

УДК 616-002.1+616-002.2

Ю. А. Журавлева, Н. В. Зотова, Л. В. Соломатина, Е. Ю. Гусев**ОСТРОЕ И ХРОНИЧЕСКОЕ СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ:
АНАЛИЗ ФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ**

ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»

Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Резюме. В работе представлен анализ острого и хронического вариантов системного воспаления (СВ) как единого типового общепатологического процесса, проанализированы частота встречаемости и выраженность его основных феноменов при различных острых и хронических патологиях. **Цель** исследования: провести сравнительный анализ феноменологической структуры острого и хронического вариантов системного воспаления при разных нозологиях. **Материалы и методы.** Для изучения острого СВ были обследованы пациенты с острыми критическими состояниями инфекционного и неинфекционного генеза, для изучения хронического СВ — пациенты с аутоиммунными заболеваниями, хронической органной недостаточностью и другими хроническими деструктивными заболеваниями (всего 18 групп пациентов). Исследовались молекулярные маркеры следующих феноменов: системная воспалительная реакция, системная альтерация, дистресс-реакция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, системное микротромбообразование. **Результаты исследования** показали принципиальное сходство острого и хронического СВ по феноменологической структуре, что свидетельствует о наличии единого патогенетического механизма в основе этих процессов. Однако сценарий развития СВ может различаться в зависимости от природы, длительности и интенсивности действия повреждающего фактора, компенсаторных возможностей организма и адекватности и своевременности проводимой патогенетической терапии. Кроме того, наличие отдельных феноменов не всегда свидетельствует о развитии СВ как общепатологического процесса.

Ключевые слова: системное воспаление, сепсис, травма, аутоиммунные заболевания, терминальная почечная недостаточность, хроническая ишемия нижних конечностей

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Журавлева Юлия Александровна

jazhur@mail.ru

Дата поступления 12.09.2022 г.

Образец цитирования:

Журавлева Ю.А., Зотова Н.В., Соломатина Л.В., Гусев Е.Ю. Острое и хроническое системное воспаление: анализ феноменологической структуры. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2022, Том 19, №4, с. 365–378, DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-4-365-378

Введение

С современных позиций можно выделить три основных общепатологических процесса, в основе которых лежат воспалительные механизмы: классическое воспаление (КВ), хроническое воспаление низкой интенсивности и системное воспаление (СВ) [1]. СВ является наиболее критическим, априори дезадаптационным, фазоспецифичным процессом, общепатологический характер которого определяется наличием отличительных закономерностей, независимо от природы повреждающего фактора (инфекция, травма, массивная кровопотеря, эмболия околоплодными водами, аутоиммунные процессы, метаболическое повреждение эндотелия сосудов, контакт с инородной поверхностью и др.). В качестве основных феноменов как острого, так и хронического СВ, мы рассматриваем системную воспалительную реакцию (СВР), системное микротромбообразование (диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) — при острых процессах), системную альтерацию и дистресс-

реакцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС). Поскольку СВ является сложным комплексом более частных процессов, его верификация и, тем более, характеристика требуют использования интегральных критериев [2]. Мы различаем два варианта СВ — острый и хронический, для каждого из которых разработана своя интегральная шкала оценки (верификации) процесса. Но не всегда частные процессы проявляются в комплексе, то есть при отсутствии СВ у пациентов могут выявляться те или иные проявления отдельных феноменов.

Цель: провести сравнительный анализ феноменологической структуры острого и хронического вариантов системного воспаления при разных нозологиях.

Материалы и методы

Пациенты

Для изучения острого СВ были проанализированы данные пациентов с острыми критическими состояниями инфекционного и неинфекционного генеза, для изучения хронического варианта СВ — данные пациентов с аутоиммунными заболеваниями, хронической органной недостаточностью и другими хроническими деструктивными заболеваниями:

1. Глубокие флегмоны голени — III–IV уровень поражения мягких тканей у военнослужащих, с признаками ПОН у всех пациентов (диапазон баллов по шкале SOFA от 2 до 5 баллов, средний балл — 3,6), лечение в хирургическом отделении (не в отделении интенсивной терапии (ОИТ)). Забор крови осуществлялся сразу после оперативного лечения воспалительного очага (основной этиологический фактор — *Staphylococcus aureus*), $n=40$, возраст — $20,4 \pm 2,4$ года. Согласно консенсусу Sepsis-3 (2016), группа соответствует определению «сепсис», однако, в связи с различием клинической картины в сравнении с пациентами других групп с сепсисом, данная группа представлена отдельно.

2. Сепсис (Sepsis-3) 1–2 сут. после поступления в ОИТ, $n=46$, возраст — $47,1 \pm 16,6$ лет, мужчин 60,9%, средний балл по SOFA — 5,5, диапазон — 2–10 баллов. Исходные заболевания для всех групп больных сепсисом: пневмония, перитониты, акушерский сепсис и другие; все пациенты этой и других групп (Sepsis-3) проходили интенсивную терапию в ОИТ. Летальные исходы в 23,9% случаев ($n=11$).

3. То же + септический шок (СШ), $n=14$, возраст $49,1 \pm 17,8$ лет, мужчин 57,1%, диапазон SOFA — 6–14, средний балл — 9,75. Летальные исходы в 71,4% случаев ($n=10$).

4. Сепсис (Sepsis-3) 5–7 сут. после поступления в ОИТ, $n=13$, возраст $40,2 \pm 14,2$ лет, мужчин 61,5%, диапазон SOFA — 3–10, средний балл — 5,7. Летальные исходы в 30,7% случаев ($n=4$).

5. Третичный перитонит с ПОН (ТП ПОН) и затяжным подострым септическим процессом — более 14 дней с момента госпитализации в ОИТ, $n=34$, возраст — $51,5 \pm 16,6$ года, мужчин 58,8%, балл SOFA не рассчитывался. Летальные исходы в 29,4% случаев ($n=10$).

6. То же + развитие СШ (ТП СШ), $n=17$, возраст — $50,2 \pm 15,6$ лет, мужчин 64,7%, балл SOFA не рассчитывался. Летальные исходы в 94,1% случаев ($n=16$).

7. Политравма — острые множественные повреждения двух и более различных областей тела, требующие интенсивной терапии в ОИТ с ПОН, 1–2 сут. госпитализации, $n=51$, возраст — $37,8 \pm 14,9$ года, мужчин 67,4%, диапазон SOFA — 2–12, средний — 4,96. Летальные исходы в 21,6% случаев ($n=11$).

8. Политравма с ПОН на 5–7 сут. наблюдения, $n=18$, возраст — $39,4 \pm 15,1$ года, мужчин 64,7%, диапазон SOFA — 2–16, средний балл — 6,75. Летальные исходы в 50,0% случаев ($n=9$).

9. Системная красная волчанка — СКВ ($n=49$, возраст — $43,7 \pm 13,3$ лет, мужчин 6,1%, длительность заболевания — $11,9 \pm 9,4$ лет). Все пациенты соответствовали критериям American College of Rheumatology (1982).

10. Ревматоидный артрит ($n=42$, возраст — $53,1 \pm 14,3$ лет, мужчин 9,5%, длительность заболевания — $7,1 \pm 7,4$ лет). Пациенты соответствовали критериям American College of Rheumatology (1987). 90,5% пациентов были серопозитивны.

11. Реактивный артрит, вызванный *Chlamydia trachomatis* ($n=30$, возраст — $42,4 \pm 14,3$ лет, мужчин 39,3%).

12. Анкилозирующий спондилит ($n=27$, возраст — $41,0 \pm 13,1$ лет, мужчин 85,2%). Диагноз АС основывался на модифицированных критериях АС (Нью-Йорк, 1984).

13. Псориатический артрит ($n=12$, возраст — $52,9 \pm 6,1$ лет, мужчин 50%). Все пациенты соответствовали классификационным критериям CASPAR.

14. Хроническая ревматическая болезнь сердца (n=15, возраст — 55,3±13,0 лет, мужчин 14,3%). Все пациенты соответствовали критериям World Heart Federation (2012).

Таблица 1
Методика вычисления интегральной шкалы острого СВ
Table 1
Methodology for calculating the integral scale of acute SI

Феномен/ Phenomenon	Критерий/ Criterion	Баллы/ Points	Примечание/ Note
Системная воспалительная реакция/ Systemic inflammatory response	Шкала УР 0–5 баллов/ RL scale 0–5 points	2–5	УР 0–1 исключает СВ/ RL 0–1 excludes SI
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание/ Disseminated intravascular coagulation	D-димеры > 500 нг/мл/ D-dimers > 500 ng/ml	1	или наличие ДВС-синдрома/ or DIC-syndrome
Дистресс гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы/ Distress of HPA axis	Кортизол >1380 или <100 нмоль/л ¹ Cortisol > 1380 or < 100 nmol/l	1	При отсутствии критерия, но при лечении ГК добавляется 1 балл/ In the absence of the criteria; but for glucocorticoid therapy, +1 point to score
Системная альтерация ² / Systemic alteration	Тропонин I ≥0,2 нг/мл и/или миоглобин ≥800 нг/мл/ Troponin I ≥0,2 ng/ml and/or myoglobin ≥800 ng/ml	1	Тропонин I не учитывается при инфаркте миокарда/ Troponin does not sum up in case of myocardial infarction
Полиорганная недостаточность/ Multiple organ dysfunction	SOFA и/или другие критерии СПОН/ SOFA score and/or criteria of MODS	1	Феномен и синдром не специфичны к СВ/ Phenomenon and syndrome are non-specific to SI

Примечание. Каждому феномену присваивается определённое количество баллов шкалы СВ, далее баллы суммируются. ¹ — норма: 138–690 нмоль/л; ² — для определения наличия системной альтерации достаточно одного критерия из двух.

Note. Each phenomenon is assigned a certain number of points on the SI scale, and then the points are summed up. ¹ — normal values: 138–690 nmol/l; ² — one criterion out of two is sufficient to determine the presence of systemic alteration.

Таблица 2
Методика вычисления интегральной шкалы ХрСВ
Table 2
Methodology for calculating the integral scale of ChSI

Феномен ХрСВ/ ChSI phenomenon	Критерий/ Criterion	Единица измерения/ Unit	Норма/ Norm	Баллы/ Points
Системная воспалительная реакция/ Systemic inflammatory response	Шкала УР/ RL scale	балл (0–5)/ points (0–5)	0	0–5
Микротромбообразование/ Microthrombosis	D-димеры >500/ D-dimers >500	нг/мл/ ng/ml	≤250	1
Системная альтерация ¹ / Systemic alteration ¹	Миоглобин >60/ Myoglobin >60	нг/мл/ ng/ml	≤25	1
	Тропонин I >0,2/ Troponin I >0,2	нг/мл/ ng/ml	>0,2	
Дистресс гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы/ Distress of HPA axis	Кортизол >690 или <100/ Cortisol >690 or <100	нмоль/л nmol/l	138–690	1

Примечание. Каждому феномену присваивается определённое количество баллов шкалы ХрСВ, далее баллы суммируются. ХрСВ диагностируется при наличии ≥3 баллов шкалы ХрСВ (при УР≥1). ¹ — для определения наличия системной альтерации достаточно одного критерия из двух.

Note. Each phenomenon is assigned a certain number of points on the SI scale, and then the points are summed up. ChSI is diagnosed when the ChSI scale score is ≥3 (with RL≥1). ¹ — one criterion out of two is sufficient to determine the presence of systemic alteration.

15. Хроническая сердечная недостаточность (n=49, возраст — 80,7±4,3 лет, мужчин 73,5%). В исследование включались пациенты не моложе 70 лет, относящиеся к II-IV функциональному классу (согласно критериям NYHA), клинически стабильные.

16. Терминальная почечная недостаточность — ТПН (n=42, возраст 45,4±13,9 лет, мужчин 47,6%), обусловленная хроническим гломерулонефритом (n=22), хроническим пиелонефритом (n=12) и диабетической нефропатией (n=8). Диагноз ТПН основывался на критериях K/DOQI (2002). Все пациенты получали заместительную терапию программным гемодиализом продолжительностью 12 часов в неделю. Длительность диализного стажа составила 63,0±9,6 месяцев. Забор крови производился непосредственно перед сеансом гемодиализа.

17. Хроническая ишемия нижних конечностей (ХИНК), обусловленная атеросклеротическим повреждением общей бедренной артерии (n=38, возраст 65,8±9,1 лет, мужчин 67,6%). Все пациенты по классификации Rutherford имели III степень ХИНК. Забор крови осуществлялся на этапе подготовки к высокой ампутации бедра.

18. Вялогранулирующая рана (n=42, возраст 19,4±0,5 лет, мужчин 100%) обусловленная хирургическим лечением флегмоны голени (50,5% случаев), микротравмами (44,5%) и рожистым воспалением (5%). Продолжительность гнойного процесса у всех пациентов превышала 90 дней, площадь повреждения составила 10-25 см².

19. Летальные исходы (ЛИ) — все пациенты с летальными исходами на 1–10 сут. с момента госпитализации в ОИТ из описанных выше групп №№ 1–8, n=71.

Контрольная группа — доноры крови (n=50, возраст 34,1±10,4 года, мужчин 52%).

Группа сравнения — пожилые люди, не имеющие острых и обострений хронических заболеваний, системных деструктивных заболеваний (n=22, возраст 68,5±5,8 лет, мужчин 59,1%).

Исследуемые показатели

Все исследуемые показатели определялись в плазме крови иммунохемилюминесцентным методом (Immulite, Siemens Medical Solutions Diagnostics, USA). Для оценки выраженности СВР определяли уровни С-реактивного белка (CRP), интерлейкинов (IL)-6, 8, 10, фактора некроза опухоли альфа (TNF α), на основании которых рассчитывали интегральный показатель уровень реактивности (УР) [3]. Критерием феномена системного микротромбообразования был уровень D-димеров >500 нг/мл. Феномен системной альтерации регистрировали по наличию повышенных уровней тропонина I (критерий феномена: >0,2 нг/мл) и/или миоглобина (критерий феномена: >800 нг/мл — для острого СВ и >60 нг/мл — для хронического СВ). Дистресс ГГНС регистрировали по уровню кортизола (<100 нмоль/л или >1380 нмоль/л — для острого СВ; <100 нмоль/л или >690 нмоль/л — для хронического СВ). Дифференциация воспалительного процесса КВ и СВ проводилась с помощью ранее предложенной нами шкалы СВ (табл. 1), верификация ХрСВ — с помощью шкалы ХрСВ (табл. 2).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием программного пакета Statistica 12.0 (Stat Soft, Inc., USA). Для сравнения категориальных переменных использовали критерий Хи-квадрат (χ^2). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемых группах с острыми состояниями наблюдался весь спектр воспалительного ответа на повреждение различной природы: от развития классического воспаления до острого СВ, с регистрацией и особой фазы — «пред-СВ», когда мы не можем ни подтвердить, ни отрицать развитие СВ (табл. 3).

В большинстве случаев с критическими острыми состояниями регистрировали развитие СВ (табл. 3), кроме группы пациентов с нерезанимационным сепсисом, в которой доминировало пограничное состояние, а именно, пред-СВ в 65% случаев, а также СВР классического воспаления в 27,5% случаев. Развитие септического шока в обеих группах было ассоциировано с СВ в 100% случаев. Более того, по нашим данным, практически все летальные исходы в каждой из исследуемых групп были связаны с развитием СВ (табл. 3).

Отдельный интерес представлял анализ феноменологической структуры процессоконтекста СВ. Частный феномен СВР (УР>0) различной степени выраженности регистрировали во всех группах

острого СВ в 100% (рис. 1). Именно интенсивность СВР, выраженная в баллах по шкале УР (табл. 3), как интегральная оценка провоспалительной активации клеток позволяет дифференцировать все варианты воспалительного ответа от КВ до СВ.

Таблица 3
Частота регистрации различных значений УР, классического и системного воспаления в исследуемых группах острых нозологий

Table 3
Frequency of different values of RL, classical and systemic inflammation in the studied groups of acute nosologies

Группа/ Group	УР, %/ RL, %						Шкала СВ/ SI scale			ЛИ, %/ LO, %
	0	1	2	3	4	5	Классическое воспаление, %/ Classical inflammation, %	Пред-СВ, %/ Pre-SI, %	СВ, %/ SI, %	
Контроль 1 (доноры), n=50/ Control 1 (donors)	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Контроль 2 (пожилые люди), n=22/ Control 2 (elderly people)	81,8	18,2	0	0	0	0	18,2 ¹	0	0	0
Сепсис нерезуситационный 1–2 сут., n=40/ Sepsis non-resuscitative on days 1-2	0	27,5	55,0	17,5	0	0	27,5	65,0	7,5	0
Сепсис 1–2 сут., n=46/ Sepsis on days 1–2	0	4,4	10,9	41,3	30,4	13,0	4,4	21,7	73,9	23,9
Септический шок, n=14/ Septic shock	0	0	7,1	14,3	42,9	35,7	0	0	100	30,8
Сепсис 5–7 сут., n=13/ Sepsis on days 5-7	0	0	7,7	46,2	46,1	0	0	0	100	71,4
Третичный перитонит, n=34/ Tertiary peritonitis	0	0	14,7	64,7	17,7	2,9	0	17,6	82,4	29,4
Третичный перитонит + СШ, n=17/ Tertiary peritonitis + SS	0	0	35,3	58,8	5,9	0	0	0	100	94,1
Политравма 1–2 сут. n=51/ Multiple injuries on days 1–2	0	2,0	25,5	37,2	31,4	3,9	1,9	21,6	76,5	21,6
Политравма 5–7 сут., n=18/ Multiple injuries on days 5-7	0	5,6	44,4	22,2	27,8	0	0	44,4	55,6	50,0
Летальные исходы, n=71/ Lethal outcomes	0	0	8,5	40,8	38,0	12,7	0	5,6	94,4	100

Примечание. УР — уровень реактивности; СВ — системное воспаление; ЛИ — летальные исходы.

Note. RL — reactivity level; SI — systemic inflammation; LO — lethal outcomes.

Следующим по частоте выявления стал феномен ДВС (рис. 1). При этом, в группе пациентов с политравмой выраженность данного феномена снижалась на 5–7 сутки наблюдения, а у пациентов с сепсисом в этот период наблюдения и с септическим шоком, наоборот, была наибольшей и прямо

коррелировала как с тяжестью состояния, так и с развитием СВ.

Обратную зависимость выявили при регистрации феномена дистресса ГГНС (критерий феномена — уровень кортизола >1380 или <100 нмоль/л): в группе с политравмой наибольшая выраженность этого феномена была на 5–7 сутки, а в группах с сепсисом — на ранних сроках наблюдения и при развитии септического шока, причем при СШ на 1–2 сут. частота регистрации была наибольшей (64,3%) среди всех исследуемых групп (рис. 1). Этот критерий, по нашему мнению, не является альтернативным звеном шкалы СВ, и может быть заменен/дополнен другим критерием оценки клеточного стресса, в зависимости от цели применения шкалы СВ.

Феномен системной альтерации с наибольшей частотой определяли в группах пациентов с политравмой — не менее чем в 50,0% случаев, с меньшей частотой — у пациентов с сепсисом, и наиболее часто — у пациентов с септическим шоком при третичном перитоните (70,6%) (рис. 1). Критерии регистрации данного феномена (вышеуказанные уровни миоглобина и тропонина I) имеют особое значение, поскольку патогенетически специфичны к СВ.

Стоит отметить, что развитие СВ на отдаленные сроки наблюдения (группы пациентов с сепсисом и травмой на 5–7 сутки, третичным перитонитом) характеризуется максимальной выраженностью феномена системного микротромбообразования, а нарастающие на этом фоне признаки системной альтерации становятся движущей силой развития и усиления процесса, что клинически проявляется в виде реанимационных синдромов и с большой вероятностью может привести к летальным исходам (рис. 1). При этом интенсивность ответа со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в динамике развития СВ нарастает не так выражено и опосредованно характеризует функциональные возможности (резервы) клеток и тканей отвечать на фактор системного повреждения.

Как упоминалось ранее, шкалы УР и СВ позволяют определить и фазу пред-СВ, которая также характеризуется 100%-ной выраженностью СВР, но минимальной частотой регистрации остальных феноменов (рис.2). Тем не менее, у каждого пятого пациента с пред-СВ регистрируются признаки нарушения микроциркуляции, которые при дальнейшем развитии процесса, очевидно, и запускают «сборку» всего сложного комплекса СВ.

Синдром ПОН являлся критерием включения в настоящее исследование. Он, безусловно, связан с СВ, но в отличие от рефрактерного сосудистого шока, не является атрибутом СВ. Особенно это очевидно в группе пациентов с нерезанимационным сепсисом, проходивших лечение в хирургическом отделении без проведения интенсивной терапии (острые флегмоны). В этой группе, несмотря на наличие критериев ПОН (средний балл SOFA — 3,6), пациенты находились в относительно удовлетворительном состоянии, но 2 пациента из 40 имели очевидные признаки повреждения миокарда (тропонин I >10 нг/мл), не связанные с очаговым повреждением сердца (инфарктом). По нашему мнению, в этих случаях можно говорить о субкомпенсированных микроциркуляторных расстройствах. Вероятно, как минимум эти 2 пациента всё же нуждались в лечении в условиях отделения интенсивной терапии.

В целом, положение об отсутствии жесткой связи ПОН и СВ подтверждается и тем фактом, что у 14 человек из 233 (6% случаев) интегральной группы всех острых нозологий с ПОН интенсивность воспалительного ответа соответствовала классическому воспалению. Впрочем, как и не все случаи летальных исходов ассоциированы с СВ (табл. 3).

В то же время, связь между развитием ПОН и СВ при сепсисе на 5–7 сутки становится абсолютной (100%) по сравнению с ранними сроками наблюдения (73,9%), а при травме — наоборот, ассоциация ПОН с СВ снижается на 5–7 сутки (табл. 3). Однако в группе «травма 5–7 сутки» все летальные исходы связаны с СВ.

По нашим наблюдениям, более специфичны к СВ значения шкалы SOFA ≥ 6 баллов, особенно при нарастании значений шкалы на фоне проведения интенсивной терапии. Одновременно, как было показано нами в другом исследовании [4], признаки СВ могут выявляться у реанимационных пациентов и без признаков ПОН (согласно баллам по шкале SOFA). В совокупности эти данные ставят вопрос о патогенетической обоснованности концепции Сепсис-3, в соответствии с которой сепсис верифицируется как ПОН инфекционного генеза, без системной оценки патогенеза критического состояния [4, 5].

ХрСВ, регистрируемое по Шкале ХрСВ, выявлено во всех группах «хронических» пациентов с разной частотой (табл. 4). Наибольшее число случаев ХрСВ наблюдалось у пациентов с терминальной

почечной недостаточностью (ТПН), системной красной волчанкой (СКВ) и хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК).

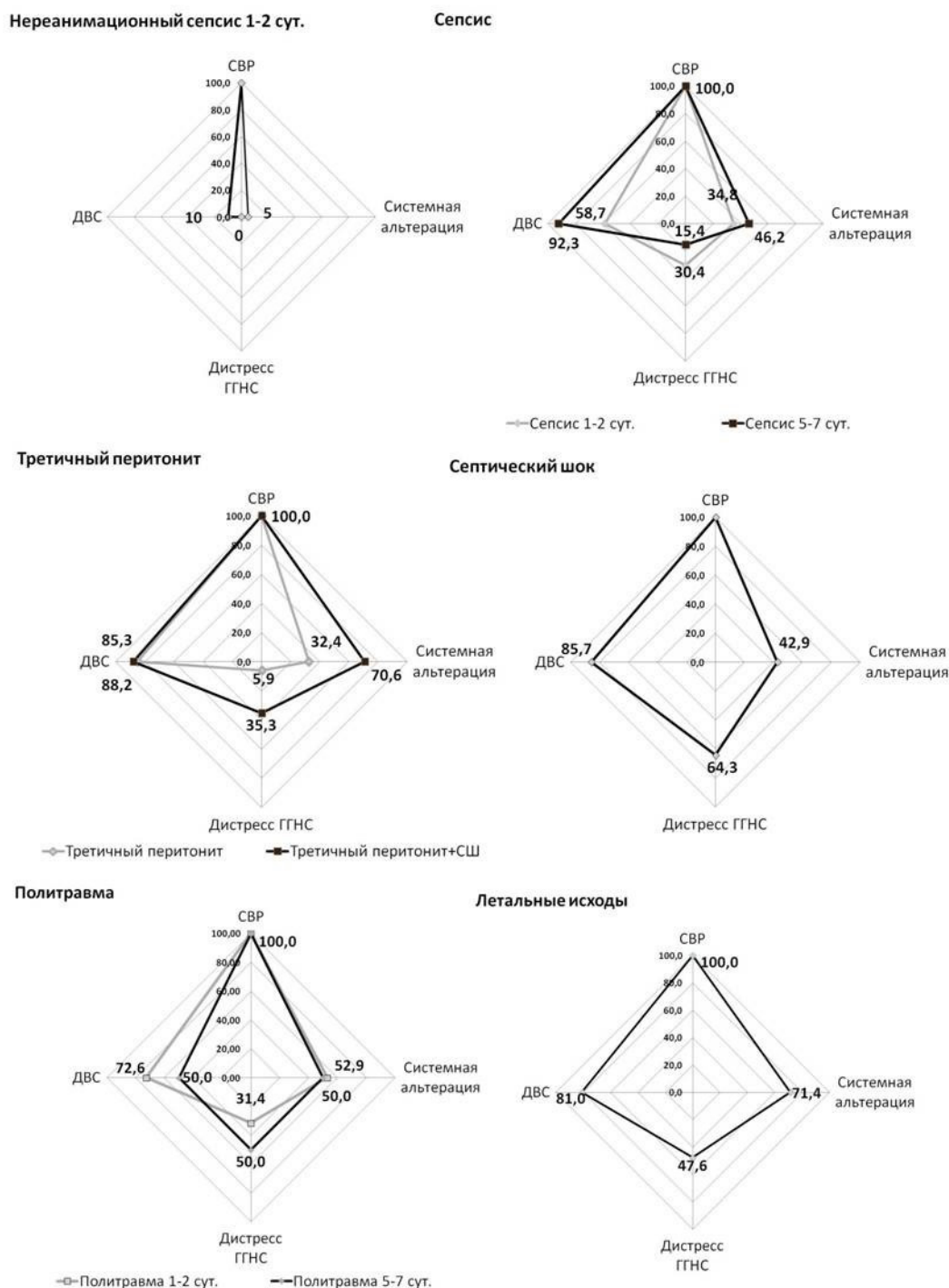


Рисунок. 1 Частота регистрации (%) частных феноменов* острого СВ в исследуемых группах.

Примечание. * Во всех группах острых нозологий феномен СВР регистрировали в 100% случаев, феномен ПОН был критерием включения в исследование.

Figure 1. Frequency (%) of particular phenomena* of acute SI in the studied groups.

Note. * SIR phenomenon was registered in 100% of cases in all groups of acute nosologies, MOD phenomenon was a criterion for inclusion in the study.

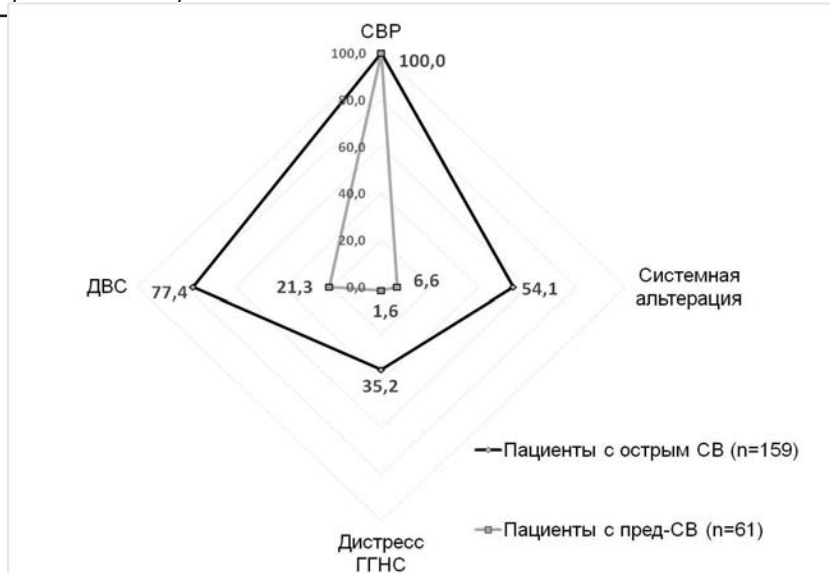


Рисунок 2. Частота регистрации частных феноменов острого СВ в интегральной группе «острых» нозологий.
 Figure 2. Frequency of particular phenomena of acute SI in the integral group of «acute» nosologies.

Таблица 4
 Частота регистрации различных значений УР и хронического системного воспаления
 в исследуемых группах хронических нозологий

Table 4
 Frequency of different values of RL and chronic systemic inflammation in the studied groups of chronic nosologies

Группа/ Group	УР, %/ RL, %						ХрСВ, %/ ChSI, %
	0	1	2	3	4	5	
Контроль 1 (доноры), n=50/ Control 1 (donors)	100	0	0	0	0	0	0
Контроль 2 (пожилые люди), n=22/ Control 2 (elderly people)	81,8	18,2	0	0	0	0	0
Системная красная волчанка, n=49/ Systemic lupus erythematosus	8,2	4,1	16,3	32,6	34,7	4,1	75,5
Ревматоидный артрит, n=42/ Rheumatoid arthritis	31,0	47,6	19,0	2,4	0	0	31,0
Реактивный артрит, n=30/ Reactive arthritis	46,7	33,3	20,0	0	0	0	20,0
Анкилозирующий спондилит, n=27/ Ankylosing spondylitis	44,5	33,3	22,2	0	0	0	11,1
Псориатический артрит, n=12/ Psoriatic arthritis	33,3	50,0	16,7	0	0	0	8,3
Хроническая ревматическая болезнь сердца, n=15/ Chronic rheumatic valvular heart disease	53,5	33,3	13,2	0	0	0	13,3
Хроническая сердечная недостаточность, n=49/ Chronic heart failure	53,1	36,7	10,2	0	0	0	2,0
Терминальная почечная недостаточность, n=42/ End-stage renal disease	4,8	16,6	54,8	21,4	2,4	0	88,1
Хроническая ишемия нижних конечностей, n=38/ Chronic limb threatening ischaemia	5,3	31,6	52,6	10,5	0	0	57,9
Вялогранулирующая рана, n=42/ Chronic nonhealing wounds	19,0	78,6	2,4	0	0	0	9,5

Примечание. УР — уровень реактивности; ХрСВ — хроническое системное воспаление.
 Note. RL — reactivity level; ChSI — chronic systemic inflammation.

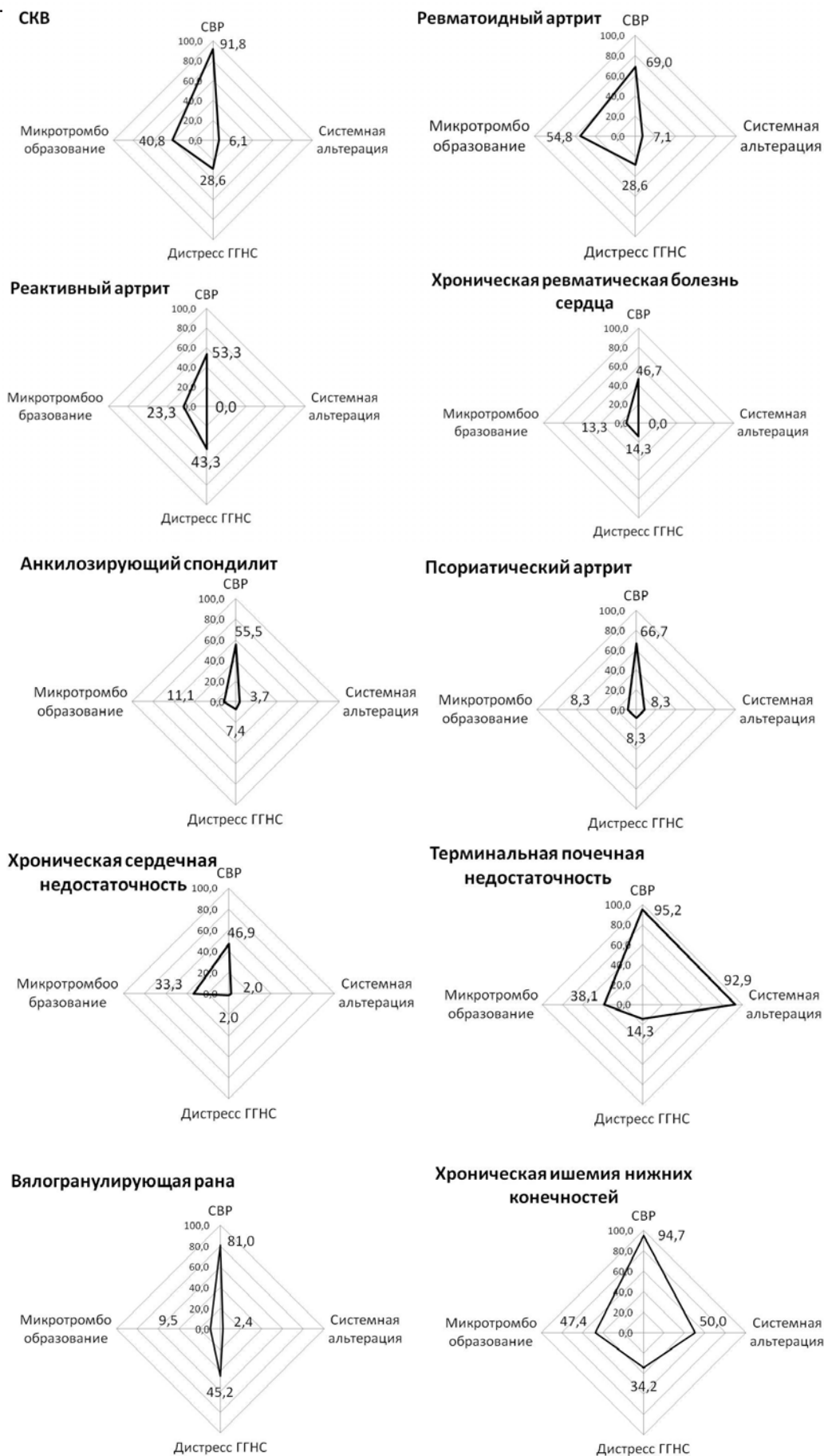


Рисунок 3. Частота регистрации (%) частных феноменов хронического СВ в исследуемых группах.
Figure 3. Frequency (%) of particular phenomena* of chronic SI in the studied groups.

Процессокомплекс ХрСВ в большинстве групп хронических заболеваний качественно сходен, за

исключением ТПН и ХИНК, которые имеют некоторые характерные для них особенности (рис. 3). Так, наиболее часто встречающимся феноменом во всех группах являлась СВР (УР>0), вероятность выявления которой в группах ТПН, СКВ и ХИНК превышала 90%. Полуколичественная оценка СВР с помощью интегрального показателя — УР (табл. 4) показала, что большинство групп характеризовались небольшой выраженностью этого феномена (преобладание УР=0-2), за исключением ТПН и ХИНК (преобладание УР=1-3) и СКВ, где доминировали УР=3-4, а у отдельных пациентов регистрировали и УР=5. Так, у этих пациентов (с УР=5) концентрации провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-6, IL-8) достигали значений, типичных для гиперэргических вариантов септического шока, и превышали предельно допустимые значения нормы в тысячи и десятки тысяч раз.

На втором месте по вероятности выявления среди феноменов ХрСВ — латентно протекающее системное микротромбообразование, которое наиболее часто регистрировалось у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями — ревматоидным артритом (РА) и СКВ (рис. 3).

Феномен дистресса ГГНС у пациентов с хроническими нозологиями регистрировался реже (рис. 3) и проявлялся в виде повышения уровня кортизола выше 690 нмоль/л или в виде его субнормальных значений менее 100 нмоль/л. Во всех случаях сниженные уровни кортизола регистрировались у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями на фоне длительной глюкокортикоидной терапии.

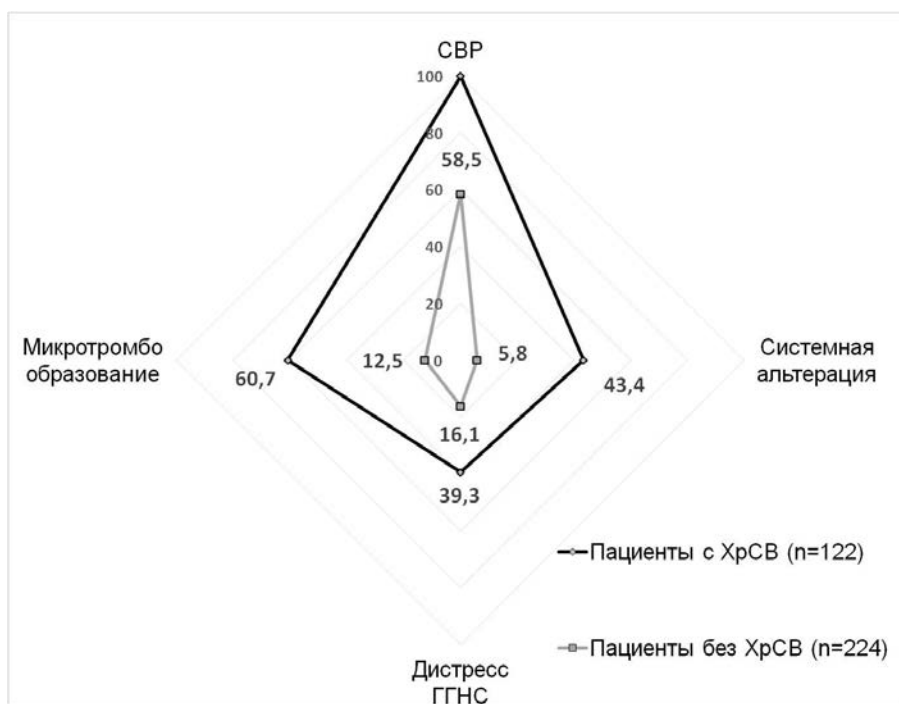


Рисунок 4. Частота регистрации частных феноменов хронического СВ в интегральной группе хронических нозологий.

Figure 4. Frequency of particular phenomena of chronic SI in the integral group of «chronic» nosologies.

Развитие вторичной системной альтерации — наиболее противоречивый феномен при хронических заболеваниях. Так, при большинстве нозологий этот феномен не выражен, а единичные случаи связаны как с повышением тропонина I, так и с повышением миоглобина (рис. 3). Стоит отметить, что у пациентов с вялостранулирующими ранами регистрация вторичной системной альтерации основывалась только на сверхнормальных уровнях тропонина I, без учета миоглобина, поскольку при данной патологии поражение мышечной ткани является первичным фактором повреждения. По выраженности системной альтерации группы ТПН и ХИНК занимают особое место среди хронических патологий. Высокая частота развития вторичной системной альтерации у пациентов этих групп обусловлена их декомпенсированным состоянием, и по этому признаку группы ТПН и ХИНК более близки к острым критическим состояниям, чем к хроническим.

Анализ выборок пациентов с наличием и отсутствием хронического варианта СВ (рис. 4) показал, что ХрСВ сопровождается развитием СВР в 100% случаев, однако отождествлять эти два процесса нельзя, поскольку феномен СВР выявлялся более чем в половине случаев и у пациентов без ХрСВ. Проявления других феноменов также наблюдались у пациентов без ХрСВ, однако статистически

значимо с меньшей частотой ($p < 0,05$, χ^2), чем при наличии ХрСВ.

Анализируя выраженность частных феноменов СВ в объединенных группах («Все Хроники»/«Все Острые»), отметим, что структура процесса в обоих вариантах имеет принципиальные сходства (рис. 2 и 4). Частота выявления феноменов, несмотря на более высокие пороговые значения их критериев при острых состояниях, существенно отличалась только по феномену ДВС ($p < 0,003$, χ^2), что подтверждает значимость расстройств микроциркуляции как патогенетического ядра процесса острого СВ, особенно при его критических вариантах, ассоциированных с ПОН.

Обсуждение

Принципиальное сходство острого и хронического вариантов СВ по феноменологической структуре свидетельствует о том, что в основе развития обоих вариантов лежит типовой процесс. Воздействие факторов повреждения, а также провоспалительных триггеров (прежде всего, цитокинов) сопровождается микроциркуляторными расстройствами, проявляющимися в виде нарушения эндотелиального гликокаликса и активации эндотелия с повышением сосудистой проницаемости и отеком интерстициального пространства, обнажения клеточных мембран эндотелиоцитов, экспрессирующих рецепторы к провоспалительным и тромбоцитарным факторам, и увеличения прокоагулянтного потенциала. Развитие у большинства пациентов с острыми и хроническими заболеваниями с высоким риском развития СВ таких феноменов как СВР, которая отражает продукцию провоспалительных факторов (прежде всего, цитокинов и острофазных белков), и системного микротромбообразования (повышение уровней D-димеров) позволяет заключить, что микроциркуляторные расстройства являются патогенетическим ядром общепатологического процесса СВ. Однако если при острых состояниях провоспалительная перестройка микроциркуляции приводит к развитию критических осложнений, включая острое ДВС и ПОН (даже при проведении адекватной терапии), то в случае хронических заболеваний микроциркуляторные изменения носят латентный характер, наблюдается резистентность к факторам альтерации (при идентичных уровнях цитокинемии и высокой частоте микротромбозов хронические пациенты клинически стабильны). Вероятно, в последнем случае играет роль адекватная противовоспалительная терапия, а также «включение» механизмов обратной связи, в том числе связанных с ингибированием системы транскрипционных факторов и протеинкиназ [6, 7], негативным контролем экспрессии рецепторов к провоспалительным медиаторам на клетках-мишенях и повышением уровня растворимых форм рецепторов [8-10].

Общей закономерностью динамики острого СВ является высокая интенсивность СВР (доминирование УР-3-5). Это характерно для всех 5 частных составляющих шкалы УР (IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , CRP), но с более заметными изменениями уровня IL-6 и IL-8 [11]. При этом УР-4-5, характеризующие гиперэргические ответ при СВ, можно трактовать как проявление синдрома «цитокинового шторма», при котором целесообразно использование антицитокиновой терапии. Хронические заболевания, как правило, характеризуются меньшей выраженностью СВР.

Одним из ключевых феноменов СВ является системная альтерация той или иной степени интенсивности. Этот феномен регистрируется при обнаружении самих факторов альтерации или последствий их действия по уровню в крови продуктов тканевого распада. Потенциальный выбор этих факторов значителен. В качестве маркеров этого феномена мы использовали тропонин I и миоглобин. При этом их экспрессия прямо связана с критичностью СВ. Это обусловлено трансформацией феномена первичной альтерации во вторичную на отдаленные сроки наблюдения, и при дальнейшем нарастании нарушений микроциркуляции делает процесс СВ в определенной степени самоподдерживающимся. При хроническом варианте СВ феномен вторичной системной альтерации выражен не так ярко, как при остром СВ, и трудноотделим от пролонгированных эффектов факторов, инициирующих повреждение. В отличие от острых состояний, где критериями феномена альтерации являются уровни тропонина I и миоглобина, при хронических нозологиях повышение тропонина I зарегистрировано в единичных случаях. А значимое повышение уровня миоглобина в группах хронических нозологий наблюдалось только при наиболее тяжелых деструктивных заболеваниях с пролонгированным действием повреждающего фактора, а именно: ТПН (повреждающий триггерный фактор – накопление продуктов метаболизма, систематический контакт крови с инородной поверхностью) и ХИНК (хронический краш-подобный синдром, характеризующийся накоплением в циркуляции DAMPs).

Отметим очевидную взаимосвязь данного феномена с выраженностью нарушений микроциркуля-

ции: высокая вовлеченность и выраженность феномена микротромбообразования регистрировалась в группах острых и наиболее тяжелых хронических заболеваний и закономерно приводила к нарастанию феномена и вторичной системной альтерации по принципу «обратной отрицательной связи». Впрочем, деление на первичность и вторичность вовлечения данных феноменов в развитие СВ довольно условно.

Дистресс-реакция является характерным проявлением дисфункции нейроэндокринной системы и может проявляться в виде патологической гиперпродукции кортизола или, напротив, надпочечниковой недостаточности. Этот феномен проявляется у меньшей части пациентов с СВ, но, как правило, у наиболее тяжелых из них. Необходимо отметить, что при острых и хронических заболеваниях дистресс ГГНС проявляется по-разному. Если при острых критических состояниях критерием этого феномена является повышение сывороточных уровней кортизола более 1380 нмоль/л, то при хронических процессах он часто проявляется в субнормальных уровнях кортизола (менее 100 нмоль/л), что в последнем случае связано с длительной системной глюкокортикоидной терапией. При этом частота развития феномена дистресса ГГНС сопоставима при остром и хроническом СВ.

Заключение

Таким образом, несмотря на то, что процесс СВ является типовым и включает в себя единые патогенетические механизмы как при остром, так и хроническом варианте, сценарий его развития (феноменологическая структура, динамика процесса, критичность состояния) может различаться в зависимости от природы, длительности и интенсивности действия повреждающего фактора, компенсаторных возможностей организма и адекватности и своевременности проводимой патогенетической терапии. Кроме того, наличие отдельных феноменов не всегда свидетельствует о развитии СВ как общепатологического процесса.

Работа выполнена в рамках госзадания ИИФ УрО РАН (№ гос. регистрации 122020900136-4).

ЛИТЕРАТУРА

1. Gusev E., Zhuravleva Y. Inflammation: A New Look at an Old Problem. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23: 4596. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23094596>.
2. Zotova N.V., Chereshnev V.A., Gusev E.Y. Systemic Inflammation: Methodological Approaches to Identification of the Common Pathological Process. *PLoS One*. 2016; 11: e0155138. doi:10.1371/journal.pone.0155138.
3. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В. Методология изучения системного воспаления. Цитокины и воспаление. 2008; 7(1): 15-23.
4. Черешнев В.А., Зотова Н.В., Гусев Е.Ю. Идентификация критических фаз системного воспаления при сепсисе. *Клиническая патофизиология*. 2016; 22(4): 73-78.
5. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M. et al. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315: 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
6. Chan H.C., Ke L.Y., Chang L.L., Liu C.C., Hung Y.H., Lin C.H., Li R.N., Tsai W.C., Liu H.W., Yen J.H. Suppressor of cytokine signaling 1 gene expression and polymorphisms in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010; 19(6): 696–702. doi: 10.1177/0961203309357437.
7. Liang Y., Xu W.D., Peng H., Pan H.F., Ye D.Q. SOCS signaling in autoimmune diseases: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Eur. J. Immunol.* 2014; 44(5): 1265–1275. doi: 10.1002/eji.201344369.
8. Aderka D., Engelmann H., Maor Y., Brakebusch C., Wallach D. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. *J. Exp. Med.* 1992; 175(2): 323–329. doi: 10.1084/jem.175.2.323.
9. Salazar-Camarena D.C., Palafox-Sánchez C.A., Cruz A., Marín-Rosales M., Muñoz-Valle J.F. Analysis of the receptor BCMA as a biomarker in systemic lupus erythematosus patients. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 6236. doi: 10.1038/s41598-020-63390-0.
10. Zheng C.Z., Yan W.W., Luo Y.L., Wang T.L., Shu Y.B. Value of sTNF-R1 and linc0597 as indicators for disease activity and diagnosis of lupus nephritis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24(10): 5582–5591. doi: 10.26355/eurrev_202005_21344.

11. Zotova N.V., Zhuravleva Y.A., Zubova T.E., Gusev E.Y. Integral Estimation of Systemic Inflammatory Response under Sepsis. *Gen. Physiol. Biophys.* 2020; 39(1): 13–26. doi: 10.4149/gpb_2019043.

Авторы

Журавлева Юлия Александровна

Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Лаборатории иммунологии воспаления
jazhur@mail.ru

Зотова Наталья Владимировна

Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Лаборатории иммунологии воспаления
Соломатина Лилия Владимировна

Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Лаборатории иммунологии воспаления

Гусев Евгений Юрьевич

Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующий Лабораторией иммунологии воспаления

ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук
(ИИФ УрО РАН)

620049, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106

Yu. A. Zhuravleva, N. V. Zotova, L. V. Solomatina, E. Yu. Gusev

ACUTE AND CHRONIC SYSTEMIC INFLAMMATION: AN ANALYSIS OF THE PHENOMENOLOGICAL STRUCTURE

Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
(IIP UB RAS), Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. The paper presents the analysis of acute and chronic variants of systemic inflammation (SI) as a general pathological process, analyzes the frequency of occurrence and severity of its main phenomena in various acute and chronic pathologies. Study goal: to carry out a comparative analysis of the phenomenological structure of acute and chronic variants of systemic inflammation in different nosologies. We examined patients with acute critical conditions of infectious and non-infectious genesis to study acute SI, and patients with autoimmune diseases, chronic organ failure and other chronic destructive diseases (18 groups of patients in total) to study chronic SI. We studied molecular markers of the following phenomena: systemic inflammatory response, systemic alteration, distress response of hypothalamic-pituitary-adrenal system, systemic microthrombosis. The results of the study showed a fundamental similarity between acute and chronic SI in terms of the phenomenological structure, which indicates the presence of a common pathogenetic mechanism at the basis of these processes. However, the scenario of SI development can differ depending on the nature, duration and intensity of the damaging factor, compensatory possibilities of the organism and the adequacy and timeliness of the pathogenetic therapy performed. In addition, the presence of individual phenomena does not always indicate the development of SI as a general pathological process.

Keywords: systemic inflammation, sepsis, trauma, autoimmune diseases, end-stage renal disease, chronic limb threatening ischaemia

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Yulia A. Zhuravleva

jazhur@mail.ru

Received 12.09.2022

For citation:

Zhuravleva Yu.A., Zotova N.V., Solomatina L.V., Gusev E.V. Acute and chronic systemic inflammation: an analysis of the phenomenological structure. [Online] *Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science*. 2022, Vol. 19, no. 4, pp. 365–378. DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-4-365-378 (In Russ)

REFERENCES

1. Gusev E., Zhuravleva Y. Inflammation: A New Look at an Old Problem. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23: 4596. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23094596>.
2. Zotova N.V., Chereshev V.A., Gusev E.Y. Systemic Inflammation: Methodological Approaches to Identification of the Common Pathological Process. *PLoS One*. 2016; 11: e0155138. doi:10.1371/journal.pone.0155138.
3. Gusev E.Y., Yurchenko L.N., Chereshev V.A., Zotova N.V. Methodology of research in systemic inflammation. *Cytokines and inflammation*. 2008; 7(1): 15-23. (in Russ)
4. Chereshev V. A., Zotova N. V., Gusev E. Yu. Identification of critical phases of systemic inflammation in sepsis. *Clinical pathophysiology*. 2016; 22(4): 73-78. (in Russ)
5. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M. et al. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315: 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
6. Chan H.C., Ke L.Y., Chang L.L., Liu C.C., Hung Y.H., Lin C.H., Li R.N., Tsai W.C., Liu H.W., Yen J.H. Suppressor of cytokine signaling 1 gene expression and polymorphisms in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010; 19(6): 696–702. doi: 10.1177/0961203309357437.
7. Liang Y., Xu W.D., Peng H., Pan H.F., Ye D.Q. SOCS signaling in autoimmune diseases: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Eur. J. Immunol.* 2014; 44(5): 1265–1275. doi: 10.1002/eji.201344369.
8. Aderka D., Engelmann H., Maor Y., Brakebusch C., Wallach D. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. *J. Exp. Med.* 1992; 175(2): 323–329. doi: 10.1084/jem.175.2.323.
9. Salazar-Camarena D.C., Palafox-Sánchez C.A., Cruz A., Marín-Rosales M., Muñoz-Valle J.F. Analysis of the receptor BCMA as a biomarker in systemic lupus erythematosus patients. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 6236. doi: 10.1038/s41598-020-63390-0.
10. Zheng C.Z., Yan W.W., Luo Y.L., Wang T.L., Shu Y.B. Value of sTNF-R1 and linc0597 as indicators for disease activity and diagnosis of lupus nephritis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24(10): 5582–5591. doi: 10.26355/eurrev_202005_21344.
11. Zotova N.V., Zhuravleva Y.A., Zubova T.E., Gusev E.Y. Integral Estimation of Systemic Inflammatory Response under Sepsis. *Gen. Physiol. Biophys.* 2020; 39(1): 13–26. doi: 10.4149/gpb_2019043.

Auhtors

Yulia A. Zhuravleva

PhD, senior researcher (Laboratory for Inflammation Immunology)

jazhur@mail.ru

Natalia V. Zotova

PhD, senior researcher (Laboratory for Inflammation Immunology)

Liliya V. Solomatina

PhD, senior researcher (Laboratory for Inflammation Immunology)

Evgenii Yu. Gusev

Professor, head of Laboratory for Inflammation Immunology

Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
106 Pervomayskaya str. Yekaterinburg Russian Federation 620049