

«СЕПСИС-3»: НОВАЯ РЕДАКЦИЯ — СТАРЫЕ ПРОБЛЕМЫ. АНАЛИЗ С ПОЗИЦИИ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ

Е.Ю. Гусев¹, Н.В. Зотова^{1,2}, В.А. Черешнев¹

¹ ФГБНУ Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург, Россия

² Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, г. Екатеринбург, Россия

Резюме. Документ «Сепсис-3» («Третий международный консенсус по определению сепсиса и септического шока») дает определение сепсиса как органной дисфункции, регистрируемой с помощью шкал SOFA/quick SOFA и связанной с дисрегуляцией ответа организма на инфекцию. Фактически в медицинской практике сепсис — это не более чем критическая инфекция, требующая интенсивной терапии. Поэтому сепсис патогенетически неоднороден, включает различные нозологические и синдромальные составляющие. В отличие от двух предыдущих редакций «Сепсис-1» и «Сепсис-2», в документе «Сепсис-3» формальные критерии сепсиса более приближены к положению де-факто, характеризуются большей специфичностью, но меньшей чувствительностью для прогноза летальности. Однако начальные, латентные проявления критических состояний, которые относительно эффективно купируются интенсивной терапией, могут оставаться за рамками критериев «Сепсис-3». Также не все признаки полиорганной дисфункции (согласно критериям «Сепсис-3») будут нуждаться в купировании с помощью интенсивной терапии. Поэтому очевидно, что наличие или отсутствие формальных критериев «Сепсис-3» не всегда будет учитываться при верификации сепсиса. Патогенетически относительно однородная дефиниция в «Сепсис-3» — это «септический шок». Однако и она не в полной степени учитывает стадийность (по степени компенсации нарушений гемодинамики) и фазность (по степени выраженности провоспалительного ответа) динамики шокового состояния. С нашей точки зрения, позитивным результатом консенсуса «Сепсис-3» является перевод синдрома системного воспалительного ответа (СВО) из основных критериев верификации сепсиса в дополнительные (факультативные). Слабой стороной считаем недооценку механизмов системного воспаления как общепатологического процесса в патогенезе критических состояний различной природы. С позиции общей патологии сепсис является сочетанием трех фундаментальных общепатологических процессов: классического (канонического) и системного воспаления (СВ), а также хронического системного воспаления низкой интенсивности (паравоспаления), рассматриваемого в качестве неблагоприятного фона для развития первых двух процессов. Все три процесса характеризуются теми или иными признаками СВО и нуждаются в дифференциации. А для этого необходимы комплексные критерии, отражающие конкретные звенья процессоконтекста СВ. Актуальным примером неизбежности применения такого подхода может служить патогенез COVID-19 (инфекции SARS-CoV-2). Патогенетической основой СВ является системный микрососудистый васкулит, а основными клиническими про-

Адрес для переписки:

Зотова Наталья Владимировна
620049, Россия, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106,
ФГБНУ Институт иммунологии и физиологии Уральского
отделения РАН.
Тел.: 8 (343) 374-00-70.
E-mail: zotovanat@mail.ru

Contacts:

Natalia V. Zotova
620049, Russian Federation, Yekaterinburg, Pervomayskaya str., 106,
Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of RAS.
Phone: +7 (343) 374-00-70.
E-mail: zotovanat@mail.ru

Для цитирования:

Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Черешнев В.А. «Сепсис-3»: новая редакция — старые проблемы. Анализ с позиции общей патологии // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 4. С. 649–662. doi: 10.15789/2220-7619-SAN-1629

Citation:

Gusev E.Yu., Zotova N.V., Chereshev V.A. Sepsis-3: new edition — old problems. analysis from the perspective of general pathology // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11, no. 4, pp. 649–662. doi: 10.15789/2220-7619-SAN-1629

Работа выполнена в рамках госзадания ИИФ УрО РАН (регистрационный номер НИОКТР № АААА-А18-118020590108-7).

This work was carried out within the framework of the state assignment of the Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (registration number NIOKTR No. АААА-А18-118020590108-7).

явлениями — системные микроциркуляторные расстройства в виде шокогенных состояний. По-видимому, одним из направлений дальнейшего развития медицины критических состояний будет разработка более сложных, но эффективных методов оценки патогенеза критических состояний и более дифференцированных методов патогенетической терапии. В свою очередь, это потребует модернизации ряда фундаментальных положений в системе знаний патобиологии, патофизиологии и общей патологии.

Ключевые слова: сепсис, системная воспалительная реакция, системное воспаление, септический шок, микроциркуляция, паравоспаление, общепатологические процессы, хроническое воспаление низкой интенсивности.

SEPSIS-3: NEW EDITION — OLD PROBLEMS. ANALYSIS FROM THE PERSPECTIVE OF GENERAL PATHOLOGY

Gusev E.Yu.^a, Zotova N.V.^{a,b}, Chereshnev V.A.^a

^a Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of RAS, Yekaterinburg, Russian Federation

^b Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Sepsis-3 Guidelines defines sepsis as an organ dysfunction caused by dysregulated host response to infection. To record organ dysfunction, the SOFA/quick SOFA scales were recommended. In fact, in medical practice, sepsis is considered nothing more than a critical infection that requires intensive care. Therefore, sepsis is pathogenetically a non-homogeneous condition manifested by diverse nosologies and syndromes. Unlike the previous two editions, Sepsis-1 and Sepsis-2 Guidelines, the formal criteria provided in the Sepsis-3 are closer to the de facto position, describe more specific, but less sensitive features to predict mortality. However, the initial, latent manifestations of critical conditions, which can be relatively effectively controlled by intensive therapy, remain outside the Sepsis-3 criteria. Not all signs of multiple organ dysfunctions (according to the Sepsis-3 criteria) will require intensive care. Hence, obviously the presence or absence of formal criteria of Sepsis-3 will not be always taken into account while verifying sepsis. The only relatively pathogenetically homogeneous definition in Sepsis-3 is “septic shock”. However, it also does not fully consider the staging (according to the degree of compensation of hemodynamic disturbances) and the phasing (according to the severity of the pro-inflammatory response) of the dynamics of the shock condition. From our point of view, a positive result of the Sepsis-3 consensus would be in transition of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) from the main to additional (optional) verifying sepsis criteria. We also believe that the weak side of the Sepsis-3 Guidelines is in underestimated mechanisms of systemic inflammation as a general pathological process in the genesis of developing critical conditions of various origins. From the perspective of general pathology, sepsis is a combination of the three common fundamental pathological processes: classical (canonical) and systemic inflammation (SI), as well as chronic systemic low-grade inflammation (parainflammation), the latter can be considered as an unfavorable background for development of the former two processes. All three processes are characterized by any SIR signs and require to be differentiated on the basis of integral criteria, which reflect specific blocks of the SI complex process. The pathogenesis of the SARS-CoV-2 infection (COVID-19) is a relevant example underlying inevitability of such approach. The systemic microvascular vasculitis, and its main clinical manifestations such as systemic microcirculatory disorders in the form of shockogenic conditions is the SI pathogenetic basis. Apparently, one of the modalities for further evolution of critical care medicine will be coupled to development of a more multilayered but effective methods for assessing pathogenesis of critical states and more differentiated methods of pathogenetic therapy. Therefore, it will require to modernize a number of fundamental premises in our knowledge about pathobiology, pathophysiology, and general pathology.

Key words: sepsis, systemic inflammatory reaction, systemic inflammation, septic shock, microcirculation, parainflammation, common pathological process, chronic low-grade inflammation.

Краткая характеристика документа «Сепсис-3» и его предыдущих редакций

В феврале 2016 года журнал Американской медицинской ассоциации (JAMA) опубликовал «Третий международный консенсус по определению сепсиса и септического шока (Сепсис-3)», где были изложены новые определения и критерии сепсиса [47], отличные от представленных в предыдущих редакциях — «Сепсис-1» (1991 г.) [9] и «Сепсис-2» (2001 г.) [27]. Документ был подготовлен рабочей группой, состоящей

из 19 экспертов в области интенсивной терапии, инфекционных заболеваний, хирургии и пульмонологии, назначенных Европейским обществом медицины интенсивной терапии (ESICM) и Обществом медицины критических состояний (SCCM). Кроме того, представленный документ был одобрен 32 другими медицинскими научными обществами [47]. Сепсис стал определяться как «опасная для жизни дисфункция органов, вызванная нарушением регуляции (дисрегуляцией) ответа хозяина на инфекцию». Метод, использованный для

подготовки консенсусных предложений, представлял собой ретроспективный анализ крупных больничных баз данных двух стран — США и Германии, со значительным преобладанием первой, — с целью установить клинические и лабораторные параметры, которые наилучшим образом коррелируют с летальностью среди пациентов с подозрением на инфекцию [10]. Поскольку определение сепсиса стало основываться на «органной дисфункции/недостаточности», в основу диагностики сепсиса была положена универсальная шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), регистрирующая степень этих изменений, например, пациент с SOFA ≥ 2 баллов соответствует критериям сепсиса при наличии очага инфекции. При этом базовый показатель SOFA должен быть нулевым, если только не было известно, что у пациента еще до начала инфекции существовала дисфункция органов. Также в «Сепсис-3» были уточнены критерии септического шока: артериальная гипотензия, требующая применения вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления ≥ 65 мм рт. ст., и гиперлактатемия > 18 мг/дл (> 2 ммоль/л) при использовании адекватной инфузионной терапии. При этом дисфункция/недостаточность нескольких органов определяется как синдром полиорганной недостаточности (ПОН).

В свою очередь, «Сепсис-1» ранее трактовал сепсис как «системную воспалительную реакцию/ответ (СВР/SIR) на инфекцию». При этом СВР верифицировалась с помощью четырех критериев синдрома СВР (ССВР/SIRS): 1) температура $> 38^\circ\text{C}$ или $< 36^\circ\text{C}$; 2) ЧСС > 90 /мин; 3) частота дыхания > 20 /мин или парциальное давление $\text{CO}_2 \leq 32$ мм рт. ст.; 4) лейкоциты крови > 12 или < 4 тыс./мкл или $> 10\%$ незрелых форм. Для верификации сепсиса достаточно было двух критериев ССВР из четырех при наличии очага инфекции. Тяжелый сепсис определялся как «сепсис при наличии признаков органной или полиорганной дисфункции (по шкале SOFA)», а септический шок — как «сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии с артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов». В том случае, если вазопрессорная терапия не приводит к нормализации артериального давления, септический шок обозначается как рефрактерный. Низкая специфичность критериев ССВР к критичности состояния пациентов была относительно быстро обозначена как ключевая проблема «Сепсис-1» [54]. Между тем основным практическим смыслом верификации сепсиса является назначение интенсивной терапии и более затратных схем этиологической (антимикробной) терапии. Это предопределило принятие доку-

мента «Сепсис-2» для повышения специфичности верифицирующих сепсис критериев.

В «Сепсис-2» был введен ряд дополнительных (факультативных) критериев, включая два показателя СВР, а именно С-реактивный белок и прокальцитонин (PCT) > 2 нормальных стандартных отклонений (SD) от нормального их значения в плазме крови [33]. При этом PCT, а позже пресепсин (sCD14) и sTREM-1, первоначально трактовались как показатели СВР, специфичные к инфекции. Однако проведенный метаанализ показывает, что PCT, sTREM-1 и пресепсин в плазме крови имеют умеренную диагностическую ценность для дифференциации сепсиса от ССВР при неинфекционном воспалении [34]. В настоящее время можно говорить только об относительной специфичности этих и других критериев СВР к инфекционному, как правило, бактериальному, процессу, например при дифференцировке вирусных (неосложненных шоком) от бактериальных инфекций, а также для обоснования отмены антибиотикотерапии и в некоторых других случаях. В целом редакция «Сепсис-2» существенным образом не решила вышеозначенные проблемы «Сепсис-1». Кроме того, в клинических базах данных Евросоюза, Северной Америки, Австралии и Новой Зеландии стали накапливаться данные, говорящие не только о низкой специфичности критериев ССВР к критическим состояниям, но также и об отсутствии абсолютной чувствительности критериев ССВР к сепсису при его верификации [47]. Так, по данным многоцентрового анализа, в развитых странах примерно в $1/8$ числа случаев диагноз «сепсис» верифицировался при отсутствии критериев ССВР [47].

Одновременно решались и другие проблемы сепсиса. В частности, отсутствие четких критериев отнесения пациентов к группе септических и четкой характеристики патогенеза сепсиса, побудили к внедрению более расширенной концепции учета основных принципов характеристики и ведения пациентов, известной как PIRO [41]: *Predisposition* (предрасположенность) — возраст, генетические факторы (прежде всего, первичные иммунодефициты), сопутствующие заболевания, иммуносупрессивная терапия, другие средовые причины ослабления иммунитета, включая негативные факторы образа жизни, условий проживания и работы; *Infection* (инфекция) — локализация очага инфекции, патогенные свойства возбудителей инфекции; *Response* (реакция/ответ) — критерии ССВР, концентрация прокальцитонина, С-реактивного белка и другие критерии СВР; *Organ dysfunction* (органная дисфункция) — оценка по шкале SOFA. Следует отметить, что принципы концепции PIRO носят универсальный характер и широко применяются в медицине при многих патологиях.

Таким образом, наиболее существенными изменениями редакции «Сепсис-3» являются отмена критериев ССВР и упразднение дефиниции «тяжелый сепсис», поскольку критерии сепсиса стали соответствовать критериям тяжелого сепсиса 1-й и 2-й редакции. Верификация септического шока в «Сепсис-3» была усилена критерием гиперлактатемии. Кроме того, для предварительной верификации сепсиса в любых условиях был предложен упрощенный вариант шкалы SOFA — quick SOFA (qSOFA), не требующий стационарной аппаратуры [31]. При этом для верификации сепсиса достаточно двух из трех критериев шкалы qSOFA: 1) частота дыхания ≥ 22 /мин; 2) систолическое артериальное давление ≤ 100 мм рт. ст.; 3) изменение сознания — шкала комы Глазго ≤ 14 баллов [47].

Поскольку основной вариант SOFA и ранее использовался для формализации дефиниции «тяжелый сепсис», возникает вопрос: в чем была основная причина принятия 3-й редакции? На наш взгляд, это обнуление накопившихся противоречий между наличием формальных критериев и фактической верификацией сепсиса, фиксируемых в медицинских базах данных развитых стран. Мы также отмечали эти противоречия [6], но при этом обосновывали и теоретическую неэффективность концепции ССВР применительно к проблеме патобиологии сепсиса и критических состояний неинфекционной природы. Одновременно мы отмечали и положительное значение концепции ССВР, а именно определение связи критических состояний с провоспалительными механизмами на системном уровне, включая такие понятия как «цитокиновый шторм», «системная воспалительная реакция», «системное воспаление», «системная воспалительная микроциркуляция». К сожалению, этот идеологический конструкт в редакции «Сепсис-3» был в значительной степени утрачен и заменен на патогенетически неконкретное понятие — «дисрегуляция ответа хозяина».

В частности, непонятно, можно ли всегда трактовать реакцию организма как регулирующую в условиях прогрессирования инфекционного процесса еще до момента верификации сепсиса. Как известно при многих критических состояниях и даже тяжелых хронических заболеваниях асептической природы отмечается феномен нарушения барьерной функции кишечника для микробных антигенов, включая поступление в кровоток эндотоксина — липополисахарида грамотрицательных бактерий (LPS) [19, 40]. Более того, введение животным LPS является общепринятой моделью септического шока [57]. В этих случаях можно говорить о реакции организма, в том числе и дисфункциональной, на микробные факторы, но без

инфекции. При критических состояниях отмечается комбинация факторов системного повреждения инфекционной и неинфекционной природы, на которые ответ организма не является полностью ни адаптивным, ни, напротив, неадаптивным [47]. Поэтому некоторые авторы в принципе ставят под сомнение определение сепсиса как дисрегуляции реакции хозяина [7]. Кроме того, определение «дисрегулируемый, или дисфункциональный, ответ на инфекцию» подразумевает отсутствие типового подхода и то, что в дальнейшем нужно будет вводить в научный оборот формулировки «дисрегуляция ответа на травму, отравления, кровопотерю, гипоксию, на аллергены при анафилактическом шоке и т. д.».

Наша позиция по обозначенным выше противоречиям заключается в следующем. Инфекция — это инфекционный процесс, который включает целенаправленное действие на организм инфектов и ответ организма на это воздействие. В свою очередь, ответ организма включает две основные и взаимосвязанные генетически детерминированные составляющие. Во-первых, это регуляция — действие, направленное на приведение измененных параметров системы к нормальным параметрам (гомеостазу). Во-вторых, это формирование функциональных систем, которые управляемо и целенаправленно, но временно изменяют определенные параметры клеточного, тканевого и организменного гомеостаза для достижения полезного (адаптивного) для организма результата в условиях действия повреждающих факторов. После чего эти функциональные системы распадаются, а гомеостаз восстанавливается механизмами саморегуляции этих процессов. Деадаптация к инфекционному воздействию может быть связана как с дефектами механизмов регуляции, так и с неспособностью функциональных систем воспаления и иммунного ответа купировать действие повреждающих факторов. Таким образом, при сепсисе правильнее говорить о дисфункциональном ответе организма в целом, а не только о его дисрегуляции. Кроме того, надо конкретизировать понятие «дисфункция» при характеристике сепсиса, поскольку «дисфункция ответа организма» — это одно из ключевых проявлений любого заболевания. С учетом вышесказанного мы рассматриваем с позиции общей патологии третью дефиницию сепсиса как, прежде всего, клиническую, но недостаточно конкретную и теоретически (патогенетически) не вполне систематизированную.

Избежит ли верификация сепсиса, основанная на документе «Сепсис-3», противоречий в медицинской статистике между наличием формальных критериев и установлением диа-

гноза де-факто, присутствовавших в документах «Сепсис-1»/2? Мы даем на этот вопрос однозначный ответ — нет, не избежит. Приведем пример из собственной научной практики [59, 60]: пациенты ($n = 40$, военнослужащие 18–20 лет) с флегмонами нижних конечностей 3 степени (поражение кожи, подкожной клетчатки и мышц), средний балл SOFA (в первые сутки госпитализации) — 3,6; ПОН (у большинства по трем органам), лечение в хирургическом отделении, интенсивная терапия не применялась, летальных исходов нет. При этом, по данным экспертов «Сепсис-3», при $\text{SOFA} \geq 2$ баллов риск летальных исходов пациентов составляет приблизительно 10% от общей больничной популяции с предполагаемой инфекцией [47]. Очевидно, что далеко не все случаи с наличием формальных критериев «Сепсис-3» будут верифицироваться как сепсис, поскольку эта верификация влечет задействование более длительных и затратных клинических протоколов. Между тем у 4 пациентов этой группы определялись латентные признаки системного микротромбообразования (D-димеры > 500 нг/мл), а у двух — явные признаки повреждения миокарда (тропонин I > 10 нг/мл). Таким образом, как минимум эти двое пациентов все же нуждались в патогенетической терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Другой очевидной, но противоположной по направленности проблемой, является ложноотрицательный результат критериев «Сепсис-3» при определении пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии [20]. Так, в отличие от критериев «Сепсис-3», критерии первых двух редакций с большей вероятностью выделяют критических пациентов до того, как у них разовьется недостаточность органов, что приведет к более быстрому началу спасительных вмешательств [14]. Очевидно, что патогенетические механизмы, приводящие к критическому состоянию, могут предшествовать появлению признаков органной/полиорганной дисфункции [47]. В проспективных когортных многоцентровых исследованиях было показано, что при прогнозировании внутрибольничной смертности, согласно «Сепсис-1/2» (критерии ССВР), перекос был в пользу чувствительности в ущерб специфичности, а в «Сепсис-3», наоборот, отмечается высокая специфичность и низкая чувствительность критериев (qSOFA) [20]. В определенной степени проблема прогноза критических осложнений может решаться посредством использования дополнительных интегральных критериев, занимающих промежуточное положение между параметрами ССВР и qSOFA по соотношению «чувствительность/специфичность» к ранней верификации сепсиса за пределами ОРИТ, например шкал раннего

предупреждения: EWS (Early Warning Score) [36], MEWS (Modified Early Warning Score), NEWS (National Early Warning Score) [13].

Возникают вопросы и относительно эффективности общепринятой шкалы SOFA, которая используется как стандартный метод оценки органной дисфункции и ПОН. В частности, такой параметр SOFA, как снижение количества тромбоцитов, в большей мере отражает наличие феномена диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), а не органной дисфункции; шкала комы Глазго (входит в SOFA) отличается субъективностью оценки общей церебральной недостаточности, особенно на начальных этапах ее развития; также шкала SOFA не способна эффективно оценивать степень снижения функциональных резервов органов систем, а это часто дополнительно требует использования шкал оценки общего состояния пациента, включая APACHE II/III и SAPS II [18]. Также в рамках концепции «Сепсис-3» не дифференцируются такие понятия, как «органная дисфункция» и «органная недостаточность». Кроме того, установление произвольных пределов изменений для SOFA и qSOFA может потенциально ввести в заблуждение, давая ложное, упрощенное представление об однородности патогенеза сепсиса [14].

Остаются проблемы и при верификации сепсиса вирусной природы, особенно у детей [25, 28]. В настоящее время нет единого консенсусного определения неонатального сепсиса [35]. В целом для обоснования лечения пациента в ОРИТ при инфекции используется более широкий спектр информации, чем формальные критерии «Сепсис-3» [22, 26]. В конечном итоге авторы консенсусного решения «Сепсис-3» вынуждены признать [47]: «Прежде всего, сепсис — это широкий термин, применяемый к не полностью понятному процессу. Пока еще нет простых и однозначных клинических критериев или биологических, визуализирующих или лабораторных признаков, которые бы однозначно идентифицировали септического пациента».

Особенности концепции документа «Сепсис-3» в России

В России ведущие специалисты по сепсису сформулировали свою коллективную позицию в виде практического руководства для врачей [5]. В основном предложенные ими формулировки совпадают с формулировками общепринятой редакции «Сепсис-3», но имеют некоторые дополнения. Так, авторы издания дали следующее определение: «Сепсис — это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию

различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую) в сочетании с остро возникшими признаками органной дисфункции и/или доказательствами микробной диссеминации». Далее авторы пояснили, что они понимают под системным воспалением — это наличие критериев ССВР, что, по нашему мнению, является шагом назад. Во-первых, критерии ССВР и в рамках концепции «Сепсис-3» могут, в принципе, использоваться для определения степени риска критических осложнений, но наряду с другими такими же дополнительными, но более эффективными методами мониторинга состояния пациентов. Во-вторых, идеологическая роль концепции ССВР в понимании патофизиологии сепсиса к настоящему времени, как мы полагаем, исчерпана с учетом современных теоретических и клинико-лабораторных возможностей оценки патогенеза критических состояний. В конечном итоге это, наряду с низкой чувствительностью критериев ССВР к критическим состояниям, и привело к дискриминации идеологии ССВР в «Сепсис-3». Далее российские эксперты дают следующее уточнение: «Сепсис — синдром СВР (SIRS) инфекционной природы в сочетании с остро возникшими признаками повреждения собственных тканей и органов». В свою очередь клинико-лабораторные признаки сепсиса были определены как «наличие очага инфекции, синдрома СВР в сочетании с признаками органно-системной дисфункции в 2 и более баллов согласно шкале SOFA или без таковых, при наличии отдаленных пиемических очагов». По-видимому, авторы не дифференцируют понятие «органно-тканевое повреждение» от «органная дисфункция». Кроме того, непонятно, как септикопиемия (наличие вторичных очагов инфекции) характеризует патогенез сепсиса в отсутствие органной дисфункции, тем более если это касается внутренних органов, где пиемические очаги в ряде случаев могут выявляться только при патологоанатомическом исследовании [55]. Конечно, не вызывает сомнения, что в большинстве случаев пациенты с септикопиемией нуждаются в интенсивной терапии в условиях ОРИТ. По-видимому, это позволяет некоторым экспертам рассматривать септикопиемию в качестве особого подтипа сепсиса. Также в рассматриваемом издании, но уже в полном соответствии с концепцией «Сепсис-3», вводятся такие понятия как «септический шок», «рефрактерный септический шок», «синдром ПОН». В целом участники российского консенсуса пытались преодолеть очевидные ограничения концепции «Сепсис-3» (отсутствие целостного образа патогенеза), но эта цель, как нам представляется, в полной мере не была достигнута.

Сепсис с позиции общей патологии

В клинической практике, как мы полагаем, сепсис де-факто — это остро развивающееся (с возможной пролонгацией до подострого и даже рецидивирующего хронического течения) критическое состояние, связанное с бактериальной, грибковой или вирусной инфекцией, требующее использования протоколов интенсивной терапии (патогенетической и этиологической — антимикробной) и/или наблюдения за состоянием пациента в условиях ОРИТ для последующего уточнения диагноза. С этих позиций сепсис — это, прежде всего, клиническое понятие (нечеткая дефиниция), интегрирующее значительное число нозологий (в зависимости от локализации и характеристики возбудителя, очага инфекции) и синдромов (преимущественно реанимационных). Таким образом, в редакции «Сепсис-3» его формальные характеристики приблизили к де-факто, отказавшись от сомнительного понятия «сепсис-синдром», поскольку в большинстве случаев сепсис скорее является мультисиндромом, нестабильным по составу реанимационных синдромов. При этом к основным реанимационным синдромам можно отнести синдром ПОН, ДВС-синдром, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и некоторые другие [3].

Определить сепсис с позиции общей патологии значит характеризовать его посредством теории общепатологических (типовых патологических) процессов. Модели общепатологических процессов являются интегральными, нечеткими законами патологии. Они отражают наиболее общие закономерности патофизиологии различных по своей природе заболеваний. При этом все разнообразие патологий можно обобщить до нескольких типов основных общепатологических процессов. В свою очередь, наиболее общей их закономерностью является развитие тех или иных стадий тканевого стресса с образованием провоспалительного фенотипа у различных типов клеток, но особенно у иммунцитов [19].

К развитию острой и хронической органной дисфункции/недостаточности могут привести (а также отразить ее), многие общепатологические процессы, точнее их различные комбинации. Среди них можно выделить ключевой для понимания патогенеза шокогенных состояний процесс, имеющий отношение не только к сепсису, но и к развитию критических состояний неинфекционной природы. Таким общепатологическим процессом, по нашему мнению, является системное воспаление (СВ). При этом необходимо дифференцировать СВ от понятия системной воспалительной реакции (накопление в крови медиаторов воспаления, острофаз-

ных белков, лейкоцитов, других флоготических факторов), которая является одним из феноменов не только СВ, но и классического воспаления. Так, СВР и другие системные изменения при классическом воспалении могут иметь как адаптационное, так и при их дисфункции дезадаптационное значение. Однако в целом они протективны и направлены на ресурсное обеспечение защитных механизмов очага воспаления. Кроме того, СВ необходимо отличать и от СВР при системных проявлениях «хронического воспаления низкой интенсивности» (*chronic low-grade inflammation*) [19]. При этом признаки СВР могут кратковременно проявлять себя в экстремальных состояниях даже у клинически здоровых людей [43]. С нашей точки зрения, эти патологические и экстремально физиологические феномены относятся к категории паравоспаления, а именно к развитию тканевого стресса на подпороговые для возникновения СВ и очага классического воспаления действия повреждающих факторов и изменений гомеостаза [19]. Характерными примерами патологий, связанных с системным паравоспалением, являются метаболический синдром, диабет 2 типа, эссенциальная гипертензия, атеросклероз, нейродегенерации пожилого возраста. Системные и локальные проявления паравоспаления относятся к факторам риска развития СВ и других осложнений классического воспаления. При этом нельзя отрицать возможность развития органных дисфункций в качестве этих осложнений при сепсисе и без СВ [59].

Таким образом, возникает необходимость дифференциации СВ от иных вариантов воспалительного процесса, включающих признаки СВР, а в некоторых случаях и проявления органных дисфункций. В 2001 г. («Иммунология Урала», № 1, С. 4–8) мы дали следующее определение: «Системное воспаление — это типовой, мультисиндромный, фазоспецифичный патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся общей воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, факторов плазмы и клеток крови, соединительной ткани, микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах». Так, при СВ интенсивность системной альтерации должна быть сопоставима с локальным повреждением в очаге классического воспаления, чтобы реализовался феномен системной воспалительной микроциркуляции (системного микрососудистого васкулита). Таким образом, феномен воспалительной микроциркуляции является атрибутом очага классического воспаления [50], а на системном уровне — шокогенным проявлением СВ [3]. Проблема заключается в том, что однозначно идентифицировать СВ с помощью измерения уровня СВР можно

только в ограниченном числе случаев, например при тысячекратных повышениях в крови некоторых цитокинов («цитокиновый шторм» — признак гиперергической фазы СВ). Эта проблема связана не только с недостатками диагностики, но и со сложностью, противоречивостью патогенеза и динамики критических состояний [3, 4]. Во-первых, не все критические состояния связаны только с СВ. Во-вторых, процесс системной альтерации может развиваться постепенно, что приводит к образованию «серой зоны», или зоны неопределенности, когда нельзя утверждать ни наличие, ни отсутствие СВ. В-третьих, развитие СВ характеризуется несколькими фазами, включая обратимые этапы СВ при относительно постепенном развитии этого процесса (когда наличие органных дисфункций может и не фиксироваться). В-четвертых, критические фазы СВ могут быть гипоэргическими (депрессивными), когда возникает диссонанс между критичностью состояния пациента и относительно слабой выраженностью СВР. Между тем СВ характеризуется не только широким диапазоном уровней СВР, но и наличием других феноменов, позволяющих верифицировать фазы этого процесса [3, 4, 59, 60]. К таким феноменам (функциональным блокам) СВ можно отнести определенную выраженность вторичного системного тканевого повреждения, дистресс-реакцию нейроэндокринной системы, признаки системных расстройств микроциркуляции, включая феномен микротромбообразования (клинически может проявляться в виде ДВС-синдрома), некоторые другие признаки СВ.

В настоящее время имеется значительное число критериев различных функциональных блоков СВ, включая как уже апробированные в медицине показатели СВР [24, 42, 60], так и новые перспективные критерии, а именно маркеры повреждения эндотелиального гликокаликса [17, 56], показатели системной активации эндотелиоцитов [60], определение в крови внеклеточных везикул, характеризующих системный клеточный стресс [45], а также методы прижизненного исследования нарушений тканевой перфузии и кислородного транспорта на уровне микроциркуляции крови [8, 21, 29]. Помимо этого, для оценки СВ целесообразно использовать общепринятые критерии реанимационных синдромов и апробированные в клинике различные критерии органных повреждений и дисфункций. При этом необходимо выделить ряд клинических состояний, при которых можно говорить о наличии СВ априори, — это септический шок, ОРДС, прямо не связанный с первичным повреждением легких, ДВС-синдром, особенно на стадии коагулопатии потребления. Также в пользу СВ будет свидетельствовать быстрое нарастание признаков ПОН, несмотря на использование интенсивной терапии.

Остановимся на актуальном в настоящее время примере, а именно COVID-19 — коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 [37, 58]. Это заболевание характеризуется возможностью критических осложнений вирусной пневмонии по варианту ОРДС, гиперактивацией иммунокомпетентных клеток, включая развитие вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (гемофагоцитарного синдрома), гипертоспалительного синдрома с возможной молниеносной и фатальной гиперцитокинемией — синдрома цитокинового шторма (CSS, cytokine storm syndrome) или синдрома высвобождения цитокинов (CRS, cytokine release syndrome). Факторами риска этих осложнений являются пожилой возраст, хронические воспалительные заболевания органов дыхания и системные паравоспалительные заболевания, включая системный эндотелиоз, патологическое ожирение, патологии сердечно-сосудистой системы, различные причины снижения функциональных резервов легких и других жизненно важных органов. На этом фоне к развитию критического осложнения COVID-19, ОРДС, может привести сочетание местных дисфункциональных процессов гипервоспаления классического типа и индукция СВ, особенно при наличии прогрессирующей ПОН и септического шока. Поскольку в основе процессов паравоспаления, классического воспаления и СВ лежит, в принципе, большое число общих провоспалительных механизмов, включая развитие СВР, необходимо отслеживать трансформацию общепатологических процессов у каждого конкретного критического пациента. В конечном итоге большинство летальных исходов в ОРИТ связано с СВ [59]. Однако наиболее очевидным клиническим проявлением СВ при инфекции является септический шок.

Оценка септического шока и классификация шоковых состояний с позиции теории типовых патологических процессов

Септический шок является самостоятельной клинической дефиницией [11]. При этом он определяется как клиническая форма сепсиса, при которой особенно глубокие нарушения кровообращения, клеточные и метаболические изменения связаны с более высоким риском летальности по сравнению с сепсисом [47]. Однако септический шок нельзя рассматривать в отрыве от типовых характеристик патогенеза шоковых состояний иной природы. В настоящее время в мировой научной литературе принято разделять шоковые состояния на 4 класса [49]:

1. *Гиповолемический шок* — это неотложное состояние недостаточной перфузии органов, вызванное потерей внутрисосудистого объема.

Он делится на три основных подтипа: А) геморрагический шок, возникающий в результате острого кровоизлияния без серьезного повреждения или Б) с повреждением мягких тканей; В) травматический шок без острой кровопотери, но с высвобождением медиаторов иммунной системы.

2. *Распределительный, или дистрибутивный, шок* представляет собой состояние относительной гиповолемии, возникающей в результате патологического перераспределения внутрисосудистого объема крови, и является наиболее частой формой шока. Включает три подтипа: А) септический; Б) анафилактический/анафилактоидный; В) нейрогенный шок (дисбаланс симпатической и парасимпатической нервной регуляции). Ядром патофизиологии дистрибутивного шока, точнее вариантов А и Б, является эндотелиальная дисфункция, которая приводит к снижению тонуса и увеличению проницаемости сосудов (синдром капиллярной утечки), в результате чего происходит нарушение распределения крови во внутрисосудистой среде, блокада макро- и микроциркуляции крови.

3. *Кардиогенный шок* (острая недостаточность сократительной функции миокарда).

4. *Обструктивный шок* (обтурация магистральных артерий или сердца).

При этом септический шок, по мнению многих авторов, является смешанной формой различных проявлений шоковых процессов — гиповолемии, вазодилатации, нарушения функции сердца и других органов, системной коагулопатии [11, 49]. Все эти признаки вписываются в процессоконкомплекс СВ.

Рассмотрим патогенез этих связанных с СВ нарушений в виде предельно общей схемы. Так, среди многочисленных факторов, способных инициировать феномен воспалительной микроциркуляции можно выделить следующие. Во-первых, это генерализация молекулярных структур, действующих через паттерн-распознающие рецепторы (ПРР) на эндотелиоциты, тромбоциты, сосудистые макрофаги и внутрисосудистые лейкоциты. Основными лигандами ПРР являются консервативные структуры микроорганизмов — PAMP (pathogen-associated molecular pattern, патоген-ассоциированные молекулярные паттерны), а также эндогенные молекулы — DAMP (damage-associated molecular pattern, связанные с повреждением молекулярные паттерны). Получая сигнал через ПРР от PAMP и DAMP, клетки могут быстро входить в состояние провоспалительного стресса [19]. Во-вторых, это системная гипоксия, которая запускает клеточный стресс, действуя на различные клетки прямо, через определенные транскрипционные факторы клеточного стресса. В-третьих, это поступление в кровоток, в том числе вследствие критической для органов ги-

поксии, продуктов клеточного распада, содержащих не только DAMP, но и другие активаторы систем гемостаза и комплемента, калликреин-кининовой системы [19]. При этом нарушения кислородного транспорта и развитие системной гипоксии являются атрибутными признаками любого шока [49], которые путем обозначенных выше и других механизмов гипоксии могут привести к СВ. Таким образом, на определенной стадии своего развития любой вид шока может трансформироваться в СВ-шок. Также дополнительное активационное влияние на клетки микрососудов уже в процессе развития СВ могут оказывать высокие дозы некоторых провоспалительных цитокинов, прежде всего TNF α и IL-1 β [3]. Наконец, трансформация физиологической микроциркуляции в воспалительную характеризуется деструкцией гликокаликса эндотелиоцитов [17], повышенной экспрессией на их поверхности индуцибельных рецепторов

(стрессорный фенотип), образованием зазоров между эндотелиоцитами посткапилляров [44], образованием в посткапиллярах микротромбов и адгезией клеток крови на эндотелии, а на конечных стадиях — опасными для жизни микроциркуляторными расстройствами [3].

С нашей точки зрения, современная классификация шоковых состояний не в полной мере учитывает механизмы СВ, их динамику и адаптационные возможности. В значительной степени это касается и септического шока в редакции «Сепсис-3» [11, 47]. Поэтому мы предлагаем альтернативную схему классификации и динамики шоковых состояний с учетом оценки СВ как общепатологического процесса (рис.).

1) Стадия частичной компенсации (субкомпенсации) за счет механизмов централизации кровообращения. Эти механизмы реализуются не только на обратимых этапах развития СВ-шока, но и при многих видах шока еще до раз-

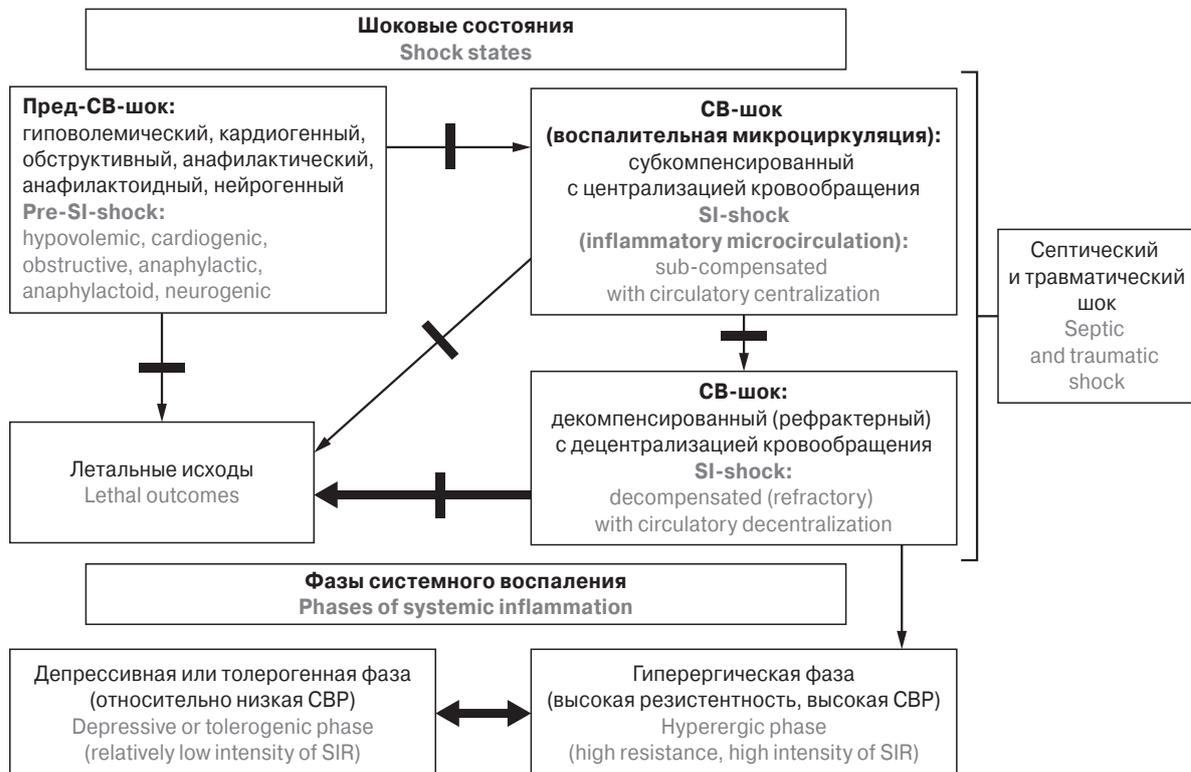


Рисунок. Классификация и динамика развития шоковых состояний с позиции системного воспаления как общепатологического процесса

Figure. Classification and dynamics of shock states from the position of systemic inflammation as a general pathological process

Примечание. ПредСВ-шок — это шок различного генеза, не связанный на начальном этапе своего развития с феноменом системной воспалительной микроциркуляции. Жирными стрелками обозначены наиболее вероятные направления развития шока, альтернативные выздоровлению, при использовании интенсивной терапии. Короткими поперечными линиями обозначены пять возможных мест блокировки направлений развития шока, обусловленных применением интенсивной терапии.

Note. Pre-shock is a shock of different genesis, not associated with the phenomenon of systemic inflammatory microcirculation at the initial stage of its development. Bold arrows indicate the most probable directions of shock development, alternative to recovery, when intensive care is used. Short transverse lines indicate five possible places of blocking the directions of shock development by the use of intensive therapy.

вития СВ — последнее можно обозначить как предСВ-шок (шоковые состояния без характерных признаков СВ). Подстадия предСВ-шока не характерна для инфекционного процесса, поскольку он, как правило, развивается относительно постепенно, а септический шок возникает на фоне и вследствие СВ. Подстадия предСВ-шока в наиболее благоприятном варианте может купироваться противошоковой терапией и не переходить в СВ-шок. Это определяет необходимость своевременного применения противошоковой терапии, в частности при массивной кровопотере [48].

2) Рефрактерная стадия СВ-шока характеризуется декомпенсацией механизмов поддержания макрогемодинамики, критической децентрализацией кровообращения, выраженным феноменом протечки капилляров, низкой вероятностью благоприятного исхода. По нашим данным, эта стадия развивается не раньше, чем через 3–8 ч после начала массивной акушерской кровопотери, острой травмы, эмболии околоплодными водами (исходно анафилактический шок) [4, 59]. На этой стадии СВ-шока патогенез шокового процесса мало зависит от исходной причины критического состояния, но в значительной степени — от фазности СВ (рис.). При этом депрессивная фаза септического шока, по нашим данным, доминирует при затяжном/подостром сепсисе [59, 60]. Несмотря на относительно умеренные проявления СВР, она характеризуется стабильностью критического состояния и высокой летальностью (> 90%).

С одной стороны, обозначенные выше закономерности (наличие типовых проявлений СВ-шока) определяют использование общих принципов противошоковой терапии [39]. Однако с другой, они дают объяснение неоднозначности результатов использования противовоспалительной терапии септического шока [51], когда гетерогенность и фазность патогенеза СВ-шока не учитываются.

Влияние инфекционного фактора на типовые закономерности патогенеза сепсиса

Инфекция является ключевым фактором, определяющим эволюцию иммунной системы. Качественным скачком этой эволюции стало появление всех основных атрибутов классического воспаления и адаптивного иммунитета лимфоцитарного типа у позвоночных [1]. По мере развития системы кровообращения и других органных систем особую опасность стали представлять вирусные и внеклеточные бактериальные инфекции, способные к быстрой генерализации в организме по сосудистой сети.

Эволюционным ответом на эти вызовы стали экссудативно-сосудистые реакции немедленного типа и развитие экссудативно-деструктивного воспаления у высших позвоночных, а именно творожистого воспаления у рептилий и птиц, а у млекопитающих — более совершенного гнойного воспаления [1]. При этом млекопитающие способны не только развивать более прогрессивные варианты классического воспаления, но и отвечать выраженной реакцией микрососудов на повреждения как в очаге воспаления, так и на системном уровне. Вследствие этого при инфекции основной причиной смерти других высших позвоночных — птиц и рептилий — в отличие от млекопитающих является колонизация микробами жизненно важных органов, включая ствол мозга и/или миокард, т. е. непосредственное поражение внутренних органов возбудителями инфекции [1].

У человека септикопиемия не является атрибутом сепсиса, роль вторичных очагов инфекции при септикопиемии неоднозначна в сопоставлении с другими причинами летальных исходов. Это касается и бактериемии без вторичной колонизации внутренних органов при сепсисе (септицемии). Так, авторы редакции «Сепсис-3» отмечают, что дополнительной проблемой является редкое подтверждение инфекции микробиологическими методами, когда лечение только начинается и даже когда микробиологические тесты завершены, они выявляют бактериемию при верифицированном «сепсисе» только в 30–40% случаев [47].

В большинстве случаев сепсис связан с пиогенной инфекцией, а бактериемию в этих случаях является дополнительным критерием прогноза критических осложнений. Однако при дефиците барьерной функции очага воспаления более очевидными индукторами критического для жизни системного тканевого стресса являются растворимые PAMP и DAMP, активированные факторы систем гемостаза и комплемента, некоторые другие изменения гомеостаза внутрисосудистой среды. При этом зачастую отсутствует прямая связь бактериемии и генерализации PAMP, например, по содержанию в крови живых грамотрицательных бактерий и LPS [23]. Кроме того, грамотрицательные бактериемии в госпитальных условиях могут выявляться за пределами ОРИТ не менее чем в половине случаев [32]. При этом транзиторная бактериемию не является редким событием у человека и не представляет существенной опасности, как, например, бактериемию в качестве последствия различных стоматологических манипуляций [30, 53]. В свою очередь, возникновение и опасность персистирующей бактериемии является результатом дисбаланса в сложном взаимодействии между вторгаю-

щимися микроорганизмами и защитными механизмами хозяина. Дисфункция этих механизмов зависит от степени тканевого старения, наличия сопутствующих заболеваний, различных средовых воздействий и генетических факторов [12, 52]. Выявление бактериемии приобретает существенное значение в случаях верификации сепсиса, когда первичный очаг инфекционного воспаления не выявляется или слабо выражен, например при инфекционных осложнениях различных катетеризаций [46]. В этих случаях в качестве очага инфекции можно рассматривать кровь.

Таким образом, наличие в кровотоке патогенов не является атрибутивным признаком критических состояний, поскольку существуют гомеостатические механизмы очистки крови от микробного, а также эндогенного клеточного и метаболического мусора. Реализация этих механизмов в норме не должна приводить к неуправляемой активации микрососудов на системном уровне. Рассмотрим некоторые из этих механизмов несколько подробнее. Так, макрофаги микрососудов, прежде всего клетки Купфера синусоидных капилляров печени, обеспечивают очистку крови от клеточного и метаболического мусора, распознавая его с помощью рецепторов-мусорщиков (SR, scavenger receptor) [2]. Эти рецепторы включают более 30 представителей, обладающих низкой лигандной специфичностью, что позволяет им обеспечивать распознавание различных объектов фагоцитоза/пиноцитоза от PAMP и DAMP до собственных апоптотических и поврежденных клеток или модифицированных белков и гетерополисахаров. Другой особенностью SR является увеличение их экспрессии на клетках по мере возрастания концентраций их лигандов в крови, а также способность образовывать функциональные комплексы с классическими PRR, прежде всего TLR (Toll-like receptor, толл-подобные рецепторы) [2]. Последнее свойство позволяет SR регулировать развитие клеточного стресса макрофагов, эндотелиоцитов и некоторых других клеток как в направлении усиления (в очаге воспаления), так и ограничения (на системном уровне). Эти и другие механизмы позволяют оптимизировать и гармонизировать развитие тканевого стресса в очаге воспаления, лимфоидных органах и системном уровне при классическом воспалении. Однако при дисфункции этих механизмов они сами могут включаться в порочный патогенетический круг развития СВ [2].

Проникшие в кровоток микробы фагоцитируются тромбоцитами без достаточно выраженного бактерицидного эффекта [15], фиксируются на поверхности или внутри эритроцитов [38] либо образуют комплексы с различными эндогенными белками (включая антитела и ком-

племент, С-реактивный белок, фибронектин, фибриноген/фибрин и др.) и в таком виде поглощаются сосудистыми макрофагами с участием SR и других рецепторов [1, 16]. Обычно при адекватной инфекционному воздействию барьерной функции очага воспаления и дренирующих его лимфоузлов количество растворимых PAMP, проникших в кровоток, и тем более жизнеспособных микроорганизмов невелико, и активация сосудистых макрофагов носит умеренный характер. В свою очередь, возможность для таких концентраций PAMP и DAMP патологически активировать эндотелиоциты на системном уровне еще менее очевидна в силу слабой выраженности экспрессии PRR на неактивированных клетках и экранировки PRR неповрежденным гликокаликсом [17]. Поэтому развитие локального и системного тканевого стресса, включая микрососуды, при классическом воспалении качественно различается. При нарастающем воздействии факторов системной альтерации ситуация кардинально меняется: возникают условия для формирования феномена воспалительной микроциркуляции — главного атрибута СВ.

Кроме факторов иммунной системы, обеспечивающих барьерные функции очага воспаления, большое значение для возникновения инфекционных осложнений имеет исходное состояние сосудистой сети, а также наличие функциональных резервов жизненно важных органов и регуляторных систем, обеспечивающих сохранность гомеостаза. Как уже отмечалось, устойчивое изменение этих параметров на системном уровне (возникновение аллостаза) характерно для многих хронических патологий, связанных с общепатологическим феноменом воспаления низкой интенсивности (системным паравоспалением) [19].

В настоящее время известно, что различные инфекционные индукторы сепсиса, например грамположительные и грамотрицательные бактерии, могут оказывать различное влияние на вероятность развития критических осложнений сепсиса, прежде всего септического шока [5, 47]. Однако основные патофизиологические закономерности СВ носят типовой характер вне зависимости от этиологического фактора [59].

Заключение

С позиции общей патологии сепсис как критическая для жизни инфекция является в той или иной степени сочетанием трех фундаментальных общепатологических процессов — классического (канонического) и системного воспаления, обычно в качестве критического осложнения первого, а также хронического системного

паравоспаления в виде неблагоприятного фона для развития первых двух типовых процессов. Основными эффекторами СВ являются клетки-резиденты микрососудов и параваскулярной среды, а также взаимодействующие с ними лейкоциты, тромбоциты и белки плазмы крови. Ключевыми клиническими проявлениями СВ являются системные микроциркуляторные расстройства в виде шокогенных состояний. Динамика СВ может включать обратимые стадии (чувствительные к интенсивной терапии), а также крайне критические фазы с различной

степенью выраженности СВР, что необходимо учитывать при верификации этого процесса (дифференциации от других вариантов воспаления) и его купирования.

Таким образом, характеристика неоднозначного образа патогенеза сепсиса требует решения фундаментальных проблем на уровне моделирования ключевых общепатологических процессов. Без этого условия, решение частных клинических задач сепсиса будет на каждом шагу сталкиваться с нерешенностью этих общих проблем.

Список литературы/References

1. Гусев Е.Ю., Журавлева Ю.А., Зотова Н.В. Взаимосвязь эволюции иммунитета и воспаления у позвоночных // Успехи современной биологии. 2019. Т. 139, № 1. С. 59–74. [Gusev E.Yu., Zhuravleva Yu.A., Zotova N.V. Correlation of immunity evolution and inflammation in vertebrates. *Uspekhi sovremennoi biologii = Biology Bulletin Reviews*, 2019, vol. 139, no. 1, pp. 59–74. (In Russ.)] doi: 10.1134/S0042132419010058
2. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Журавлева Ю.А., Черешнев В.А. Физиологическая и патогенетическая роль рецепторов-мусорщиков у человека // Медицинская иммунология. 2020. Т. 22, № 1. С. 7–48. [Gusev E.Y., Zotova N.V., Zhuravleva Y.A., Chereshev V.A. Physiological and pathogenic role of scavenger receptors in humans. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2020, vol. 22, no. 1, pp. 7–48. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-PAP-1893
3. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 1. Общая характеристика процесса // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2012. Т. 56, № 4. С. 3–14. [Gusev E.Yu., Chereshev V.A. Systemic inflammation: theoretical and methodological approaches to description of general pathological process model. Part I. General characteristics of the process. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy*, 2012, vol. 56, no. 4, pp. 3–14. (In Russ.)]
4. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В., Журавлева Ю.А., Зубова Т.Э., Руднов В.А., Кузьмин В.В., Макарова Н.П., Лейдерман И.Н., Левит Д.А., Суханов В.А., Сипачев А.С., Бражников А.Ю., Решетникова С.Ю., Засорин А.А., Дрозд А.В. Варианты развития острого системного воспаления // Цитокины и воспаление. 2008. Т. 7, № 2. С. 9–17. [Gusev E.Yu., Yurchenko L.N., Chereshev V.A., Zotova N.V., Zhuravleva J.A., Zubova T.E., Rudnov V.A., Kuzmin V.V., Makarova N.P., Leiderman E.N., Levit D.A., Sukhanov V.A., Sipachev A.S., Bragnikov A.Y., Reshetnikova S.Y., Zazorin A.A., Drozd A.V. The variants of acute systemic inflammation evolution. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2008, vol. 7, no. 2, pp. 9–17. (In Russ.)]
5. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / Под ред. Б.Р. Гельфанда. 4-е изд., доп. и перераб. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. 408 с. [Sepsis: classification, clinical diagnostic concept, and treatment / Ed. by B.R. Gelfand. 4th ed., revised. Moscow: LLC "Medical information agency", 2017. 408 p. (In Russ.)]
6. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Зотова Н.В. Фундаментально-прикладные аспекты системного воспаления с позиции теории физиологических и типовых патологических процессов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2010. Т. 96, № 7. С. 696–707. [Chereshev V.A., Gusev E.Yu., Zotova N.V. Fundamental applied aspects of systemic inflammation in terms of physiologic and typical pathological process. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology*, 2010, vol. 96, no. 7, pp. 696–707. (In Russ.)]
7. Alcock J. The emperor has no clothes? searching for dysregulation in sepsis. *J. Clin. Med.*, 2018, vol. 7, no. 9: E247. doi: 10.3390/jcm7090247
8. 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: 224. doi: 10.1186/cc11236
9. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A., Schein R.M., Sibbald W.J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 1992, vol. 101, no. 6, pp. 1644–1655. doi: 10.1378/chest.101.6.1644
10. Carneiro A.H., Póvoa P., Gomes J.A. Dear Sepsis-3, we are sorry to say that we don't like you. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*, 2017, vol. 29, no. 1, pp. 4–8. doi: 10.5935/0103-507X.20170002
11. Cecconi M., Evans L., Levy M., Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet*, 2018, vol. 392, no. 10141, pp. 75–87. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2
12. Christaki E., Giamarellos-Bourboulis E.J. The complex pathogenesis of bacteremia: from antimicrobial clearance mechanisms to the genetic background of the host. *Virulence*, 2014, vol. 5, no. 1, pp. 57–65. doi: 10.4161/viru.26514
13. Churpek M.M., Snyder A., Han X., Sokol S., Pettit N., Howell M.D., Edelson D.P. Quick sepsis-related organ failure assessment, systemic inflammatory response syndrome, and early warning scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2017, vol. 195, no. 7, pp. 906–911. doi: 10.1164/rccm.201604-0854OC
14. Cortés-Puch I., Hartog C.S. Opening the debate on the new sepsis definition change is not necessarily progress: revision of the sepsis definition should be based on new scientific insights. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, vol. 194, no. 1, pp. 16–18. doi: 10.1164/rccm.201604-0734ED

15. Deppermann C., Kubes P. Platelets and infection. *Semin. Immunol.*, 2016, vol. 28, no. 6, pp. 536–545. doi: 10.1016/j.smim.2016.10.005
16. Fischetti V.A. Surface proteins on Gram-positive bacteria. *Microbiol. Spectr.*, 2019, vol. 7, no. 4: 10. doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0012-2018
17. Gaudette S., Hughes D., Boller M. The endothelial glycocalyx: structure and function in health and critical illness. *J. Vet. Emerg. Crit. Care (San Antonio)*, 2020, vol. 30, no. 2, pp. 117–134.
18. Godinjak A., Igljica A., Rama A., Tančica I., Jusufović S., Ajanović A., Kukuljac A. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit. *Acta Med. Acad.*, 2016, vol. 45, no. 2, pp. 97–103. doi: 10.5644/ama2006-124.165
19. Gusev E.Y., Zotova N.V. Cellular stress and general pathological processes. *Curr. Pharm. Des.*, 2019, vol. 25, no. 3, pp. 251–297. doi: 10.2174/1381612825666190319114641
20. Henning D.J., Puskarich M.A., Self W.H., Howell M.D., Donnino M.W., Yealy D.M., Jones A.E., Shapiro N.I. An emergency department validation of the SEP-3 sepsis and septic shock definitions and comparison with 1992 Consensus definitions. *Ann. Emerg. Med.*, 2017, vol. 70, no. 4, pp. 544–552.e5. doi: 10.1016/j.annemergmed.2017.01.008
21. Hernández G., Kattan E., Ospina-Tascón G., Bakker J., Castro R. Capillary refill time status could identify different clinical phenotypes among septic shock patients fulfilling Sepsis-3 criteria: a post hoc analysis of ANDROMEDA-SHOCK trial. *Intensive Care Med.*, 2020, vol. 46, no. 4, pp. 816–818. doi: 10.1007/s00134-020-05960-4
22. Horak J., Martinkova V., Radej J., Matejovič M. Back to basics: recognition of sepsis with new definition. *J. Clin. Med.*, 2019, vol. 8, no. 1: 1838. doi: 10.3390/jcm8111838
23. Hurlley J.C., Nowak P., Öhrmalm L., Gogos C., Armaganidis A., Giamarellos-Bourboulis E.J. Endotoxemia as a diagnostic tool for patients with suspected bacteremia caused by Gram-negative organisms: a meta-analysis of 4 decades of studies. *J. Clin. Microbiol.*, 2015, vol. 53, no. 4, pp. 1183–1191. doi: 10.1128/JCM.03531-14
24. Jacobs L., Wong H.R. Emerging infection and sepsis biomarkers: will they change current therapies? *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.*, 2016, vol. 14, no. 10, pp. 929–941. doi: 10.1080/14787210.2016.1222272
25. Kawasaki T. Update on pediatric sepsis: a review. *J. Intensive Care*, 2017, vol. 5: 47. doi: 10.1186/s40560-017-0240-1
26. Langley R.J., Wong H.R. Early diagnosis of sepsis: is an integrated omics approach the way forward? *Mol. Diagn. Ther.*, 2017, vol. 21, no. 5, pp. 525–537. doi: 10.1007/s40291-017-0282-z
27. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J., Opal S.M., Vincent J.L., Ramsay G. International sepsis definitions conference 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. *Intensive Care Med.*, 2003, vol. 29, no. 4, pp. 530–538. doi: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B
28. Lin G.L., McGinley J.P., Drysdale S.B., Pollard A.J. Epidemiology and immune pathogenesis of viral sepsis. *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9: 2147. doi: 10.3389/fimmu.2018.02147
29. Macdonald S.P.J., Kinnear F.B., Arendts G., Ho K.M., Fatovich D.M. Near-infrared spectroscopy to predict organ failure and outcome in sepsis: the assessing risk in sepsis using a tissue oxygen saturation (ARISTOS) study. *Eur. J. Emerg. Med.*, 2019, vol. 26, no. 3, pp. 174–179. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000535
30. Maharaj B., Coovadia Y., Vayej A.C. An investigation of the frequency of bacteraemia following dental extraction, tooth brushing and chewing. *Cardiovasc. J. Afr.*, 2012, vol. 23, no. 6, pp. 340–344. doi: 10.5830/CVJA-2012-016
31. Marik P.E., Taeb A.M. SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *J. Thorac. Dis.*, 2017, vol. 9, no. 4, pp. 943–945. doi: 10.21037/jtd.2017.03.125
32. Marschall J., Agniel D., Fraser V.J., Doherty J., Warren D.K. Gram-negative bacteraemia in non-ICU patients: factors associated with inadequate antibiotic therapy and impact on outcomes. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2008, vol. 61, no. 6, pp. 1376–1383. doi: 10.1093/jac/dkn104
33. Marshall J.C., Vincent J.-L., Fink M.P., Cook D.J., Rubenfeld G., Foster D., Fisher C.J.Jr., Faist E., Reinhart K. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25–26, 2000. *Crit. Care Med.*, 2003, vol. 31, no. 5, pp. 1560–1567. doi: 10.1097/01.CCM.0000065186.67848.3A
34. Mat-Nor M.B., Md Ralib A., Abdulah N.Z., Pickering J.W. The diagnostic ability of procalcitonin and interleukin-6 to differentiate infectious from noninfectious systemic inflammatory response syndrome and to predict mortality. *J. Crit. Care*, 2016, vol. 33, pp. 245–251. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.01.002
35. McGovern M., Giannoni E., Kuester H., Turner M.A., van den Hoogen A., Bliss J.M., Koenig J.M., Keij F.M., Mazela J., Finnegan R., Degtyareva M., Simons S.H.P., de Boode W.P., Strunk T., Reiss I.K.M., Wynn J.L., Molloy E.J. Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis. *Pediatr. Res.*, 2020, vol. 88, pp. 14–26. doi: 10.1038/s41390-020-0785-x
36. McLymont N., Glover G.W. Scoring systems for the characterization of sepsis and associated outcomes. *Ann. Transl. Med.*, 2016, vol. 4, no. 24: 527. doi: 10.21037/atm.2016.12.53
37. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10229, pp. 1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
38. Minasyan H. Sepsis and septic shock: pathogenesis and treatment perspectives. *J. Crit. Care*, 2017, vol. 40, pp. 229–242. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.04.015
39. Mtaweh H., Trakas E.V., Su E., Carcillo J.A., Aneja R.K. Advances in monitoring and management of shock. *Pediatr. Clin. North Am.*, 2013, vol. 60, no. 3, pp. 641–654. doi: 10.1016/j.pcl.2013.02.013
40. Niebauer J., Volk H.D., Kemp M., Dominguez M., Schumann R.R., Rauchhaus M., Poole-Wilson P.A., Coats A.J., Anker S.D. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet*, 1999, vol. 353, no. 9167, pp. 1838–1842. doi: 10.1016/S0140-6736(98)09286-1
41. Opal S.M. Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2005, vol. 6, no. 3, pp. 55–60. doi: 10.1097/01.PCC.0000161580.79526.4C
42. Pierrakos C., Vincent J.-L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit. Care*, 2010, vol. 14, no. 1: R15. doi: 10.1186/cc8872

43. Pietzner M., Kaul A., Henning A.K., Kastenmüller G., Artati A., Lerch M.M., Adamski J., Nauck M., Friedrich N. Comprehensive metabolic profiling of chronic low-grade inflammation among generally healthy individuals. *BMC Med.*, 2017, vol. 15, no. 1: 210. doi: 10.1186/s12916-017-0974-6
44. Radeva M.Y., Waschke J. Mind the gap: mechanisms regulating the endothelial barrier. *Acta Physiol. (Oxf.)*, 2018, vol. 222, no. 1. doi: 10.1111/apha.12860
45. Raeven P., Zipperle J., Drechsler S. Extracellular vesicles as markers and mediators in sepsis. *Theranostics*, 2018, vol. 8, no. 12, pp. 3348–3365. doi: 10.7150/thno.23453
46. Rodríguez-Baño J., López-Prieto M.D., Portillo M.M., Retamar P., Natera C., Nuño E., Herrero M., del Arco A., Muñoz A., Téllez F., Torres-Tortosa M., Martín-Aspas A., Arroyo A., Ruiz A., Moya R., Corzo J.E., León L., Pérez-López J.A., SAEI/SAMPAC Bacteraemia group. Epidemiology and clinical features of community-acquired, healthcare-associated and nosocomial bloodstream infections in tertiary-care and community hospitals. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2010, vol. 16, no. 9, pp. 1408–1413. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.03089.x
47. 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., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287
48. Spahn D.R., Bouillon B., Cerny V., Duranteau J., Filipescu D., Hunt B.J., Komadina R., Maegele M., Nardi G., Riddez L., Samama C.M., Vincent J.L., Rossaint R. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit. Care*, 2019, vol. 23, no. 1: 98. doi: 10.1186/s13054-019-2347-3
49. Standl T., Annecke T., Cascorbi I., Heller A.R., Sabashnikov A., Teske W. The nomenclature, definition and distinction of types of shock. *Dtsch Arztebl. Int.*, 2018, vol. 115, no. 45, pp. 757–768. doi: 10.3238/arztebl.2018.0757
50. Su M., West C.A., Young A.J., He C., Konecny M.A., Mentzer S.J. Dynamic deformation of migratory efferent lymph-derived cells “trapped” in the inflammatory microcirculation. *J. Cell Physiol.*, 2003, vol. 194, no. 1, pp. 54–62. doi: 10.1002/jcp.10190
51. Suffredini A.F., Munford R.S. Novel therapies for septic shock over the past 4 decades. *JAMA*, 2011, vol. 306, no. 2, pp. 194–199. doi: 10.1001/jama.2011.909
52. Tao X., Wang H., Min C., Yu T., Luo Y., Li J., Hu Y., Yan Q., Liu W.E., Zou M. A retrospective study on Escherichia coli bacteraemia in immunocompromised patients: microbiological features, clinical characteristics, and risk factors for shock and death. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2020, vol. 34, no. 8: e23319. doi: 10.1002/jcla.23319
53. Tomás I., Alvarez M., Limeres J., Potel C., Medina J., Diz P. Prevalence, duration and aetiology of bacteraemia following dental extractions. *Oral Dis.*, 2007, vol. 13, no. 1, pp. 56–62. doi: 10.1111/j.1601-0825.2006.01247.x
54. Vincent J.L. Dear SIRS, I’m sorry to say that I don’t like you... *Crit. Care Med.*, 1997, vol. 25, no. 2, pp. 372–374. doi: 10.1097/00003246-199702000-00029
55. Wittekind C., Gradistanac T. Post-mortem examination as a quality improvement instrument. *Dtsch Arztebl. Int.*, 2018, vol. 115, no. 39, pp. 653–658. doi: 10.3238/arztebl.2018.0653
56. Wu F., Peng Z., Park P.W., Kozar R.A. Loss of syndecan-1 abrogates the pulmonary protective phenotype induced by plasma after hemorrhagic shock. *Shock*, 2017, vol. 48, no. 3, pp. 340–345. doi: 10.1097/SHK.0000000000000832
57. Yang N., Shi X.L., Zhang B.L., Rong J., Zhang T.N., Xu W., Liu C.F. The trend of β 3-adrenergic receptor in the development of septic myocardial depression: a lipopolysaccharide-induced rat septic shock model. *Cardiology*, 2018, vol. 139, no. 4, pp. 234–244. doi: 10.1159/000487126
58. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10229, pp. 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
59. Zotova N.V., Chereshnev V.A., Gusev E.Yu. Systemic Inflammation: methodological approaches to identification of the common pathological process. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 5: e0155138. doi: 10.1371/journal.pone.0155138
60. Zotova N.V., Zhuravleva Y.V., Zubova T.E., Gusev E.Yu. Integral estimation of systemic inflammatory response under sepsis. *Gen. Physiol. Biophys.*, 2020, vol. 39, no. 1, pp. 13–26. doi: 10.4149/gpb_2019043

Авторы:

Гусев Е.Ю., д.м.н., профессор, зав. лабораторией иммунологии воспаления ФГБНУ Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург, Россия;
Зотова Н.В., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБНУ Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург, Россия; доцент кафедры медицинской биохимии и биофизики, Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, г. Екатеринбург, Россия;
Черешнев В.А., академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель ФГБНУ Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург, Россия.

Authors:

Gusev E.Yu., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of RAS, Yekaterinburg, Russian Federation;
Zotova N.V., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of RAS, Yekaterinburg, Russian Federation; Associate Professor, Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russian Federation;
Chereshnev V.A., RAS Full Member, PhD, MD (Medicine), Professor, Research Supervisor of the Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of RAS, Yekaterinburg, Russian Federation.