза наиболее критичных для жизни состояний различного генеза. Анализируются отличительные признаки «классического» и системного воспаления, классифицируются иммунологические и патофизиологические механизмы лежащие в их основе. Выделяются основные частные процессы, фазы и отдельные варианты развития системного воспаления. Конкретизируется понятие «системное повреждение».

Ключевые слова: системное воспаление, типовой патологический процесс.

Chereshnev V.A., Gusev E. Yu.

IMMUNOLOGICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF SYSTEMIC INFLAMMATION

Abstract. The lecture presents modern data on systemic inflammation, as well as an original concept of its genesis. This disorder is considered a typical pathological process being fundamental to pathogenesis of the most critical states of different origin. Distinct features of “classical” and systemic inflammation are discussed, whereas the underlying immunological and pathophysiological mechanisms of inflammation are subject to classification. Main constitutive processes, phases of systemic inflammation, and certain variants of their proceeding are characterized as well. A definition of “systemic alteration” has been specified. (*Med. Immunol., 2012, vol. 14, N 1-2, pp 9-20*)

Keywords: systemic inflammation, typical pathological process.

Общая характеристика системного воспаления как типового патологического процесса

Воспаление — это универсальный и наиболее распространенный типовой патологический процесс, лежащий в основе большинства известных заболеваний человека. Сущностью воспаления является реакция организма на местное повреждение, которая направлена на изоляцию и устранение повреждающего фактора, а затем и тканевую регенерацию. Реакция развивается преимущественно местно — в очаге воспаления.

Адрес для переписки:

Черешнев Валерий Александрович,
директор Института иммунологии и физиологии
УрО РАН, г. Екатеринбург
академик РАН и РАМН, доктор медицинских наук,
профессор
Тел.: (343) 374-00-70.
E-mail: v.chereshnev@iip.uran.ru

Основную функциональную роль в очаге воспаления играют клетки-мигранты воспалительного инфильтрата — различные типы лейкоцитов и подвижных макрофагов. В свою очередь, реакция микрососудов, системы гемостаза, мастоцитов и многих других типов стромальных клеток обеспечивает миграцию в очаг воспаления клеток-эффекторов, их преактивацию, а также локализацию повреждающих агентов. От состава клеток воспалительного инфильтрата и характера их взаимоотношения зависит тип воспалительного процесса — экссудативно-деструктивное воспаление (гнойное) или различные варианты продуктивного воспаления, а также конечная эффективность воспалительного процесса в целом. Реализация эффекторных механизмов в очаге воспаления не может осуществляться без «ресурсной поддержки» со стороны всего организма. Преимущественно эту задачу решает системная воспалительная реакция, включающая ряд взаи-

мозговых процессов: стрессорный ответ нейроэндокринной системы, прежде всего гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса; генерализованные проявления иммунного ответа, острофазный ответ печени, усиление лейкоцитопоеза в костном мозге. Основным инициирующим механизмом для развития системной воспалительной реакции является поступление в системный кровоток из очага воспаления отдельных цитокинов и некоторых других медиаторов воспаления. Необходимость в нем возникает не при любом, а только при выраженном воспалительном процессе, с высоким уровнем затратности метаболических и клеточных ресурсов. Проявления системной воспалительной реакции многообразны: лихорадка, нейромышечная астения, повышение в крови глюкозы и других энергетических субстратов, лейкоцитоз, повышение в крови острофазных белков и другие адаптационные изменения гомеостаза. Таким образом, системная воспалительная реакция имеет как общие, так и отличные от других вариантов стресса на уровне целостного организма (например, от классического стресса по Г. Селье) проявления. В целом воспалительный процесс включает по отношению к очагу воспаления две взаимодополняющих генетически детерминированных программы: «внутреннюю» — на локальном уровне и «внешнюю» — системную воспалительную реакцию. Как любой другой протективный для организма механизм, отдельные проявления воспаления могут в определенных случаях иметь негативные последствия, что, однако, не отменяет целесообразность воспаления как защитного для организма процесса в целом.

Знание общих закономерностей воспалительного процесса позволяют понять патогенез широкого круга воспалительных заболеваний. Между тем, есть патологические процессы, прямо связанные с задействованием «воспалительных» механизмов, описать патогенез которых сложно, а в некоторых случаях и невозможно с позиции традиционных (классических) представлений о воспалении. Это касается, прежде всего, наиболее опасных для жизни форм патологии — шоковых состояний, острых проявлений полиорганной недостаточности, развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и некоторых других критических состояний человека. Очень часто роль очага воспаления при этих состояниях незначительна, а в некоторых случаях он (очаг) и вовсе отсутствует. Первыми, кто отметил связь развития критических состояний у человека с «воспалительными» механизмами при сепсисе, а затем и неинфекционных процессах, оказались врачи-практики. В 1991 г. на согласительной конференции

двух Североамериканских клинических обществ (ACCP/ SCCM) была принята концепция синдрома системной воспалительной реакции (англ. systemic inflammatory response syndrome — SIRS), критериями которого стали проявления лихорадки (температура $\geq 38^\circ\text{C}$), тахикардии (частота сердечных сокращений $\geq 90/\text{мин}$), тахипное (частота дыхания $>20/\text{мин}$), лейкоцитоза (лейкоциты $> 12 \times 10^9/\text{л}$ или $< 4 \times 10^9/\text{л}$, или незрелых форм $> 10\%$). При этом для верификации системной воспалительной реакции достаточно двух критериев из четырех возможных. Использование критериев системной воспалительной реакции в клинической практике позволило выделить группу риска тяжелых осложнений. Однако сами эти критерии оказались малоспецифичны к развитию критических состояний, а в некоторых случаях выявлялись даже при физиологическом стрессе, например при нормальных родах. Кроме того, «воспалительные» механизмы, для которых характерны признаки системной воспалительной реакции, в целом носят адаптационный характер и не могут непосредственно определять патогенез, например, шокового состояния. Все это предопределило необходимость описания модели системного воспаления как самостоятельного типового патологического процесса, родственного, но не идентичного классическому воспалению, что требует разделения обозначенных двух альтернативных типовых патологических процессов. В этих целях обратим внимание на истоки воспалительной реакции.

Любая клетка способна отвечать на воздействие повреждающего фактора, этот ответ можно обозначить как клеточный стресс. Между тем, сами повреждающие факторы неоднородны.

Во-первых, это различные микродефекты клеточных структур и изменения жизненно важных параметров среды, например гипоксия, нарушения кислотно-щелочного равновесия и температурного режима; паразитирование со стороны вирусов и других внутриклеточных организмов. Все эти факторы способны повреждать клетку непосредственно и являются повреждающими агентами по определению.

Во-вторых, это действие на клетку, а точнее на клеточные рецепторы, молекул, несущих информацию о возможности повреждения. Эти молекулы «предупреждают» клетку о наличии микроорганизмов или иных факторов, представляющих потенциальную опасность. Посредством контакта обозначенных молекул с рецепторами клетка распознает принципиально опасные для нее явления. Молекулярная основа подобного распознавания — взаимодействие паттерн-распознающих рецепторов (PRR) с PAMP (pathogen-associated molecular pattern)

и/или DAMP (damage-associated molecular pattern). В качестве PAMP выступают консервативные структуры микроорганизмов, не имеющие строгой видовой специфичности, а DAMP – молекулы эндогенного происхождения, свидетельствующие о наличии тканевого повреждения: продукты деградации коллагена, некоторые ядерные белки, фрагменты РНК и ДНК, мембранные фосфолипиды, тканевой фактор и ряд других продуктов повреждения клеток и межклеточного матрикса. Эндогенные молекулы-паттерны являются для клеток маркерами продуктов тканевой деградации и, следовательно, информируют их через PRR о повреждении других клеток. Практически любая клетка и даже тромбоциты содержит тот или иной репертуар PRR и, следовательно, может реагировать на действие подобного рода факторов повреждения. Микробные PAMP и эндогенные DAMP могут действовать как через специализированные, так и общие рецепторы. К последним структурам можно отнести большинство Toll-подобных рецепторов человека (TLR). Некоторые микробные и эндогенные паттерны могут непосредственно активировать системы комплемента и гемостаза.

В-третьих, это действие на клетки антигенспецифических факторов иммунного ответа, например взаимодействие иммунного комплекса с Fc-рецепторами или взаимодействие Т-клеточного рецептора с комплексом антигенный пептид + МНС I и II классов. Данные взаимодействия обеспечивают выраженную активацию клеток определенных клеточных популяций – «профессиональных» участников иммунной и воспалительной реактивности. Прежде всего, это лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги и тучные клетки.

Сопоставляя действие трех типов факторов повреждения, следует отметить, что более сильное влияние на клетки оказывают лиганды, действующие на клеточные рецепторы, ассоциированные с той или иной системой внутриклеточных посредников. При этом большое число рецепторов (более 500), взаимодействующих с PAMP и DAMP, продуктами иммунного ответа, медиаторами воспаления и участвующих в активационных контактных взаимодействиях между клетками, в конечном итоге активируют внутри клетки ограниченное число транскрипционных факторов. Ключевая роль среди них принадлежит NF-κB, вовлекающему в процесс транскрипции более 200 индуцибельных генов. При этом транскрипционные факторы клеточного стресса могут активироваться не только через системы вторичных посредников различных рецепторов, но и такими неспецифическими воздействиями

как гипоксия, ацидоз, накопление во внутриклеточной среде свободных радикалов.

Таким образом, сигналы, несущие информацию клеткам о наличии или угрозе повреждения, весьма разнообразны. Их действие приводит как к активации специфических, присущих определенному типу клеток функций (например, процесс фагоцитоза), так и типовым изменениям при клеточном стрессе – повышению основного обмена, развитию оксидантного стресса, продукции различных белков (например, белков теплового шока), которые неспецифично усиливают устойчивость клетки к повреждающим воздействиям различной природы. При получении сигнала о наличии или возможности повреждения в клетках активируются сотни «молчащих» в физиологических условиях структурных генов. Продуктами их экспрессии являются индуцибельные белки, определяющие развитие экстремальных программ на уровне клетки и процесса воспаления на уровне поврежденной ткани и организма в целом.

Действие факторов повреждения на клетку инициирует ее активацию, но для полноценного развития клеточной стресс-реакции и тем более кооперации отдельных клеток при развитии воспалительного процесса необходимы и другие стимулы через медиаторы воспаления, которые клетка получает аутокринно или паракринно. В качестве медиаторов воспаления выступают цитокины, биогенные амины, эйкозаноиды и ряд других регуляторных межклеточных посредников. В этом плане можно говорить о феномене «заразительности» воспалительной реакции на клеточном уровне. Любая активированная клетка способна продуцировать тот или иной спектр медиаторов воспаления, но наиболее активно это делают «клетки-профессионалы» воспалительного процесса. Грань между факторами повреждения и медиаторами воспаления до определенной степени условна. Так, ряд эндогенных факторов, действующих, в частности, через TLR, например белки теплового шока (Hsp60, Hsp72) и ядерный белок HMGB1 (high-mobility group box 1), в большом количестве выделяются во внеклеточную среду при разрушении различных ядродержащих клеток, но могут и секретироваться в качестве медиаторов различными активированными популяциями лейкоцитов, макрофагами и клетками микрососудов. В целом при развитии воспаления в качестве причинных факторов ключевую роль играют маркеры повреждения, а медиаторы воспаления являются следствием их действия, и после исчезновения агентов альтерации воспалительный процесс завершается.

Итак, развитие воспалительной реактивности можно рассмотреть с позиции клеточного стресса, решающего две основные задачи:

1) увеличение устойчивости клетки к действию повреждающих факторов различной природы;

2) формирование межклеточных коопераций в процессе развития программы воспалительного ответа.

Между тем, понятие «клеточный стресс» не вполне конкретно и применительно к воспалительному процессу требует подразделения на три принципиально различные по своему качеству стадии.

1-я стадия — активация специализированных физиологических функций, присущих соответствующему типу клеток. Эта стадия клеточного стресса характеризуется, прежде всего, проявлением «внешних» по отношению к очагу воспаления механизмов. Развитие этой стадии не требует воздействия на клетку агентов повреждения и может инициироваться, например, нейроэндокринными регуляторными факторами.

2-я стадия — стадия «воспалительной» трансформации, ответ клеток на повреждение или угрозу повреждения в виде усиления основного обмена, с вовлечением индуцибельных генов, связанных с синтезом медиаторов воспаления, белков теплового шока, других стресс-молекул, действие которых направлено на увеличение устойчивости клетки к действию повреждающих факторов. На этой стадии характер информационного межклеточного обмена качественно меняется за счет продукции большого количества индуцибельных стресс-молекул: медиаторов, рецепторов и их внутриклеточных посредников. Вторая стадия характерна для развития «внутренних» механизмов на уровне отдельных клеток.

3-я стадия — депрессивная — результат гиперактивации клеток, превышающей их адаптационные возможности. Для этой стадии характерно снижение основного обмена, синтеза стресс-молекул, интенсивности межклеточного обмена информацией, переход к пассивной защите от действия неблагоприятных факторов.

Вторая и третья стадии клеточного стресса характеризуются нарушением физиологических функций, что является атрибутивным признаком клеток-резидентов в очаге воспаления. При этом доминирование в воспалительном инфильтрате макрофагов и лейкоцитов, находящихся в третьей стадии клеточного стресса, может привести к несостоятельности барьерной функции очага воспаления.

Теперь мы вплотную подошли к определению сути системного воспаления. Прежде всего, основным условием развития системного вос-

паления является генерализация в кровотоке факторов повреждения, способных индуцировать «воспалительный» клеточный стресс на системном уровне. В свою очередь, генерализация 2-3-й стадий клеточного стресса составляет клеточную основу развития системного воспаления, а превалирование той или иной стадии определяет динамику типового патологического процесса, а именно смену фаз системного воспаления: гиперэргической, или, иначе, флоггенной (инициированного воспалением) удара, и депрессивной, или гипоэргической, фазы. При волнообразном течении процесса фазы могут повторяться неоднократно. (Более подробно, фазы системного воспаления будут охарактеризованы ниже).

Если бы любое проникновение повреждающих факторов во внутрисосудистую среду сопровождалось развитием системного воспаления, то жизнь человека была бы мимолетной. Следовательно, между действием факторов повреждения и развитием системного воспаления должны быть биологические барьеры, которые можно обозначить как факторы противовоспалительной резистентности. Механизмы противовоспалительной резистентности можно свести к следующим составляющим.

1. Наличие определенного порога реагирования на действие факторов повреждения — игнорирование клеткой допороговых раздражителей.

2. Удаление из системного кровотока бактериальных антигенов и продуктов тканевой дегградации за счет неактивационного фагоцитоза со стороны сосудистых стромальных макрофагов.

3. Блокирование начальных системных проявлений «внутренних» механизмов воспалительной реакции со стороны антипротеиназной и антиоксидантной систем организма, ингибиторов отдельных компонентов систем гемостаза и комплемента и других противовоспалительных механизмов.

Таким образом, для развития системного воспаления генерализованное действие повреждающих факторов должно превышать по силе воздействия компенсаторные возможности факторов противовоспалительной резистентности.

В целом системный клеточный стресс является своеобразным фоном, на котором развивается системное воспаление. Однако воспалительный процесс нельзя представить только как реакцию отдельных клеток без выделения ключевых и второстепенных механизмов межклеточной взаимосвязи.

С этих позиций системное воспаление можно характеризовать как генерализованное воздействие «внутренней» программы воспалительного процесса. Однако невозможно даже

представить организм человека в виде «большого очага воспаления». Очевидно, что генерализация базовых механизмов воспаления на системном уровне будет подчиняться тем же закономерностям межклеточного взаимодействия, но проявляться они должны как-то иначе.

Основные звенья «внутренней» программы очага воспаления – система гемостаза и комплемента, эндотелиоциты и другие клетки микрососудов, мастоциты и фагоцитирующие клетки воспалительного инфильтрата – схематично отображены на рисунке 1. Стрелками показаны основные направления их взаимной активации, а также взаимодействие с гуморальными и клеточными факторами иммунного ответа и паттернами повреждения.

При развитии любого варианта воспаления «внутренняя» программа очага функционирует как единое целое, хотя удельная роль отдельных ее составляющих вариабельна.

В целом, как уже отмечалось, при классическом воспалении основными клеточными элементами этих механизмов выступают лейкоциты и подвижные макрофаги воспалительного инфильтрата. Напротив, при системном воспалении доминирующей силой становится вовлеченная в «воспалительную» трансформацию примерно трехкилограммовая масса эндотелиоцитов организма взрослого человека, а также макрофагов-резидентов микрососудов паренхиматозных органов, например звездчатых клеток печени (клетки Купфера). Это обстоятельство обуславливает относительную конкретность системного воспаления как типового патологического процесса, поскольку высокая степень разнообразия проявлений классического воспаления определяется особенностями не только повреждающего фактора, но и поврежденного органа, а также многочисленными вариантами клеточного состава и межклеточных взаимодействий в очаге воспаления. Таким образом, центральным звеном развития системного воспаления является реакция сосудов, или, иначе, системная «воспалительная» микроциркуляция, которая клинически проявляется в виде критических для жизни микроциркуляторных расстройств.

Реакция микрососудов включает:

- паралич сократительной функции гладкомышечных клеток артериол и прекапиллярных сфинктеров;

- адгезию на эндотелии, преимущественно посткапиллярных венул, активированных фагоцитов, секретирующих различные цитотоксические ингредиенты – гидролазы, свободные радикалы, катионные белки;

- изменение формы эндотелиоцитов и образование «зазоров» между ними, микротромбообра-

зование в посткапиллярных венулах, свободный переход белков плазмы крови из этих микрососудов во внесосудистую среду;

- нарушение кислородного транспорта и других обменных процессов между внесосудистой и внутрисосудистой средой на уровне капиллярной сети;

- патологическую активацию во внутрисосудистой среде комплемента с образованием анафилаксинов (C3a и C5a), а также калликреин-кининовой системы;

- развитие деструктивных процессов паравазкулярной соединительной ткани и паренхиматозных клеток всех жизненно важных внутренних органов.

Апофеозом микроциркуляторных расстройств является нарушение макрогемодинамики в виде шока, резистентного к терапии вазопрессорами и инфузии кровезаменителей. Другими словами, при системном воспалении на передний план выходят задействованные системно «внутренние» механизмы, которые в очаге воспаления определяют развитие экссудативно-сосудистой реакции.

Важным свойством воспаления, как типового патологического процесса, является целесообразность этого процесса для решения жизненно важных для организма задач, направленных на сохранение или восстановление постоянства внутренней среды организма. С позиции концепции академика П.К. Анохина, классическое воспаление можно рассматривать как функциональную систему, решающую протективную задачу – изоляции и ликвидации повреждающего агента. Иначе, классическое воспаление – это адекватная реакция организма на ненормальную ситуацию (действие повреждающих факторов). С этих позиций, системное воспаление – это дисфункциональная система, поскольку ни оно в целом, ни большинство формирующих его более частных процессов не имеют протективной для организма основы. Более того, развитие системного воспаления может усиливать эффект системной альтерации за счет вторичной тканевой деструкции (накопление в крови продуктов тканевой деструкции), критического нарушения многих параметров гомеостаза (ацидоз, гипоксия, гиповолемия и др.), а также проникновения в системный кровоток микробных антигенов при несостоятельности барьерной функции кишечного эпителия. Вследствие эффекта вторичного системного повреждения, системное воспаление обладает способностью к саморазвитию, которое даже в условиях интенсивной терапии определяет высокий риск летального исхода.

Учитывая вышеизложенное, можно дать следующее определение.

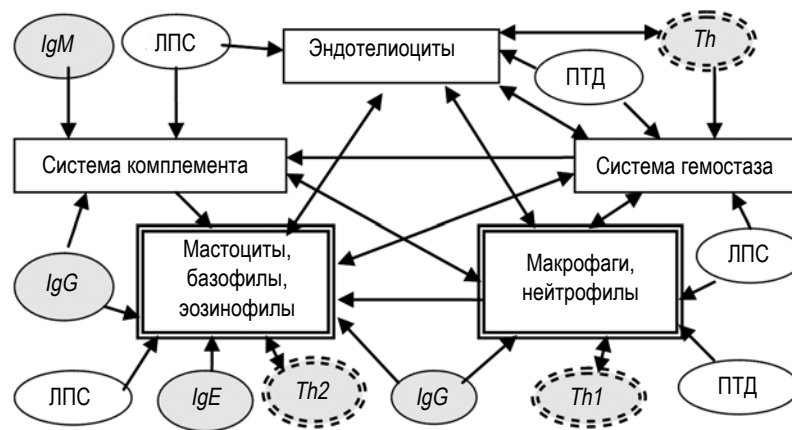


Рисунок 1. Ключевые механизмы воспалительной реактивности «внутреннего» или базового уровня, реализуемого в очаге классического воспаления

Примечание. Стрелками обозначены непосредственные потенцирующие воздействия; ЛПС – липополисахариды и другие микробные паттерны; ПТД – продукты тканевой деградации. В затемненных кружках обозначены антигенспецифические факторы неиммунитета.



Рисунок 2. Принципиальная феноменологическая структура системного воспаления

Системное воспаление – это типовой, мультисиндромный, фазоспецифичный патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях.

Основными феноменами системного воспаления являются первичная и вторичная системная альтерация при несостоятельности факторов противовоспалительной резистентности, микроциркуляторные расстройства на фоне системного развития «воспалительного» клеточного стресса, полиорганная дисфункция и системная тканевая деструкция (рис. 2).

Основным иницирующим фактором развития органных дисфункций является нарушение кислородного транспорта, как следствие нарушения гемодинамики. Поскольку обозначенные изменения происходят системно, но в различных органах-мишенях не в одинаковой степени, клиническая картина системного воспаления отличается разнообразием, обычно это то или иное сочетание «реанимационных» синдромов. Основными органами-мишенями для системного воспаления являются: центральная нервная система, легкие, сердце, печень, почки, надпочечники. Т.е. все жизненно важные органы, имеющие высокую плотность сосудистой сети.

Важным моментом для понимания динамики системного воспаления является четкое представление о начальных особенно обратимых этапах его развития. Можно выделить два принци-

пиально отличающихся друг от друга варианта развития системного воспаления — «продавливание» и «прорыв».

В варианте «продавливание» переход от классического воспаления к системному происходит постепенно, факторы альтерации преодолевают на системном уровне барьеры антивоспалительной резистентности в течение нескольких суток с формированием «серой зоны» — предсистемного воспаления, т. е. состояния, при котором нельзя четко подтвердить или опровергнуть наличие системного воспаления (рис. 3). Вариант «продавливание» характерен для развития сепсиса и некоторых постепенно развивающихся травматических процессов. Непосредственно системное воспаление как интегральный процесс объединяет несколько феноменов (более частных процессов), отражающих генерализованное задействие «внутренних» механизмов программы воспаления, к которым относятся:

- генерализованная индуцибельная продукция цитокинов и других регуляторных стресс-молекул;
- внутрисосудистая активация комплемента и различных типов лейкоцитов;
- диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови;
- системная дегрануляция тучных клеток;
- системные микроциркуляторные расстройства и связанные с ними полиорганная дисфунк-

ция, апофеозом которых выступает тяжелый сосудистый шок (см. рис. 3).

В свою очередь, эти процессы могут привести развитию феномена вторичной системной альтерации, делающему процесс системного воспаления трудно обратимым. К основным непосредственным причинам вторичной системной альтерации относят следующие процессы (см. рис. 3):

- гипоксию, которая развивается вследствие нарушения кислородного транспорта;
- системный ацидоз: метаболический (накопление в крови лактата и других органических кислот) и газовый (накопление углекислого газа при недостаточности органов дыхания);
- вторичный эндотоксикоз (накопление в крови эндотоксина грамотрицательных бактерий и других микробных паттернов альтерации, вследствие нарушения функции барьерных тканей);
- метаболический стресс-синдром (накопление в крови высших жирных кислот на фоне резкого снижения лигандсвязывающей способности альбумина; несвязанные высшие жирные кислоты образуют в крови мицеллы, которые повреждают мембраны эндотелиоцитов и активируют контактный фактор свертывания крови);
- гиповолемию (недостаточность общего объема циркулирующей крови для реализации функции макрогемодинамики);



Рисунок 3. Гипотетическая схема трансформации классического воспаления в системное воспаление

Примечание. Предсистемное воспаление — «серая зона» между классическим и системным воспалением; МЦР — микроциркуляторные расстройства, ПКВ — посткапиллярные вены, ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, ПТД — продукты тканевой деградации.

– накопление в крови продуктов тканевого распада.

При варианте «провыв» происходит молниеносное преодоление буферной системы противовоспалительной резистентности мощным воздействием повреждающего фактора. В этом случае этап предсистемного воспаления составляет несколько часов – время, необходимое для вовлечения в процесс продуктов экспрессии индуцибельных генов, а предотвращение развития системного воспаления является более сложной задачей, чем при варианте «продавливание». При варианте «прорыв» очаг классического воспаления может отсутствовать или его значение для развития системного воспаления несущественно.

Примеры развития системного воспаления по типу «прорыв»:

- наиболее критические варианты острых, стремительно развивающихся травматических поражений различной природы;
- молниеносный сепсис у человека или экспериментальный генерализованный феномен Шварцмана у животных;
- гемотрансфузионный шок или иные причины массивного внутрисосудистого гемолиза;
- анафилактический шок;
- краш-синдром (синдром длительного сдавливания, который развивается после восстановления кровоснабжения в сдавленной конечности);
- действие биологических ядов, неуправляемо активирующих систему гемостаза или компонента во внутрисосудистой среде;
- эмболия околоплодными водами – действие тканевого фактора (тканевого тромбопластина) на систему гемостаза во внутрисосудистой среде.

Конкретные факторы альтерации первично могут задействовать сразу несколько звеньев «внутренней» программы воспаления, например, инфекционные паттерны или продукты тканевой деструкции при генерализации непосредственно активируют многие типы клеток и системы плазменных белков, участвующих в развитии воспаления. Между тем, действие растворимых аллергенов направлено преимущественно на систему тучных клеток, с последующим вовлечением и других звеньев, но уже вторично, через регуляторные факторы мастоцитов (см. рис. 1). В последнем случае, своевременное блокирование эффектов активации тучных клеток в первые 1-2 ч развития анафилактического шока, в принципе, может предотвратить развитие системного воспаления. Не любой вариант шоковых состояний можно ассоциировать с развитием системного воспаления. Например, при острой кровопотере через несколько минут может развиваться гиповолемический шок (потеря общего объема

циркулирующей жидкости), но системное воспаление может полноценно проявиться как типовой патологический процесс только через несколько часов после этого, и то если последствия массивной кровопотери не будут своевременно устранены.

Методологические аспекты оценки системного воспаления

Ключевое значение для распознавания образа системного воспаления имеет регистрация системной воспалительной реакции, как проявления системного клеточного стресса, по концентрации в крови стресс-молекул, особенно отдельных типов провоспалительных и условно противовоспалительных цитокинов. При этом необходимо учитывать следующие закономерности:

- изменения различных факторов системной воспалительной реакции в крови связаны нелинейно, что требует использования интегральных показателей;
- любые классификации клеточного стресса до определенной степени условны, поскольку этот процесс сложен и не вполне дискретен;
- проявления клеточного стресса на системном уровне динамичны и неоднозначны в различных органах и тканевых компартаментах;
- концентрация стресс-молекул в крови характеризует общее, усредненное состояние клеток организма; в свою очередь, эти фоновые изменения отражают наличие не только четко классифицируемых фаз системного воспаления, но также и промежуточных (смешанных) фаз, и различных вариантов межфазовых переходов;
- в основе конкретного клинически относительно однородного критического состояния (например, тяжелый шок) могут лежать различные фазы системного воспаления.

Любые методы оценки системной воспалительной реакции в большинстве случаев описывают или прогнозируют вероятностные события внутренне противоречивого процесса. В этих целях целесообразно использовать шкалы качественной оценки системной воспалительной реакции, например шкалу уровней реактивности (УР) от 0 до 5 баллов. Эта шкала отражает вероятность развития системного воспаления по интегральной оценке индивидуальных уровней системной воспалительной реакции, основанных на определении в плазме крови не менее чем 3-5 информативных для этих целей стресс-молекул.

Патогенетическое значение определения уровней реактивности схематично отражено на рисунке 4. В целом УР-4-5 с большой степенью вероятности регистрирует гиперэргическую фазу (фазу флогогенного удара) системного воспаления. В то же время шкала уровней реактивности самостоятельно не может идентифициро-

вать депрессивную фазу системного воспаления, поскольку эта фаза сходна с некоторыми вариантами классического воспаления.

Определение УР является ключевым, необходимым, но не единственным критерием системного воспаления. Для полной оценки процесса нужен учет, кроме проявлений органной дисфункции и УР, и других важных составляющих системного воспаления (см. рис. 3).

К последним относятся:

- микротромбообразование (по отдельным критериям ДВС-синдрома);
- системная альтерация (по накоплению в крови продуктов тканевой деструкции);
- в некоторых случаях дистресс-реакция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (по критическому изменению уровня некоторых эндокринных факторов, прежде всего кортизола) или проявления других частных феноменов системного воспаления.

Фазы развития системного воспаления

Схематично основные закономерности фаз системного воспаления при вариантах развития – «продавливание» и «прорыв» представлены на рисунках 5 и 6.

1-я фаза – фаза развития системного воспаления (маргинальная) при варианте «продавливание» соответствует понятию предсистемного воспаления, или, иначе, «серой зоны» при трансформации классического воспаления в системное воспаление. Длительность фазы в этом случае может составлять примерно от одних до нескольких суток. За это время агенты системного повреждения преодолевают сопротивление факторов противовоспалительной резистентности. При варианте «прорыв» длительность фазы составляет от 2 до 12 ч и определяется скоростью задействования в системный процесс продуктов индуцибельных генов, ответственных за реализацию базовых механизмов программы воспали-

ния. Эта динамика определяется молниеносным характером преодоления барьеров противовоспалительной резистентности со стороны агентов повреждения.

2-я фаза – первичного флогогенного удара (гиперэргическая) – характеризуется гиперцитокинемией: резким повышением (в сотни и тысячи раз) в крови как провоспалительных (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12, GM-CSF, TNFα), так и условно противовоспалительных (IL-10, IL-1ra) цитокинов. Уровни системной воспалительной реакции, соответствующие УР-4-5, определяют преимущественно системный характер продукции стресс-молекул. Фаза также связана и с другими проявлениями генерализации «внутренних» механизмов. Вторая фаза характеризуется доминированием на системном уровне 2-й стадии клеточного стресса.

3-я фаза – депрессивная (гипоэргическая) – характеризуется относительно невысоким уровнем цитокинемии, со стороны как про-, так и противовоспалительных цитокинов. Развитие оксидантного стресса менее выражено, но уровень ключевого фактора сосудистой проницаемости и дилатации NO-радикала, продукта индуцибельной NO-синтазы эндотелиоцитов и миоцитов артериол, может оставаться высокой. Характерны клинические и клинико-лабораторные проявления микроциркуляторных расстройств, включая шок, полиорганную дисфункцию, те или иные признаки ДВС. К счастью, в таком очевидном критическом варианте фаза проявляется не всегда, чаще в виде смешанных, «стертых» вариантов, которые формируют межфазовые переходы, особенно при варианте «продавливание». Как правило, фаза развивается критично для жизни после очень выраженной фазы первичного флогогенного удара при варианте «прорыв» (см. рис. 6). На уровне целостного

Системная воспалительная реакция	нет	есть (уровни в крови стресс-молекул)				
Шкала УР	УР-0	УР-1	УР-2	УР-3	УР-4	УР-5
Системное воспаление	нет	нет	скорее нет	да/нет?	скорее да	да

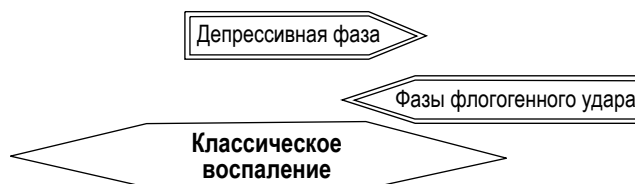


Рисунок 4. Роль шкалы уровней реактивности (УР) в дифференциации двух типовых патологических процессов – системного воспаления (его фаз) и классического воспаления

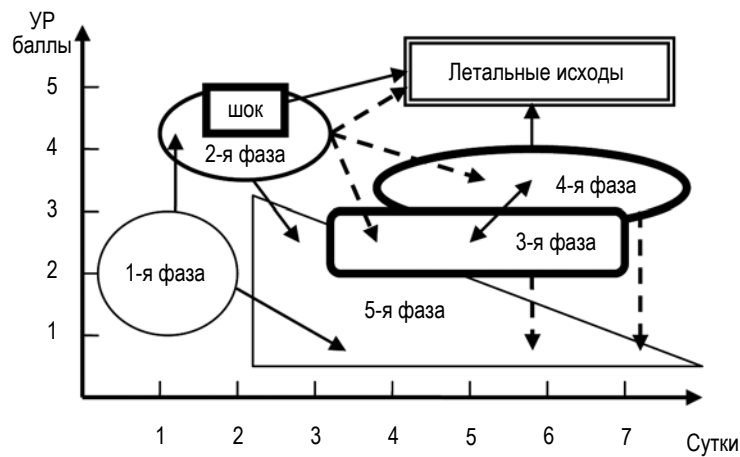


Рисунок 5. Динамика фаз развития системного воспаления при варианте «продавливание»

Примечание. Фазы системного воспаления: 1-я – фаза развития системного воспаления (маргинальная), 2-я – первичного флогогенного удара, 3-я – депрессивная, 4-я – вторичного флогогенного удара, 5-я – разрешения; сплошные стрелки – наиболее вероятные направления развития системного воспаления, пунктирные – менее вероятные; жирными линиями выделены наиболее критические варианты развития системного воспаления (так, 2-я фаза до развития феномена вторичного системного повреждения критична для жизни при развитии тяжелого шокового состояния, 3-я и 4-я фазы критичны по определению).

организма фаза характеризуется относительным доминированием 3-й стадии клеточного стресса.

4-я фаза – вторичного флогогенного удара, повторное развитие гиперэргической фазы – связана с действием факторов вторичного системного повреждения, часто проявляется на 5-8-е сутки развития критического состояния у человека при варианте «продавливание» (см. рис. 5). Обуславливает высокую вероятность развития опасных для жизни осложнений.

5-я фаза – разрешения – характеризуется относительно умеренной гиперцитокинемией, низкой вероятностью выявления маркеров органного повреждения и дисфункции. Длительность фазы – от нескольких дней до нескольких недель. По своим проявлениям может напоми-

нать фазу развития системного воспаления. Фаза фиксируется у пациентов, переживших наиболее критический этап развития системного воспаления (фазы 2-4), в более благоприятном варианте развития системного воспаления возможен сразу переход из 1-й или 2-й сразу в 5-ю – фазу разрешения, минуя 3-ю и 4-ю фазы.

Развитие системного воспаления по варианту «прорыв» на примере трех случаев эмболии околоплодными водами

Особенности развития фазы первичного флогогенного удара (2-й фазы) и депрессивной фазы (3-й фазы) системного воспаления при варианте развития процесса по типу «прорыв» у пациентов с эмболией околоплодными водами в динамике

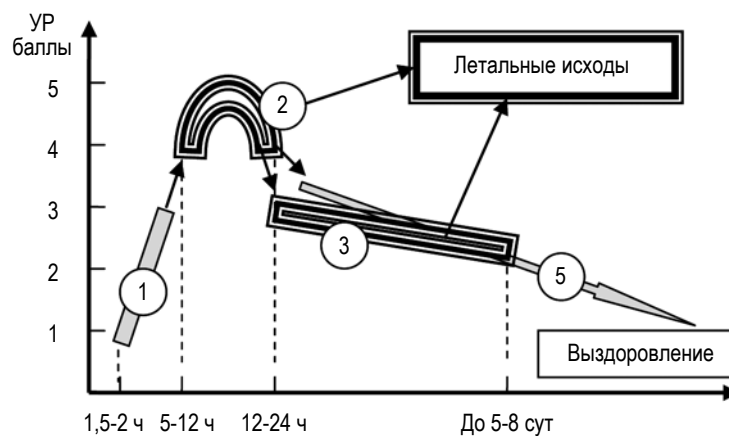


Рисунок 6. Динамика фаз развития системного воспаления при варианте «прорыв»

Примечание. В кружках – номера фаз; развитие 4-й фазы менее вероятно в сравнении с вариантом «продавливание» (на рисунке отсутствует)

(часы и сутки от момента развития критического состояния) представлены в таблице 1.

Состояние беременных женщин до эмболии околоплодными водами во всех 3 случаях было удовлетворительное. После попадания амниотической жидкости, богатой тканевым фактором, в системный кровоток фиксировался декомпенсированный ДВС-синдром (при этом концентрация в крови D-димеров была выше 500 нг/мл) с развитием тяжелого шока, комы, острой сердечно-сосудистой недостаточности. У пациентов развивались явления клинической смерти, потребовавшие проведения реанимационных мероприятий. Первая пациентка погибла в конце первых суток, вторая на вторые сутки, третья через 40 суток от последствий перенесенного критического состояния. У всех пациенток неоднократно в различное время от начала процесса определяли в плазме крови уровни С-реактивного белка и четырех цитокинов (провоспалительного – TNF α , α -хемокина – IL-8, противовоспалительного – IL-10, цитокина с про- и противовоспалительным действием – IL-6), на основе чего рассчитывали значения УР. Кроме того, определяли показатели тканевой деструкции – концентрации миоглобина и миокардспецифического тропонина I, а также кортизола, как маркера дистресс-реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Анализ показателей, представленных в таблице, свидетельствует:

– у первой пациентки наблюдается переход от фазы развития (маргинальной) (2,5 ч от момента развития процесса) к фазе первичного флогогенного удара (5 и 9 ч);

– у второй пациентки выявляется переход от фазы первичного флогогенного удара (5 ч) к депрессивной фазе (17 ч);

– у третьей пациентки определяются все три фазы системного воспаления – развития (4 ч), флогогенного удара (10 ч), межфазовый переход (24 ч) и очевидные проявления депрессивной фазы (2-е и 3-и сутки);

– у всех пациенток наблюдаются явные проявления тканевой деструкции, молекулярные признаки ДВС-синдрома; у третьей пациентки на 3-и сутки отмечаются проявления глюкокортикоидной недостаточности, что указывает на патологический характер развития общего адаптационного синдрома в виде дистресса; низкие уровни С-реактивного белка в первые 9 ч критического процесса свидетельствуют о молниеносном характере его развития.

Подсистема неоиммунитета в эволюционном аспекте является филогенетической надстройкой подсистемы палеоиммунитета. Эффекторные функции неоиммунитета реализуются преимущественно в очаге воспаления в кооперации с факторами врожденного иммунитета. Они расширяют сенсорные возможности различных звеньев палеоиммунитета в отношении многочисленных частных (нетиповых) антигенов. Несомненно, участие механизмов неоиммунитета в индукции некоторых вариантов системного воспаления. Между тем, несмотря на провоспалительный потенциал лимфоидной ткани, ее участие в патогенезе системного воспаления, как ключевой составляющей, не очевидно, поскольку лимфоциты обладают относительно высоким порогом для активации антигенами. Вклад в цитокинемию преимущественно лимфоцитарных цитоки-

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ РАЗВИТИЯ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПО ТИПУ «ПРОРЫВ» У ПАЦИЕНТОВ С ЭМБОЛИЕЙ ОКОЛОПЛОДНЫМИ ВОДАМИ

№	Время	СРБ, мг/дл	IL-6, пг/мл	IL-8, пг/мл	IL-10, пг/мл	TNF α , пг/мл	Миоглобин, нг/мл	Тропонин I, нг/мл	Кортизол, нмоль/л	УР
1	2,5 ч	0,63	616	260	29,1	18,2	124	3,7	1278	4
	5 ч	0,38	7350	1037	236	91,5	> 1000	35,1	2352	5
	9 ч	0,33	27650	9670	3510	161	> 1000	63,5	1486	5
2	5 ч	0,6	9650	11990	1780	262	> 1000	1,0	1521	5
	17 ч	2,8	23	228	387	13	> 1000	< 0,2	1312	3
3	4 ч	0,7	423	60	16	22	530	0,9	2178	3
	10 ч	1,4	481	1302	2930	50	364	5,7	3256	5
	24 ч	42,5	51	114	161	92	> 1000	26,3	1105	4
	2 сут	14,7	19	49	32	13	> 1000	12,4	298	3
	3 сут	5,4	29	36	24	29	> 1000	2,1	62	2
Норма		≤ 1,0	≤ 5	≤ 10	≤ 5	≤ 8	≤ 25	< 0,2	170-690	0

Примечание. № – обозначение пациенток (1–3); норма – уровни концентраций изучаемых факторов в плазме крови у здоровых людей (хемилюминесцентный метод, «Immulite»); СРБ – С-реактивный белок; УР – уровни реактивности.

нов (IL-2, IL-4 и др.) при очевидных проявлениях системного воспаления относительно невелик, за исключением критических значений IFN γ при шокогенных вариантах развития острых вирусных инфекций. При системном воспалении лимфоидная ткань также является «мишенью» для стресс-реакции нейроэндокринной системы, метаболической дисфункции и микроциркуляторных расстройств. Однако необходимо учитывать, что при системном воспалении ключевым механизмом прогрессирования инфекционного процесса является блокирование местных проявлений классического воспаления (миграции лейкоцитов в очаг воспаления и реализации их регуляторной и эффекторной функций) и барьерной функции покровных тканей, даже при наличии антигенспецифичных эффекторных клеток и молекул неоиммунитета.

В заключение можно выделить следующие существенные признаки системного воспаления как типового патологического процесса, отличающие его от классического воспаления:

- наличие феномена первичного и вторичного системного повреждения;
- генерализованное задействование базовых механизмов, которые при классическом воспалении локализуются в очаге воспаления;
- ведущую роль реакции микрососудов во всех жизненно важных органах и тканях;
- отсутствие биологической целесообразности для организма в целом;
- системное воспаление имеет механизмы саморазвития и является основной движущей силой патогенеза критических осложнений, а именно: шоковых состояний различного генеза и синдрома полиорганной недостаточности – главных причин летальных исходов.

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. Методология изучения системного воспаления // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 15-23.

3. 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.

4. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Журавлева Ю.А., Соломатина Л.В., Зубова Т.Э. Варианты развития хронического системного воспаления // Мед. Иммунол. – 2009. – Т. 11, № 2-3. – С. 131-140.

5. Патология: Учебник: в 2 т. / Под ред. В.А. Черешнева и В.В. Давыдова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 1. – 608 с.; Т. 2. – 640 с.

6. Молекулярные механизмы воспаления: Учебное пособие / под ред. В.А. Черешнева. – Екатеринбург: УрО РАН, 2010. – 262 с.

7. Bone R.C. Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS // JAMA. – 1992. – Vol. 268, N 24. – P. 3452-3455.

8. Marshall J., Cohen J. Immune response in the critically ill // Berlin: Springer, 2002.

9. Dai R., Ahmed S.A. MicroRNA, a new paradigm for understanding immunoregulation, inflammation, and autoimmune diseases // Translational Research. – 2011. – Vol. 157, N 4. – P. 163-179.

10. Sepsis and Non-infectious Systemic Inflammation: From Biology to Critical Care / Edited by Cavillon J-M, Adire C. // Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2009.

поступила в редакцию 02.04.2011

принята к печати 24.04.2011