



Костюк С.А.¹, Горбич Ю.Л.¹ ✉, Полуян О.С.¹, Горбич О.А.², Руденкова Т.В.¹, Карпов И.А.²

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Синдром полиорганной патологии как новая патоморфологическая форма сепсиса. Сообщение I

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: С.А. Костюк – замысел, текущее и окончательное редактирование, сбор материала; Ю.Л. Горбич – замысел и сбор материала, окончательное редактирование; О.С. Полуян – подготовка, сбор материала, первичная группировка материала статьи; О.А. Горбич – подготовка, сбор материала; Т.В. Руденкова – подготовка, сбор материала; И.А. Карпов – окончательное редактирование, сбор материала. Окончательное одобрение варианта статьи для опубликования – С.А. Костюк, Ю.Л. Горбич, И.А. Карпов.

Подана: 12.05.2022

Принята: 27.06.2022

Контакты: y.gorbich@gmail.com

Резюме

Данные международных исследований о высокой частоте и растущей доли сепсиса в структуре летальности среди самых различных категорий пациентов свидетельствуют о его патоморфозе. Общеизвестно, что ранее клиническая картина сепсиса чаще всего была представлена септикопиемией с наличием гнойно-воспалительных очагов и метастазов в органах. В последние десятилетия в мире растет число летальных исходов от так называемого нехирургического сепсиса, протекающего с полиорганными повреждениями, при котором нарушения функций органов не связаны с гибелью клеток, а имеют функциональный характер. Такой вариант течения укладывается в описание скорее «синдрома» или «состояния», нежели «болезни», тем более что этот процесс чаще развивается на фоне какого-то другого заболевания (инсульт, сахарный диабет, опухоль) или повреждения (травма, ранение, операция). Симптоматический комплекс манифестации инфекции включает стойкие системные нарушения терморегуляции, сердечно-сосудистой деятельности, функции дыхания, обмена и др., что указывает на вовлеченность в процесс высших органов регуляции, отвечающих за постоянство внутренней среды. При прогрессировании септического процесса продолжительность и необратимость нейрогормональных и органно-системных нарушений позволяют предположить высокую вероятность развития выраженной дисфункции не только периферических органов, но и гипоталамо-гипофизарных структур. Сегодня стало совершенно очевидно, что в теоретическом аспекте сепсис является проблемой патофизиологии, а не микробиологии, а патогенная инфекция – это прежде всего этиологический, а не патогенетический фактор сепсиса и септического шока.

Ключевые слова: сепсис, синдром системной воспалительной реакции, компенсаторный системный противовоспалительный ответ, синдром полиорганной недостаточности, цитокины

Kostiuk S.¹, Gorbich Yu.¹ ✉, Poluyan O.¹, Gorbich O.², Rudenkova T.¹, Karpov I.²

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Multiple Organ Pathology Syndrome as a New Sepsis Pathomorphological Form. Report I

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: S. Kostiuk – idea, current and final editing, collection of material; Yu. Gorbich – conception and collection of material, final editing; O. Poluyan – preparation, collection of material, primary grouping of the article material; O. Gorbich – preparation, collection of material; T. Rudenkova – preparation, collection of material; I. Karpov – final editing, collection of material. Final approval of the version of the article for publication – S. Kostiuk, Yu. Gorbich, I. Karpov.

Submitted: 12.05.2022

Accepted: 27.06.2022

Contacts: y.gorbich@gmail.com

Abstract

Data from international studies on the high frequency and growing proportion of sepsis in the structure of mortality among a wide variety of categories of patients indicate its pathomorphism. It is well known that earlier the clinical picture of sepsis was most often represented by septicopyemia with the presence of purulent inflammatory foci and metastases in organs. In recent decades, the number of deaths from the so-called "non-surgical" sepsis occurring with multiple organ damage has been growing in the world, in which organ dysfunctions are not associated with cell death, but are of a functional nature. This variant of the course fits into the description of a "syndrome" or "condition" rather than a "disease", especially since this process often develops against the background of some other disease (stroke, diabetes, tumor) or damage (trauma, injury, surgery). The symptom complex of infection manifestation includes persistent systemic disorders of thermoregulation, cardiovascular activity, respiratory function, metabolism, etc., which indicates the involvement of higher regulatory organs responsible for the constancy of the internal environment in the process. With the progression of the septic process, the duration and irreversibility of neurohormonal and organ-system disorders suggest a high probability of the development of severe dysfunction not only of peripheral organs, but also of the hypothalamic-pituitary structures. Today it has become quite obvious that in a theoretical aspect, sepsis is a problem of pathophysiology, not microbiology, and a pathogenic infection is primarily an etiological, and not a pathogenetic factor in sepsis and septic shock.

Keywords: sepsis, systemic inflammatory response syndrome, compensatory anti-inflammatory response, multiple organ failure syndrome, cytokines

Мировая практика показывает, что высокая летальность при сепсисе вовсе не неизбежна, не фатальна [1–5]. Установлено, что у одного и того же контингента пациентов летальность от сепсиса колеблется в очень широком диапазоне, иначе говоря, она связана не с объективной неизлечимостью данной формы патологии, а, очевидно, с просчетами в лабораторной диагностике и оказании лечебной помощи

пациентам в целом [2, 6]. Такая ситуация обусловлена прежде всего тем, что пациенты с сепсисом рассеяны по лечебным учреждениям различного профиля: хирургическим, терапевтическим, инфекционным и т. д. В связи с этим его диагностикой и лечением занимаются врачи разных специальностей, что предопределяет неоднозначность их взглядов на эту сложную проблему. В эпоху необходимой специализации у сепсиса не оказалось своего «куратора» – сепсисолога (за исключением, пожалуй, специалистов такого рода среди хирургов, гинекологов и неонатологов). В этой связи каждый врач имеет шанс «случайно» столкнуться с проблемой сепсиса и именно поэтому должен проявлять настороженность в отношении риска его развития, уметь использовать рекомендуемые критерии ранней диагностики и современные принципы лечения этой тяжелой формы патологии.

За последние 2–3 десятилетия в медицинском мире произошли события революционного характера, которые внесли принципиальные изменения в понимание патогенеза разнообразных болезней на молекулярно-клеточном уровне [7–10]. Естественным образом большие достижения биомедицины предопределили наступление нового этапа в изучении проблемы сепсиса.

Современный взгляд на сепсис характеризуется ревизией устоявшихся, традиционных терминов и понятий, имеющих непосредственное отношение к данной форме патологии [1, 11–15]. В первую очередь это касается самого понятия «сепсис». До сих пор, несмотря на многовековую историю изучения сепсиса, фактически не было сформировано общепринятого представления о его сущности, отсутствовали согласованные критерии его классификации и ранней диагностики. По-прежнему существуют разногласия во взглядах на принципы и методы лечения этой тяжелой формы патологии.

Появление определенной упорядоченности в представлениях о сепсисе связано с решениями Чикагской международной согласительной конференции Американской ассоциации пульмонологов и Общества специалистов критической медицины (1992). Эти решения получили признание в десятках стран мира. На конференции были унифицированы основные термины и понятия, относящиеся к проблеме сепсиса; введены новые понятия «синдром системной воспалительной реакции» – SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) и «компенсаторный системный противовоспалительный ответ» – CARS (Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome), автором которых стал Roger C. Bone – выдающийся североамериканский клиницист и исследователь сепсиса и септического шока; предложено использовать единый перечень форм патологии для характеристики критических состояний организма: SIRS, сепсис, тяжелый сепсис, септический шок, синдром полиорганной недостаточности (СПОН). В контексте данных решений сепсис был определен как синдром системной воспалительной реакции (SIRS) на инвазию различных инфекционных агентов [4, 6, 14–19].

В 2016 году был осуществлен очередной пересмотр критериев для постановки диагноза септических состояний в целях повышения специфичности диагностических критериев и повышения объективности выставляемых диагнозов. В рамках этого пересмотра критерии диагностики претерпели ряд существенных изменений, в том числе из диагностических критериев сепсиса был исключен синдром системного воспалительного ответа, а для постановки диагноза «сепсис» появилась необходимость иметь у пациента жизнеугрожающую недостаточность как минимум одного органа (системы органов) [11]. Таким образом, в новой классификации, получившей

название SEPSIS-3, произошло слияние понятий «сепсис» и «тяжелый сепсис» в одно – «сепсис». Учитывая вышеизложенное, в классификации SEPSIS-3, действующей в мире и в Республике Беларусь с 2016 года, фактически осталось два клинических состояния: сепсис и септический шок. Место критериев синдрома системного воспалительного ответа в классификации SEPSIS-3 заняла шкала SOFA (Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment scale – Шкала оценки вторичной (сепсис-ассоциированной) недостаточности органов), которая используется для оценки влияния на исход септического состояния имеющейся у пациента недостаточности органа или органов [14, 20].

В соответствии с диагностическими критериями, изложенными в классификации SEPSIS-3, сепсис – это жизнеугрожающее нарушение функции органа или органов, развивающееся вследствие патологического ответа макроорганизма на инфекцию. Жизнеугрожающим считается нарушение функции органа (органов), характеризующееся резким изменением оценки состояния пациента по шкале SOFA на 2 балла и более, обусловленное инфекцией. Септическим шоком в соответствии с критериями SEPSIS-3 считается сепсис, характеризующийся продолжительной гипотензией, требующей назначения вазопрессоров для поддержания АДср >65 мм рт. ст., и уровнем лактата в сыворотке крови >2 ммоль/л, несмотря на адекватную инфузионную терапию [4, 12, 14, 15, 19, 21].

Патогенез и развитие септических органосистемных повреждений обусловлены в основном чрезмерной экспрессией и генерализованным распространением из первичного очага инфекции медиаторов системной воспалительной реакции, в первую очередь цитокинов [8, 9, 11, 16, 18, 22–25]. В русле этого представления выраженная септицемия/эндотоксинемия – по преимуществу лишь инициальный этиологический фактор развития септической формы СПОН [26, 27].

В общих чертах схема развития сепсис-индуцированного СПОН может быть представлена следующим образом. Проникшие в организм патогенные микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности (экзо- и эндотоксины) распознаются семейством Toll-подобных рецепторов (данные рецепторы расположены на клеточных мембранах различных клеток – моноцитов/макрофагов, нейтрофилов и др.), которые запускают механизм образования цитокинов [9, 22–24]. Ключевыми цитокинами-медиаторами септической формы СПОН являются TNF- α и IL-1, массивный выброс которых из моноцитов, макрофагов, нейтрофилов и других клеток провоцируется инфекционными факторами (рис. 1).

Изолированное введение в организм хотя бы одного из этих цитокинов без участия каких-либо микроорганизмов дает полную клиническую картину, характерную для сепсиса. Примечательно, что за счет связывания или блокирования избытка TNF- α и IL-1, например, специфическими антителами, можно снять большинство явлений острого инфекционного поражения и предотвратить развитие септического шока. Цитокины опосредуют свое действие путем активации NF- κ B. В настоящее время NF- κ B рассматривается в качестве основного регулятора генов, детерминирующих развитие широчайшего спектра заболеваний иммунного и воспалительного характера, геронтологических болезней, опухолей, вирусных инфекций и т. д. Последующие за активацией NF- κ B и других транскрипционных факторов изменения генетической программы индуцируют синтез вначале «ранних» цитокинов, а затем «поздних» цитокинов (вторая волна) и других медиаторов системной воспалительной

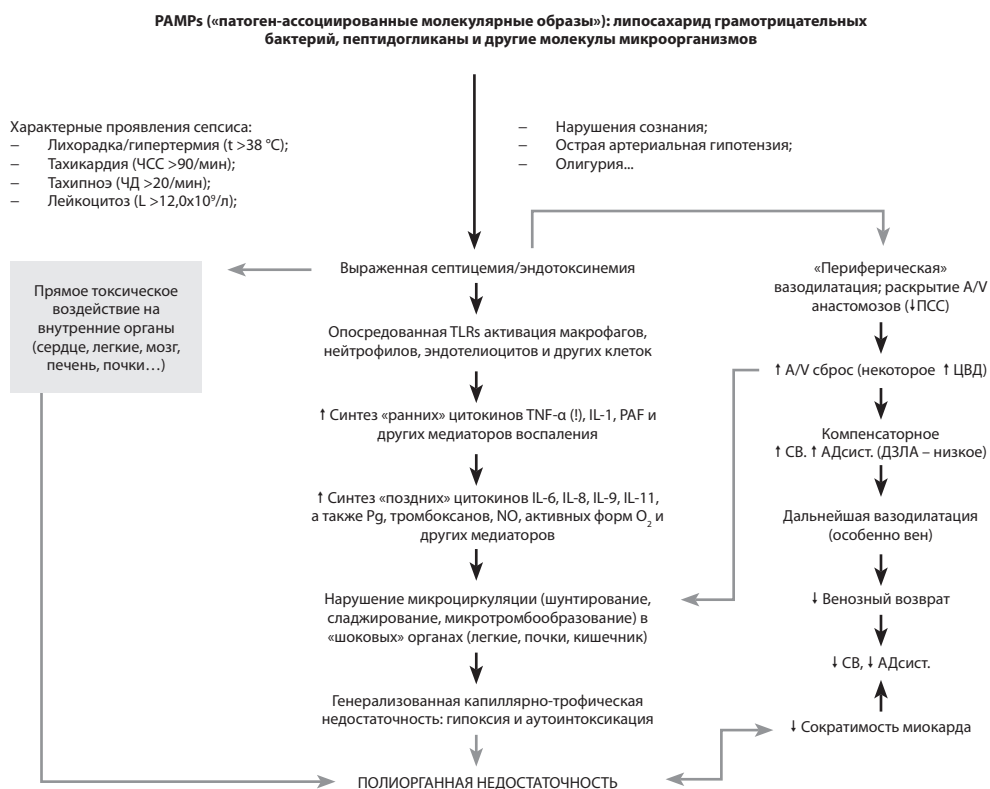


Рис. 1. Принципиальная схема патогенеза септической формы полиорганной недостаточности [9]

Примечания: ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧД – частота дыхания; TLRs – суперсемейство Toll-подобных рецепторов; TNF- α – фактор некроза опухолей альфа; IL-1, -6, -8, -9, -11 – интерлейкин-1, -6, -8, -9, -11; Pg – простагландины; NO – оксид азота; A/V – артериовенозный; ПСС – периферическое сопротивление сосудов; ЦВД – центральное венозное давление; СВ – сердечный выброс; АДсист. – артериальное давление систолическое; ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии.

Fig. 1. Fundamental scheme of the pathogenesis of the septic form of multiple organ failure

реакции. Медиаторы вызывают многообразные метаболические и функциональные изменения в организме, манифестирующие развитие септической, а также и других, т. е. асептических, форм СПОН [6–9, 13, 16, 26, 27].

В генезе острой сосудистой недостаточности – одного из основных патогенетических компонентов этого синдрома – особая роль отводится оксиду азота (NO), концентрация которого может увеличиваться в десятки раз в результате стимуляции макрофагов TNF- α , IL-1 и другими факторами. Установлено, что введение NO экспериментальным животным может приводить к состоянию, имитирующему сепсис. Одним из основных патогенетических компонентов этой формы патологии является нарушение микроциркуляции, которое вначале приводит к развитию системной капиллярно-трофической недостаточности, а затем в большой мере детерминирует

формирование СПОН. Прежде всего «удар волны» медиаторов воспаления, а также, разумеется, и инфекционных токсинов принимают на себя легкие – «биохимический фильтр» крови на пути к головному мозгу, что приводит к их повреждению или, согласно современной номенклатуре, развитию синдрома острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), который рассматривается в качестве инициального патогенетического фактора СПОН [6, 11, 16, 25].

Комплекс факторов, составляющих патогенетическую основу многообразной клинической симптоматики ОРДС, включает:

- острую дыхательную недостаточность («генерализованная» гипоксия);
- нарушение микроциркуляции (капиллярно-трофическая недостаточность);
- эндотелиальную дисфункцию (нарушение регуляции просвета сосудов и системы гемостаза).

По происхождению различают первичную и вторичную формы полиорганной недостаточности (ПОН). Первичная ПОН возникает практически сразу после прямого интенсивного воздействия различных повреждающих факторов (механическая политравма, тяжелый обширный ожог, фатальная кровопотеря и т. п.). Вторичная ПОН (согласно современной медицинской номенклатуре – СПОН) развивается не сразу, а спустя более или менее продолжительное время (от нескольких дней до 2–3 нед.) после воздействия повреждающего фактора, т. е. развитие данной формы патологии обеспечивается определенными посредниками повреждающих воздействий.

Полиорганная недостаточность встречается главным образом в профессиональной деятельности хирурга (тяжелая сочетанная травма, перитонит, абдоминальный синдром, септицемия, выраженная кровопотеря, ожоговая болезнь, обширная гнойная рана и т. д.), а также терапевта (диффузно-легочные инфекции, тяжелые формы циркуляторной, печеночной, энтеральной или почечной недостаточности, гиперергический воспалительный процесс, осложненные варианты течения сахарного диабета и других эндокринопатий) и акушера-гинеколога (осложненное течение беременности, преждевременные и затяжные роды, тяжелые кровопотери, послеродовые и послеабортные гнойно-септические заболевания – эндометрит, мастит, пельвиоперитонит и др.). Пациенты с септической формой СПОН часто оказываются в инфекционных стационарах.

К условиям, способствующим возникновению СПОН, относят прежде всего исходную или преморбидную индивидуальную реактивность – состояние нейроэндокринной системы, иммунный статус организма, а также квалификацию врача (рис. 2).

В настоящее время многочисленные исследования не привели к формированию единой теоретической концепции СПОН. В научных публикациях представлены три концепции сепсиса (септической формы СПОН): концепция «гипервоспаления», концепция «двухфазного ответа» и концепция «хаоса». Последняя из них отражает первичную тяжелую форму ПОН, характеризующуюся несовместимыми с жизнью повреждениями [4, 5, 16, 20, 28, 29]. Первые две из этих концепций отражают лишь отдельные патогенетические компоненты СПОН и не могут претендовать на полное теоретическое толкование этого довольно сложного синдрома. Вместе с тем научно обоснованная теория СПОН может сыграть важную роль как в фундаментальном, так и в прикладном аспекте его изучения.

С точки зрения патофизиологии представляется достаточно убедительной концепция «трехфазного ответа», которая позволяет представить схему патогенеза

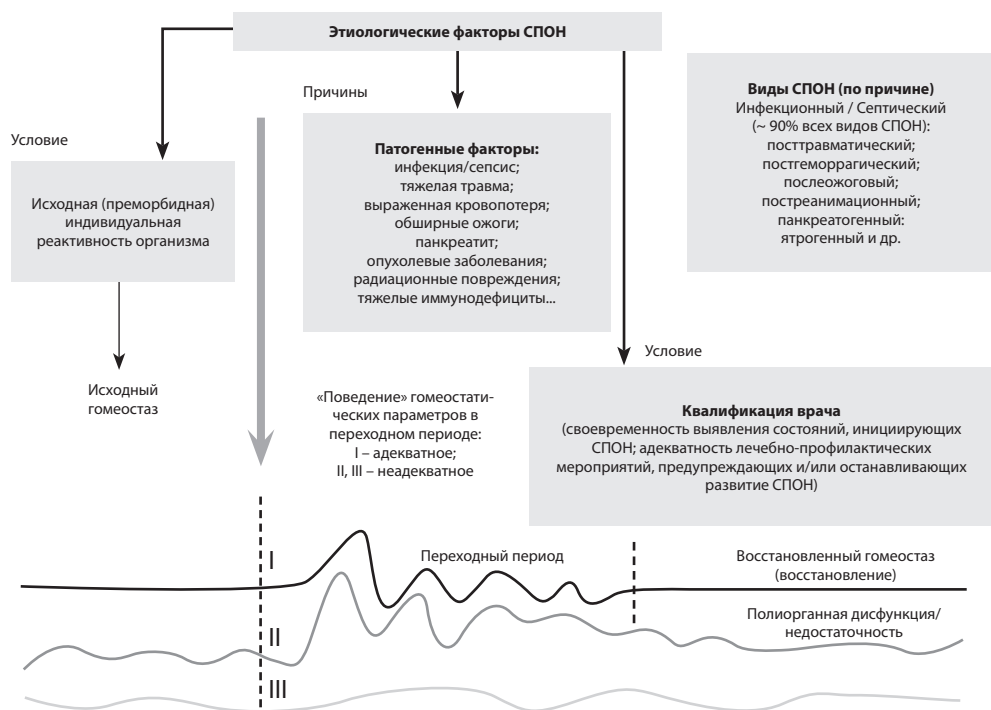


Рис. 2. Синдром полиорганной недостаточности; общие сведения [9]
Fig. 2. Syndrome of multiple organ failure; general information

СПОН в свете его возможного эволюционного, филогенетического развития, которое, как известно, отличается некой закономерностью, отражающей защитно-приспособительную сущность любого патологического процесса. Таким образом, процесс формирования СПОН носит не случайный или вероятностно-статистический, стохастический, а закономерный характер. Это оправдано тем, что до сих пор критерии сепсиса и септического шока не являются устоявшимися и общепризнанными. В частности, «классические» критерии сепсиса (температура тела выше 38 °C или ниже 36 °C; ЧСС более 90 уд/мин; частота дыхания более 20/мин; количество лейкоцитов в крови более $12 \times 10^9/\text{л}$ или менее $4 \times 10^9/\text{л}$) могут наличествовать в отсутствие доказательства острой инфекции, которое является (так считалось до последнего времени) одним из облигатных признаков этой формы патологии. Ранее уже было отмечено, что введение в стерильных условиях TNF- α вызывает фенотипический образ сепсиса. Естественным образом эта «критериальная нестыковка» переносится на септический шок, который определяют по наличию сепсиса и рефрактерной артериальной гипотензии.

Сегодня стало совершенно очевидно, что в теоретическом аспекте сепсис является проблемой патофизиологии, а не только микробиологии, а патогенная инфекция – это прежде всего этиологический, а не патогенетический фактор сепсиса и септического шока [4, 12, 17, 27, 30].

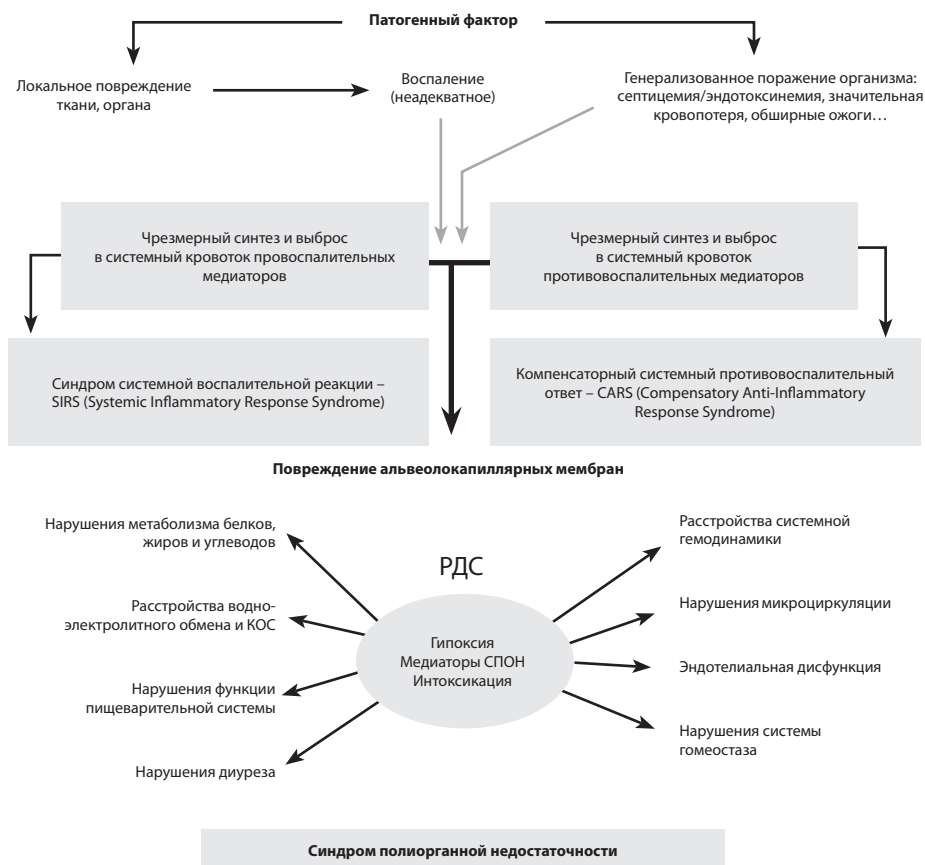


Рис. 3. Типовой «сценарий» развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [9]

Примечания: РДС – респираторный дистресс-синдром; КОС – кислотно-основное состояние.

Fig. 3. Typical "scenario" for the development of multiple organ failure syndrome (MOFS)

Типовой «сценарий» патогенеза СПОН и поэтапность его развития, основанные на современных достижениях в исследованиях этого синдрома, представлены на рис. 3 и 4.

Патогенный фактор может вызывать локальное повреждение органа/ткани или оказывать генерализованное повреждающее воздействие на организм. При первом варианте возникает воспаление – «местно-текущий» (И.И. Мечников) процесс, который может быть адекватным, классическим: патогенный фактор и альтерированные клетки/ткани блокируются, инактивируются и выводятся из организма, что исключает возможность генерализации процесса, или неадекватным, т. е. с тяжелым повреждением тканей, недостаточной ограничительной функцией воспаления, чрезмерным образованием и массивным выходом медиаторов этого процесса в системный кровоток. Насыщение крови различными биологически активными

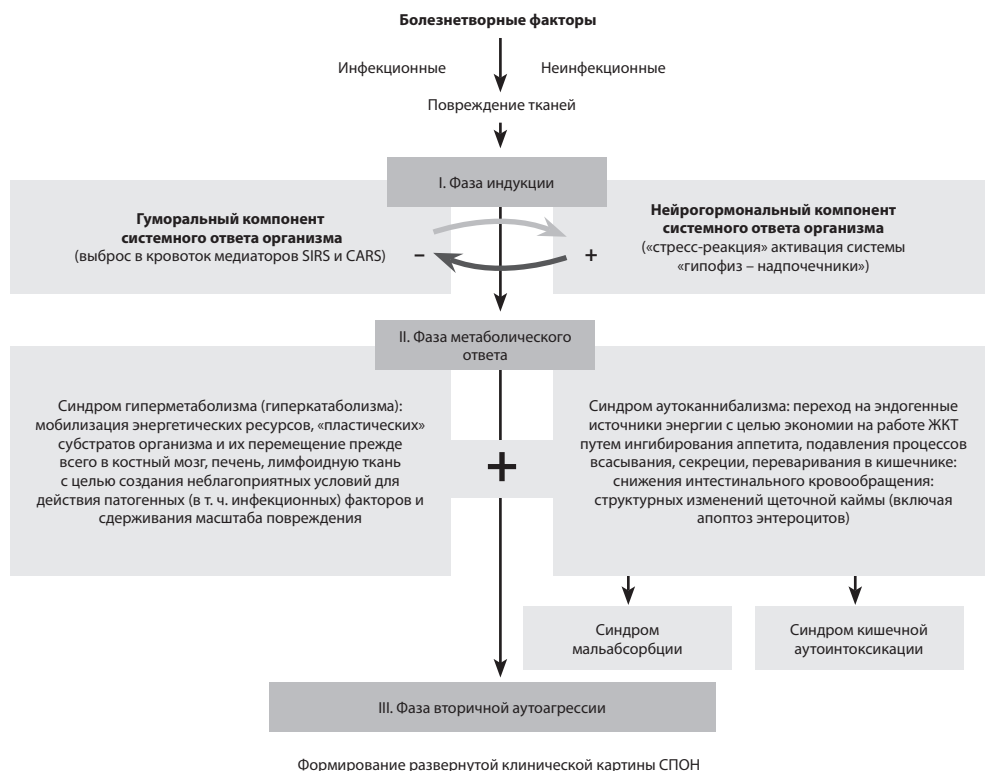


Рис. 4. Фазы синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [9]
Fig. 4. Phases of multiple organ failure syndrome (MOFS)

веществами происходит не только в условиях развития неадекватного воспаления, но и сопровождает любое более или менее выраженное генерализованное поражение организма [7, 10].

Исходя из данных о существовании посредников – медиаторов между повреждающими факторами и вызываемыми ими фенотипическими изменениями в организме – развивается SIRS как результат действия провоспалительных медиаторов и CARS как результат действия противовоспалительных медиаторов [19]. По нашему мнению, принципиальной разницы между этими двумя популяциями медиаторов не существует, так как их целевые эффекты в своей совокупности должны обеспечивать адекватность гуморального ответа организма на действие любого патогенного фактора, т. е. все медиаторы по этому критерию являются истинными агонистами. Для сравнения: аналогичное заключение можно сделать в отношении гипо- и гипергликемизирующих гормонов, которые считаются антагонистами лишь по промежуточному эффекту их действия – уровню глюкозы в крови, в то время как по конечному или целевому действию – эффективное обеспечение клеток глюкозой – эти две разновидности гормонов являются истинными агонистами.

Чрезмерное содержание биологически активных веществ в крови может быть причиной тяжелого поражения легких. Это обусловлено тем, что наряду с обеспечением газообмена легкие выполняют целый ряд недыхательных (например, метаболическая) функций. Довольно интенсивный метаболизм легких обусловлен прежде всего нейросекреторной активностью клеток-апидоцитов, которых в легких обнаружено примерно 40 типов. Важно отметить, что метаболическая функция легких в большой мере также зависит от состояния эндотелиальных клеток сосудов малого круга кровообращения. Синтезируемые апидоцитами активные вещества пептидной природы влияют на тонус сосудов и проницаемость сосудистых стенок, функцию сердца, активность желудочно-кишечного тракта, обмен веществ, возбудимость мембран и т. д. В легких происходит не только синтез, но и разрушение или инактивация целого ряда веществ, в т. ч. норадреналина, ангиотензина I и др. Такая «очистительная», «барьерная» функция легких превращает их в своеобразный биохимический фильтр, обеспечивающий защиту различных органов, в первую очередь головного мозга, от избыточного количества проникших в кровоток биологически активных веществ, именно поэтому легкие приобрели статус «шок-органа».

В условиях развития СПОН легкие оказываются под прессом большого количества медиаторов SIRS и CARS. При этом клетки легочной ткани занимают первую линию защиты, принимая на себя «удар факторов биохимической агрессии», что приводит к расстройству их метаболической активности, характеризующемуся, в частности, развитием дефицита сурфактанта и, соответственно, острой дыхательной недостаточности. Возникающая при этом гипоксия многих органов и тканей детерминирует генерализованный синтез *de novo* разных биологически активных веществ и выброс их в системный кровоток. Эта вторая «гуморальная волна», наряду с нейроэндокринной реакцией на повреждающее воздействие, обуславливает дальнейшие системные изменения в организме, которые могут завершиться формированием СПОН.

Медиаторами гуморального компонента системного ответа в условиях развития СПОН, а их общее количество исчисляется сотнями, являются: цитокины, компоненты системы комплемента, продукты метаболизма арахидоновой кислоты, фактор активации тромбоцитов, гистамин, клеточные адгезивные молекулы, токсические метаболиты кислорода, компоненты калликреин-кининовой системы и др. [3, 16, 23, 24, 31]. Наибольшее внимание в аспекте патогенеза СПОН уделяется цитокинам [5, 8, 32].

Строго говоря, патогенетическую основу СПОН составляет не системная воспалительная реакция, а дисбаланс между про- и противовоспалительными возможностями «мира цитокинов»: перевес как провоспалительного, так и противовоспалительного потенциала в равной мере обуславливает развитие СПОН [9, 22] (рис. 5).

Уравновешенность или сбалансированность этих возможностей определяется не только содержанием про- и противовоспалительных цитокинов, но и другими упомянутыми выше факторами:

- количеством мембраносвязанных цитокиновых рецепторов, которое детерминруется балансом между их биосинтезом и использованием;
- качеством этих рецепторов (возможна их инактивация лигандами – антагонистами цитокинов или антирецепторными антителами);
- количеством растворимых рецепторов или рецепторов – ловушек цитокинов; количество таких рецепторов закономерно увеличивается в условиях повышения протеолитической активности крови, протеазы расщепляют экстрацеллюлярный

Сбалансированность про- и противовоспалительных возможностей «мира цитокинов» (Le Monde des Cytokines) – одно из условий адекватности системного (генерализованного) ответа организма на экстремальные воздействия экзогенных инфекционных и неинфекционных факторов, а также на тяжелые повреждения органов и тканей в условиях развития и осложнений различных заболеваний.

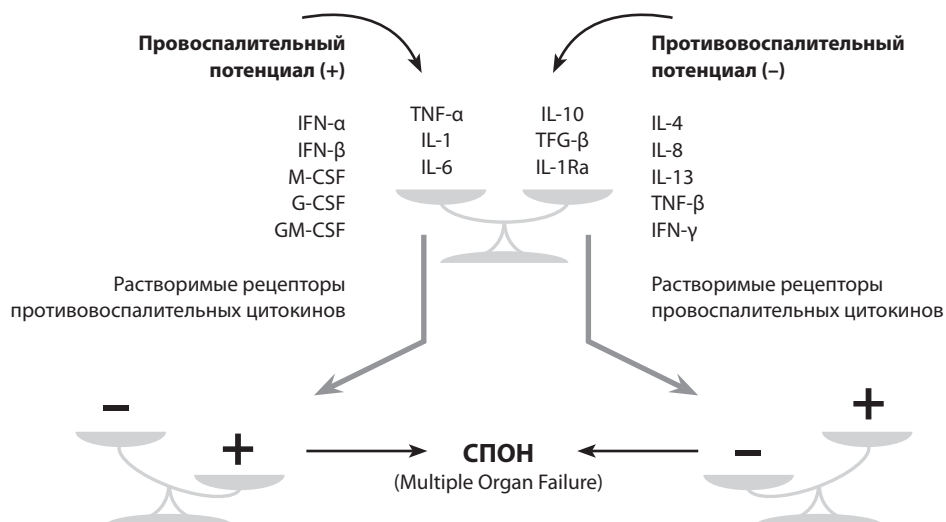


Рис. 5. Про- и противовоспалительные цитокины в патогенезе синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [9]

Примечания: IFN-α, -β, -γ – интерфероны альфа, бета, гамма; M-CSF – моноцит-/макрофагколониестимулирующий фактор; G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; TNF-α, -β – факторы некроза опухолей альфа и бета; TGF-β – трансформирующий ростовой фактор бета; IL-1, -4, -6, -8, -10, -13 – интерлейкин-1, -4, -6, -8, -10, -13; IL-1Ra – рецептор интерлейкина-1a.

Fig. 5. Pro- and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of multiple organ failure syndrome (MOFS)

домен мембранных рецепторов, превращая их в ингибиторы – ловушки цитокинов. Также обнаружена генетически детерминированная возможность синтеза разнообразными клетками рецепторов-ловушек как естественного ограничителя цитокинового ответа.

Кроме того, эффекты цитокинов зависят от реактивности клеток-мишеней, обусловленной генетическими дефектами синтеза в них биоактивных молекул при воздействии цитокинового сигнала; обеспеченности клеток субстратами, необходимыми для такого биосинтеза, и других факторов [8, 23, 24, 32].

К настоящему времени накоплено достаточно большое количество экспериментальных и клинических данных, которые позволяют считать, что адекватность цитокинового ответа на повреждающие воздействия может обеспечивать IL-6 [5, 16, 23,

24]. Действительно, с одной стороны, IL-6 вызывает целый спектр процессов, способствующих развитию воспаления, с другой – ингибирует синтез ключевого провоспалительного цитокина TNF- α . Именно амбивалентность данного цитокина представляет особый интерес с точки зрения клинической картины развития воспаления.

В то же время научный интерес представляет роль в патогенезе СПОН других провоспалительных цитокинов легочного происхождения: IL-1, IL-8, IL-12, TNF- α , IFN- γ . При остром повреждении легких обнаруживают повышенное количество этих цитокинов в бронхоальвеолярной жидкости. Процесс образования цитокинов в легких такой же, как и в других органах, и связан с активацией NF- κ B медиаторами местной и системной воспалительной реакции (SIRS), а также продуктами жизнедеятельности микроорганизмов.

Цитокиновый ответ легких усугубляет их повреждение: активируется процесс воспаления, развивается эндотелиальная дисфункция, стимулируется тромбообразование, нарушается перфузия легких и т. д. [23, 24].

Одним из возможно наиболее важных цитокинов в патогенезе ОРДС является IL-8. Наблюдается более значительное увеличение в бронхолегочном лаваже уровня IL-8 у пациентов с септической формой СПОН по сравнению с содержанием IL-8 у пациентов с кардиогенным отеком легких. Высказано предположение, что определение «легочного» IL-8 можно использовать для дифференциальной диагностики «влажного» легкого, т. е. определения кардиогенной или некардиогенной формы отека. В дополнение к этому некоторые авторы полагают, что маркером неблагоприятного прогноза ОРДС может служить увеличение содержания IL-1 [4, 27, 30].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gorbich Yu., Kostiuks S., Karpov I. Search for new concepts of sepsis. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*. 2021;10(4):368–377. (in Russian).
2. Fleischmann C., Adhikari N.K., Scherag A. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016;193(3):259–272. doi: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
3. Vincent J.L., Abraham E. The last 100 Years of Sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006;173(3):256–263. doi: 10.1164/rccm.200510-1604OE.
4. Hotchkiss R.S., Opa S.M., Moldawer L. Sepsis and septic shock. *Nature Reviews. Disease Primers*. 2016;2:16045. doi: 10.1038/nrdp.2016.45.
5. Cheng B., Hoefft A., Book M. Sepsis: Pathogenesis, Biomarkers, and Treatment, Sepsis: Pathogenesis, Biomarkers, and Treatment. *BioMed Research International*. 2015;846935. doi: 10.1155/2015/846935.
6. Golts M., Fazylov V. Clinical and diagnostic aspects of sepsis as a systemic inflammatory response in infectious pathology. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniya*. 2016;2:90–95. (in Russian).
7. Davydovsky I. *The doctrine of infection*. Moscow: Medgiz; 1996. 108 p. (in Russian).
8. Kostiuks S. *Molecular biological methods in medicine*. Minsk: BelMAPE; 2013. 327 p. (in Russian).
9. Bolevich S., Voinov V. *Molecular mechanisms in human pathology: A guide for physicians*. Moscow: LLC Publishing House "Medical Information Agency"; 2012. 208 p. (in Russian).
10. Wright W.F. *Essentials of clinical infectious diseases. Second edition*. New York: Demos Medical, an imprint of Springer Publishing; 2018. 466 p.
11. Gelfand B.R. (ed.) *Sepsis: classification, clinical diagnostic concept and treatment: practice guide*. Moscow: MIA; 2017. 408 p. (in Russian).
12. Vengerov Yu., Nagibina M., Ugrinova A. Sepsis. Analysis of modern concepts. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniya*. 2016;1:119–123. (in Russian).
13. Bochorishvili V. *Sepsiology with the basics of infectious pathology*. Tbilisi: Metsnereba; 1988. 806 p. (in Russian).
14. Abraham E. New Definitions for Sepsis and Sepsis Shock: Continuing Evolution but With Much Still to Be Done. *JAMA*. 2016;315(8):757–759. doi: 10.1001/jama.2016.0290.
15. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Sepsis Shock. *JAMA*. 2016;315(8):801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
16. Makatsaria A., Bitsadze V., Akinshina S. *Systemic inflammatory response syndrome in obstetrics*. Moscow: MIA; 2006. 442 p. (in Russian).
17. Serafim R., Gomes J.A., Salluh J. A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2017;153(3):646–655. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.12.015>.
18. Tan T.L., Ching L.J., Tang Y.J. Comparison of Prognostic Accuracy of the quick Sepsis-Related Organ Failure Assessment between Short- & Long-term Mortality in Patients Presenting Outside of the Intensive Care Unit – A Systematic Review & Meta-analysis. *Scientific Reports*. 2018;8(1):16698. doi: 10.1038/s41598-018-35144-6.

19. Maitra S., Som A., Bhattacharjee S. Accuracy of quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria for predicting mortality in hospitalized patients with suspected infection: a meta-analysis of observational studies. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24(11):1123–1129. doi: 10.1016/j.cmi.2018.03.032.
20. Sprung C.L., Schein R.M.H., Balk R.A. The new sepsis consensus definitions: the good, the bad and the ugly. *Intensive Care Medicine*. 2016;42(12):2024–2026. doi: 10.1007/s00134-016-4604-0.
21. Ketlinsky S., Simbirtsev A. *Cytokines*. Moscow: Foliant, 2008. 552 p. (in Russian).
22. Kozlov V. *Cytokine therapy: pathogenetic orientation in infectious diseases and clinical efficacy. Handbook for doctors*. St. Petersburg: Alter Ego, 2010. 148 p. (in Russian).
23. Kostyuk S., Simirski V., Gorbich Yu. The systemic humoral immune response of the body to the damaging effects of the SARS-CoV-2 virus is a cytokine storm. *Koronavirusnaya infektsiya 2021: fundamental'nyye, klinicheskiye i epidemiologicheskiye aspekty: sb. nauch. materialov po itogam zasedaniy Resp. mezhdunarodnogo nauchnoy gruppy po preodoleniyu COVID-19*. Minsk: Belarusian Science, 2021:66–77. (in Russian).
24. Kostyuk S., Simirski V., Gorbich Yu. Cytokine storm in COVID-19. *Mezhdunarodnyye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'ye. Mezhdunarodnyy mul'timediyyny elektronnyy nauchno-prakticheskiy i informatsionno-analiticheskiy zhurnal dlya vrachey i rukovoditeley zdravookhraneniya*. 2021;1:41–52. (in Russian).
25. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. 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;101(6):1644–1655. doi: 10.1378/CHEST.101.6.1644.
26. Sidorenko S. The role of the microbial factor in the etiology and pathogenesis of sepsis. *Zhurnal infektologii i antimikrobnoy terapii*. 2010;3(3):11–15. (in Russian).
27. Jacobs L., Wong H.R. Emerging infection and sepsis biomarkers: will they change current therapies? *Expert Rev. Anti. Infect. Ther*. 2016;14(10):929–941. doi: 10.1080/14787210.2016.1222272.
28. Strachunsky L., Belousov Yu., Kozlov S. *A practical guide to anti-infective chemotherapy*. Smolensk: MACMAH, 2007. 464 p. (in Russian).
29. Singer M. Cellular Dysfunction in Sepsis. *Clin. Chest. Med.* 2008;29(4):655–660. doi: 10.1016/j.ccm.2008.06.003.
30. Liu Y., Hou J.-H., Li Q. Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis. *SpringerPlus*. 2016;5(1):2091. doi: 10.1186/s40064-016-3591-5.
31. Makatsaria A., Pshenichnikova E., Pshenichnikova T. *Metabolic syndrome and thrombophilia in obstetrics and gynecology*. Moscow: MIA, 2006. 447 p. (in Russian).
32. Khaitov R., Ignatieva G., Sidorovich I. *Immunology*. Moscow: Medicine, 2012. 536 p. (in Russian).