

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ДИАГНОСТИКИ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

Л.И. Гоманова¹

М.А. Фокина²

¹Институт общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана, ФГАОУ ВО «Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова» Министерства Здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Кафедра патологии человека, ФГАОУ ВО «Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова» Министерства Здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

TOPICAL ISSUES OF CLINICAL SYMPTOMS AND DIAGNOSTICS OF SEPTIC SHOCK

L.I. Gomanova^a

M.A. Fokina^b

^a Institute of public health, First Moscow I.M. Sechenov State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

^b Department of Human Pathology, First Moscow I.M. Sechenov State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Резюме. Септический шок на сегодняшний день остается до конца нерешенной проблемой здравоохранения, которая приводит к серьезным эпидемиологическим, экономическим и социальным сложностям. Септический шок является общим гемодинамическим расстройством, вызванным взаимодействием патогенных микроорганизмов с клетками организма, ведущим к развитию циркуляторной гипоксии, тяжелым метаболическим расстройствам и полиорганной недостаточности. На сегодняшний день не существует единой концепции патофизиологии септического шока. Однако вышеприведенные данные доказывают, что одним из ключевых звеньев в патогенезе септического шока является дисфункция эндотелия и связанные с ней ишемические расстройства. В клиническом течении септического шока выделяют три стадии: стадия компенсации, декомпенсации и стадия необратимых нарушений. Начальная стадия, или стадия компенсации характеризуется активацией воспалительной реакции в ответ на действие инфекционного агента. Клинически данная стадия характеризуется развитием «теплого шока»: лихорадка, гиперемия кожных покровов, гипервентиляция, увеличение сердечного выброса, тахикардия. Вторая стадия в развитии септического шока характеризуется развитием «холодного шока», что является следствием нарастания сердечной и дыхательной недостаточности. Конечной стадией является развитие полиорганной недостаточности, которая проявляется в формировании «шоковых» органов. Синдром полиорганной недостаточности возникает в результате микротромбоза и нарастающей ишемии, что приводит к гипоксии и развитию митохондриальной дисфункции иммуннокомпетентных клеток. Для пациентов на данной стадии характерны прогрессия цианоза, развитие анурии и кишечной непроходимости, изменение психического статуса. Перспективным направлением изучения септического шока является его лабораторная и инструментальная диагностика. Уровни С-реактивного белка, лактата, провоспалительных цитокинов в крови не являются высокоспецифичными диагностическими показателями септического шока, поскольку могут наблюдаться при любом воспалительном процессе.

Перспективными диагностическими маркерами являются уровень пентраксина-3, концентрация липопротеинов высокой плотности и фосфатидилхолина в крови. Оценить тяжесть течения септического шока позволяет определение количества шистоцитов в крови, величина центрального венозного давления и соотношение уровня венозно-артериального CO_2 и артериально-венозного O_2 . Определить формирующуюся полиорганную недостаточность позволяют следующие диагностические методы: оценка проэнкефалина А 119-159 и гепарин-связывающего белка; эхокардиография, измерение концентрации тропонинов I и натрийуретических пептидов N-концевого pro b-типа; оценка активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В статье рассмотрены ключевые аспекты патогенеза, особенности клинической картины и морфологических изменений в ходе септического шока. Изучены перспективные методы диагностики заболевания и его осложнений.

Ключевые слова: септический шок; патогенез; клинические симптомы; морфология; синдром полиорганной недостаточности; «шоковые» органы; диагностика

Abstract. Currently, septic shock remains an unresolved public health problem that leads to serious epidemiological, economic and social problems. Septic shock is a common hemodynamic disorder caused by the interaction between pathogenic microbes and host cells, resulting in developing hypoxia, severe metabolic disorders and multiple organ failure. by now, no unified concept for pathophysiology of septic shock are available. However, the aforementioned data prove that one of the key arms in the pathogenesis is endothelial dysfunction and associated ischemic disorders. In the clinical course of septic shock, three stages are distinguished: the stage of compensation, decompensation as well as the stage of irreversible disorders. The initial stage, or the stage of compensation, is characterized by the activated inflammatory response against infectious agents. Clinically, this stage is characterized by the development of "warm shock": fever, dermal hyperemia, hyperventilation, increased

cardiac output, and tachycardia. The second stage in developing septic shock is characterized by arising "cold shock" as a consequence of escalating heart and respiratory failure. The final stage is the development of multiple organ failure manifested by emerging "shock" organs. Multiple organ failure occurs due to microthrombosis and increasing ischemia, which leads to hypoxia and development of mitochondrial dysfunction in immune cells. at this stage patients are characterized by the progressive cyanosis, developing anuria and intestinal obstruction, as well as altered mental status. Laboratory and instrumental diagnostics of septic shock is a promising approach to examine septic shock. The level of serum C-reactive protein, lactate, and proinflammatory cytokines are not highly specific diagnostic parameters of septic shock, because they can be found in any inflammatory process. Today, the promising diagnostic markers are pentraxin-3, high-density lipoproteins, and phosphatidylcholine. The severity of septic shock can be assessed by determining blood schistocytes, central venous pressure, and the ratio of venous-arterial CO₂ and arterial-venous O₂ pressure. The following diagnostic methods can be used to determine multiple organ failure: level of serum proenkephalin A 119-159 and heparin-binding protein; echocardiography, troponin I concentration and N-terminal pro b-type natriuretic peptides; measuring activity of the renin-angiotensin-aldosterone system. here we discuss the key aspects of pathogenesis, clinical picture and morphological changes of septic shock. The promising methods for diagnosing the disease and its complications have been studied.

Key words: septic shock; pathogenesis; clinical symptoms; morphology; multiple organ failure syndrome; "shock" organs; diagnosis

1 Введение

2 Септический шок – это подмножество сепсиса, при котором отмечаются
3 значительные циркуляторные и метаболические расстройства,
4 затрагивающие не только органный, но и клеточный уровень,
5 характеризующиеся повышенным риском развития летального исхода у
6 пациента по сравнению с сепсисом. Важными отличиями септического шока
7 являются развитие стойкой артериальной гипотензии, требующей назначения
8 вазопрессорной терапии для достижения артериального давления выше 65
9 мм.рт.ст., и наличие лактата в сыворотке крови выше 2 ммоль/л (по
10 результатам международного консенсуса Sepsis-3) [59]. Причины развития
11 сепсиса разнообразны: наличие инфекционного очага бактериальной,
12 вирусной, грибковой, протозойной этиологии и др. При отсутствии
13 своевременной диагностики сепсиса и его лечения, он способен вызвать
14 септический шок, который в дальнейшем приведет к полиорганной
15 недостаточности и летальному исходу [24]. По результатам данных ВОЗ
16 ежегодное число случаев септического шока в мире составляет 24 миллиона.
17 По результатам современных исследований смертность от септического шока
18 в Европе, США и Канаде составляет 38-53%, а число ежегодных
19 госпитализаций с данным заболеванием составляет около 11% [10].
20 Отдельной глобальной проблемой является септический шок в
21 педиатрической практике. Последние исследования показали, что
22 распространенность септического шока среди детей в клиниках по всему
23 миру составляет от 2,2 до 15,4%, что представляет собой реальную угрозу
24 [25, 65]. Хронические заболевания, тяжелые травмы, иммуносупрессия,
25 социально-демографические показатели (мужской пол, возраст старше 65 лет
26 и др.) являются факторами риска развития сепсиса и септического шока [55,
27 35]. Многоцентровое 12-летнее (1997-2008) исследование Zuber В. и соавт.
28 показало, что выживаемость больных септическим шоком со
29 злокачественными новообразованиями заметно возросла за последние годы

(с 29,6% до 47,5%), однако опухолевые заболевания остаются предикторами ранней смертности для пациентов с септическим шоком [75].

Патофизиология септического шока

Септический шок включает в себя активацию иммунных и неиммунных механизмов защиты организма. Особенностью септического шока в отличие от сепсиса является повреждение эндотелия сосудов под действием инфекционных агентов или окислительного стресса. В дальнейшем через ряд промежуточных реакций развивается ишемия жизненно важных органов и тканей, ДВС-синдром, снижение артериального давления [53]. Причиной развития септического шока могут являться разнообразные инфекционные агенты. Отдельной проблемой на сегодняшний день является септический шок фунгальной этиологии. Многочисленные исследования показывают, что генерализованная форма кандидозной инфекции (кандидемия) в большинстве случаев осложняется развитием септического шока, что приводит к увеличению смертности среди таких пациентов [28]. Исследование Matteo Bassetti и соавт. продемонстрировало, что среди пациентов с кандидемией (n=317) (*Candida spp.*) септический шок развился у 31,2% (n=99) больных [8]. Kevin Ng и соавт. в исследовании 2003-2011 гг. показали, что среди 16 074 пациентов ОРИТ (Нью-Джерси, США) был обнаружен 161 случай кандидемии (n=158). Среди этих пациентов у 40% был обнаружен септический шок [50]. Другое исследование 2012-2014 гг. Marco Falcone и соавт. продемонстрировало, что среди пациентов с кандидемией (n=439) септический шок развился у 39,2% (n=172) больных [22]. Можно сделать вывод, что наличие генерализованной формы кандидозной инфекции является фактором риска развития септического шока. У каждого четвертого пациента с кандидемией может развиться септический шок. Госпитальная смертность при таком септическом шоке может достигать 87% [29].

58 Если говорить о патогенезе септического шока, то в его развитии можно
59 выделить несколько синдромов: воспалительный, тромбоцитопенический,
60 синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, синдром
61 микро-/макроциркуляторных расстройств, синдром полиорганной
62 недостаточности [11]. Любой шок, определяемый на клеточном уровне,
63 представляет собой состояние, при котором доставка кислорода к клеткам
64 недостаточна для поддержания клеточной активности и нормальной функций
65 органов. Одним из направлений терапии «шоковых» пациентов является
66 нормализация системных гемодинамических расстройств, которая приводит
67 к одновременному улучшению перфузии органов и восстановлению
68 оксигенации тканей. При септическом шоке макроциркуляторные и
69 микроциркуляторные нарушения одновременно участвуют в формировании
70 полиорганной недостаточности. Особенностью септического шока является
71 отсутствие восстановления функций микроциркуляторного русла несмотря
72 на нормализацию гемодинамических показателей. Исследования Paul R.
73 Mounsey и соавт. показали, что инфузионная терапия с достижением целевых
74 значений гемодинамики не повышала выживаемость среди пациентов с
75 септическим шоком [49, 43].

76 На сегодняшний день не существует единой концепции патофизиологии
77 септического шока. Однако вышеприведенные данные доказывают, что
78 одним из ключевых звеньев в патогенезе септического шока является
79 дисфункция эндотелия и связанные с ней ишемические расстройства. Сейчас
80 предложена теория эндотелиопатии, которая приводит к развитию двух
81 синдромов: воспалительного и микротромботического [18, 17].
82 Воспалительный путь с активацией рецепторов антигенпрезентирующих
83 клеток, активацией системы комплемента и синтезом воспалительных
84 цитокинов увеличивает экспрессию селектинов и молекул адгезии.
85 Активация антигенпрезентирующих клеток включает активацию моноцитов,
86 макрофагов, дендритных клеток и эндотелиальных клеток. Данные клетки

87 отвечают за активацию сигнальных путей среди иммунных клеток с целью
88 высвобождения медиаторов воспаления IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α и
89 дальнейшего усиления воспалительного ответа. Провоспалительная передача
90 сигналов усиливает сосудистую эндотелиальную дисфункцию и
91 впоследствии способствует притоку большего количества воспалительных
92 клеток, таких как нейтрофилы, моноциты, макрофаги и лимфоциты, и
93 формирует порочный провоспалительный круг [33]. Данный процесс
94 изменяет экспрессию прокоагулянтных и антикоагулянтных белков, что
95 увеличивает проницаемость сосудов и приводит к потере внутрисосудистой
96 жидкости. На данном этапе эндотелий переходит в прокоагулянтное
97 состояние, что усиливает экстравазацию воспалительных клеток через
98 разрушенный эндотелий и активирует коагуляционный каскад:
99 поврежденный эндотелий активирует фактор фон Виллебранда, что через ряд
100 промежуточных стадий (активация агрегации тромбоцитов и образования
101 фибрина, активация тромбоцитов, усиление коагуляции) приводит к
102 прогрессированию воспаления и образованию микротромбов [16]. До сих пор
103 остается невыясненным, каким образом циркуляторная гипоксия и ДВС-
104 синдром во время воспаления способны вызвать стойкую гипотензию и
105 привести к шоку. На сегодняшний день современные исследования
106 показывают, что одной из возможных прямых причин стойкого снижения
107 артериального давления в ходе септического шока является кровоизлияние в
108 надпочечниках. Предполагают, что ряд микроорганизмов, вызывающих
109 септический шок, (например, *Neisseria meningitidis* и др.) имеют тропизм к
110 клеткам надпочечников. В свою очередь иммуновоспалительные реакции с
111 вовлечением эндотелия сосудов надпочечников вызывают образование
112 микротромбов, что приводит к тромбоцитопеническому, а затем и ДВС-
113 синдрому. Развиваются необратимые ишемические изменения в паренхиме
114 надпочечников, геморрагии, что в конечном итоге приводит к некрозу

клеток. Клинически данное состояние рассматривается как острая надпочечниковая недостаточность [7].

Необходимо отметить, что септический шок, вызванный *Neisseria meningitidis*, является наиболее тяжелым из-за быстрой прогрессии клинических симптомов и раннего развития полиорганной недостаточности [12, 20]. Для такого септического шока характерен наиболее выраженный дисбаланс между свертывающей и фибринолитической системами крови. Присутствие менингококкового эндотоксина в крови вызывает тяжелую острую провоспалительную реакцию. Цитокины стимулируют высвобождение тканевых факторов, что приводит к образованию тромбина и фибриновых сгустков. Цитокины и тромбин ингибируют тканевой активатор плазминогена, высвобождая ингибитор активатора плазминогена-1 (Plasminogen activator inhibitor-1 – PAI-1), нарушая фибринолитический путь. Образование тромбина стимулирует воспалительные процессы и дополнительно ослабляет фибринолитическую систему за счет активации ингибитора фибринолиза (Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor – TAFI). Активация эндотоксинового компонента (в основном через альтернативные пути и пути связывания маннозы) приводит к накоплению анафилотоксинов, таких как C3a и C5a, которые вызывают повреждение эндотелия. Микротромбоз и эндотелиальная дисфункция, связанные с провоспалительным ответом, снижают эндотелиальную экспрессию тромбомодулина и рецепторов эндотелиального протеина С, тем самым снижая фибринолиз. Прокоагулянтное и провоспалительное состояние, связанное с этими изменениями, вызывает эндоваскулярное повреждение, микроваскулярный тромбоз, ишемию органов и в конечном итоге, полиорганную недостаточность [12]. Результаты исследования Berit Sletbakk Brusletto и соавт., направленное на оценку экспрессии различных молекул органами при менингококковом септическом шоке, показали, что острая сердечная, легочная и почечная недостаточность при септическом шоке

связаны с активацией воспаления через пути EIF2 (Eukaryotic Initiation Factor 2 – EIF2), TREM1 (Triggering receptor expressed on myeloid cells 1 – TREM1), IL-6, HMBG1 (High-mobility group box 1 – HMBG1), сигналы PPAR (Peroxisome proliferator-activated receptors – PPARs) и активацию LXR / RXR рецепторов (Liver X receptor – LXR/Retinoid X receptor – RXR). Меньшее количество генов регулируется в печени и селезенке. Основными регуляторами развития полиорганной недостаточности являются TNF- α , IL-1 β , IL-6, RICTOR (Rapamycin-insensitive companion of mammalian target of rapamycin – RICTOR), miR-6739-3p и CD3. Повышенное количество воспалительных клеток (CD68+, CD3+ и CD20+) было обнаружено в легких и сердце [12].

Особенности клинической картины септического шока

В клиническом течении септического шока выделяют три стадии: стадия компенсации, стадия декомпенсации и стадия необратимых нарушений (стадия формирования «шоковых» органов). Начальная стадия, или стадия компенсации характеризуется активацией воспалительной реакции в ответ на действие инфекционного агента (грам-отрицательные, грам-положительные бактерии; грибы; простейшие; паразиты; вирусы). Повышенное высвобождение провоспалительных цитокинов как следствие активации нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов, приводит к повышению активности синтазы оксида азота (NO) в эндотелиальных клетках сосудов. Оксид азота оказывает вазодилатирующий эффект, что проявляется на данном этапе снижением общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и компенсаторным ростом минутного объема кровотока (МОК). При воспалительной реакции в ответ на миграцию и адгезию иммунных клеток эндотелиальные клетки начинают высвобождать медиаторы воспаления. Иммунные клетки начинают экспрессировать активные формы кислорода (супероксид-анион, перекись водорода, гидроксильный радикал,

гидроперекисный радикал), что приводит к перекисному окислению липидов эндотелиальных клеток. Нарушение антиоксидантной системы приводит к разрушению мембраны клетки, повреждению молекул ДНК и инициации апоптоза. Также высвобождение активных форм кислорода может приводить к дополнительной экспрессии эндотелиальными клетками цитокинов, хемокинов и молекул адгезии лейкоцитов, что многократно увеличивает реакции воспаления [1]. Данный механизм приводит к повышению протеазной активности, что впоследствии выражается в разрушении клеток и развитии эндотелиальной дисфункции. Наблюдается выход внутрисосудистой жидкости в межклеточное пространство, что приводит к снижению объема циркулирующей крови (ОЦК).

Наряду с формированием эндотелиальной дисфункции одним из ключевых звеньев развития патологических процессов в органах и тканях при септическом шоке является нарушение тканевого дыхания. Длительное воспаление у пациентов с септическим шоком вызывает снижение митохондриальной активности, что проявляется дисфункцией электронной транспортной цепи в митохондриях и развитием тканевой гипоксии. Стойкое снижение ОПСС, увеличение МОК, повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) приводит к развитию циркуляторной гипоксии, проявляющейся в росте артериально-венозной разницы по кислороду. Это дополнительно усугубляет течение тканевой гипоксии, вызывает переход клетки на анаэробный путь окисления и приводит к формированию лактат-ацидоза [4].

Наблюдающаяся в этот момент активация системы свертывания крови, брадикининовой системы, фибринолитической системы и системы комплемента приводит к развитию ДВС-синдрома, который характеризуется сменой фаз гиперкоагуляции и коагулопатии потребления, развитием микротромбов, микроангиопатии [2]. В конечном итоге нарастает ишемия тканей и органов, которая приводит к гипоперфузии жизненно важных

органов и тканей. Выраженность ДВС-синдрома и тромботической микроангиопатии при септическом шоке является определяющим фактором тяжести состояния и предиктором летального исхода [3]. В первую очередь, ишемии подвержены миокард и почки, что морфологически рассматривается как формирование так называемых «шоковых органов» [46]. Клинически данная стадия септического шока характеризуется развитием «теплого шока»: лихорадка, гиперемия кожных покровов, гипервентиляция. Снижение ОПСС приводит к компенсаторному росту сердечного выброса. На данном этапе у пациентов развивается тахикардия [46].

Вторая стадия в развитии септического шока, или стадия декомпенсации характеризуется развитием «холодного шока», что является следствием нарастания сердечной недостаточности. На данной стадии развивается стойкая артериальная гипертензия, резистентная к проводимой инфузионной терапии. Вследствие уменьшения притока крови к сердцу нарастает гипоперфузия. Компенсаторно для того, чтобы обеспечить кровоснабжением жизненно важные органы, активизируется симпатическая вегетативная нервная система, что клинически проявляется в увеличении общего периферического сопротивления сосудов и еще большем нарастании тахикардии. В целях экономии кровенаполнения миокарда сужаются коронарные сосуды, что уменьшает сердечный выброс. Нарастает одышка, наступает цианоз кожных покровов, ощущается нитевидный пульс, что является следствием прогрессирующей сердечной и дыхательной недостаточности. Сужение периферических сосудов является адаптивной реакцией организма в целях централизации кровообращения, что клинически проявляется развитием «белой гипертермии» [18, 46].

Конечной стадией в клиническом течении септического шока является развитие полиорганной недостаточности, которая проявляется в формировании «шоковых» органов. Для пациентов на данной стадии характерны прогрессия цианоза, развитие анурии и кишечной

непроходимости, изменение психического состояния, иногда наступление комы [46].

Развитие полиорганной недостаточности при септическом шоке

Несколько десятилетий назад ученые утверждали, что патофизиологический механизм недостаточности функции органов являлся результатом прямой инвазии патогена в ткани органов. Современные же исследования все чаще доказывают, что синдром полиорганной недостаточности возникает в результате микротромбоза и нарастающей ишемии, что приводит к гипоксии и развитию митохондриальной дисфункции иммуннокомпетентных клеток, в частности лимфоцитов [32, 45]. Так, исследование Чирского В.С. и соавт. показало, что при септическом шоке более выражена активация свертывающей системы крови, что приводит к более частому формированию тромбов микроциркуляторного русла. Авторы отмечают, что для септического шока характерно более тяжелое поражение сосудов, развитие лейкоцитарных стазов, сладж-феномена, тромбов в сосудах миокарда и гиалиновых мембран в легких [5].

Синдром полиорганной недостаточности при септическом шоке, включая острую почечную, печеночную, сердечную, дыхательную недостаточности; острый некротический панкреатит; острую недостаточность надпочечников и другие состояния, может быть обратимым, если не развивается некротическое изменение в данных органах. Это открывает путь к пониманию терапии, направленной на изменение соотношения коагулянтных и антикоагулянтных факторов крови пациентов, а также на восстановление активности иммунных клеток.

Как описывалось выше, патофизиология септического шока является сложным процессом и включает вазодилатацию, относительную и абсолютную гиповолемию, изменения макро-/микрососудистого кровотока и в конечном итоге дисфункцию миокарда. Современные исследования

показали, что сердечная недостаточность при септическом шоке формируется исходя из нескольких механизмов. После распознавания инфекционных агентов с помощью Toll-like receptors (TLRs) иммунных клеток, кардиомиоциты экспрессируют высокие уровни Inter-Cellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1). ICAM-1 взаимодействуют с воспалительными клетками и внеклеточным матриксом, а затем с актиновыми нитями кардиомиоцитов, что приводит к снижению их сократительной активности [5, 56]. В исследовании Mohammed Samannodi и соавт. было показано, что острая печеночная, почечная и дыхательная недостаточность почти всегда осложняют течение септического шока [57].

Если говорить о патологии печени, [Antonio M. Garofalo](#) и соавт. выделили несколько наиболее распространенных состояний, вызываемых сепсисом и септическим шоком: портальное воспаление, центролобулярный некроз, лобулярное воспаление, гепатоцеллюлярный апоптоз, холангит, холангиолит, канальцевый холестаз и протоковый холестаз. По данным литературы, одним из неблагоприятных состояний при септическом шоке является прогрессирующий склерозирующий холангит. При данной патологии наблюдаются множественные стенозы канальцев с предстенотической дилатацией, а также некротические массы, заполняющие желчные протоки. Центролобулярный геморрагический некроз печени часто встречается при недостаточности периферического кровообращения. Действие инфекционных агентов; массивное высвобождение медиаторов воспаления; гипоксия, приводящая к нарушению клеточного метаболизма; нарастающая ишемия – факторы, которые приводят к прогрессии апоптоза печени, внутрипеченочного холестаза и стеатоза [27]. Клинический случай, описанный Valentine Inthasot и соавт., продемонстрировал, что у 83-летнего пациента с гепатитом, вызванным вирусом простого герпеса, течение заболевания осложнилось септическим шоком. В основе повреждения печени лежал ДВС-синдром и гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз. У пациента

наблюдалась также острая почечная недостаточность совместно с энцефалопатическим синдромом [34].

В основе развития острой почечной недостаточности (ОПН) лежат механизмы как нарушения микроциркуляторной перфузии, так и нарушения клеточной активности. Провоспалительные цитокины, высвобождаемые во время септического шока, фильтруются в клубочках, проникают в проксимальные каналцы и могут непосредственно активировать эпителиальные клетки каналцев, что приводит к изменению метаболического и функционального состояния этих клеток. Повышенная проницаемость сосудов приводит к интерстициальному отеку и задержке жидкости. Поскольку почка представляет собой инкапсулированный орган, скопление жидкости и отек ткани способствуют ухудшению почечной микроциркуляторной перфузии, изменяя трансмуральное давление и усугубляя венозный застой. Дисбаланс между вазоконстрикторами, вазодилататорами и окислительным стрессом на эндотелиальном уровне является одним из основных факторов развития ОПН. Усиленная вазоконстрикция, окклюзия мелких сосудов из-за реакции лейкоцитов с активированными эндотелиальными клетками и активация системы свертывания крови приводят к локальному нарушению микроциркуляции и местной ишемии [73]. [Nicolas Lerolle](#) и соавт. в исследовании, проведенном среди 19 пациентов, умерших от септического шока, показали, что клубочковые капилляры и каналцы почек были инфильтрированы моноцитами и макрофагами. Отложение фибрина наблюдалось только у 8 пациентов, а тромбы гломерулярных капилляров были обнаружены лишь у одного пациента. В проксимальных и дистальных каналцах у всех пациентов были отмечены изменения, связанные с острым повреждением каналцев, а именно выраженный некроз, уплощение цитоплазмы и появление апоптотических телец [40].

Дыхательная недостаточность, осложняющая течение септического шока, характеризуется развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). ОРДС также является одним из этапов процесса развития полиорганной недостаточности, характеризуется формированием повышенной проницаемости эпителиальных и эндотелиальных клеток капилляров легких, притоком большого количества альвеолярных макрофагов с нейтрофилами и апоптозом клеток. Тяжелые воспалительные реакции, вызванные септическим шоком и/или сепсисом, приводят к острому отеку легких за счет изменения проницаемости сосудов, что составляет экссудативную фазу ОРДС. Диффузное альвеолярное поражение считается гистологическим признаком острой фазы ОРДС. Из-за повреждения альвеолярного эпителия и накопления свободной жидкости способность легких к кислородному обмену снижается, что проявляется в формировании острой дыхательной недостаточности [33].

Другим серьезным осложнением в ходе септического шока может быть повреждение головного мозга, которое чаще проявляется в виде инсультов, энцефалитов и других энцефалопатий. Исследования [Debora Sanz](#) и соавт., Hiroshi Yamaguchi и соавт. показали, что причиной повреждения клеток головного мозга при септическом шоке является активация воспалительного процесса в сочетании с нарушением кровообращения. Патогенез включает в себя взаимодействие несколько механизмов: клетки, выстилающие гематоэнцефалический барьер, видоизменяются под влиянием активации эндотелиальных клеток церебральных сосудов в ответ на высвобождение медиаторов воспаления. Результатом является активация микроглиальных клеток, которые в свою очередь высвобождают оксид азота, цитокины и реактивные формы кислорода. В конечном итоге это приводит к гибели клеток подверженных риску областей головного мозга, что проявляется нейродегенеративными и ишемическими процессами в головном мозге [58, 68].

Многообразие клинических проявлений септического шока не позволяет систематизировать симптомы в единую картину, что затрудняет распознавание септического шока практикующим врачом. Gardlund В. и соавт. впервые определили 6 фенотипов септического шока у пациентов [26]:

1. Неосложненный септический шок
2. Пневмония с респираторным дистресс-синдромом (РДС) у взрослых
3. Септический шок вследствие операции на брюшной полости
4. Тяжелый септический шок
5. Пневмония с РДС и синдромом полиорганной недостаточности
6. Поздний септический шок

Такая классификация септического шока определяет возможные стратегии терапии таких пациентов и помогает врачам избежать ошибок в диагностике септического шока.

Диагностика септического шока и полиорганной недостаточности

В 2016 году целевой группой Общества реаниматологии/Европейского общества интенсивной терапии на Международном консенсусе Sepsis-3 были обновлены критерии сепсиса, септического шока и полиорганной недостаточности. Была усовершенствована шкала оценки сепсиса и септического шока – qSOFA (quick Sepsis-related Organ Failure Assessment). Данная шкала быстрой оценки сепсис-индуцированной полиорганной недостаточности применима для выявления сепсиса и/или септического шока. Данная шкала включает в себя определение измененного психического состояния, систолического артериального давления (САД) более 100 мм.рт.ст., частоты дыхательных движений (ЧДД) более 22/мин. Септический шок будет определяться на основе данной шкалы с регистрацией сохраняющейся гипотонии, резистентной к проводимой инфузионной терапии; необходимости введения вазопрессоров для поддержания САД ≥ 65 мм.рт.ст. и уровня лактата в крови более 2 ммоль/л (18 мг/дл). Определение

САД и уровня лактата в крови позволяют быстро у постели пациента выявить формирование септического шока и начать проведение терапии. Если говорить о лабораторных методах диагностики септического шока, то на сегодняшний день не существует золотого стандарта диагностики и прогнозирования септического шока. Развитие неспецифических признаков и симптомов затрудняет раннюю диагностику септического шока, что повышает риск развития полиорганной недостаточности в условиях отсутствия назначения своевременного лечения [59, 71]. Исследования [Yang B.](#) и соавт. показали, что возраст пациента, частота сердечных сокращений, концентрация миоглобина, время от госпитализации до развития септического шока, продолжительность искусственной вентиляции легких являются независимыми факторами риска для прогноза пациентов с септическим шоком [70]. На сегодняшний день не существует окончательных диагностических критериев септического шока, они постоянно пересматриваются и видоизменяются. Вышеуказанная гиперлактатемия не является высокоспецифичным маркером септического шока, поскольку может наблюдаться при воспалении, травме, ишемическом расстройстве, то есть при любом состоянии, сопровождающем анаэробный метаболизм [21, 23]. Необходимо отметить, что исследователи приходят к выводу, что для объективной диагностики септического шока и оценки прогноза пациента важно использовать не однократное измерение уровня лактата в крови, а серийное измерение и/или клиренс лактата. Seong Geun Lee и соавт. в исследовании показали, что 6-часовой уровень лактата имеет лучшую прогностическую ценность, чем исходный уровень лактата и его клиренс [38]. Оценка уровня провоспалительных цитокинов также не является специфичным методом диагностики септического шока. Например, цитокин IL-8 по результатам исследований Carolyn S. Calfee и соавт. имеет превосходную 90-95% прогностическую ценность в отношении смерти через 28 дней у детей с септическим шоком. Однако по отношению к взрослому

населению (>18 лет) с септическим шоком IL-8 не является чувствительным и специфичным (прогностическая ценность 74%) [14]. Другой цитокин IL-27 также является эффективным диагностическим маркером септического шока у пациентов младше 18 лет, но не дает аналогичных результатов в исследованиях у взрослых [48]. М. Fatih Abasıyanık и соавт. заявляют, что оценка не абсолютного уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF-α и др.), а оценка их динамического изменения в крови играет важную роль в прогнозировании исходов пациентов с септическим шоком [6].

Одним из перспективных биомаркеров септического шока является пентраксин-3 (Pentraxin-3, PTX3). PTX3 представляет собой белок острой фазы воспаления, участвующий в инфекционных процессах. Синтез PTX3 индуцируется цитокинами, такими как IL-1, TNF-α и агонистами TLR, но не IL-6 или интерфероном. PTX3 экспрессируется в различных клетках, таких как дендритные клетки, моноциты, эндотелиальные клетки или нейтрофилы во время воспалительных процессов. У здоровых людей уровни PTX3 в плазме крови практически не обнаруживаются (<2 нг/мл) [69], но могут быстро повышаться при воспалительных и инфекционных состояниях. Уровни PTX3 повышены у тяжелобольных пациентов с сепсисом и/или септическим шоком. В систематическом обзоре и мета-анализе PTX3 достоверно предсказал тяжесть заболевания и смертность при сепсисе (OR = 1,91, 95% ДИ: 1,53–2,46, $p < 0,0001$) [39]. Несколько исследований обнаружили повышенную экспрессию PTX3 из-за действия различных инфекционных микроорганизмов, таких как *Aspergillus fumigatus*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *E.coli*, *Neisseria meningitidis* и множественных вирусов. В исследовании Sonja Hamed и соавт. среди пациентов с септическим шоком в их первый день пребывания в ОРИТ дискриминационная возможность PTX3 составляла AUC=0,81 (0,77–0,86), $p = 0,0001$, а на восьмой день – AUC=0,79 (0,72–0,85), $p = 0,0001$ [30]. В исследовании Juhyun Song и соавт. было

показано, что применение комбинированного биомаркера IL-6+PTX3 повышает вероятность выделения септического шока среди других критических состояний (чувствительность 82,7%; специфичность 71,1%; AUC=0,806) [60]. В другом исследовании было отмечено, что PTX3 является не только диагностическим, но и прогностическим биомаркером, коррелирующим с исходом пациента. Hongying Jie и соавт. продемонстрировали, что уровень PTX3 был единственным независимым фактором риска 28-дневной смертности от септического шока при однофакторном и многофакторном анализе Кокса (ОР = 3,87; 95% ДИ: 1,66–8,81, $p=0,004$). Среди умерших пациентов были значительно более высокие уровни PTX3 (в 1 день, 2 день и 3 день) по сравнению с выжившими ($p<0,001$). Результаты кривых Каплана-Мейера показали, что высокий уровень PTX3 (выше среднего значения) был статистически связан с более низкой 28-дневной выживаемостью ($p=0,014$) [36].

Если говорить о других лабораторных методах диагностики, то перспективным направлением в молекулярной диагностике является липидомика, относящаяся к разделу метаболомики. Липидомика направлена на количественный анализ всего разнообразия липидов (липидома) в плазме крови. Существующая лабораторная диагностика, занимающаяся изучением липидного состава крови, не является специфичной, однако использование масс-спектрометрического анализа до уровня отдельных классов липидов повышает ее специфичность и прогностическую ценность в диагностике различных заболеваний. Многоцентровое исследование ALBIOS, целью которого было выявление связи между изменениями уровней метаболитов и развитием септического шока, показало, что среди пациентов с летальным исходом из-за септического шока одним из предикторов смерти являлось снижение уровней фосфатидилхолина, содержащего длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты [15]. Другое исследование Sebastien Tanaka и соавт., целью которого было выявление связи между уровнем

липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и развитием септического шока, показало, что среди пациентов с септическим шоком концентрация ЛПВП, оцениваемая спустя 24 и 48 часов после поступления в ОРИТ, оказывалась ниже по сравнению с группой контроля. Авторы указывают, что ЛПВП, синтезируемые в ответ на грамотрицательные микроорганизмы, являются медиаторами острой фазы воспаления и способны выполнять защитную роль по отношению к эндотелиальным клеткам. Результаты большинства предыдущих исследований, направленных на изучение улучшения исходов среди пациентов с септическим шоком путем ингибирования липополисахарида (ЛПС) и предотвращения связывания его с TLR4, регистрировали отсутствие улучшения выживания пациентов. Sebastien Tanaka и соавт. демонстрируют, что ЛПВП в отличие от ингибиторов ЛПС способны изменять активность нейтрофилов и защищать эндотелиоциты от действия медиаторов воспаления. Были также выявлены ассоциации низкого уровня ЛПВП и смертельных исходов среди пациентов с септическим шоком [61]. Исследование Trinder M. и соавт. продемонстрировало, что у людей с врожденными низкими концентрациями ЛПВП из-за генных мутаций более высокий риск смерти от сепсиса и септического шока [62].

Как указывалось выше, важным звеном в развитии септического шока является тромбоцитопенический и ДВС-синдром. Dong Ryul Ko и соавт. пришли к выводу, что оценить тяжесть септического шока, то есть оценить развивающуюся при нем тромботическую микроангиопатию (ТМА) можно количественно, определив уровень шистоцитов в плазме крови пациента [37]. ТМА характеризуется появлением в крови фрагментированных эритроцитов (шистоцитов), снижением числа тромбоцитов и увеличением уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ). При ДВС-синдроме активированный каскад коагуляции вызывает чрезмерное образование тромбов из-за избытка фибрина. Избыточное образование фибрина вызывает тромбоцитопению и снижение уровня факторов свертывания крови (коагулопатия

потребления). Механическое повреждение эритроцитов избытком нитей фибрина в данном случае приводит к образованию шистоцитов. Снижение деформируемости эритроцитов развивается рано, в течение 24 часов после поступления в ОРИТ, и не восстанавливается у пациентов с септическим шоком. Эта деформируемость эритроцитов прогрессивно снижается в течение следующих двух-восьми дней у пациентов и в значительной степени связана с формирующейся полиорганной недостаточностью [9]. Следовательно, повреждение эритроцитов при септическом шоке может привести к нарушению регуляции и механическим повреждениям микрососудистого русла, что играет важную роль в образовании шистоцитов. При диагностике ТМА важным критерием является наличие $\geq 1\%$ шистоцитов в мазке периферической крови. Было доказано, что появление шистоцитов в крови является возможным предиктором развития полиорганной недостаточности, связанной с тромбоцитопенией. Более высокие показатели ТМА при поступлении и через 24 часа после госпитализации были значительно связаны с повышенным риском 30-дневной и 7-дневной смертности среди пациентов с септическим шоком [9]. Другим перспективным методом оценки тяжести течения септического шока является определение уровня венозно-артериального CO_2 и артериально-венозного O_2 . Huiling Zang и соавт. доказали, что соотношение уровня венозно-артериального CO_2 и артериально-венозного O_2 ($\text{Cv-aCO}_2/\text{Da-vO}_2$) является более чувствительным и специфичным предиктором гипоперфузии органов и тканей у пациентов с септическим шоком. Данное соотношение способно выявить пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов [72]. Ospina-Tascón и соавт. в исследовании показали, что уровень смертности пациентов с септическим шоком на 7-й и 35-й день увеличился у тех, у кого соотношение уровня венозно-артериального CO_2 и артериально-венозного O_2 составляло больше 1 ($\text{Cv-aCO}_2/\text{Da-vO}_2 > 1$). Авторы указывают, что $\text{Cv-aCO}_2/\text{Da-vO}_2$ может использоваться для эффективной оценки

успешности реанимационных мероприятий и выявления пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов. Если соотношение $Cv-aCO_2/Da-vO_2 > 1$, только раннее вмешательство может улучшить прогноз таких пациентов [51].

Септический шок часто осложняется развитием ОПН. К факторам, которые повышают риск развития ОПН среди пациентов с септическим шоком, относят позднее назначение антибактериальной терапии, переливание крови, применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, высокие показатели скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и наличие в анамнезе сепсиса интраабдоминального [52]. Существующие сегодня такие предикторы ОПН, как уровень креатинина в плазме крови и объем диуреза, не являются специфичными критериями. Alexa Hollinger и соавт. предлагают использовать чувствительный и специфичный маркер – проэнкефалин A 119-159 (proenkephalin A 119-159 (penkid)), который повышается в плазме крови после снижения почечной функции быстрее, чем креатинин. Увеличение концентрации проэнкефалина A высоко специфично для нарушения функции почек и не связано с другими внепочечными патологиями [31]. В недавних исследованиях было показано, что penkid является высокоспецифичным биомаркером ухудшения почечной функции и статистически достоверно связан с развитием ОПН через 48 часов среди пациентов с септическим шоком и /или сепсисом (ОШ=3.3; 95%ДИ 2.1-5.1; $p < 0.0001$) [13, 47]. Другим перспективным биомаркером развития ОПН при септическом шоке является гепарин-связывающий белок (Heparin-binding protein – HBP), также известный как азуроцидин, или катионный антимикробный белок 37 кДа. Он является медиатором воспаления, который высвобождается из активированных нейтрофилов. Нейтрофилы, активированные бактериальным антигеном, высвобождают предварительно синтезированный HBP из секреторных пузырьков в периферические ткани и кровеносные сосуды. HBP фильтруется через клубочки, затем проникает в просвет канальцев. HBP

вызывает воспаление в эпителиальных клетках канальцев, что подтверждается данными об увеличении продукции IL-6. Затем НВР воздействует на клетки перитубулярных сосудов, вызывая выход жидкости через ослабленные плотные соединения, что подтверждается данными об интерстициальном кровотечении и формировании белковых агрегатов во внеклеточном матриксе [64]. НВР недавно был предложен в качестве биомаркера для диагностики бактериального менингита и для раннего выявления пациентов в отделениях неотложной помощи с риском развития сепсиса и/или септического шока [42]. Так, в исследовании Adam Linder и соавт. было показано, что среди пациентов с септическим шоком концентрация НВР превышала концентрацию НВР у пациентов группы контроля в 100 раз. В среднем концентрация НВР более 15 нг/мл, которая обнаруживается у 73,2% пациентов с сепсисом и/или септическим шоком, оценивается как диагностическая при данной патологии [41]. Yixuan Zhou и соавт. продемонстрировали, что при концентрации НВР у пациентов более 103,5 нг/мл, чувствительность и специфичность данного биомаркера в качестве диагностики септического шока составляет 67,6% и 82,1% соответственно [74].

Оценить степень сердечной недостаточности у пациентов с септическим шоком можно по результатам эхокардиографии, концентрациям тропонинов I и натрийуретических пептидов N-концевого pro b-типа (NTproBNP). В исследовании Pudjo Rahasto и соавт. было показано, что среди пациентов с септическим шоком, у которых наблюдался высокий уровень тропонина I, риск смерти был в 1,6 раза выше, чем у других пациентов (OR = 1,6; $p=0,004$) [54]. Уровни NT-proBNP в плазме крови демонстрируют значимость для оценки прогноза пациентов с дисфункцией миокарда, вызванной септическим шоком. Уровень NT-proBNP в плазме крови является независимым прогностическим маркером смертности и снижения функции миокарда. В исследовании Wei Chen и соавт. у пациентов в группе с

сердечной дисфункцией (n=47) уровни NT-proBNP были выше, чем в группе пациентов с другой дисфункцией (n=55), и явно выше в группе невыживших. В многомерном логистическом регрессионном анализе уровень NT-proBNP был независимым предиктором 28-дневной смертности ($p<0,05$) [19]. Одним из эффективных методов мониторинга сердечно-сосудистой деятельности является использование технологии PiCCO (pulse indicated continuous cardiac output) – непрерывное измерение сердечного выброса. Результаты исследования Nianfang Lu и соавт. показали, что лечение в соответствии с показателями PiCCO может снизить тяжесть течения септического шока, что сократит длительность пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии [44]. Если говорить о других перспективных методах прогноза жизни пациентов с септическим шоком, то [Wang X.T.](#) и соавт. продемонстрировали, что величина центрального венозного давления (ЦВД) может являться диагностическим критерием тяжести септического шока. Раннее снижение ЦВД ассоциировано с синдромом полиорганной недостаточности, который в большинстве случаев осложняет течение септического шока. Было показано, что снижение ЦВД менее чем на 8 мм.рт.ст. у группы пациентов с септическим шоком связано с лучшей выживаемостью [66].

Печеночная недостаточность, осложняющая септический шок, оказывает значительное влияние на смертность. Патопфизиология дисфункции печени, связанной с септическим шоком и/или сепсисом, очень сложна и еще недостаточно изучена. Согласно критериям Surviving Sepsis Campaign (SSC) диагноз печеночной недостаточности в данном случае должен быть основан на повышении концентрации билирубина >2 мг/дл и нарушениях свертывания крови с МНО $>1,5$. Отсутствие высокой специфичности и способности отличить острую печеночную недостаточность от предшествующей септическому шоку патологии печени делает билирубин неэффективным биомаркером для использования в качестве только единственного параметра,

отражающего функцию печени. В данном случае необходимо проводить расширенное исследование функции печени. Клинические проявления патологии печени, связанной с септическим шоком, включают в себя гипоксический гепатит (ишемический гепатит, «шоковая» печень), холестаз и дисфункцию синтеза белка, проявляющуюся коагулопатией. Нарушение детоксикационной функции печени, проявляющееся спутанностью сознания, потерей сознания и печеночной энцефалопатией, может быть замаскировано аналгоседацией, применяемой в отделении интенсивной терапии. В клинической практике не существует стандартизированной диагностической панели, которая позволила бы поставить точный диагноз на ранней стадии острой печеночной недостаточности, а также терапевтической панели, позволяющей полностью восстановить функции печени [67]. В исследовании было показано, что у пациентов с острой печеночной недостаточностью септический шок характеризуется выраженной гиперлактатемией и повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [63].

Заключение

По данным ВОЗ в мире ежегодное число случаев септического шока составляет 24 миллиона. К факторам риска развития септического шока относятся возраст старше 65 лет, мужской пол, наличие хронических заболеваний, иммуносупрессия и травмы. Отдельной проблемой на сегодняшний день является септический шок фунгальной этиологии. Многочисленные исследования показывают, что генерализованная форма кандидозной инфекции в 40% случаев осложняется развитием септического шока. Основными патогенетическими звеньями септического шока являются иммунновоспалительные реакции, которые приводят к повреждению эндотелия, и реакции, происходящие на уровне микроциркуляторного русла, которые приводят к ишемическим расстройствам тканей и органов. Доказано, что в основе развития таких осложнений септического шока как

сердечная, печеночная и почечная недостаточность, а также повреждения головного мозга, лежат ишемические расстройства, эндотелиальная дисфункция и микротромбоз. Однако исследователи предполагают, что ряд микроорганизмов, вызывающих септический шок (например, *Neisseria meningitidis* и др.), обладают тропизмом к надпочечникам, что обуславливает воспаление в паренхиме органов и развитие такой патологии как острая надпочечниковая недостаточность. Среди перспективных лабораторных методов диагностики септического шока можно выделить оценку уровня пентраксина-3, являющегося белком острой фазы воспаления. Другим важным аспектом в лабораторной диагностике является липидомика. Липидомика, относящаяся к омиксным технологиям, представляет собой современное направление диагностики многих заболеваний, в том числе, и септического шока. Доказано, что снижение уровня фосфатидилхолина и ЛПВП является независимым прогностическим фактором развития септического шока. Оценить тяжесть течения септического шока позволяет определение количества шистоцитов в крови, величина ЦВД и соотношение уровня венозно-артериального CO_2 и артериально-венозного O_2 . Определить ухудшение состояния пациента и начало формирования полиорганной недостаточности можно благодаря разным методам. Оценка уровня проэнкефалина А 119-159 и гепарин-связывающего белка отражает развитие острой почечной недостаточности, эхокардиография, оценка концентраций тропонинов I и натрийуретических пептидов N-концевого pro b-типа позволяют изучить риск наступления сердечной недостаточности, а выраженная гиперлактатемия в совокупности с повышением концентрации билирубина >2 мг/дл и МНО $>1,5$ позволяют судить о наступлении острой печеночной недостаточности. Необходимо дальше проводить исследования, направленные на изучение и разработку новых перспективных методов диагностики септического шока, что позволит в дальнейшем снижать риск развития полиорганной недостаточности.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Актуальные вопросы клинической картины и диагностики септического шока

Actual aspects of clinical symptoms and diagnosis of septic shock

Блок 1. Информация об авторе, ответственном за переписку

Гоманова Лилия Ильинична

Gomanova Liliya Ilinichna

Студентка Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана, ФГАОУ
ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени
И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

Student of the Institute of public health, First Moscow I.M. Sechenov State
Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ORCID: 0000-0002-6713-7090

Адрес для переписки:

Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр.2, 119991

Moscow, st. Trubetskaya, 8, building 2, 119991

8-919-109-95-90

gomanova_liliya@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Фокина Марина Анатольевна

к.м.н., доцент кафедры патологии человека, ФГАОУ ВО Первый Московский
Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский
Университет), Москва, Россия

Cand.of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Human Pathology,
First Moscow I.M. Sechenov State Medical University (Sechenov University),
Moscow, Russian Federation

ORCID: 0000-0001-7612-6206

Блок 3. Метаданные статьи

Сокращенное название статьи: Изучение септического шока / Study of septic
shock

Ключевые слова: септический шок, патогенез, клинические симптомы,
морфология, синдром полиорганной недостаточности, «шоковые» органы,
диагностика

Key words: septic shock, pathogenesis, clinical symptoms, morphology, multiple
organ failure syndrome, "shock" organs, diagnosis

Количество страниц текста: 22

Количество рисунков: 0

Количество таблиц: 0

Раздел, для которого предназначена работа: Обзор

Дата опрвления работы: 02.11.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1.	Курмышкина О.В., Богданова А.А., Волкова Т.О., Полторак А.Н. Септический шок: врожденные молекулярно-генетические механизмы развития генерализованного воспалительного процесса // Онтогенез. 2015. Т. 46, № 4. С. 225.	Kurmyshkina O.V., Bogdanova A.A., Volkova T.O., Poltorak A.N. Septic Shock: Innate Molecular Genetic Mechanisms of the Development of Generalized Inflammation. Ontogenez=Ontogenez, 2015, vol. 46, no. 4, pp. 225.	http://ontogenez.org/archive/2015/4/Kurmyshkina_2015_4.pdf [doi: 10.7868/S0475145015040060.]
2.	Макацария А.Д., Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Казакова Л.А., Гадаева З.К. Септический шок в акушерстве: новый взгляд на патогенез // Практическая медицина. 2012. Т. 65, № 9. С. 11-23.	Makatsariya A.D., Akinshina S.V., Bitsadze V.O., Hizroeva D.H., Kazakova L.A., Gadaeva Z.K. Septic shock in obstetrics: a new look at the pathogenesis. Prakticheskaya meditsina=Practical medicine,	https://cyberleninka.ru/article/n/septicheskiy-shok-v-akusherstve-novyy-vzglyad-na-patogenez

		2012, vol. 65, no. 9, pp. 11-23.	
3.	Макацария А.Д., Серов В.Н., Суконцева Т.А., Бицадзе В.О., Шкода А.С., Хизроева Д.Х., Воробьев А.В. Вопросы патогенеза коагулопатии при септическом шоке // Акушерство и гинекология. 2019. № 10. С. 13-21.	Makatsariya A.D., Serov V.N., Sukontseva T.A., Bitsadze V.O., Shkoda A.S., Khizroeva D.Kh., Vorobyev A.V. The issues of the pathogenesis of coagulopathy in septic shock. Akusherstvo i ginekologiya=Obstetrics and Gynecology, 2019, no. 10, pp. 13-21.	https://aig-journal.ru/articles/Voprosy-patogeneza-koagulopatii-pri-septicheskom-shoke.html [doi: 10.18565/aig.2019.10.13-21.]
4.	Никитин Е.А., Клейменов К.В., Батиенко Д.Д., Акуленко Д.А., Селиверстов П.В., Добрица В.П., Радченко В.Г. Новые подходы к воздействию на патогенетические звенья сепсиса // Медицинский Совет. 2019. Т. 21, С. 240-246.	Nikitin E.A., Kleymenov K.V., Batienco D.D., Akulenko D.A., Seliverstov P.V., Dobritsa V.P., Radchenko V.G. New approaches to the impact on the pathogenetic links of sepsis. Meditsinskiy sovet=Medical Council, 2019, vol. 21, pp. 240-246.	https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/5500?locale=ru_RU [doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-240-246]

5.	Чирский В.С., Андреева Е.А., Юзвинкевич А.К., Гайворонский И.В. Патологоанатомическая характеристика септического шока в условиях современной терапии // Журнал анатомии и гистопатологии. 2020.Т. 9, № 1. С. 69-76.	Chirskii V.S., Andreeva E.A., Yuzvinkevich A.K., Gaivoronskii I.V. Pathomorphological Characteristics of Septic Shock in Modern Therapy. Zhurnal anatomii I gistipatologii=Journal of Anatomy and Histopathology, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 69-76.	https://anatomy.elpub.ru/jour/article/view/1072 [doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-1-69-76]
6.	Abasıyanık M.F., Wolfe K., Van Phan H., Lin J., Laxman B., White S.R. Ultrasensitive digital quantification of cytokines and bacteria predicts septic shock outcomes. Nat Commun., 2020, vol. 11, no. 1, pp. 2607.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32451375/ [doi: 10.1038/s41467-020-16124-9.]
7.	Annane D. Adrenal insufficiency in sepsis. Curr Pharm Des., 2008, vol. 14, no. 19, pp. 1882-1886.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18691099/ [doi: 10.2174/138161208784980626.]

8.	Bassetti M., Vena A., Meroi M., Cardozo C., Cuervo G., Giacobbe D.R., Salavert M., Merino P., Gioia F., Fernández-Ruiz M., López-Cortés L.E., Almirante B., Escolà-Vergé L., Montejo M., Aguilar-Guisado M., Puerta-Alcalde P., Tacias M., Ruiz-Gaitán A., González F., Puig-Asensio M., Marco F., Pemán J., Fortún J., Aguado J.M., Soriano A., Carratalá J., Garcia-Vidal C., Valerio M., Sartor A., Bouza E., Muñoz P. Factors associated with the development of septic shock in patients with candidemia: a post hoc analysis from two prospective cohorts. Crit Care, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 117.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32216822/ [doi: 10.1186/s13054-020-2793-y.]
9.	Bateman R.M., Sharpe M.D., Singer M., Ellis C.G. The Effect of Sepsis on the Erythrocyte. Int J Mol Sci., 2017, vol. 18, no. 9, pp. 1932.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28885563/ [doi: 10.3390/ijms18091932.]
10.	Beck V., Chateau D., Bryson G.L., Pisipati A., Zanotti S., Parrillo J.E., Kumar A.; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: a cohort study. Crit Care, 2014, vol. 18, no. 3, pp. R97.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24887489/ [doi: 10.1186/cc13868.]

11.	Bedet A., Razazi K., Boissier F., Surenaud M., Hue S., Giraudier S., Brun-Buisson C., Mekontso Dessap A. Mechanisms of Thrombocytopenia During Septic Shock: A Multiplex Cluster Analysis of Endogenous Sepsis Mediators. Shock, 2018, vol. 49, no. 6, pp. 641-648.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29028771/ [doi: 10.1097/SHK.0000000000001015.]
12.	Brusletto B.S., Løberg E.M., Hellerud B.C., Goverud I.L., Berg J.P., Olstad O.K., Gopinathan U., Brandtzaeg P., Øvstebø R. Extensive Changes in Transcriptomic "Fingerprints" and Immunological Cells in the Large Organs of Patients Dying of Acute Septic Shock and Multiple Organ Failure Caused by Neisseria meningitidis. Front Cell Infect Microbiol., 2020, no. 10, pp. 42.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32154187/ [doi: 10.3389/fcimb.2020.00042.]
13.	Caironi P., Latini R., Struck J., Hartmann O., Bergmann A., Bellato V., Ferraris S., Tognoni G., Pesenti A., Gattinoni L., Masson S.; ALBIOS Study Investigators. Circulating Proenkephalin, acute kidney injury, and its improvement in patients with severe Sepsis or shock. Clin Chem., 2018, vol. 64, no. 9, pp. 1361–1369.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30012641/ [doi: 10.1373/clinchem.2018.288068.]
14.	Calfee C.S., Thompson B.T., Parsons P.E., Ware L.B., Matthay M.A., Wong H.R. Plasma interleukin-8 is not an effective risk stratification tool for adults with vasopressor-dependent septic	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20386309/ [doi:

	shock. Crit Care Med., 2010, vol. 38, no. 6, pp. 1436-1441.		10.1097/CCM.0b013e3181de42ad.]
15.	Cambiaghi A., Díaz R., Martinez J.B., Odena A., Brunelli L., Caironi P., Masson S., Baselli G., Ristagno G., Gattinoni L., Oliveira E., Pastorelli R., M. Ferrario. An Innovative Approach for The Integration of Proteomics and Metabolomics Data In Severe Septic Shock Patients Stratified for Mortality. Sci Rep., 2018, no. 8, pp. 6681.	—	https://www.nature.com/articles/s41598-018-25035-1 [doi: 10.1038/s41598-018-25035-1.]
16.	Chang J.C. Hemostasis based on a novel 'two-path unifying theory' and classification of hemostatic disorders. Blood Coagul Fibrinolysis, 2018, vol. 29, no. 7, pp. 573-584.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30063477/ [doi: 10.1097/MBC.0000000000000765.]
17.	Chang J.C. Sepsis and septic shock: endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease. Thromb J., 2019, no. 7, pp. 10.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31160889/ [doi: 10.1186/s12959-019-0198-4.]
18.	Chang J.C. Thrombocytopenia in critically ill patients due to vascular microthrombotic disease: pathogenesis based on “two activation theory of the endothelium”. Vascul Dis Ther., 2017, no. 2, pp. 1-7.	—	https://www.researchgate.net/publication/323223290_Thrombocytopenia_in_critically_ill_patients_due_to_vascular_microthrombotic_disease_path

			ogenesis_based_on_two_activation_theory_of_the_endothelium [doi: 10.15761/VDT.1000132.]
19.	Chen W., Zhao L., Liu P., Sheng B., Zhen J. The predictive value of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in the evaluation of prognosis and the severity of patients with septic shock induced myocardial suppression. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue., 2013, vol. 25, no. 1, pp. 40-44.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23611096/ [doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.01.011.]
20.	Dienstmann G., Avi K.T., Leite L.A.C., Alano J.S., Souza M.L.R., Mulazani M.D.S., Mendivil P.C.G. First case report of fulminant septic shock from meningococemia associated with Cryptococcus neoformans coinfection in an immunocompetent patient. Med Mycol Case Rep., 2019, no. 26, pp. 44-46.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31660289/ [doi: 10.1016/j.mmcr.2019.10.003.]
21.	Dugas A.F., Mackenhauer J., Saliccioli J.D., Cocchi M.N., Gautam S., Donnino M.W. Prevalence and characteristics of nonlactate and lactate expressors in septic shock. J Crit Care., 2012, vol. 27, no. 4, pp. 344-350.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22440322/ [doi: 10.1016/j.jcrrc.2012.01.005.]

22.	Falcone M., Tiseo G., Gutiérrez-Gutiérrez B., Raponi G., Carfagna P., Rosin C., Luzzati R., Delle Rose D., Andreoni M., Farcomeni A., Venditti M., Rodríguez-Baño J., Menichetti F.; GISA (Italian Group for Antimicrobial Stewardship). Impact of Initial Antifungal Therapy on the Outcome of Patients With Candidemia and Septic Shock Admitted to Medical Wards: A Propensity Score-Adjusted Analysis. <i>Open Forum Infect Dis.</i> , 2019, vol. 6, no. 7, pp. ofz251.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31334296/ [doi: 10.1093/ofid/ofz251.]
23.	Fan S.L., Miller N.S., Lee J., Remick D.G. Diagnosing sepsis - The role of laboratory medicine. <i>Clin Chim Acta.</i> , 2016, no. 460, pp. 203-210.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27387712/ [doi: 10.1016/j.cca.2016.07.002.]
24.	Filbin M.R., Lynch J., Gillingham T.D., Thorsen J.E., Pasakarnis C.L., Nepal S., Matsushima M., Rhee C., Heldt T., Reisner A.T. Presenting Symptoms Independently Predict Mortality in Septic Shock: Importance of a Previously Unmeasured Confounder. <i>Crit Care Med.</i> , 2018, vol. 46, no. 10, pp. 1592-1599.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29965833/ [doi: 10.1097/CCM.0000000000003260.]
25.	Ganjoo S., Ahmad K., Qureshi U.A., Mir Z.H. Clinical Epidemiology of SIRS and Sepsis in Newly Admitted Children. <i>Indian J Pediatr.</i> , 2015,	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25429997/

	vol. 82, no. 8, pp. 698-702.		[doi: 10.1007/s12098-014-1618-x.]
26.	Gardlund B., Dmitrieva N.O., Pieper C.F., Finfer S., Marshall J.C., Taylor Thompson B. Six subphenotypes in septic shock: Latent class analysis of the PROWESS Shock study. J Crit Care., 2018, no. 47, pp. 70-79.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29933169/ [doi: 10.1016/j.jcrc.2018.06.012.]
27.	Garofalo A.M., Lorente-Ros M., Goncalvez G., Carriedo D., Ballén-Barragán A., Villar-Fernández A., Peñuelas Ó., Herrero R., Granados-Carreño R., Lorente J.A. Histopathological changes of organ dysfunction in sepsis. Intensive Care Med Exp., 2019, no. 7 (Suppl 1), pp. 45.	—	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6658642/ [doi: 10.1186/s40635-019-0236-3.]
28.	Guillamet C.V., Vazquez R., Micek S.T., Ursu O., Kollef M. Development and validation of a clinical prediction rule for candidemia in hospitalized patients with severe sepsis and septic shock. J Crit Care, 2015, vol. 30, no. 4, pp. 715-720.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25813550/ [doi: 10.1016/j.jcrc.2015.03.010.]
29.	Guzman J.A., Tchokonte R., Sobel J.D. Septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of shock development. J Clin Med Res., 2011, vol. 3, no. 2, pp. 65-71.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21811532/ [doi: 10.4021/jocmr536w.]

30.	Hamed S., Behnes M., Pauly D., Lepiorz D., Barre M., Becher T. Diagnostic value of Pentraxin-3 in patients with sepsis and septic shock in accordance with latest sepsis-3 definitions. BMC Infect Dis., 2017, vol. 17, no. 1, pp. 554.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28793880/ [doi: 10.1186/s12879-017-2606-3.]
31.	Hollinger A., Wittebole X., François B., Pickkers P., Antonelli M., Gayat E., Chousterman B.G., Lascarrou J.B., Dugernier T., Di Somma S., Struck J., Bergmann A, Beishuizen A., Constantin J.M., Damoiseil C., Deye N., Gaudry S., Huberlant V., Marx G., Mercier E, Oueslati H., Hartmann O., Sonnevile R., Laterre P.F., Mebazaa A., Legrand M. Proenkephalin A 119-159 (Penkid) Is an Early Biomarker of Septic Acute Kidney Injury: The Kidney in Sepsis and Septic Shock (Kid-SSS) Study. Kidney Int Rep., 2018, vol. 3, no. 6, pp. 1424-1433.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30450469/ [doi: 10.1016/j.ekir.2018.08.006.]
32.	Hotchkiss R.S., Moldawer L.L., Opal S.M., Reinhart K., Turnbull I.R., Vincent J.L. Sepsis and septic shock. Nat Rev Dis Primers., 2016, no. 2, pp. 16045.	—	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5538252/ [doi: 10.1038/nrdp.2016.45.]
33.	Hu Q., Hao C., Tang S. From sepsis to acute respiratory distress syndrome (ARDS): emerging preventive strategies based on molecular and	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32319516/

	genetic researches. Biosci Rep., 2020, vol. 40, no. 5, pp. BSR20200830.		[doi: 10.1042/BSR20200830.]
34.	Inthasot V., Goushchi A., Lazzaroni S., Papaleo A., Galdon M.G., Chochrad D. Fatal Septic Shock Associated with Herpes Simplex Virus Hepatitis: A Case Report. Eur J Case Rep Intern Med., 2018, vol. 5, no. 12, pp. 000982.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30755997/ [doi: 10.12890/2018_000982.]
35.	Jamme M., Daviaud F., Charpentier J., Marin N., Thy M., Hourmant Y., Mira J.P., Pène F. Time Course of Septic Shock in Immunocompromised and Nonimmunocompromised Patients. Crit Care Med., 2017, vol. 45, no. 12, pp. 2031-2039.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28937407/ [doi: 10.1097/CCM.0000000000002722.]
36.	Jie H., Li Y., Pu X., Ye J. Pentraxin 3, a Predictor for 28-Day Mortality in Patients With Septic Shock. Am J Med Sci., 2017, vol. 353, no. 3, pp. 242-246.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262210/ [doi:10.1016/j.amjms.2017.01.003.]
37.	Ko D.R., Kong T., Lee H.S., Kim S., Lee J.W., Chung H.S., Chung S.P., You J.S., Park JW. Usefulness of the Thrombotic Microangiopathy Score as a Promising Prognostic Marker of Septic Shock for Patients in the Emergency Department. J Clin Med., 2019, vol. 8, no. 6, pp. 808.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31174267/ [doi: 10.3390/jcm8060808.]

38.	Lee S.G., Song J., Park D.W., Moon S., Cho H.J., Kim J.Y., Park J., Cha JH. Prognostic value of lactate levels and lactate clearance in sepsis and septic shock with initial hyperlactatemia: A retrospective cohort study according to the Sepsis-3 definitions. <i>Medicine (Baltimore)</i> , 2021, vol. 100, no. 7, pp. e24835.	—	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7899836/ [doi: 10.1097/MD.0000000000024835.]
39.	Lee Y.T., Gong M., Chau A., Wong W.T., Bazoukis G., Wong S.H., Lampropoulos K., Xia Y., Li G., Wong M.C.S., Liu T., Wu W.K.K., Tse G.; International Health Informatics Study (IHIS) Network. Pentraxin-3 as a marker of sepsis severity and predictor of mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. <i>J Infect.</i> , 2018, vol. 76, no. 1, pp. 1-10.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29174966/ [doi: 10.1016/j.jinf.2017.10.016.]
40.	Lerolle N., Nochy D., Guérot E., Bruneval P., Fagon J.Y., Diehl J.L., Hill G. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. <i>Intensive Care Med.</i> , 2010, vol. 36, no. 3, pp. 471-478.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19924395/ [doi: 10.1007/s00134-009-1723-x.]
41.	Linder A., Åkesson P., Inghammar M., Treutiger C.J., Linnér A., Sundén-Cullberg J. Elevated plasma levels of heparin-binding protein in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock. <i>Crit Care</i> , 2012, vol. 16, no. 3, pp.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22613179/ [doi: 10.1186/cc11353.]

	R90.		
42.	Linder A., Christensson B., Herwald H., Björck L., Akesson P. Heparin-binding protein: an early marker of circulatory failure in sepsis. Clin Infect Dis., 2009, vol. 49, no. 7, pp. 1044-1050.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19725785/ [doi: 10.1086/605563.]
43.	Lipinska-Gediga M. Sepsis and septic shock-is a microcirculation a main player?. Anaesthesiol Intensive Ther., 2016, vol. 48, no. 4, pp. 261-265.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27660252/ [doi: 10.5603/AIT.a2016.0037.]
44.	Lu N., Zheng R., Lin H., Shao J., Yu J. Clinical studies of surviving sepsis bundles according to PiCCO on septic shock patients. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2014, vol. 26, no. 1, pp. 23-27.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24506852/ [doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.01.005.]
45.	Maestraggi Q., Lebas B., Clere-Jehl R., Ludes P.O., Chamaraux-Tran T.N., Schneider F., Diemunsch P., Geny B., Pottecher J. Skeletal Muscle and Lymphocyte Mitochondrial Dysfunctions in Septic Shock Trigger ICU-Acquired Weakness and Sepsis-Induced Immunoparalysis. Biomed Res Int., 2017, no. 2017, pp. 897325.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28589148/ [doi: 10.1155/2017/7897325.]

46.	Mahapatra S., Heffner A.C. Septic Shock. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.	—	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430939
47.	Marino R., Struck J., Hartmann O., Maisel A.S., Rehfeldt M., Magrini L., Melander O., Bergmann A., Di Somma S. Diagnostic and short-term prognostic utility of plasma pro-enkephalin (pro-ENK) for acute kidney injury in patients admitted with sepsis in the emergency department. J Nephrol., 2015, vol. 28, no. 6, pp. 717–724.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25486879/ [doi: 10.1007/s40620-014-0163-z.]
48.	Montserrat J., de Pablo R., Diaz-Martín D., Rodríguez-Zapata M., de la Hera A., Prieto A., Alvarez-Mon M. Early alterations of B cells in patients with septic shock. Crit Care, 2013, vol. 17, no. 3, pp. R105.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23721745/ [doi: 10.1186/cc12750.]
49.	Mouncey P.R., Osborn T.M., Power G.S., Harrison D.A., Sadique M.Z., Grieve R.D., Jahan R., Harvey E.S., Bell D., Bion J.F., Coats T.J., Singer M., Duncan Young J., Rowan M.K. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. N Engl J Med., 2015, vol. 372, no. 14, pp. 1301-1311.	—	https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1500896 [doi: 10.1056/NEJMoa1500896.]
50.	Ng K., Schorr C., Reboli A.C., Zanotti S., Tsigrelis C. Incidence and mortality of sepsis, severe sepsis, and septic shock in intensive care unit patients with	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25811137/

	candidemia. Infect Dis (Lond)., 2015, vol. 47, no. 8, pp. 584-587.		[doi: 10.3109/23744235.2015.1028100.]
51.	Ospina-Tascón G.A., Umaña M., Bermúdez W., Bautista-Rincón D.F., Hernandez G., Bruhn A., Granados M., Salazar B., Arango-Dávila C., De Backer D. Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO ₂ to arterial-venous O ₂ content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. Intensive Care Med., 2015, no. 41, pp. 796–805.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25792204/ [doi: 10.1007/s00134-015-3720-6.]
52.	Plataki M., Kashani K., Cabello-Garza J., Maldonado F., Kashyap R., Kor D.J., Gajic O., Cartin-Ceba R. Predictors of acute kidney injury in septic shock patients: an observational cohort study. Clin J Am Soc Nephrol., 2011, vol. 6, no. 7, pp. 1744-1751.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21734090/ [doi: 10.2215/CJN.05480610.]
53.	Polat G., Ugan R.A., Cadirci E., Halici Z. Sepsis and Septic Shock: Current Treatment Strategies and New Approaches. Eurasian J Med., 2017, vol. 49, no. 1, pp. 53-58.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28416934/ [doi: 10.5152/eurasianjmed.2017.17062.]
54.	Rahasto P., Setianto B., Timan I.S., Suhendro S.,	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/310

	Sukrisman L., Sukamawan R., Sudaryo M.K., Kabo P. Cardiac Performance by Echocardiography, Cardiovascular Biomarker, Kidney Function, and Venous Oxygen Saturation as Mortality Predictors of Septic Shock. Acta Med Indones., 2019, vol. 51, no. 1, pp. 47-53.		73106/
55.	Riviere P., Patin D., Delaporte E., Mahfoudi H., Lecailtel S., Poher F., Villette P., Duclaux J., Jouault P., Brunin G. Septic shock secondary to an acute necrotizing community-acquired pneumonia with bacteremia due to <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . IDCases, 2019, no. 17, pp. e00563.	—	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6531848/ [doi: 10.1016/j.idcr.2019.e00563.]
56.	Russell J.A., Rush B., Boyd J. Pathophysiology of Septic Shock. Crit Care Clin., 2018, vol. 34, no. 1, pp. 43-61.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29149941/ [doi: 10.1016/j.ccc.2017.08.005.]
57.	Samannodi M., Zhao A., Nemshah Y., Shiley K. <i>Plesiomonas shigelloides</i> Septic Shock Leading to Death of Postsplenectomy Patient with Pyruvate Kinase Deficiency and Hemochromatosis. Case Rep Infect Dis., 2016, no. 2016, pp. 1538501.	—	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5005523/ [doi: 10.1155/2016/1538501.]
58.	Sanz D., D'Arco F., Robles C.A., Brierley J. Incidence and pattern of brain lesions in paediatric septic shock patients. Br J Radiol., 2018, vol. 91,	—	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5965994/

	no. 1084, pp. 20170861.		[doi: 10.1259/bjr.20170861.]
59.	Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J-D., Coopersmith, C.M. Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., 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.	—	https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881 [doi: 10.1001/jama.2016.0287.]
60.	Song J., Park D.W., Moon S., Cho H.J., Park J.H., Seok H. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. BMC Infect Dis., 2019, vol. 19, no. 1, pp. 968.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31718563/ [doi: 10.1186/s12879-019-4618-7.]
61.	Tanaka S., Diallo D., Delbosc S., Genève C., Zappella N., Yong-Sang J., Patche J., Harrois A., Hamada S., Denamur E., Montravers P., Duranteau J., Meilhac O. High-density lipoprotein (HDL) particle size and concentration changes in septic shock patients. Ann Intensive Care, 2019, vol. 9, no. 1, pp. 68.	—	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6565796/ [doi: 10.1186/s13613-019-0541-8.]

62.	Trinder M., Genga K.R., Kong H.J., Blauw L.L., Lo C., Li X., Cirstea M., Wang Y., Rensen P.C.N., Russell J.A., Walley K.R., Boyd J.H., Brunham L.R. Cholesteryl Ester Transfer Protein Influences High-Density Lipoprotein Levels and Survival in Sepsis. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> , 2019, vol. 199, no. 7, pp. 854-862.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30321485/ [doi: 10.1164/rccm.201806-1157OC.]
63.	Tsai M.H., Chen Y.C., Lien J.M., Tian Y.C., Peng Y.S., Fang J.T., Yang C., Tang J.H., Chu Y.Y., Chen P.C., Wu C.S. Hemodynamics and metabolic studies on septic shock in patients with acute liver failure. <i>J Crit Care</i> , 2008, vol. 23, no. 4, pp. 468-472.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19056008/ [doi: 10.1016/j.jcrc.2008.04.006.]
64.	Tverring J., Vaara S.T., Fisher J., Poukkanen M., Pettilä V., Linder A., FINNAKI Study Group. Heparin-binding protein (HBP) improves prediction of sepsis-related acute kidney injury. <i>Ann Intensive Care</i> , 2017, vol. 7, no. 1, pp. 105.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29047023/ [doi: 10.1186/s13613-017-0330-1.]
65.	Vekaria-Hirani V., Kumar R., Musoke R.N., Wafula E.M., Chipkophe I.N. Prevalence and Management of Septic Shock among Children Admitted at the Kenyatta National Hospital, Longitudinal Survey. <i>Int J Pediatr.</i> , 2019, no. 2019, pp. 1502963.	—	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6942836/ [doi: 10.1155/2019/1502963.]

66.	Wang X.T., Yao B., Liu D.W., Zhang H.M. Central Venous Pressure Dropped Early is Associated with Organ Function and Prognosis in Septic Shock Patients: A Retrospective Observational Study. Shock, 2015, vol. 44, no. 5, pp. 426-430.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26196841/ [doi: 10.1097/SHK.0000000000000445.]
67.	Woźnica E.A., Inglot M., Woźnica R.K., Łysenko L. Liver dysfunction in sepsis. Adv Clin Exp Med., 2018, vol. 27, no. 4, pp. 547-551.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29558045/ [doi: 10.17219/acem/68363.]
68.	Yamaguchi H., Tanaka T., Maruyama A., Nagase H. Septic Encephalopathy Characterized by Acute Encephalopathy with Biphasic Seizures and Late Reduced Diffusion and Early Nonconvulsive Status Epilepticus. Case Rep Neurol Med., 2016, no. 2016, pp. 7528238.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27051542/ [doi: 10.1155/2016/7528238.]
69.	Yamasaki K., Kurimura M., Kasai T., Sagara M., Kodama T., Inoue K. Determination of physiological plasma pentraxin 3 (PTX3) levels in healthy populations. Clin Chem Lab Med., 2009, vol. 47, no. 4, pp. 471-477.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19327124/ [doi: 10.1515/CCLM.2009.110.]
70.	Yang B., Wang J., Tao X., Wang D. Clinical investigation on the risk factors for prognosis in	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/316

	patients with septic shock. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2019, vol. 31, no. 9, pp. 1078-1082.		57328/ [doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.09.004.]
71.	Yee C.R., Narain N.R., Akmaev V.R., Vemulapalli V. A Data-Driven Approach to Predicting Septic Shock in the Intensive Care Unit. Biomed Inform Insights, 2019, no. 11, pp. 1178222619885147.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31700248/ [doi: 10.1177/1178222619885147.]
72.	Zang H., Shen X., Wang S., He Z., Cheng H. Evaluation and prognostic value of Cv-aCO ₂ /Da-vO ₂ in patients with septic shock receiving fluid resuscitation Cv-aCO ₂ /Ca-vO ₂ . Exp Ther Med., 2019, vol. 18, no. 5, pp. 3631-3635.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31602240/ [doi: 10.3892/etm.2019.7956.]
73.	Zarbock A., Gomez H., Kellum J.A. Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. Curr Opin Crit Care, 2014, vol. 20, no. 6, pp. 588-595.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25320909/ [doi: 10.1097/MCC.0000000000000153.]
74.	Zhou Y., Liu Z., Huang J., Li G., Li F., Cheng Y., Xie X., Zhang J. Usefulness of the heparin-binding protein level to diagnose sepsis and septic shock according to Sepsis-3 compared with procalcitonin	—	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6502053/ [doi: 10.1136/bmjopen-2018-

	and C reactive protein: a prospective cohort study in China. BMJ Open, 2019, vol. 9, no. 4, pp. e026527.		026527.]
75.	Zuber B., Tran T.C., Aegerter P., Grimaldi D., Charpentier J., Guidet B., Mira J.P., Pène F.; CUB-Réa Network. Impact of case volume on survival of septic shock in patients with malignancies. Crit Care Med., 2012, vol. 40, no. 1, pp. 55-62.	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21926606/ [doi: 10.1097/CCM.0b013e31822d74ba.]