

Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев

Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 1. Общая характеристика процесса

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии
Уральского отделения Российской академии наук, 620049, Екатеринбург, ул. Первомайская, 106

В статье обсуждаются теоретические и методологические подходы к описанию системного воспаления как общепатологического процесса. Указывается, что создание модели системного воспаления потребует интегрирования клинических и экспериментальных, молекулярных и популяционных исследований.

Ключевые слова: системное воспаление, моделирование, клеточный стресс, микроциркуляторные расстройства, нейроэндокринная дисфункция

E.Yu. Gusev, V.A. Chereshevnev

Systemic inflammation: theoretical and methodological approaches to description of general pathological process model. Part I. General characteristic of the process

Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of RAS, 106, Pervomayskaya str., Yekaterinburg, 620049, Russia

Theoretical and methodological approaches to description of systemic inflammation as general pathological process are discussed. It is shown, that there is a need of integration of wide range of types of researches to develop a model of systemic inflammation.

Key words: systemic inflammation, modeling, cellular stress, microcirculatory disorder, neuroendocrine disorders

В предыдущей публикации [7] мы остановились на целесообразности характеристики системного воспаления (СВ) как общепатологического процесса, классификации факторов системного повреждения, включая молекулы категории DAMP (danger-associated molecular patterns — молекулярные паттерны, ассоциированные с опасностью) и стадий клеточного стресса как функционального элемента воспалительного процесса, а также роли цитокинов как показателей системной воспалительной реакции (СВР).

В настоящее время накопилось большое количество научных данных, которые сложно систематизировать на основе классических представлений о воспалении. В общих чертах сущность подобного рода проблем немецкий мыслитель О. Шпенглер обозначил ещё в начале XX века: «точная наука приходит к самоуничтожению вследствие возрастающего уточнения собственной постановки вопросов и собственных методов», а

один из способов преодоления этой проблемы — как «художественное мастерство построение гипотез» [21]. Иначе говоря, знание деталей не означает понимания целого. Учитывая сложность процесса, любые частные механизмы и критерии СВ будут условны, а теоретические обобщения — субъективны. Эти и другие проблемы отчасти будут нивелироваться проверкой теории на практике при сопоставлении конкурирующих подходов различных авторов.

Модель СВ как типового патологического процесса должна, по нашему мнению, включать в себя следующие основные составляющие:

1. Краткое формальное определение процесса, обозначающего его суть;
2. Атрибуты СВ, отличающие его от классического воспаления;
3. Структура процессоконплекса СВ;
4. Основные методологические подходы изучения СВ;
5. Характеристика динамики процесса, классификация стадий и фаз;
6. Определение основных типовых вариантов развития;

Для корреспонденции: Гусев Евгений Юрьевич, д-р мед. наук, доцент, зав. лаб. иммунологии воспаления, ФГБУН «ИИФ» УрО РАН. E-mail: e.gusev@iip.uran.ru

7. Обозначение общебиологической и клинической значимости СВ.

I. Определение СВ [2]: «Системное воспаление — это типовой, мультисиндромный, фазоспецифичный (стадиоспецифичный при хроническом течении) 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». Определение классического воспаления [20]: «Воспаление — это возникшая в ходе эволюции реакция живых тканей организма на местные повреждения, она состоит из сложных поэтапных изменений микроциркуляторного русла, системы крови и соединительной ткани, которые направлены на изоляцию и устранение повреждающего агента, и восстановление (или замещение) поврежденных тканей». При определенных сходствах двух определений (это всё же родственные процессы), несомненные и различия, на них подробнее остановимся ниже.

II. Основные атрибуты системного воспаления

1. Системное воспаление развивается в ответ на генерализованное действие факторов повреждения.

К факторам системного повреждения целесообразно отнести механизмы непосредственного повреждения тканей и факторы имитации или угрозы повреждения [7]. Общим свойством их действия является индукция провоспалительных стадий клеточного стресса. При этом классическое воспаление направлено на локализацию и нейтрализацию факторов местного, но не системного, повреждения.

2. Системное воспаление запускается после преодоления повреждающими факторами буферных систем противовоспалительной резистентности на уровне организма.

Первым барьером на пути генерализации повреждающих факторов выступают покровные ткани, вторым — очаг воспаления. При преодолении этих барьеров СВ развивается только в условиях несостоятельности противовоспалительной резистентности на системном уровне.

3. Сущность СВ определяет системное вовлечение механизмов, протективных при использовании только в очаге воспаления.

Генетически детерминированную программу воспаления можно разграничить на два уровня — первый, базовый или внутренний (по отношению к очагу воспаления) и второй или внешний. Механизмы первого уровня, прежде всего, отвечают за локализацию

и нейтрализацию факторов альтерации, а второго — за ресурсное обеспечение программы первого уровня, а также усиление буферных механизмов противовоспалительной резистентности. Основные звенья внутренней программы: активированные в очаге воспаления лейкоциты, макрофаги, тучные клетки, эндотелиоциты, система гемостаза и комплемента, калликреин-кининовая система. К механизмам второго (внешнего) уровня классического воспаления следует отнести: развитие провоспалительного варианта общего адаптационного синдрома (особенности — лихорадка, мышечная гиподинамия, психастения, выход нейтрофилов из сосудистого депо), острофазный ответ печени, усиление лейкоцитопоза в костном мозге и некоторые другие более частные процессы. Эти механизмы связаны с генерализацией цитокинов и других медиаторов воспаления из очага воспаления. При СВ механизмы обоих уровней проявляют себя системно, обуславливая эффект своего рода суперпозиции воспалительного процесса.

4. Определяющую роль при СВ играют эндотелиоциты и макрофаги-резиденты микрососудов, а не клетки-мигранты очага воспаления как при классическом воспалении.

При воспалении клетки эндотелия непосредственно взаимодействуют с другими клетками микрососудов (миоцитами, подоцитами), лейкоцитами, тромбоцитами, плазменными факторами, клетками периваскулярной соединительной ткани. В настоящее время доминирующая роль эндотелия микрососудов в развитии критических состояний, ассоциированных с микроциркуляторными расстройствами, не вызывает сомнений [22, 53, 80]. Количество эндотелиоцитов у человека максимально составляет до 6×10^{13} клеток [36] с общей массой до 1,5—2 кг, что обеспечивает их абсолютное количественное доминирование над другими провоспалительными клетками в зоне микроциркуляции. Морфофункционально клетки эндотелия неоднородны не только в различных отделах сосудистой сети, но они имеют и органно-тканевую специфику [36]. Это усложняет описание эндотелиальной системы как единого целого. Имеются сложности в стандартизации существующих методик оценки функции эндотелиоцитов и в интерпретации результатов полученных в системе *in vitro*. В то же время, современные методы не только экспериментальных исследований, но и прижизненного изучения эндотелиоцитов у человека (эндоваскулярная биопсия, культивирование эндотелия пупочных вен, выделение циркулирующих в кровотоке эндотелиоцитов) [35, 47] позволяют сделать обобщения относительно провоспалительных функций этих клеток.

Так, при воспалении более существенна роль эндотелиоцитов посткапиллярных венул (ПКВ) [92], где

реализуется адгезия и миграция лейкоцитов, микротромбообразование и экссудация [20, 66, 73]. Активированные эндотелиоциты продуцируют большой спектр медиаторов воспаления, включая провоспалительные эйкозаноиды: простагландины- E_2 , лейкотриен- C_4 и тромбоксаны при реципрокном снижении продукции простаглицина [36, 44, 94]; ключевые для идентификации СВ цитокины: $TNF\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-6$, $IL-8$, GM-CSF, M-CSF, G-CSF, MCP-1, RANTES, IP-10 [32, 58, 70], а в некоторых тканях и $IL-10$ [93]; компоненты системы гемостаза: тканевой фактор, урокиназа и тканевой активатор плазминогена (tPA), ингибитор активаторов плазминогена 1 (PAI-1), тромбомодулин, антитромбин III, фактор Виллебранда, тромбоцитарный активатор, и др. [86, 91]; вазоконстрикторы и вазодилаторы [48]. В свою очередь, через наружные рецепторы эндотелиоциты активируются молекулами категории DAMP [28], тромбином, провоспалительными цитокинами и эйкозаноидами, гистамином, кининами, анафилактинами комплемента (C3a и C5a) и другими медиаторами воспаления [29, 33, 36, 44, 51]. Эндотелиоциты экспрессируют широкий спектр индуцибельных рецепторов, а их плотность в ПКВ может на порядки превышать таковую в крупных артериях [36, 92]. Среди этих структур можно выделить рецепторы адгезии: P- и E-селектины (обеспечивают «роллинг» лейкоцитов) [90], ICAM-1, VCAM-1 («арест» лейкоцитов) [52], эндокан (конкурентно препятствует «аресту» лейкоцитов) [71], интегриновые рецепторы, а именно: $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_4\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$, $\alpha_V\beta_3$ (VNR), $\alpha_4\beta_7$, и др. — они участвуют в миграции, механотрансдукции и ингибировании апоптоза эндотелиоцитов, в адгезии на них тромбоцитов и в ангиогенезе [61, 82, 84]. Эндотелиоциты экспрессируют конститутивно белки главного комплекса гистосовместимости (HLA) 1-го, а индуцибельно и 2-го класса [36, 63]. При этом P-селектин, $IL-8$, и фактор Виллебранда могут быстро мобилизоваться при активации эндотелиоцитов из гранул Вейбла—Палада [78]. Эндотелиоциты, особенно ПКВ, как и тромбоциты экспрессируют на своей поверхности Fc γ RII-рецепторы (CD32), обеспечивающие активацию клеток при взаимодействии с IgG-содержащими иммунными комплексами [34, 87]. Свою роль в этом процессе могут играть рецепторы эндотелиоцитов к фрагментам комплемента — C1q, C3b (CR1) и C3bi (CR4) [49, 59]. Конститутивно эндотелиоциты экспрессируют ряд паттерн-распознающих рецепторов [7], включая ключевой для распознавания липополисахарида грамотрицательных бактерий (LPS) Toll-подобный рецептор 4 [25], а также специфичный для эндотелиоцитов scavenger («мусорщик») рецептор из семейства коллектинов — CL-P1, который связывает грамполо-

жительные и грамотрицательные бактерии, дрожжи, окисленные липопротеины низкой плотности [96].

По-видимому, ключевым механизмом микротромбообразования является индуцибельная экспрессия на эндотелиоцитах ПКВ и адгезированных моноцитах мембранной формы тканевого фактора (CD142) [86], а задействование этого рецептора приводит к патологической активации CD142⁺-клеток [81]. При активации эндотелиоцитов, особенно ПКВ, реципрокно снижается экспрессия ряда конститутивных рецепторов, прежде всего VE-кадгерин, ответственных за обеспечение контакта между этими клетками, вследствие чего между ними образуются зазоры [30, 36]. Тем самым создаются условия для экссудации при классическом воспалении, а при СВ — феномена «протекания капилляров». Деструкция гликокаликса у эндотелиоцитов, при нарастании рецепторов адгезии и секреции ими и активированными тромбоцитами растворимых кофакторов адгезии/агрегации (фактора Виллебранда и др.), являются частью причин развития сладж-феномена [20, 36]. Кроме того, к клеткам эндотелия относятся и макрофаги микрососудов. Они, прежде всего, локализируются в печени (клетки Купфера), а также селезенке, легких и некоторых других органах [11, 41]. В норме эти стромальные фагоциты отвечают за очистку крови от корпускулярного и растворимого высокомолекулярного «мусора», включая факторы повреждения, за счёт неактивационных механизмов, а при СВ подвергаются воспалительной трансформации и сами становятся источниками этих факторов [83].

В целом, в сравнении с очагом воспаления основные клеточные эффекторы СВ отличаются оседлостью, стабильностью популяционного состава, для них участие в процессе воспаления скорее является не основной, но экстремальной функцией. Для смены функционального стереотипа при развитии СВ эндотелиоциты должны преодолеть качественный порог своей активации за счет совокупности разнотипных сигналов, инициируемых одновременным задействованием сразу нескольких звеньев базовой программы воспаления, а иногда и одного (другие звенья при этом вовлекаются вторично). Так, с одной стороны, высокие концентрации LPS одновременно активируют: эндотелиоциты, различные типы лейкоцитов и макрофагов, тучные клетки, тромбоциты и систему комплемента [54, 65, 68, 88, 98]. С другой стороны, СВ может инициироваться мощной первичной активацией, например, мастоцитов при развитии анафилактического шока или системы гемостаза при действии некоторых биологических ядов, эмболии окопальными водами [19]. Далее развитие процесса воспалительной трансформации эндотелиоцитов поддер-

живается вторичными факторами системного повреждения, включая продукты тканевого распада.

5. Системное воспаление характеризуется потерей «воспалительными» механизмами своей протективной основы и превращением их в движущую силу патологического процесса.

Как и любой другой генетически детерминированный процесс, классическое воспаление, являясь необходимым условием выживания многих биологических видов, может приобретать для конкретного организма антипротективное значение (например, при аллергическом или аутоиммунном процессе). Напротив, при СВ генерализованное задействование внутренних механизмов не имеет протективного значения по определению, поскольку они не предназначены для использования в таких условиях. Генерализация этих механизмов обуславливает феномен вторичного системного повреждения.

6. Системное воспаление — это саморазвивающийся за счёт вторичного системного повреждения процесс, который не имеет тенденции к самоизлечению.

Развитие феномена вторичного системного повреждения связано с эффектами флогогенных факторов во внутрисосудистой среде, вторичной недостаточностью функции внутренних органов, нарушением барьерной функции кишечного эпителия, развитием иммунодефицитного состояния, подавлением протективного классического воспаления, в совокупности провоцирующих поступление в кровотоки возрастающего количества микробных и эндогенных факторов повреждения. Развитие процесса по механизму положительной обратной связи делает его практически необратимым в естественных условиях и часто даже в условиях применения интенсивной терапии.

7. Динамика СВ определяется сменой фаз и стадий клеточного стресса на системном уровне.

Клеточный стресс можно подразделить на 3 стадии, где 2 и 3 стадия характеризуют провоспалительную трансформацию клеток [7]. При этом классическое воспаление определяется локальным развитием провоспалительного клеточного стресса, а СВ — генерализованным.

Можно рассмотреть все вышеприведённые положения и с другой точки зрения, сопоставив атрибуты СВ и классического воспаления [20]. Так, 5 классических внешних признаков воспаления Парацельса (жар, боль, гиперемия, отек, нарушение функции) прямо связать с СВ нельзя, поскольку есть варианты СВ не имеющих этих местных проявлений [2, 7, 19]. Общеизвестны [20] и другие атрибуты классического воспаления:

1) альтерации тканей;

2) выделение медиаторов воспаления и реакция микроциркуляторного русла;

3) миграция;

4) пролиферация.

Первые два пункта при СВ реализуются системно, а не местно, 3 и 4 пункты для СВ в принципе атрибутами не являются.

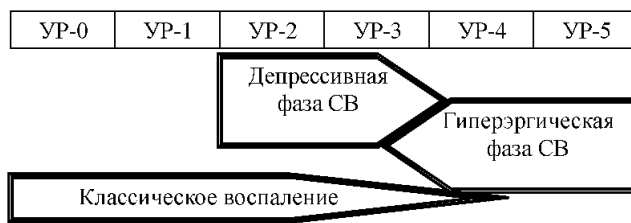
III. Структура системного воспаления

Системное воспаление интегрирует большое число более частных процессов, связанных между собой причинно-следственными связями. Эти взаимосвязи носят нелинейный характер, а проявления даже крупных функциональных «блоков» СВ в целом имеют вероятностный характер. Получить единообразный вариант процессоконплекса СВ возможно только при применении ряда вынужденных условий и существенных упрощений. Для избежания терминологической путаницы мы обозначаем СВ как типовой патологический или общепатологический процесс, более частные его составляющие процессы — просто как феномены, а их составляющие — как субфеномены.

Феномен СВР

Вначале необходимо конкретизировать понятие СВР как частную составляющую СВ. Для решения этой задачи не могут быть востребованы существующие представления о СВР в «узком смысле» — критерии синдрома СВР, и в «широком смысле» — охватывающие всё, что угодно [7]. Поэтому мы определяем СВР как накопление в кровотоке медиаторов воспаления и других продуктов клеточного стресса в ответ на локальный (при классическом воспалении) или системный (при СВ) характер действия повреждающих факторов. При СВ вся масса активированного эндотелия, включая сосудистые макрофаги [57], продуцирует стресс-молекулы непосредственно в кровотоке, что позволяет зафиксировать в крови их уровни, критичные для развития СВ.

Между тем, рассмотрим и основные проблемы в оценке СВР. Во-первых, несмотря на то, что основная масса цитокинов и других медиаторов утилизируется в очаге воспаления, определённое их количество



Соотношение уровней СВР (УР), двух фаз СВ и острого классического воспаления

поступает в системный кровоток. При этом основная масса клеток, инфильтрирующих очаг воспаления, являются «профессиональными» индукторами воспаления с высоким уровнем флогенной активности. Следовательно, значительное накопление в крови показателей СВР может происходить и при классическом воспалении. Во-вторых, концентрации в крови маркеров СВР характеризуются, как правило, хаотичностью изменений, выраженной ненормальностью распределения и слабой корреляцией между собой [4, 5]. В-третьих, определённые фазы и стадии провоспалительного клеточного стресса характеризуются подавлением не только физиологических, но и экстремальных функций. В последнем случае скорее можно говорить не о провоспалительной реакции клеток, а об их депрессивном состоянии [7]. Таким образом, во многих случаях чётко разделить СВР при классическом воспалении, с одной стороны, и СВ, с другой, — затруднительно или невозможно, без оценки других феноменов СВ. В то же время эти обстоятельства требуют использования интегральных критериев для оценки СВР и подразделения СВР на ряд полуколичественных уровней реактивности (УР), отражающих ту или иную вероятность развития СВ. В этих целях мы выделили 6 принципиальных значений УР (0—5):

- УР-0 определяет физиологические колебания выбранных в качестве критериев стресс-молекул;
- УР-1 исключает острое СВ, но может характеризовать развитие СВР при классическом воспалении;
- УР-5 подтверждает наличие СВ;
- УР-2–4 формируют зону перекрытия между системным и классическим воспалением [4].

На рисунке показано соотношение значений УР, двух фаз острого СВ [5, 19] и острого классического воспаления.

В интегральные критерии УР целесообразно включать универсальные факторы СВР с понятной биологической значимостью, секретируемые многими типами клеток, включая эндотелиоциты и сосудистые макрофаги. В качестве конкретного варианта решения этой задачи рассчитывали значения УР на основе определения в крови С-реактивного белка и 4 цитокинов (IL-6, IL-10, IL-8, TNF α) [4]. При этом ряд показателей, малоприспособленных для определения УР, могут быть критериями субфеноменов СВР для решения более частных задач [4].

Феномен системной альтерации

Генерализация факторов повреждения является атрибутивным признаком СВ. Феномен можно подразделить на ряд субфеноменов:

- проявление признаков системной тканевой деструкции, вследствие нарушения целостности клеток и экстраклеточного матрикса;
- генерализация эффекторов неспецифического тканевого повреждения — гидролаз, свободных радикалов, некоторых катионных и гидрофобных молекул, которые можно определить в кровотоке непосредственно или через вторичные изменения, например, продукты пероксидации;
- генерализация эндогенных и экзогенных индукторов клеточного стресса, относящихся к категории DAMP;
- изменения ключевых параметров гомеостаза, способных инициировать системный клеточный стресс и/или тканевые повреждения.

Таким образом, феномен интегрирует как процессы — предвестники повреждения, так и непосредственные эффекты повреждения. Наличие последних имеет более принципиальное значение, поскольку они чаще развиваются уже на фоне СВ и характеризуют определённые этапы его саморазвития. Учитывая это, мы выбрали в качестве основного критерия феномена определённые концентрации в крови маркеров повреждения мышечной ткани (миоглобина и тропонина I). При этом спектр молекулярных признаков феномена большой и соответственно существует возможность подбора критериев для решения конкретных задач.

Феномен микроциркуляторных расстройств (МЦР)

Необходимость выделения этого феномена как базового компонента СВ заключается в следующем:

1) МЦР являются ключевым патогенетическим звеном развития септического шока и ряда других шоковых состояний, а также большинства случаев развития синдрома полиорганной недостаточности (ПОН) и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС);

2) МЦР являются ключевым понятием для описания патогенеза этих процессов в системе общей патологии и медицине критических состояний;

3) системная воспалительная микроциркуляция является патогенетическим ядром декомпенсированных вариантов СВ, в этих случаях роль других звеньев патогенеза во многом определяется характером их взаимосвязи с МЦР;

4) МЦР интегрируют большое число более частных типовых процессов, имеющих самостоятельное значение для характеристики СВ.

Ключевую роль в развитии МЦР играют повреждение, патологическая активация и дисфункция эндотелия микрососудов [56]. Эти процессы можно оценить по накоплению в крови продуктов активации эндотелиоцитов [46, 72, 75, 76, 80] и сосудистых мак-

рофагов [37, 77], а именно: слушенных эндотелиоцитов; цитокинов, других медиаторов воспаления, ростовых факторов; растворимых форм индуцибельных рецепторов; окиси азота [13] и ряда белковых регуляторов сосудистого тонуса. Существенное значение имеет выявление стандартных маркеров ДВС-синдрома: чаще используются тромбоциты, фибриноген, D-димеры, фибрин-мономерные комплексы, анти-тромбин III и его комплекс с тромбином, протромбиновое время; реже — тромбоцитарный фактор 4, протеин C, tPA, PAI-1, комплекс плазмин + α_2 -антиплазмин, тромбиновое время и др. [37, 60, 75]. Определённое значение для оценки причинных механизмов МЦР имеют факторы активации нейтрофилов [43, 62] и мастоцитов [45], признаки сладж-феномена [16] и синдрома протекания капилляров [9]. Можно выделить несколько десятков эффективных для этих целей молекулярных показателей. Однако только некоторые из них абсолютно или относительно специфичны к эндотелиоцитам, а именно: растворимые формы рецепторов адгезии (E-селектина, эндотелина, VCAM-1, ICAM-1) и рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF); отдельные компоненты системы гемостаза — tPA, PAI-1, растворимая форма тромбомодулина. Относительно высокой эффективностью в качестве критериев прогноза критических осложнений при сепсисе обладают растворимые рецепторы VEGF и эндотелин [71, 75]. Большинство других факторов эндотелиоза, как критерии СВ, имеют определённые ограничения по сравнению с ключевыми цитокинами [4]. Среди цитокинов плазмы крови — в существенной степени коррелируются с другими признаками эндотелиальной дисфункции уровни IL-8 и IL-6 [80, 97, 99].

Провоспалительная активность эндотелия зависит и от способности клеток обеспечивать обменные процессы. В частности, наблюдаемое при критическом сепсисе снижение потребления клетками кислорода, в условиях восстановленного его транспорта, некоторые авторы обозначают термином «микроциркуляторный и митохондриальный дистресс-синдром» [85]. В целом, молекулярные маркеры эндотелиоза имеют суррогатный характер для диагностики МЦР, но могут быть востребованы при комплексных исследованиях СВ.

Непосредственно визуализировать прижизненные изменения микроциркуляции у постели пациента способны современные технологии боковой тёмнопольной видеомикроскопии (SDF микроскоп) и ближней инфракрасной спектроскопии (NIRS технология) [39, 40, 79, 27]. В частности, эти методы позволяют полуколичественно оценить перфузию микрососудов и её неоднородность в глубоких слоях не только слизистых оболочек (обычно подъязычной области), но

и кожи (SDF), а также степень оксигенизации микроциркуляторного кровотока в мышечной ткани (NIRS). В экспериментах на животных объектом этих исследований являются и внутренние органы. Эти эксперименты в целом подтвердили и дополнили результаты более ранних прижизненных исследований МЦР у животных [20, 69]. Несмотря на определённую ограниченность научного материала по результатам использования этих методов можно прийти к следующим основным заключениям:

- МЦР провоцируют развитие ПОН независимо от состояния макрогемодинамики;
- МЦР не имеют определённой локализации и поражают как покровные, так и внутренние органы;
- принципиальные закономерности МЦР не имеют органной и видовой (у млекопитающих) специфичности, но могут иметь свои отличительные особенности;
- во внутренних органах, включая головной мозг [89], развитие МЦР предшествуют тканевому отёку, который можно рассматривать как декомпенсированное проявление МЦР;
- МЦР — это неоднородный процесс: нарушения перфузии в микроциркуляторных единицах носят прерывистый характер (отчасти из-за фазности проявлений коагуляционных и фибринолитических процессов), а зоны с устойчиво высокой и низкой перфузией могут находиться в нескольких миллиметрах друг от друга;
- МЦР на уровне целостного организма характеризуется мозаичностью, в частности в покровных тканях и скелетных мышцах могут фиксироваться зоны функциональной ишемии, вероятно связанные с компенсаторными механизмами централизации кровообращения. Возможно, для анализа неоднородности МЦР следует с новых позиций рассмотреть понятие «функциональный элемент органа», предложенное А.М. Чернухом [20].

Несмотря на свою очевидную перспективность для науки и медицинской практики, методы визуализации МЦР не позволяют в полной мере охарактеризовать этот процесс, в целом, и, тем более, все его частные составляющие. Одной из ключевой составляющей МЦР является ДВС-феномен. Это связано не только с клинической важностью ДВС-синдрома при критических состояниях [22, 60], но и с ролью системы гемостаза как звена базовой программы воспаления, наличием апробированных и общепринятых методов идентификации этого процесса [37, 95]. В своих работах мы обычно идентифицируем ДВС-феномен по наличию стандартных критериев ДВС-синдрома, а для скрининга латентных его проявлений используем уровень D-димеров [4]. Мы также полагаем, что МЦР нельзя ассоциировать с СВР (несмотря на их «пере-

кривание» на уровне отдельных субфеноменов), поскольку МЦР определяются не только реакцией клеток, но и их патологическим состоянием.

Феномен полиорганной недостаточности

Феномен включает в себя проявления ПОН и/или тяжёлого шока. Для идентификации феномена обычно используем шкалу SOFA, не потому, что мы считаем существующие клинические методы идентификации ПОН оптимальными, а по причине того, что они являются общепринятыми медицинскими стандартами [64]. Отсутствие подобных стандартов для экспериментальных животных, усложняет создание специфичных для конкретного вида критериев ПОН и СВ в целом. Впрочем, это не препятствует изучению у животных более частных процессов. Так, в моделях сепсиса, травмы и реакции «трансплантат против хозяина» у нечеловекообразных обезьян выявлено наличие осложнений, связанных с высокими концентрациями в крови цитокинов — IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α [55], аналогичных синдромам ПОН и ДВС, острому респираторному дистресс-синдрому у человека.

Феномен нейроэндокринной и метаболической дисфункции

Этот феномен интегрирует различные изменения нейроэндокринного и метаболического статуса. Процесс СВ «деформирует» основные метаболические циклы, а именно: глюкозо-молочнокислый (его частный вариант — цикл Кори), глюкозо-жирнокислотный (цикл Рендла), глюкозо-аминокислотный (аланиновый цикл), циклы обмена холестерина и транспортных форм липидов. Изменения этих циклов, интегрирующих метаболические процессы, прежде всего в печени, жировой и мышечной тканях, в определённой степени напоминают метаболическую дисфункцию при сахарном диабете [38]. Развитие этих изменений связано не только с эффектами регуляторных метаболитов и нейроэндокринных факторов, но с прямым действием на метаболические процессы провоспалительных цитокинов, в частности TNF α , IL-1 β , IL-6 [26]. Клиническими проявлениями обозначенных изменений при острых критических состояниях являются — метаболический стресс-синдром [18], синдромы гиперметаболизма и гиперкатаболизма [8, 10]. Используются и экспериментальные модели этих состояний [42]. При ряде хронических заболеваний регистрируют: метаболический синдром, при котором может отмечаться гиперпродукция жировыми клетками широкого спектра провоспалительных цитокинов, включая — TNF α , IL-1 β , IL-6 [67]; MIA-синдром («истощение, воспаление, атеросклероз») при терминальной почечной

недостаточности [17, 24] и ряд других синдромальных образований. Скелетные мышцы, также как и другие ткани, не только воспринимают регуляторные сигналы медиаторов воспаления, но сами способны при патологической активации секретировать провоспалительные цитокины: IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF α [50]. Так, у спортсменов после марафонской дистанции отмечается незначительное повышение в крови IL-1 β , TNF α (примерно, двукратное) и примерно 100-кратное возрастание уровня IL-6, отчасти связанное с микрповреждениями мышечной ткани [74]. Это ещё раз подтверждает универсальность провоспалительного клеточного стресса и его развитие даже в пограничной области между физиологией и патологией. Естественно при СВ, когда отмечаются массивные проявления деструкции мышечной ткани, эти изменения будут носить злокачественный характер.

Известные критерии синдрома СВР [31] имеют отношение именно к этому феномену, а точнее к развитию общего адаптационного синдрома: тахикардия и тахипное — к универсальным его проявлениям, а лейкоцитоз и лихорадка — к его «воспалительному» варианту, который может развиваться как при классическом, так и системном воспалении.

Для общей характеристики СВ имеют значение признаки дистресс-варианта общего адаптационного синдрома, прежде всего, дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, включая кортикальную недостаточность. В этих целях мы фиксируем наличие феномена по определённым значениям кортизола в крови [4]. Для рассмотрения более частных механизмов СВ, например, повреждающих эффектов мицелл жирных кислот при развитии метаболического стресс-синдрома или исследовании конкретных заболеваний и экспериментальных моделей может быть востребован широкий спектр частных показателей этого феномена.

Феномен истощения буферных систем антивоспалительной резистентности

Как уже отмечалось, развитие СВ связано с системным эффектом действия факторов повреждения, преодолевших барьер антивоспалительной резистентности. Факторы рассматриваемого феномена можно подразделить на классы:

1. Механизмы: а) связывания в кровотоке и б) утилизации в сосудистых макрофагах молекулярных (DAMP, иммунные комплексы, комплексы «протеиназы + антипротеиназы», окисленные и денатурированные белки...) и корпускулярных (микробы, модифицированные клетки и тромбоцитарные агрегаты...) факторов.

2. Протективные факторы, ограничивающие развитие системного клеточного стресса (прежде всего, эндотелиоцитов, сосудистых макрофагов, мастоцитов и внутрисосудистых лейкоцитов) и факторы-ингибиторы внутрисосудистой активации систем комплемента и гемостаза.

3. Буферные механизмы поддержания жизненно важных параметров гомеостаза, а именно, щелочно-кислотного равновесия, редокс-потенциала внутрисосудистой среды и др.

4. Функциональные резервы органных систем (нейроэндокринной и сердечнососудистой систем, печени, лёгких, почек и др.).

Все эти многочисленные механизмы действуют исходно до развития СВ, а также на этапе развития системного воспаления — от пограничных его проявлений до необратимого этапа. При системных проявлениях классического воспаления часть факторов феномена могут дополнительно мобилизоваться (например, при острофазном ответе печени) или, напротив, истощаться. Противостояние буферных систем и противовоспалительных механизмов проявляется в виде большого количества частных «столкновений», идущих с переменным успехом. Это в значительной степени и обуславливает эффект мозаичности проявления СВ, как между органами, так и внутри органов. Несмотря на наличие большого числа публикаций, посвящённых частным механизмам этой системы, мы не смогли до настоящего времени определить универсальные критерии этого феномена, но рассматриваем его как одну из ключевых составляющих СВ, перспективную для дальнейшего изучения.

Вопреки известному значению *дисфункции иммунной системы* при развитии сепсиса, мы не выделяем её как непосредственную составляющую процессоконплекса СВ. Во-первых, ключевую роль в развитии большинства вариантов СВ играют факторы не неиммунитета, а врождённого иммунитета, которые также относятся и к базовым механизмам воспаления. Во-вторых, лимфоидная ткань является одной из первых жертв действия различных неблагоприятных факторов, но быстро восстанавливается при их купировании. В-третьих, нарушения антибактериальной защиты также во многом определяются дисфункцией при СВ механизмов врождённого иммунитета, барьерных функций покровных тканей и протективного (классического) воспаления. Между тем, отдельные варианты СВ могут инициироваться иммунными механизмами, например при реакции «трансплантат против хозяина».

Для оценки взаимосвязи составляющих СВ одним из методологических подходов могут стать некоторые положения теории функциональных систем П.К. Анохина более известной при описании процес-

сов высшей нервной деятельности [1]. Функциональная система была определена им как «динамичная, саморегулируемая организация, избирательно объединяющая структуры и процессы на основе нервных и гуморальных механизмов регуляции для достижения полезных системе и организму в целом приспособительных результатов». При этом функциональные системы первого типа обеспечивают постоянство определенных констант внутренней среды. Основные звенья системы: афферентный синтез, формирование целевой установки и зависимого от неё акцептора результатов действия, эфферентный синтез (формирование программы действия), реализация программы и проверка результата акцептором, самоликвидация системы при достижении цели или при отсутствии конечного положительного результата — её адаптационные изменения. С этих позиций классическое воспаление вполне можно описать как своеобразную функциональную систему, направленную на локализацию и устранение повреждающих факторов и тканевого повреждения. Развитие протективных проявлений СВР можно трактовать как этап развития адаптационных изменений этой системы. Очевидно, воспаление будет объединять более частные функциональные системы различного уровня, направленные на обеспечение выживания отдельных клеток, органо-тканевых структур и организма в целом, при приоритетности последнего уровня, в условиях их противоречия.

Между тем далеко не любой патологический процесс можно уложить в эту схему. Так инфекция и опухолевый рост скорее являются функциональными антисистемами, имеющими паразитические по отношению к макроорганизму целевые установки. В основе этих систем лежит чужеродная или мутированная собственная генетическая программа. При воспалении могут формироваться и дисфункциональные системы, характерным признаком которых является отсутствие установки на паразитизм, выполнение генетически запрограммированной программы (например, удаление генетически чужеродного материала) с заведомо негативным для организма результатом, например, при аутоиммунном процессе. В ряде случаев функционирование этих систем приводит к их саморазвитию по принципу положительной обратной связи. Причинами формирования дисфункциональных систем являются те или иные сбои на любом этапе становления функциональных систем, но и реализация деятельности этих систем в непредназначенной для этого системе координат. Именно последняя причина, как мы полагаем, лежит в основе развития СВ. С этих позиций СВ нельзя рассматривать как целостную систему — скорее как совокупность функциональных и дисфункциональных систем различного уровня организации. При этом первые препятствуют развитию вто-

рых, но при развитии СВ их количество будет уменьшаться, а дисфункциональных — возрастать. Естественно, процессы формирования и расформирования этих систем будут динамичны и многовариантны. Рассматриваемый подход позволяет определить феномены СВ как зоны перекрытия различных систем, оценить направления их взаимосвязи и общую причину их нестабильности.

Таким образом, для описания принципиальной модели СВ нужно определиться с точкой приближения к изучаемому явлению для целостной его оценки [2, 4, 19]. Далее формализовать эту задачу в виде конкретных критериев процесса наиболее надёжным, технологичным и экономичным способом. С этой целью мы используем для исследования острых заболеваний шкалу-СВ, основанную на определении в баллах СВР (значения УР) и некоторых других феноменов СВ [5], а для скрининговой оценки хронического системного воспаления — шкалу-ХрСВ, основанную на тех же методологических принципах [6].

В целом, построение модели СВ как общепатологического процесса является прежде всего задачей общей патологии, но потребует интегрирования клинических и экспериментальных, молекулярных и популяционных исследований, использования как теоретических (математических и логических), так и когнитивно-эвристических подходов. Кроме того, автоматизация расчёта интегральных критериев СВ, визуализация его образа, анализ баз данных и создание на этой основе компьютерных программ [5] потребует использования передовых информационных технологий. Узким местом для решения этих задач является отсутствие общепринятой теории и классификации типовых патологических процессов, клеточного и тканевого стресса и нерешённость ряда других теоретических проблем. В настоящее время многопрофильные клинические и клиничко-образовательные медицинские центры экономически развитых стран нередко становятся завершающим звеном многоэтапных научно-исследовательских циклов. Это обстоятельство накладывает определённую специфику на характер теоретических обобщений (синдромальный подход), связанных с авторитетными в этой области клиницистами: R.C. Bone (1941—1997), J. Marshall, J.-L. Vincent, S. Orail и др., поскольку теория системного воспаления является реальным инструментом решения многих практических задач. Несмотря на известный вклад отечественных учёных в теорию воспаления, включая В.В. Подвысоцкого [15], И.И. Мечникова [12, 13], А.М. Чернуха [20], вклад Российской науки в данном случае не носит определяющего характера. Отчасти это связано с отсутствием комплексных, междисциплинарных программ.

Список литературы

1. *Анохин П.К.* Биология и нейрофизиология условного рефлекса. — М., 1968.
2. *Гусев Е.Ю., Осипенко А.В.* Иммунология системного воспаления // Иммунология Урала. — 2001. — Т. 1, №1. — С. 4—8.
3. *Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Мазуров В.А.* и др. Программный комплекс «Доктор-хелп2» в качестве возможного элемента единого информационного пространства врача // Сборник статей IX Международного форума средств обеспечения безопасности государства «INTERPOLITEX-2005». — М., 2005. — С. 28—32.
4. *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.
5. *Гусев Е.Ю., Зотова Н.В.* Сепсис и теория системного воспаления // Клин. Анест. Реаним. — 2009. — Т. 6, №1. — С. 20—28.
6. *Гусев Е.Ю., Соломатина Л.В., Паньшина Е.В.* и др. Системное воспаление при хронической дисфункции трансплантированной почки // Нефрология и диализ. — 2011. — Т. 13, №2. — С. 82—88.
7. *Гусев Е.Ю., Черешнев В.А.* Системное воспаление: предпосылки несиндромального подхода // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2012.
8. *Дундаров З.А., Майоров В.М.* Основные проблемы проведения нутритивной поддержки у пациентов в критических состояниях // Новости хирургии. — 2009. — Т. 17, №2. — С. 119—129.
9. *Кузнецов Н.А., Родоман Г.В., Шалаева Т.И., Дынжинова Т.В.* Прогнозирование развития полиорганной недостаточности при сепсисе у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей // Хирургия. — 2007. — №5. — С. 42—45.
10. *Левит Д.А., Лейдерман И.Н., Левит А.Л.* «Антикатаболическая» нутритивная поддержка при системной воспалительной реакции с полиорганной дисфункцией: эффективность и целесообразность // Инфекции в хирургии. — 2008. — Т. 6, №4. — С. 43—47.
11. *Маянский А.Н., Маянский Д.Н.* Очерки о нейтрофиле и макрофаге. — Новосибирск, 1989.
12. *Маянский А.Н.* Современная эволюция идеи И.И. Мечникова о внутрисосудистом воспалении // Иммунология. — 1995. — №4. — С. 8—15.
13. *Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Реутов В.П.* Оксид азота и NO-синтаза в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях // Биохимия. — 2000. — Т. 65, №4. — С. 485—503.
14. *Мечников И.И.* Лекции о сравнительной патологии воспаления. — М., 1923.
15. *Подвысоцкий В.В.* Основы общей и экспериментальной патологии. — СПб., 1899.
16. *Роганова И.В., Храмова И.В.* Патогенетическая значимость сладж-феномена и синдрома микротромбообразования при гриппе у пациентов старшего возраста // Морфологические ведомости. — 2011. — №1. — С. 119—122.
17. *Соломатина Л.В., Журавлева Ю.А., Гусев Е.Ю.* Концепция MIA-синдрома при терминальной почечной недостаточности // Нефрология. — 2009. — Т. 13, №4. — С. 64—69.
18. *Титов В.Н.* Альбумин, транспорт насыщенных жирных кислот и метаболический стресс-синдром (обзор литературы) // Клин. лаб. диагностика. — 1999. — №4. — С. 3—11.

19. **Черешнев В.А., Гусев Е.Ю.** Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления // Медицинская иммунология. — 2012. — Т. 14, №1—2. — С. 9—20.
20. **Чернух А.М.** Воспаление (очерки патологии и экспериментальной терапии). — М.: Медицина, 1979.
21. **Шпенглер О.** Закат западного мира; Очерки морфологии мировой истории. Полное издание в одном томе / Пер. с нем. — М.: Альфа-Книга, 2010.
22. **Aird W.C.** Vascular bed-specific hemostasis: role of endothelium in sepsis pathogenesis // *Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 29 — P. 28—34.
23. **Aird W.C.** The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome // *Blood.* — 2003. — Vol. 101. — P. 3765—3777.
24. **Ardag I., Yilmaz Y., Kahvecioglu S.** et al. Clinical value of the malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome for long-term predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease: a 5-year prospective study // *Nephron Clin. Pract.* — 2008. — Vol. 108, №2. — P. 99—105.
25. **Bell E.** Innate immunity: Endothelial cells as sentinels // *Nature Reviews Immunology.* — 2009. — Vol. 9. — P. 532—533.
26. **Benrick A.** Cytokines in metabolic functions. — Section of Endocrinology Institute of Neuroscience and Physiology The Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg Sweden, 2008.
27. **Bezemer R., Bartels S.A., Bakker J., Ince C.** Clinical review: Clinical imaging of the sublingual microcirculation in the critically ill — where do we stand? // *Critical Care.* — 2012. — Vol. 16. — R. 224.
28. **Bianchil M.E.** DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger // *Journal of Leukocyte Biology.* — 2007. — Vol. 81, №1. — P. 1—5.
29. **Bossi F., Bulla R., Tedesco F.** Endothelial cells are a target of both complement and kinin system // *International Immunopharmacology.* — 2008. — Vol. 8, №2. — P. 143—147.
30. **Broermann A., Winderlich M., Block H.** et al. Dissociation of VE-PTP from VE-cadherin is required for leukocyte extravasation and for VEGF-induced vascular permeability in vivo // *J. Exp. Med.* — 2011. — Vol. 208, №12. — P. 2393—2401.
31. **Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B.** et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // *Chest.* — 1992. — Vol. 101, №6. — P. 1644—1655.
32. **Brown Z., Gerritsen M.E., Carley W.W.** et al. Chemokine gene expression and secretion by cytokine-activated human microvascular endothelial cells. Differential regulation of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in response to interferon-gamma // *Am. J. Pathol.* — 1994. — Vol. 145, №4. — P. 913—921.
33. **Brunn G.J., Saadi S., Platt J.L.** Differential regulation of endothelial cell activation by complement and IL-1 α // *Circ. Res.* — 2006. — Vol. 98, №6. — P. 793—800.
34. **Chacko G.W., Duchemin A.M., Coggeshall K.M.** et al. Clustering of the platelet Fc gamma receptor induces noncovalent association with the tyrosine kinase p72syk // *J. Biol. Chem.* — 1994. — Vol. 269, №51. — P. 32435—32440.
35. **Chouinard J.A., Rousseau J.A., Beaudoin J.-F.** Positron emission tomography detection of human endothelial cell and fibroblast monolayers: effect of pretreatment and cell density on 18FDG uptake // *Vasc. Cell.* — 2012. — Vol. 4, №5. — P.2—10.
36. **Cines D.B., Pollak E.S., Buck C.A.** et al. Endothelial Cells in Physiology and in the Pathophysiology of Vascular Disorders // *Blood.* — 1998. — Vol. 91, №10. — P. 3527—3561.
37. **Croner R.S., Hoerer E., Kulu Y.** et al. Hepatic platelet and leukocyte adherence during endotoxemia // *Critical Care.* — 2006. — Vol. 10, №1. — R. 15.
38. Cytokine modulation of glucose metabolism in Pathophysiology of Shock, Sepsis, and Organ Failure / Eds. Schlag G., Redl H. — Berlin: Springer Verlag, 1993.
39. **De Backer D., Hollenberg S., Boerma C.** How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference // *Critical Care.* — 2007. — Vol. 11. — R. 101.
40. **De Backer D., Donadello K., Taccone F.S.** et al. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy // *Annals of Intensive Care.* — 2011. — Vol. 1. — P. 27—34.
41. **Decker K.** Biologically active products of stimulated liver macrophages (Kupffer cells) // *Eur. J. Biochem.* — 1990. — Vol. 192, №2. — P. 245—261.
42. **Depke M., Fusch G., Domanska G.** et al. Hypermetabolic syndrome as a consequence of repeated psychological stress in mice // *Endocrinology.* — 2008. — Vol. 149, №6. — P. 2714—2723.
43. **Di Stasi M.R., Ley K.** Opening the flood-gates: how neutrophil-endothelial interactions regulate permeability // *Trends Immunol.* — 2009. — Vol. 30, №11. — P. 547—556.
44. **Dormond O., Bezzi M., Mariotti A., Ru C.** Prostaglandin E2 Promotes Integrin α V β 3-dependent Endothelial Cell Adhesion, Rac-activation, and Spreading through cAMP/PKA-dependent Signaling // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277, №48. — P. 45838—45846.
45. **Echtenacher B., Mannel D.N., Hultner L.** Critical protective role of mast cells in a model of acute septic peritonitis // *Nature.* — 1996. — Vol. 381. — P. 75—77.
46. **Erdbruegger U., Haubitz M., Woywodt A.** Circulating endothelial cells: A novel marker of endothelial damage // *Clinica Chimica Acta.* — 2006. — Vol. 373. — P. 17—26.
47. **Fadini G.P., Avogaro A.** Cell-based methods for ex vivo evaluation of human endothelial biology // *Cardiovasc. Res.* — 2010. — Vol. 87, №1. — P. 12—21.
48. **Feletou M.** The Endothelium, Part I: Multiple Functions of the Endothelial Cells — Focus on Endothelium-Derived Vasoactive Mediators // *Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function.* — San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences, 2011.
49. **Ghebrehiwet B., Feng X., Kumar R., Peerschke E.I.** Complement component C1q induces endothelial cell adhesion and spreading through a docking/signaling partnership of C1q receptors and integrins // *Int. Immunopharmacol.* — 2003. — Vol. 3. — P. 299—310.
50. **Goebels N., De Rossi M., Hohlfeld R.** The Role of Cytotoxic Effector Molecules and Cytokines in Inflammatory Myopathies // *Basic Appl. Myol.* — 1998. — Vol. 8, №5. — P. 389—397.
51. **Groschner K., Graier W.F., Kukovetz W.R.** Histamine induces K⁺, Ca²⁺, and Cl⁻ currents in human vascular endothelial cells. Role of ionic currents in stimulation of nitric oxide biosynthesis // *Circulation Research.* — 1994. — Vol. 75. — P. 304—314.
52. **Henninger D.D., Panes J., Eppihimer M.** et al. Cytokine-induced VCAM-1 and ICAM-1 expression in different organs of the mouse // *The Journal of Immunology.* — 1997. — Vol. 158, №4. — P. 1825—1832.
53. **Hoffmann J.N., Fertmann J.M., Jauch K.W.** Microcirculatory disorders in sepsis and transplantation: therapy with natural coagulatory inhibitors antithrombin and activated protein C // *Current Opinion in Critical Care.* — 2006. — Vol. 12, №5. — P. 426—430.
54. **Hsueh W., Sun X., Rioja L.N., Gonzalez-Crussi F.** The role of the complement system in shock and tissue injury induced by tumour necrosis factor and endotoxin // *Immunology.* — 1990. — Vol. 70, №3. — P. 309—314.
55. **Hukkanen R.R., Liggitt H.D., Murnane R.D., Frevort C.W.** Systemic Inflammatory Response Syndrome in Non-human Primates Culminating in Multiple Organ Failure, Acute

Lung Injury, and Disseminated Intravascular Coagulation // Toxicologic Pathology. — 2009. — Vol. 37. — P. 799–804.

56. **Ince C.** The microcirculation is the moto of sepsis // Critical Care. — 2005. — Vol. 9, №4. — P. 13–19.

57. **Koo D.J., Chaurdy I.H., Wang P.** Kupffer Cells Are Responsible for Producing Inflammatory Cytokines and Hepatocellular Dysfunction during Early Sepsis // Journal of Surgical Research. — 1999. — Vol. 83, №2. — P. 151–157.

58. **Krishnaswamy G., Kelley J., Yerra L.J.** et al. Human Endothelium as a Source of Multifunctional Cytokines: Molecular Regulation and Possible Role in Human Disease // Journal of Interferon & Cytokine Research. — 1999. — Vol. 19, №2. — P. 91–104.

59. **Langegegen H., Berge K.E., Johnson E., Hetland G.** Human umbilical vein endothelial cells express complement receptor 1 (CD35) and complement receptor 4 (CD11c/CD18) in vitro // Inflammation. — 2002. — Vol. 3. — P. 103–110.

60. **Levi M., van der Poll T.** Inflammation and coagulation // Crit. Care Med. — 2010. — Vol. 38. — P. 26–34.

61. **Lian J., Guoping C., Shapiro S.S.** et al. Glycoprotein Ibalpha can mediate endothelial cell migration on von Willebrand factor-containing substrata // Exp. Cell. Res. — 1999. — Vol. 252, №1. — P. 114–122.

62. **Lindbom L.** Regulation of vascular permeability by neutrophils in acute inflammation // Chem. Immunol. Allergy. — 2003. — Vol. 83. — P. 146–166.

63. **Mantovani A., Bussolino F., Dejana E.** Cytokine regulation of endothelial cell function // FASEB J. — 1992. — Vol. 6, №8. — P. 2591–2599.

64. **Marshall J.C.** Measuring organ dysfunction in the intensive care unit: why and how? // Canadian Journal of Anesthesia. — 2005. — Vol. 52. — P. 224–230.

65. **Medzhitov R.C., Janeway Jr.** Innate immune recognition: mechanisms and pathways // Immunol. Rev. — 2000. — Vol. 173. — P. 89–97.

66. **Mehta D., Malik A.B.** Signaling mechanisms regulating endothelial permeability // Physiological Reviews. — 2006. — Vol. 86. — P. 279–367.

67. **Monteiro R., Azevedo I.** Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome // Mediators of Inflammation. — 2010. — ID 289645.

68. **Nakamura Y., Si Q.S., Kataoka K.** Lipopolysaccharide-induced microglial activation in culture: temporal profiles of morphological change and release of cytokines and nitric oxide. // Neurosci. Res. — 1999. — Vol. 35. — P. 95–100.

69. **Nakijima Y., Baudry N., Durante J., Vicaud E.** Microcirculation in intestinal villi: a comparison between hemorrhagic and endotoxin shock // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 164. — P. 1526–1530.

70. **Nilsen E.M., Johansen F.-E., Jahnsen F.L.** Cytokine profiles of cultured microvascular endothelial cells from the human intestine // Gut. — 1998. — Vol. 42. — P. 635–642.

71. **Parmentier E., de Freitas Caires N., Grigoriu B.** et al. Endocan (endothelial cell-specific molecule-1) as a pertinent biomarker of endothelial dysfunction in sepsis // Critical Care. — 2010. — Vol. 14, №2. — R. 55.

72. **Paulus P., Jennewein C., Zacharowski K.** Biomarkers of endothelial dysfunction: can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis? // Biomarkers. — 2011. — Vol. 16, №1. — P. 11–21.

73. **Pearson M.J., Lipowsky H.H.** Effect of Fibrinogen on Leukocyte Margination and Adhesion in Postcapillary Venules // Microcirculation. — 2004. — Vol. 11. — P. 295–306.

74. **Pedersen B.K.** Special Feature for the Olympics: Effects of Exercise on the Immune System // Immunology and Cell Biology. — 2000. — Vol. 78. — P. 532–535.

75. **Pierrakos C., Vincent J.-L.** Sepsis biomarkers: a review // Critical Care. — 2010. — Vol. 14. — R. 15.

76. **Rabelink T.J., de Boer H.C., van Zonneveld A.J.** Endothelial activation and circulating markers of endothelial activation in kidney disease // Nature Reviews Nephrology. — 2010. — Vol. 6. — P. 404–414.

77. **Ring A., Stremmel W.** The hepatic microvascular responses to sepsis // Semin. Thromb. Hemost. — 2000. — Vol. 26. — P. 589–594.

78. **Romani de Wit T., de Leeuw H.P., Rondajj M.G.** et al. Von Willebrand factor targets IL-8 to Weibel–Palade bodies in an endothelial cell line // Exp. Cell Res. — 2003. — Vol. 286, №1. — P. 67–74.

79. **Sakr Y., Dubois M.J., De Backer D.** et al. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock // Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 32. — P. 1825–1831.

80. **Shapiro N.I., Schuetz P., Yano K.** et al. The association of endothelial cell signaling, severity of illness, and organ dysfunction in sepsis // Critical Care. — 2010. — Vol. 14. — R182.

81. **Sharma L., Melis E., Hickey M.J.** et al. The Cytoplasmic Domain of Tissue Factor Contributes to Leukocyte Recruitment and Death in Endotoxemia // Am. J. Pathol. — 2004. — Vol. 165, №1. — P. 331–340.

82. **Sheppard D.** Endothelial integrins and angiogenesis: not so simple anymore // J. Clin. Invest. — 2002. — Vol. 110. — P. 913–914.

83. **Sheth K., Duffy A., Nolan B.** et al. Activated neutrophils induce nitric oxide production in Kupffer cells // Shock. — 2000. — Vol. 14. — P. 380–385.

84. **Shyy J.Y., Chien S.** Role of integrins in endothelial mechanosensing of shear stress // Circ. Res. — 2002. — Vol. 91, №9. — P. 769–775.

85. **Spronk P.E., Kanoore-Edul V.S., Ince C.** Microcirculatory and mitochondrial distress syndrome (MMDS): a new look at sepsis // Update in Intensive Care Emergency Medicine. — 2004. — Vol. 42. — P. 47–69.

86. **Strukova S.** Blood coagulation-dependent inflammation. Coagulation-dependent inflammation and inflammation-dependent thrombosis // Frontiers in Bioscience. — 2006. — Vol. 11. — P. 59–80.

87. **Sundgren N.C., Zhu W., Yuhanna I.S.** et al. Coupling of fcy receptor I to fcy receptor IIb by SRC kinase mediates C-reactive protein impairment of endothelial function // Circ. Res. — 2011. — Vol. 109, №10. — P. 1132–1140.

88. **Supajatura V., Ushio H., Nakao A.** et al. Protective Roles of Mast Cells Against Enterobacterial Infection Are Mediated by Toll-Like Receptor 4 // The Journal of Immunology. — 2001. — Vol. 167. — P. 2250–2256.

89. **Taccone F.S., Su F., Pierrakos C.** et al. Cerebral microcirculation is impaired during sepsis: an experimental study // Critical Care. — 2010. — Vol. 14, №4. — R. 140.

90. **Tedder T.F., Steeber D.A., Chen A., Engel P.** The selectins: vascular adhesion molecules // FASEB J. — 1995. — Vol. 9, №10. — P. 866–873.

91. **Thambyrajah J., Townend J.N.** Homocysteine and atherothrombosis — mechanisms for injury // European Heart Journal. — 2000. — Vol. 21. — P. 967–974.

92. **Thurston G., Baluk P., Hirata A., McDonald D.M.** Permeability-related changes revealed at endothelial cell borders in inflamed venules by lectin binding // Am. J. Physiol. — 1996. — Vol. 271. — P. 2547–2562.

93. **Verma S., Nakaoka R., Dohgu S., Banks W.A.** Release of cytokines by brain endothelial cells: A polarized response to lipopolysaccharide // Brain Behav. Immun. — 2006. — Vol. 20, №5. — P. 449–455.

94. **Walker T.S., Brown J.S., Hoover C.S., Morgan D.A.** Endothelial prostaglandin secretion: effects of typhus rickettsiae // J. Infect. Dis. — 1990. — Vol. 162, №5. — P. 1136–1144.

95. **Webster N.R.** Inflammation and the coagulation system // Br. J. Anaesth. — 2002. — Vol. 89, №2. — P. 216—220.

96. **Yoshida T., Tsuruta Y., Iwasaki M.** et al. SRCL/CL-P1 recognizes GalNAc and a carcinoma-associated antigen, Tn antigen // J. Biochem. — 2003. — Vol. 133, №3. — P. 271—277.

97. **Yoshimura T., Matsushima K., Oppenheim J.** et al. Neutrophil chemotactic factor produced by lipopolysaccharide (LPS)-stimulated human blood mononuclear leukocytes: partial characterization and separation from interleukin 1 (IL 1) // J. Immunol. — 1987. — Vol. 139, №3. — P. 788—793.

98. **Zhang G., Han J., Welch E.J.** Lipopolysaccharide stimulates platelet secretion and potentiates platelet aggregation via TLR4/MyD88 and the cGMP-dependent protein kinase pathway // J. Immunol. — 2009. — Vol. 182, №12. — P. 7997—8004.

99. **Zimmerman G.A., Albertine K.H., Carveth H.J.** et al. Endothelial Activation in ARDS // Chest. — 1999. — Vol. 116, №1. — P. 18—24.

Поступила 12.10.12

Сведения об авторах:

Черешнев Валерий Александрович, д-р мед. наук, проф., академик РАН, академик РАМН, директор ФГБУН «ИИФ» УРО РАН