



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 II

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). Симптомкомплекс 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 II

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

Одним из важнейших патогенетических компонентов острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) является эндотелиальная дисфункция сосудов малого круга кровообращения. В легких создаются необходимые условия для ее развития – существенные изменения гемодинамики и чрезмерное накопление биологически активных веществ (БАВ) (местных и задержанных циркулирующих медиаторов процесса воспаления) [1–5].

Одна из характеристик синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) – фазность развития синдрома, которая служит одним из критериев любой нозологической формы. Этот признак в совокупности с полиэтиологичностью, монопатогенетичностью и достаточно закономерными проявлениями СПОН позволяет, как уже было отмечено ранее, отнести данный синдром к категории типовых патологических форм патологии, которые, по определению, являются эволюционно выработанными и, следовательно, защитно-приспособительными по своей сущности. С точки зрения эволюции представляется вполне убедительной, по нашему мнению, упомянутая в Сообщении I (опубликовано в прошлом номере журнала) концепция «трехфазного ответа» организма на чрезвычайные воздействия или тяжелые осложнения болезней.

В самом деле, инициация СПОН связана с закономерным развитием системного защитно-приспособительного ответа организма, который состоит из двух компонентов: нейроэндокринного (стресс-реакция) и гуморального, по преимуществу цитокинового, ответа [3, 4]. С точки зрения патофизиологии выделение такого этапа не вызывает никаких сомнений, как и совершенно адекватное его название – «фаза индукции».

Данный системный ответ инициирует включение адаптационных механизмов, направленных на мобилизацию, перераспределение, адекватное использование энергетических и пластических ресурсов с целью сдерживания масштаба альтерации, создания неблагоприятных условий для разных патогенных инфекционных факторов. Патогенетическую основу таких механизмов составляют системные изменения метаболизма. Поэтому совершенно обоснованно следующий этап развития СПОН получил название «фаза метаболического ответа». Разумеется, на данном этапе одновременно происходят разнообразные изменения функционального характера, которые, с одной стороны, обеспечивают метаболический ответ, а с другой – становятся его следствием, т. е., по существу, эти изменения не относятся к центральному патогенетическому событию этой фазы СПОН [6].

Вовлечение кишечника в патогенез СПОН связано прежде всего с тем, что в критических состояниях организм переходит с экзогенных на эндогенные, в основном депонированные, источники питания. Такая переориентация позволяет организму в условиях тотальной гипоксии (т. е. энергодефицита) уменьшить энергетические и пластические затраты, связанные с функционированием весьма энергоемкого и непрерывно требующего большого количества строительного материала желудочно-кишечного тракта. Кроме того, такой переход позволяет организму оперативнее получать необходимые питательные субстраты и направлять их в те ткани, органы и функциональные системы, которые обеспечивают его выживание в экстремальных состояниях. Возникающие при этом повреждения пищеварительной системы детерминируют развитие синдрома мальабсорбции и синдрома кишечной аутоинтоксикации, которые обуславливают дальнейшее прогрессирование и утяжеление СПОН [1, 7–12]. Этот завершающий этап формирования данного синдрома получил название «фаза вторичной аутоагрессии», так как она детерминирована не столько этиологическими, сколько патогенетическими факторами СПОН.

Выключение кишечника из сферы интересов организма обусловлено также централизацией кровообращения в условиях гиповолемии: спазм периферических, в том числе энтеральных, сосудов, шунтирование кровотока в кишечнике является

одним из основных компенсаторных механизмов, обеспечивающих перераспределение кровотока к сердцу и головному мозгу [11, 12]. Патогенетически значимая (продолжительная, выраженная) вазоконстрикция обуславливает развитие гипоксии слизистой кишечника и его структурные повреждения. Целостность кишечника в значительной степени связана с эпителием слизистой, который непрерывно и достаточно интенсивно регенерирует, что делает его чрезвычайно уязвимым для всякого рода воздействий, в том числе гипоксии [13].

Усугубляют гипоперфузию кишечника нарушения микроциркуляции, обусловленные сладжированием крови и микротромбообразованием. Именно нарушения микроциркуляции не позволяют восстановить адекватную перфузию и оксигенацию слизистой кишечника с помощью инфузионной терапии даже после непродолжительного периода его гипоперфузии. Поддержание целостности и регенерации слизистого слоя кишечника, его полноценное функционирование определяется не только кровоснабжением, но и многими другими факторами, в том числе пептидными гормонами APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) системы. С деятельностью этой системы, клетки которой (их более 100 типов) локализованы практически во всех органах, преимущественно в тканях желудка, кишечника и поджелудочной железы, связана эндокринная функция ЖКТ. Апудоциты обладают высокой чувствительностью к изменениям деятельности пищеварительной системы, что позволяет им оказывать регулирующее и интегрирующее влияние практически на все ее функции – секреторную, моторную, всасывательную и др. К тому же интестинальные пептидные гормоны вызывают выраженные трофические эффекты, которые проявляются прежде всего в отношении органов ЖКТ. Установлено также, что образующиеся в апудоцитах биологически активные вещества вызывают общие физиологические эффекты, реализуемые путем прямого или опосредованного через ЦНС воздействия на различные функциональные системы организма. Имеются, в частности, убедительные доказательства продукции апудоцитами ЖКТ пептидных гормонов, регулирующих обмен веществ посредством воздействия на гипоталамо-гипофизарную систему и эндокринные железы [6, 12].

Таким образом, переход на эндогенные источники питания, который в контексте патогенеза СПОН нередко называют «синдром аутоканнибализма», с одной стороны, носит компенсаторный характер, с другой – детерминирует весьма существенные, патогенетически значимые повреждения кишечника. Бездеятельность кишечника, недостаточность его кровоснабжения, дефицит незаменимых аминокислот, в которых нуждается постоянно регенерирующий кишечный эпителий, могут приводить к масштабному некрозу клеток слизистой оболочки кишечника [14, 15].

Поврежденный кишечник становится источником новой волны поступающих в системный кровоток биологически активных веществ, которые потенцируют эффекты медиаторов, образовавшихся ранее при воздействии этиологического фактора СПОН (см. рисунок). Особую роль в этой новой волне играют активные формы кислорода, которые интенсивно образуются нейтрофилами в условиях поражения кишечника. Повреждения естественного барьера кишечной стенки в условиях нестабильной гемодинамики и перераспределения мезентериального кровотока способствуют миграции (транслокации) внутрикишечных бактерий и их токсинов в брюшную полость с последующим развитием перитонита, а также в кровеносные сосуды [16].



**Роль кишечника в патогенезе синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [2]
The role of the intestine in the pathogenesis of multiple organ failure syndrome (MOFS) [2]**

Изучение роли кишечной инфекции в патогенезе СПОН [11, 16] привело к следующим чрезвычайно важным выводам:

- 1) интестинальная проницаемость и бактериальная транслокация не зависят друг от друга: в условиях увеличения кишечной проницаемости не обнаруживаются признаки нарастания бактериемии (посевы крови, как правило, негативны). Такой парадокс объясняется тем, что транслокация бактерий происходит лишь до мезентериальных лимфатических узлов, которые ее прерывают. Известно также, что клетки Купфера и системы фагоцитирующих мононуклеаров (СФМ) печени способны осуществлять клиренс бактерий и токсинов, проникающих в нее через систему портальной вены. К тому же отсутствие бактериемии некоторые исследователи объясняют ранним использованием интенсивной антибиотикотерапии. Во всяком случае, пока нет опубликованных данных о корреляции септических осложнений и бактериальной транслокации при СПОН;
- 2) не у всех пациентов с клиническими проявлениями сепсиса и СПОН обнаруживается микробиологическое доказательство инфекции;

- 3) более чем у трети пациентов с бактериемией, умерших на фоне развернутой картины СПОН, не обнаруживается септических очагов на аутопсии;
- 4) идентификация и лечение гнойной инфекции у пациентов в условиях развития СПОН не приводят к значительному снижению их летальности.

Эти выводы свидетельствуют о том, что бактериемия, очевидно, лишь инициирует развитие системной воспалительной реакции, но не является патогенетически значимым фактором развития и исхода СПОН.

В последние годы особое внимание уделяют расстройствам, связанным с повышением внутрибрюшного давления [6, 8, 11, 17, 18], обусловленным:

- значительным увеличением объема интраабдоминальной жидкости (например, при травматическом кровотечении, разрыве аневризмы брюшной аорты, массивном асците);
- развитием висцерального отека (например, при панкреатите, тупой травме живота);
- чрезмерным перерастяжением кишечника внутрикишечным газом (например, при кишечной непроходимости, выраженном дисбактериозе, сопровождаемом интенсивным газообразованием) и другими факторами.

Внутрибрюшная гипертензия детерминирует развитие так называемого абдоминального компартмент-синдрома (от англ. compartment – «купе, отделение»). Имеются сведения о том, что внутрибрюшная гипертензия и абдоминальный компартмент-синдром возникают у каждого второго пациента с острой хирургической патологией. В комплекс проявлений абдоминального компартмент-синдрома включают нарушения висцерального и системного кровообращения, уменьшение сердечного выброса и газообменной функции легких, нарушения в системе гемостаза, расстройства функций ЦНС, снижение диуретической функции почек и т. д.

Повышение внутрибрюшного давления детерминирует компрессию подпеченочного отдела нижней полой вены, что обуславливает снижение оттока венозной крови из нижней половины туловища; развитие компрессионной ишемии слизистой оболочки кишечника; увеличение внутригрудного давления (смещение диафрагмы в грудную клетку; рентгенография грудной клетки выявляет подъем куполов диафрагмы со снижением легочных объемов), что затрудняет венозный возврат к сердцу. Возникающая гиповолемия приводит к компенсаторному увеличению периферического сосудистого сопротивления, что вызывает развитие левожелудочковой недостаточности перегрузочного типа. Об этом свидетельствует повышение давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) в условиях развития абдоминального компартмент-синдрома. Застойные явления сопровождаются высоким риском тромбообразования в венозных сосудах. Возникающие гемодинамические сдвиги определяют развитие выраженной эндотелиальной дисфункции со всеми вытекающими из этого последствиями.

Анализ литературных данных позволяет предполагать, что, несмотря на многообразие проявлений абдоминального компартмент-синдрома, он может завершиться развернутой клинической картиной полиорганной недостаточности лишь при условии подключения к нему патогенетических факторов ОРДС [12, 18–21].

Сущность системных метаболических изменений в условиях развития СПОН заключается в мобилизации и перераспределении резервных энергетических и пластических субстратов с целью их использования для ограничения масштабов

повреждений инфекционного и асептического характера. Комплексное взаимосвязанное изменение липидного, белкового и углеводного обменов обеспечивается нейроэндокринной реакцией (стресс-реакция) и гуморальным (цитокиновым) ответом организма на повреждающие воздействия [6].

В ходе развития СПОН происходит существенное увеличение основного обмена веществ, что послужило основанием для введения понятия «синдром гиперметаболизма» в комплекс патогенетических компонентов СПОН. Этот синдром характеризуется значительным повышением белкового катаболизма с развитием отрицательного азотистого баланса, активацией липолиза (дыхательный коэффициент снижается до 0,80–0,85) с повышением в крови содержания жирных кислот (ЖК) и усилением гликогенолиза. Повышенный катаболизм мышечных и висцеральных протеинов обеспечивает увеличение глюконеогенеза в печени путем использования для этого процесса освободившихся аминокислот. Одновременно в печени активируется синтез белков острой фазы и снижается образование альбуминов. Повышенный распад белка, недостаточный его синтез, а также существенные потери азота с мочой (до 15,0–20,0 г/сут и более) приводят к прогрессирующей потере массы тела. Липиды являются наиболее расходуемым при критических состояниях организма источником энергии. Однако в условиях активации липолиза утилизация ЖК из триглицеридов тканями снижается, так как некоторые цитокины, особенно TNF- α и IL-6, ингибируют экспрессию адипоцитарного фермента – липопротеинлипазы, этот фермент вызывает гидролиз триглицеридов – кишечных (находятся в составе хиломикронов) и печеночных (находятся в составе липопротеинов очень низкой плотности – ЛПОНП) [6, 11, 22].

В сфере углеводного обмена практически всегда развивается гипергликемия. Это обусловлено, с одной стороны, увеличением гликогенолиза в печени, а с другой – снижением использования глюкозы тканями. Толерантность тканей к глюкозе опять же детерминирована действием TNF- α , который снижает активность тирозиновых протеинкиназ, т. е. рецепторов инсулина, что приводит к развитию инсулинорезистентности. Примечателен тот факт, что толерантность периферических тканей к глюкозе сочетается с активацией глюконеогенеза. В то же время глюконеогенез в печени оказывается рефракторным к введению экзогенной глюкозы, т. е. повышение уровня глюкозы в крови не приводит к активации гликогенолиза.

Таким образом, главной особенностью всей совокупности изменений обмена веществ при СПОН является сочетание гиперпотребности организма в различных субстратах для адаптации к повышенным затратам энергии с толерантностью тканей к этим же субстратам. Банальное введение белковых препаратов не позволяет корригировать имеющиеся сдвиги из-за критических нарушений в сфере обмена белков. Введение глюкозы с терапевтической целью также оказывается малоэффективным вследствие развития инсулинорезистентности.

В контексте рассмотренной трехфазной модели патогенеза СПОН синдром гиперметаболизма – один из основных компонентов формирования полиорганной недостаточности, и поэтому его динамика в достаточно большой мере определяет исход СПОН. Синдром гиперметаболизма развивается в комплексе с другими компонентами СПОН: острым дистресс-синдромом легких, системным расстройством гемодинамики, нарушением микроциркуляции (шунтирование кровотока, сладжирование крови, микротромбообразование), обуславливающими развитие гипоксии

респираторного, циркуляторного и микроциркуляторного типов, т. е. энергодефицита разного генеза и различной степени выраженности во всех органах и тканях организма. Энергодефицит усугубляется недостаточностью субстратов окислительного фосфорилирования, связанной с развитием синдрома мальабсорбции. Такой генерализованный энергодефицит естественным образом влияет на все виды обмена – не только углеводный, липидный, белковый, но и другие – водно-электролитный, кислотно-основной, нейромедиаторный обмен. Формирующиеся при этом так называемые порочные круги способствуют нарастанию тяжести поражения различных органов и систем, т. е. разворачиванию полной клинической картины СПОН [6, 23].

Состояние иммунной системы в аспекте проблемы СПОН выступает, во-первых, в качестве условия, определяющего риск развития данного синдрома, во-вторых, в качестве важнейшего фактора его патогенеза.

Предсуществующий иммунодефицит – генетически детерминированный или приобретенный в условиях хронизации инфекционных или соматических заболеваний, применения иммуносупрессорной терапии, нарушения жирового обмена при ожирении, атеросклерозе, сахарном диабете и других тяжелых эндокринопатиях, ВИЧ-инфекции и т. д., в равной мере может способствовать развитию любой формы СПОН. Именно снижение иммуногенной резистентности организма, предсуществующее или приобретенное на фоне основной тяжелой патологии и проводимой интенсивной терапии, выдвинуло условно-патогенную инфекцию в лидеры этиологических факторов инфекционных форм патологии, в том числе сепсис-индуцированной формы СПОН [5, 8, 9, 24].

В ходе развития данного синдрома иммуногенная реактивность претерпевает существенные изменения, которые могут иметь как защитно-приспособительное, так и патогенное значение для жизнедеятельности организма. Эти изменения связаны с динамикой и взаимодействием двух компонентов: нейроэндокринного и гуморального (цитокинового) ответа организма на любой «чрезвычайный раздражитель», индуцирующий развитие СПОН [3, 4].

Активация системы «гипофиз – надпочечники» закономерно приводит к «метаболической иммунодепрессии», которая распространяется вначале на клеточный компонент адаптивного иммунного ответа. Напряженность гуморального иммунитета при этом нередко возрастает, что увеличивает противодействие инфекционным факторам – микробам и некоторым вирусам [3, 22, 25]. В дальнейшем глюкокортикоиды при значительном содержании их в крови угнетают выработку антител, препятствуют образованию комплексов антиген – антитело вследствие нарушения системы комплемента. Активированные лимфоциты живут весьма ограниченное время даже в условиях продолжающейся антигенной стимуляции, так как по мере инактивации антигена запускается запрограммированный вариант гибели лимфоцитов – апоптоз [6].

Представители другого компонента системного неспецифического ответа организма цитокины, так же как и глюкокортикоиды, определяют состояние иммуногенной реактивности организма, поскольку являются облигатными участниками – стимуляторами, ингибиторами, модуляторами и т. п. всех известных форм иммунного ответа. В условиях развития СПОН, в том числе его септической формы, происходит последовательно массивный выброс в кровоток провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [3, 24, 26, 27].

К основным стимуляторам иммунного ответа относятся следующие цитокины: лимфоцитарноактивирующий фактор (IL-1), фактор роста Т-лимфоцитов (IL-2), В-клеточный стимулирующий фактор (IL-4), эозинофильный фактор (IL-5), IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, моноцит-/макрофаг-колониестимулирующий фактор (M-CSF), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), фактор некроза опухолей альфа (TNF- α), моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1) и др. [24, 27].

Наиболее мощным эндогенным ингибитором пролиферации Т- и В-лимфоцитов, а также макрофагов является трансформирующий ростовой фактор бета (TGF- β). Установлено, что семейство TGF- β включает более 40 цитокинов, которые вызывают множество эффектов, в том числе не только ингибирование, но и апоптоз лимфоцитов. Известно, что подавлению иммунного ответа способствуют цитокины лимфоцитарного происхождения, обладающие АКТГ-подобной активностью и обуславливающие тем самым повышенный синтез глюкокортикоидов. Активируют апоптоз лимфоцитов представители TNFs (суперсемейство TNF), которые реализуют свой эффект путем возбуждения Fas-рецепторов. Известны также другие цитокины и механизмы подавления иммунного ответа при критических состояниях организма [3, 4].

Необходимо отметить, что предложенные на исторической Чикагской согласительной конференции новые определения и концептуальные положения практически не коснулись роли иммуногенной реактивности в развитии СПОН. Отметим также, что в оценочные шкалы не включена оценка состояния иммуногенной реактивности организма в условиях развития СПОН. Накопленный клинический опыт свидетельствует о необходимости рассматривать изменения иммунного статуса в качестве одного из важнейших патогенетических факторов критических состояний организма. В настоящее время это положение остается дискуссионным.

Все методы терапии пациентов в условиях развития СПОН, в первую очередь обусловленного сепсисом, объединяются в две группы:

- 1) методы, эффективность которых доказана обширной клинической практикой;
- 2) методы, эффективность которых пока не является общепризнанной, т. к. они в своем большинстве получили лишь экспериментальное обоснование, а их клиническое использование не всегда оказывается целесообразным или даже может приводить к утяжелению СПОН.

Среди этих методов особое место занимает антибиотикотерапия. Антибиотики продолжают интенсивно использовать при СПОН на фоне сепсиса. Они, несомненно, несмотря на появление новых, фундаментальных представлений о сущности органических и системных повреждений при сепсисе, продолжают играть важнейшую роль в качестве прежде всего этиотропного средства лечения данной формы патологии [8, 9, 11, 13]. Своевременность и эффективность антибактериальной терапии существенно влияют на выживаемость пациентов: показано, например, двукратное снижение летальности пациентов с нозокомиальным сепсисом в результате развития пневмонии, связанной с ИВЛ, и инфекции, вызванной катетеризацией сосудов [28, 29]. В настоящее время большинство специалистов успех лечения все-таки ассоциируют с патогенетической терапией.

В заключение еще раз отметим, что полиорганная недостаточность у пациентов с сепсисом – важнейшая причина, приводящая к смерти. Высокая летальность пациентов с септической формой СПОН и неудовлетворительная эффективность

интенсивной терапии, проводимой в условиях развития данного синдрома, побуждают искать новые подходы к его ранней диагностике и лечению. Происходящие в медицинском мире изменения предопределили наступление нового этапа в познании этой чрезвычайно сложной и тяжелой патологии. Несмотря на то что многие медиаторы СПОН (в том числе индуцированного сепсисом) идентифицированы и получены методами генной инженерии, расшифрованы механизмы их действия и установлены вызываемые ими эффекты, остается много проблем, без решения которых не приходится рассчитывать на высокую эффективность использования современных достижений медицины для лечения пациентов при критических состояниях организма. Подтверждением тому служат противоречивые результаты, полученные при клиническом использовании так называемой цитокиновой терапии, которая, с одной стороны, вселяет надежды, а с другой – нередко вызывает разочарование. В целях совершенствования диагностики и терапии сепсис-индуцированного СПОН ряд специалистов считают все же необходимым ввести в перечень критериев данного синдрома показатели (прежде всего лабораторного характера) системной иммунодепрессии, а также дополнить патогенетическую терапию СПОН современными лекарственными средствами заместительной иммунотерапии в качестве обязательного компонента его комплексного лечения, что определяет необходимость проведения научных исследований и детального изучения этого вопроса. В настоящее время ведутся научные исследования по разработке простых тестов для выявления лиц с риском развития СПОН, более надежных лабораторных маркеров фаз синдрома системного воспалительного и противовоспалительного ответа.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Makatsaria A.D., Pshenichnikova E.B., Pshenichnikova T.B. *Metabolic syndrome and thrombophilia in obstetrics and gynecology*. Moscow: MIA. 2006;447 p. (in Russian)
2. Bolevich S.B., Voinov V.A. *Molecular mechanisms in human pathology: A guide for physicians*. Moscow: LLC Publishing House "Medical Information Agency". 2012;208 p. (in Russian)
3. Kostjuk S.A., Simirski V.V., Gorbich Yu.L. 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 rabochey gruppy po preodoleniyu COVID-19*. Minsk: Belarusian Science. 2021;66–77. (in Russian)
4. Kostyuk S.A., Simirski V.V., Gorbich Yu.L. Cytokine storm in COVID-19. *Mezhdunarodnyye obzory: klinicheskaya praktika izdorstv'ye. Mezhdunarodnyy mul'timediyyny elektronnyy nauchno-prakticheskiy i informatsionno-analiticheskiy zhurnal dlya vrachey i rukovoditeley zdavookhraneniya*. 2021;1:41–52. (in Russian)
5. Abraham E. New Definitions for Sepsis and Sepsis Shock: Continuing Evolution but With Much Still to Be Done. *JAMA*. 2016;15(8):757–759. doi: 10.1001/jama.2016.0290
6. Makatsaria A.D., Bitsadze V.O., Akinshina S.V. *Systemic inflammatory response syndrome in obstetrics*. Moscow: MIA. 2006;442 p. (in Russian)
7. Beloborodova N.V. Integration of human metabolism and its microbiome in critical conditions. *Obshchaya reanimatologiya*. 2012;4:42–54. (in Russian)
8. Gelfand B.R. (ed.) *Sepsis: classification, clinical diagnostic concept and treatment: practice guide*. Moscow: MIA. 2017;408 p. (in Russian)
9. Bochorishvili V.G. *Sepsiology with the basics of infectious pathology*. Tbilisi: Metsniereba. 1988;806 p. (in Russian)
10. 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
11. Wright W.F. *Essentials of clinical infectious diseases. Second edition*. New York: Demos Medical, an imprint of Springer Publishing. 2018;466 p.
12. Singer M. Cellular Dysfunction in Sepsis. *Clin. Chest. Med.* 2008;29(4):655–660. doi: 10.1016/j.ccm.2008.06.003
13. Daneman N., Sarwar S., Fowler R.A. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2013;13(4):328–341. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70322-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70322-5)
14. 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
15. 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

16. Haak B.W., Wiersinga W.J. The role of the gut microbiota in sepsis. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*. 2017;2(2):135–143. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30119-4
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. Davydovsky I.V. *The doctrine of infection*. Moscow: Medgiz. 1996;108 p. (in Russian)
23. Golts M.A., Fazylov V.Kh. Clinical and diagnostic aspects of sepsis as a systemic inflammatory response in infectious pathology. *Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniya*. 2016;2:90–95. (in Russian)
24. Strachunsky L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. *A practical guide to anti-infective chemotherapy*. Smolensk: MACMAH. 2007;464 p. (in Russian)
25. Sidorenko S.V. 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)
26. Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. *Cytokines*. Moscow: Foliant. 2008;552 p. (in Russian)
27. Khaitov R.M., Ignatieva G.A., Sidorovich I.G. *Immunology*. Moscow: Medicine. 2012;536 p. (in Russian)
28. 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
29. 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