

А. В. Кубышкин, И. И. Фомочкина

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ СИНДРОМА СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ И ШОКА

Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского

В конце XX в. шок стали рассматривать как результат избыточного системного действия медиаторов воспаления [1]. Интерес исследователей к изучению концепции синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), определяющего течение ряда критических клинических состояний инфекционной и неинфекционной природы, значительно возрос в последнее время [2, 3]. Однако анализ исследований по проблеме позволяет заключить, что ССВР для большинства как клиницистов, так и теоретиков остается умозрительным понятием, применимым в основном к сепсису [4, 5]. В то же время накопленные данные свидетельствуют о явной схожести проявлений многих критических состояний, независимо от этиологии, что позволяет думать о единстве закономерностей их клинической реализации [1, 6] и предположить ключевое значение синдрома системной воспалительной реакции при большинстве экстремальных состояний [1, 7–9]. Таким образом, подход к расшифровке генеза критических состояний различной этиологии требует более глубокого изучения проблемы. Остается без ответа большое количество вопросов, в частности: каким образом патогенетические процессы, отражаемые критериями ССВР, могут явиться причиной или движущей силой критического состояния; почему синдром полиорганной недостаточности (СПОН) может развиваться на фоне купирования признаков ССВР; нужно ли признавать наличие ССВР при развитии шоков различной этиологии; где границы использования критериев ССВР? В настоящее время известны десятки, если не сотни, молекулярных факторов, в той или иной степени характеризующих развитие ССВР, но это существенным образом не способствовало ревизии более чем относительных критериев ССВР. Кроме того, все эти многочисленные факторы, как потенциальные критерии ССВР, не систематизированы исходя из их патогенетической роли и клинического значения.

Основные исследования по изучению молекулярных механизмов развития ССВР направлены на изучение роли цитокинов [2]. Однако большинство цитокинов условно можно отнести к группе информационных (регуляторных) факторов. При их определении для характеристики формирования ССВР отмечается чрезмерный рост системных концентраций, но практически невозможно оценить диагностическую ценность этих показателей [2]. В нашем исследовании мы попытались оценить возможность использования показателей неспецифической протеиназ-ингибиторной системы в качестве маркеров оценки развития критических состояний. Неспецифические клеточные протеиназы можно отнести к группе классических эффекторных факторов, отражающих степень деструкции тканей при различных патологических процессах, в связи

с чем их определение может дать представление об общих закономерностях развития патологии.

Методология нашего исследования построена на сопоставлении и систематизации данных о роли компонентов протеиназ-ингибиторной системы в развитии воспаления и шоковых состояний. С этих же позиций мы попытались систематизировать данные о возможном участии ССВР в патогенезе шока и обосновать подходы к оценке баланса про- и противовоспалительных факторов при критических состояниях.

Материалы и методы исследования. Экспериментальные исследования проведены на 300 белых крысах-самцах линии Wistar, массой тела 180–200 грамм. Животные содержались в стандартных идентичных условиях, что необходимо для создания структурной группы. Исследования проводились в соответствии с требованиями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются в исследовательских и других научных целях» (Strasburg, 18.03.1986) и постановления I национального конгресса по биоэтике (Киев, 2001) [10].

В качестве модели локального «классического» воспаления использовали обтурационную модель воспаления легких, которое моделировали введением стерильной капроновой нити в трахею животных. Исследования проводили в сроки развития острого (до 2 недель) и хронического (до 6 месяцев) воспаления легких с исследованием сыворотки крови и бронхоальвеолярного секрета (БАС). Экспериментальные исследования по изучению патогенеза ССВР проводили на модели реперфузионного синдрома (РС), который вызывали наложением резиновых жгутов на обе задние конечности животных на уровне паховой складки сроком на 6 ч под легким эфирным наркозом. Взятие биологического материала осуществляли через 6, 12 и 24 ч после ревазуляции конечностей. Развитие патологических изменений контролировали морфологическими исследованиями. Умерщвление крыс осуществляли путем декапитации наркотизированных животных. В качестве материала для исследования использовали сыворотку крови и бронхоальвеолярный смыв (БАС) из легких. Бронхоальвеолярный смыв получали путем 6–8-кратного промывания легких через трахею 10 мл физиологического раствора.

Клинические исследования проведены у больных с патологией легких и экстренной абдоминальной патологией. Для выявления изменений в уровне протеолитических ферментов и их ингибиторов были изучены БАС 85 детей с острой и хронической патологией легких воспалительного характера (с острой пневмонией — 30 детей, с рецидивирующим бронхитом — 15, с хроническими воспалительными заболеваниями — 40) в период обострения заболевания и с учетом характера эндобронхита (катаральный, катарально-гнойный и гнойный). В качестве условного контроля служила группа из 10 детей без видимой патологии бронхов при проведении диагностической бронхоскопии. Клинический раздел также включал исследования БАС у 38-ми больных с экстренной абдоминальной патологией (18 человек с перитонитом и 20 пациентов без перитонита).

Трипсиноподобную активность (ТПА) измеряли спектрофотометрическим методом, основанным на измерении скорости отщепления N-бензоил-L-аргинина (БА) от синтетического субстрата N-бензоил-L-аргинина этилового эфира (БАЭЭ) (Reanal) [11]. Измерение эластазоподобной активности (ЭПА) проводили по гидролизу синтетического субстрата N-t-BOC-аланил-p-нитрофинилового эфира (БАНФЭ) (Reanal) [12]. α -1-ингибитор протеиназ (α -1-ИП) и α -2-макроглобулин (α -2-МГ) определяли

унифицированным методом В. Ф. Нартиковой и Т. С. Пасхиной [13]. Определение анти-триптической активности (АТА) БАС проводили на основе принципиального подхода, описанного для сыворотки крови. Для определения термокислостабильного ингибитора (ТКСИ) в сыворотке крови и кислостабильных ингибиторов (КСИ) в БАС, пробы предварительно обрабатывали для осаждения кислотолабильных белков. Белок определяли методом Лоури.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием методов вариационной статистики с вычислением средних величин (M) и оценкой вероятности расхождений (m), достоверными считали показатели при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Сопоставление изменений в протеиназ-ингибиторной системе при развитии воспаления легких и шоковых состояний позволило выявить ряд закономерностей. При развитии экспериментального воспаления легких установлена особенность, проявляющаяся угнетением активности ингибиторного потенциала в легких при длительном течении воспаления. При этом уровень протеиназ увеличивался, т.е. наблюдалось снижение контроля со стороны антипротеиназной защиты бронхоальвеолярного секрета.

Анализ клинических данных позволил выявить четкую зависимость изменений протеиназ-ингибиторного баланса БАС в зависимости от характера эндобронхита и длительности течения заболевания. При остром воспалении активация протеолиза сопровождается усиленным синтезом и секрецией ингибиторов протеиназ. При переходе процесса в хроническую стадию система ингибиторов угнетается и процесс активации протеиназ выходит из-под контроля. Таким образом, полученные клинические данные соответствуют представленным экспериментальным результатам, показавшим угнетение антипротеиназного потенциала БАС при переходе воспалительного процесса в легких из острой стадии в хроническую.

Рассмотрение другой группы заболеваний, относящихся к экстремальным ситуациям, показало, что развитие экспериментального синдрома ишемии-реперфузии приводило к активации протеиназ и снижению ингибиторов в крови и БАС при прогрессировании клинической картины патологии. Эксперименты по изучению выживаемости при моделировании РС показали, что летальность возрастала на фоне снижения активности ингибиторов. Клинические исследования показали, что присоединение патологии легких при острой абдоминальной патологии зависит от степени выраженности патологического процесса и наличия низкого уровня антипротеиназного потенциала легких.

Полученные результаты подтверждают общность механизмов участия протеиназ-ингибиторной системы в формировании патологических процессов. На местном и системном уровне при локальном воспалении и синдроме ишемии-реперфузии происходят схожие изменения. Они проявляются угнетением ингибиторов и чрезмерной активацией протеиназ. Эти изменения при локальном воспалении происходят локально, а при формировании системной экстренной патологии — на уровне крови с последующим вовлечением органных изменений. Происходит конфликт местных и системных реакций с неэффективной реализацией барьерных функций организма, описанный Л. П. Чуриловым как нарушение правила системно-местного защитного равновесия [1, 14].

Полученные результаты подтверждены определенной схожестью патоморфологических изменений в легких. Уже к 6-ти часам восстановления кровотока при модели-

ровании РС в микропрепаратах легких наблюдаются выраженные микроциркуляторные расстройства, сопровождающиеся структурно-функциональными изменениями альвеолярных макрофагов, дегрануляцией тканевых базофилов, повреждением компонентов аэрогематического барьера, схожие с формированием воспалительных изменений. Наблюдаются ультраструктурные повреждения, проявляющиеся развитием отека, деструкцией митохондрий с дезориентацией крист. Эти изменения являются одним из главных звеньев патогенеза органопатологии при реперфузионных нарушениях, а также механизмом формирования респираторного дистресс-синдрома [15].

Обсуждение. Анализ полученных результатов свидетельствует о сходных изменениях на локальном и системном уровнях при «классическом» воспалении и реперфузионном синдроме, рассматриваемом нами в качестве модели ССВР. Общность альтеративных механизмов, изменений в протеиназ-ингибиторной системе, микроциркуляторных нарушений подтверждает концепцию развития системного воспаления при шоке. Можно констатировать, что разница состоит только в пусковых механизмах: системная или локальная активация биологически-активных веществ (БАВ), и в уровне сосудистых ответов (таблица).

Сравнительная характеристика развития локального воспаления и синдрома системной воспалительной реакции

«Классическое» воспаление	ССВР
Альтерация — локальное накопление биологически-активных веществ	Накопление биологически-активных веществ на системном организменном уровне
Гипоксия и некробиоз клеток в очагах воспаления	Одновременная стойкая гипоксия большого числа первично неповрежденных тканей и органов
Микроциркуляторные расстройства	Дезинтеграция кровообращения
кратковременный спазм сосудов	спазм резистивных сосудов
расширение сосудов	расширение резистивных сосудов и падение периферического сопротивления
замедление кровотока и стаз	падение артериального давления
	недостаточность кровообращения
Экссудация	Эндотелиальная дисфункция
Пролиферация	Летальный исход

Как видно из изложенного выше, стадийность реакции сосудов в ответ на действие аналогичных БАВ практически полностью совпадает. Однако если при локальном воспалении изменения носят защитный характер и практически способствуют переводу воспаления в стадию пролиферации, при системной реакции данные изменения могут быть ключевым фактором развития осложнений и летального исхода.

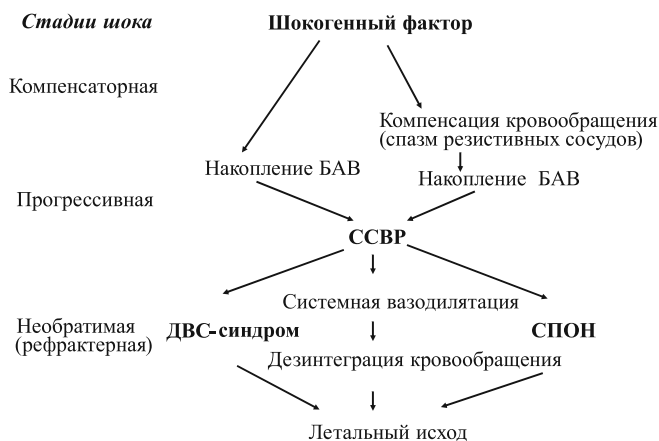
Представленные экспериментальные и клинические данные позволяют говорить о том, что ССВР может иметь ключевое значение в патогенезе шоковых состояний раз-

личной этиологии. Причиной системной альтерации может стать барьерная несостоятельность очага воспаления, а также неуправляемое использование флогогенного потенциала при «классических» вариантах воспаления. Иногда действие повреждающего фактора может носить изначально системный характер. Временной диапазон, в котором действие системной альтерации еще не приводит к очевидному генерализованному запуску воспалительных механизмов, можно условно назвать переходной стадией. Продолжительность этой стадии определяется выраженностью альтерации, с одной стороны, и состоянием компенсаторных систем организма — с другой.

При истощении или несостоятельности барьерных и противовоспалительных механизмов тотальное включение провоспалительного потенциала сопровождается диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови, аутофагоцитарной патологией, нарастающими микроциркуляторными расстройствами и другими проявлениями синдрома комплекса ССВР. Эти проявления усиливают разбалансировку гомеостаза и выступают в качестве факторов вторичной системной альтерации. Формирование порочного круга делает процесс все более и более труднообратимым, особенно при развитии полиорганной недостаточности. Ключевым механизмом синдрома комплекса ССВР, по нашему мнению, являются нарастающие микроциркуляторные расстройства в различных органах и тканях, приводящие к изменению многих параметров гомеостаза. В результате ССВР приводит к системным микроциркуляторным расстройствам, микротромбообразованию и чрезмерному накоплению в кровотоке регуляторных медиаторов воспаления: цитокинов, эйкозаноидов, протеолитических ферментов, оксида азота и т.д., что существенно увеличивает риск развития синдрома полиорганной недостаточности. Кроме того, полученные в нашей работе результаты, с одной стороны, подтверждают схожесть механизмов участия компонентов протеиназ-ингибиторной системы в развитии системного воспаления, а с другой стороны, свидетельствуют о возможности использования их определения в качестве маркеров развития ССВР.

Полученные результаты положены в основу патогенетической схемы развития шока с участием механизмов формирования ССВР (рис. 1).

Как видно из представленной схемы, накопление и поступление в системный кровоток провоспалительных БАВ с вазодилаторной активностью, обусловленное действием шокогенных факторов и несостоятельностью противовоспалительных механизмов, приводит к дезинтеграции кровообращения с формированием СПОН и ДВС и возможному развитию летального исхода.



Место ССВР в развитии критических состояний

Данный подход в исследовании позволил нам сформулировать и предложить новую классификацию шоковых состояний, которая объединяет концепции шока и ССВР. Дело в том, что существующие классификации не отражают общность пато-

генетических механизмов и не позволяют рассматривать шок как типический патологический процесс. Например, классификация шоков по ключевому механизму нарушения циркуляции предлагает практически все виды шока отнести к гиповолемическому, а этиологическая классификация, не затрагивая основные патогенетические механизмы, опирается только на причину, которая привела к развитию шока. Преимущество предложенной нами классификации состоит в том, что в качестве определяющего критерия выбрано важное звено в патогенезе шока, которое, с одной стороны, объединяет шоки и позволяет рассматривать их в контексте доктрины о типических патологических процессах, а с другой стороны, позволяет оптимизировать диагностические и лечебные мероприятия.

В соответствии с предлагаемым подходом все шоки могут быть разделены на 2 группы: 1) шок с первичным развитием ССВР и 2) шок со вторичным развитием ССВР. При шоках с первичным развитием ССВР чрезмерная активация БАВ и их накопление носит первичный характер. При этом процессы дезинтеграции кровообращения вторичны. По такому типу развиваются инфекционно-токсический, септический, турникетный, анафилактический шоки, синдром ишемии-реперфузии и др. При шоках со вторичным развитием ССВР на первое место выходит процесс дезинтеграции кровообращения. Именно нарушение кровообращения приводит к некробиозу и гибели клеток, которые в ходе гибели выделяют провоспалительные аутоагенты, к накоплению БАВ в периферических тканях и вторичному развитию ССВР [1, 14]. По данному механизму развиваются травматический, ожоговый, геморрагический, кардиогенный, гиповолемический, нейрогенный шоки.

На основании данной классификации могут быть разработаны подходы к стадийной диагностике экстремальных состояний, что позволит в дальнейшем оптимизировать и лечебную тактику. Наиболее перспективным путем профилактики осложнений экстремальных состояний являются мероприятия, направленные на предупреждение развития и прогрессирования СПОН и, прежде всего, выявление пусковых механизмов возникновения и особенностей его прогрессирования. Наши научные разработки позволяют предположить, что пусковым механизмом развития СПОН любого генеза является синдром системной воспалительной реакции. Можно предположить, что при шоке с первичным развитием ССВР первоначально основное внимание должно быть направлено на терапию системного воспаления и профилактику циркуляторных расстройств, а при шоке со вторичным развитием ССВР основное внимание должно быть направлено на первоочередную нормализацию циркуляторных расстройств и профилактику развития ССВР. Несомненно, что расшифровка механизмов формирования ССВР и экстремальной патологии требует проведения дальнейших разносторонних исследований.

Таким образом, выявленные закономерности изменений в протеиназ-ингибиторной системе при локальном воспалении и синдроме ишемии-реперфузии на организменном и органном уровнях позволили сформировать концепцию о роли синдрома системной воспалительной реакции в развитии экстремальных ситуаций. В результате проведенных исследований предложена классификация шоков на основе интеграции концепций шока и синдрома системной воспалительной реакции, в рамках которой рекомендуется выделять шоки с первичным и вторичным формированием ССВР.

Литература

1. Чурилов Л.П. Автономия воспалительного очага, аутохтонность и барьерные функции воспаления // Основы общей патологии / под ред. А.Ш.Зайчика, Л.П.Чурилова. СПб.: ЭлБи — Спец. лит-ра, 1999. С. 278–284.
2. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса // Цитокины и воспаление. 2007. Т. 6, № 4. С. 9–21.
3. Шано В.П. Синдром системного воспалительного ответа и полиорганные нарушения // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2003, №2 (Д). С. 64–65.
4. Brun-Buisson C. The epidemiology of systemic inflammatory response // Intensive Care Med. 2000. N26. P. 64–74.
5. Wystrom P.O., Crisman J.W., Lancaster L.H., Blackwell T.S. The systemic inflammatory response syndrome: definition and aetiology // S. Antimicrob. Chemoter. 1998. Vol. 47. Suppl. A. P. 1–7.
6. Гуманенко Е.К. Военно-полевая хирургия: учебник. СПб.: ООО Изд-во Фолиант, 2005. 464 с.
7. Afessa B., Green B., Delke I., Koch K. SIRS, organ failure and outcome in critically ill obstetric patients // Chest. 2001. N 120. P. 1271–1277.
8. Shibata K., Funada H. The epidemiology of SIRS and sepsis in Japan // Nippon. Rinsho. 2004. Vol. 62, N 12. P. 2184–2188.
9. Carvalho P.R.A., Feldens L., Seitz E.E. et al. Prevalence of systemic inflammatory syndromes at a tertiary pediatric intensive care unit // J. Pediatr. (Rio. J.) 2005. Vol. 81, N 2. P. 143–148.
10. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Страсбург, 18 березня 1986 року: збірка договорів Ради Європи: Українська версія / Є.М.Вишневський (пер. та ред.). К.: Парламентське видавництво, 2000. 654 с.
11. Кринская А.В., Пасхина Т.С. Количественное определение калликреина и калликреиногена в сыворотке (плазме) крови человека // Современные методы биохимии. М.: Медицина, 1977. С. 163–170.
12. Оглоблина О.Г., Платонова Л.В., Мясникова Л.В. и др. Активность протеиназ гранулоцитов и уровень кислотостабильных ингибиторов протеиназ в бронхо-альвеолярном секрете детей с бронхопатиями различной этиологии // Вопросы мед. химии. 1980. № 3. С. 387–392.
13. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Определение антитриптической активности в сыворотке крови человека // Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. С. 188–191.
14. Чурилов Л.П. О системном подходе в общей патологии: необходимость и принципы патоинформатики // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11. Вып. 3. 2009. С. 5–23.
15. Горохова Н.Ю. Патогенез повреждений легких при турникетном шоке и пути их коррекции / Н.Ю.Горохова, В.З.Харченко, А.К.Загорулько, А.В.Кубышкин // Експериментальна і клінічна медицина. 2001. № 1. С. 52–54.

Статья поступила в редакцию 1 июня 2011 г.