

Arbor vitae: Древо жизни

Школа научного мастерства:
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Arbor vitae: Tree of Life / Arbor vitae: Baum des Leben

School of Scientific Excellence: Sechenov First Moscow State Medical University /

Die Schule der wissenschaftlichen Meisterschaft:

die Erste Moskauer staatliche medizinische I.M. Setschenow-Universität

УДК 616.943

DOI: 10.24411/2227-9490-2018-12072

Гоманова Л.И.^{*},
Фокина М.А.^{**}



Л.И. Гоманова



М.А. Фокина

Современные представления о патогенетических механизмах септического шока

^{*}Гоманова Лилия Ильинична, студентка 3 курса Медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-6713-7090>

E-mail: liliya-i-gomanova@j-spacetime.com; gomanov@list.ru

^{**}Фокина Марина Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра патологии фармацевтического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-7612-6206>

E-mail: marina-a-fokina@j-spacetime.com; fokina.marina.mgmu@yandex.ru

Ключевыми этапами патогенеза септического шока являются гипердинамическая, гиподинамическая фазы и стадия необратимых нарушений. Каждый из этих этапов в конечном итоге приводит к полиорганной недостаточности и развитию «шоковых органов». В современной концепции септического шока важное место отводится генетике, которая предоставляет возможности для разработки диагностических и прогностических тест-систем, определения индивидуальных рисков и, возможно, профилактических мер среди населения.

Ключевые слова: септический шок; патогенез; «теплый шок»; «холодный шок»; полиорганная недостаточность; система свёртывания крови; брадикининовая система; фибринолитическая система; система комплемента; LPS A; TNF- α ; генетическая предрасположенность.

Введение

Первым шагом к пониманию патогенеза сепсиса и септического шока, и, следовательно, к пониманию адекватной диагностики и лечения стало определение таких понятий, как синдром системной воспалительной реакции (ССВР), сепсис, тяжелый сепсис, септический шок и синдром полиорганной недостаточности, которые впервые были введены на Конференции American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus в 1991 г. [Dellinger et al. 2008]. В 2014–2015 гг. Европейским обществом медико-санитарной помощи и Обществом медико-санитарной помощи была созвана целевая группа из 19 специалистов по вопросам неотложной медицинской помощи, инфекционных заболеваний, хирургии и легочных заболеваний. Результаты работы группы были представлены на Третьем Международном конгрессе по установлению диагноза сепсиса и септического шока, где была принята концепция «Сепсис-3». Были заключены соглашения об обновленном определении и критерии, подлежащим тестированию на клинической арене. Были упразднены понятия «септический синдром», «септицемия», «тяжёлый сепсис» [Dellinger et al. 2008; Ryoo et al. 2018; Singer et al. 2016].

Определение септического шока было изменено на подмножество сепсиса с нарушением аномалий циркулирующего и клеточного метаболизма. Понятие «септический шок» определяется как состояние, при котором сепсис связан с сердечно-сосудистой дисфункцией, проявляющейся стойкой гипотензией.

В 2001 г. Консенсус заявил, что септический шок — это состояние острой сердечной недостаточности. Но данное понятие слишком узкое и не отражает объективно суть проблемы. Поэтому в 2015 г. целевая группа разделила понятия сердечно-сосудистой недостаточности и септического шока и объяснила, что септический шок должен отражать более тяжелую болезнь с гораздо большей вероятностью смерти, чем сепсис.

На основе Третьей Международной Согласительной Конференции по сепсису 2015 г. было признано современное определение септического шока:

«Септический шок — подмножество сепсиса с нарушением аномалий циркулирующего и клеточного метаболизма, причём эти нарушения ассоциируются с более высоким риском летального исхода (>40%)» [Dellinger et al. 2008; Singer et al. 2016].

Связь сепсиса и септического шока

В многопрофильном исследовании 2017 г., проведённом в Бразилии, было доказано, существует неразрывная связь между повреждением ДНК, восстановлением ДНК и функционированием иммунной системой [Gurevitch et al. 1996]. Сепсис вызывает сокращение теломер хромосом больных. Фенотип выживших после сепсиса напоминает ускоренное старение, и эти люди страдают от высокого риска заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, когнитивные нарушения, прогрессирующее опухоль, что в дальнейшем может привести к развитию септического шока. Было выяснено, что сепсис у людей индуцирует селективные и точечные модификации хроматина в отдельных зонах промотора иммунологически релевантных генов, что повышает риск развития септического шока.

Роль предрасполагающих факторов в развитии септического шока как будущее профилактических мер

Было доказано, что пожилые люди проявляют более продолжительный воспалительный системный ответ в условиях острого стресса по сравнению с системным ответом молодых людей [Daviaud et al. 2015; Lambden et al. 2018; Ryoo et al. 2018]. В исследовании, проведенном на крысах, специалисты смогли продемонстрировать, что, несмотря на аналогичный системный ответ, у старых крыс наблюдались повышенные уровни экспрессии гена TNF- α , α -defensin 5 и α -defensin 7 по сравнению с молодыми крысами.

В соответствии с исследованием, проведённым в 2008—2013 гг., при многофакторном анализе преклонный возраст, сахарный диабет, злокачественные новообразования, отсутствие идентификации патогенов и более высокий показатель значений SOFA¹ остаются независимыми факторами риска ранней смерти при септическом шоке [Decker et al. 2017].

¹ Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) для оценки органной недостаточности, риска смертности и сепсиса по совокупности ряда показателей у пациентов в отделении интенсивной терапии и реанимации. Предназначена для простого подсчёта и интерпретации последовательности осложнений у критических пациентов для предсказания исхода. Шкала была разработана Рабочей группой по проблемам, связанным с сепсисом, Европейского общества Интенсивной терапии (см.: Vincent J.-L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonça A., Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G. "The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) Score to Describe Organ Dysfunction/Failure." *Intensive Care Med* 22 (1996): 707–710). (Прим. ред.).

По данным литературы, возможность развития септического шока при сверхпатогенных инфекциях решает характеристика микроорганизма, а именно его количество, вирулентность, путь поступления в организм и т.д. Но в случае патогенных инфекций имеет значение не только характеристика микроба, но и состояние иммунной системы человека [Bleiblo et al. 2012]. Важную роль в предотвращении развития шока играет saniрующая способность факторов неспецифической защиты организма в момент генерализации микроорганизма.

Этиологические факторы развития септического шока

Септический шок может развиваться при генерализации инфекции на фоне отитов, синуситов, пневмоний, абсцессов в легких, гнойных поражений кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки, септических артритов, остеомиелитов, гнойных бурситов, аппендицита, перитонита, миокардитов, эндокардитов, кишечных инфекций, менингитов и т.д.

Септический шок чаще всего осложняет течение гнойно-воспалительных процессов, вызываемых грамотрицательной флорой. При разрушении этих бактерий выделяется эндотоксин, включающий пусковой механизм развития септического шока. Септический процесс, вызванный грамположительной флорой (энтерококком, стафилококком, стрептококком) осложняется шоком реже. Интересно, что ещё развитие септического шока может быть вызвано не только прямым попаданием бактериальной инфекции в циркуляторное русло, но и, например, нарушением целостности стенки кишечника, в результате которого эндосимбиотические бактерии оказываются экспонированы макрофагам перитонеальной полости [Hotchkiss et al. 2016]. Это может быть вследствие травмы, хирургического вмешательства или любой стрессовой ситуации, которые приводят к нарушению барьерной функции кишечника.

Основное количество научных работ утверждает, что причиной развития септического шока являются грамотрицательные бактерии. Их липополисахарид А (эндотоксин ЛПС) активизирует вазоактивные вещества, что приводит в конечном счёте к гипотонии пациента [McConnell, Coopersmith 2016]. Такой вариант шока развивается быстро как в клинике, так и в экспериментальных условиях. Позднее было доказано, что грамположительные бактерии стали самой распространённой причиной септического шока за последние 25 лет. Причём течение септического шока, вызванного грамположительными бактериями, сильно отличается от такового, вызванного грамотрицательной культурой.

Известно, что происходит увеличение роли в патологии таких грамположительных бактерий, как *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* и *Enterococcus* spp. На сегодняшний момент выросла частота септического шока, вызываемого неферментирующими грамотрицательными бактериями — *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, *Klebsiella pneumoniae*.

По данным зарубежной литературы, частота вирусного и грибкового агентов на сегодняшний день превосходят частоту бактериальных, что представляет собой опасную угрозу для населения. Госпитальная летальность от септического шока, вызванного фунгальным агентом, достигает 63,5%, причём при неудачной санации очага кандидозной инфекции цифры возрастают до показателя 97,6% [Decker et al. 2017]. При этом ранняя диагностика септического шока, вызванного фунгальным агентом, не выявит возбудителя, поскольку для них характерны очень низкие показатели жизнеспособности в кровотоке.

Большинство исследований, направленных на изучение этиологии септического шока в России выявили, что в России сейчас особая проблема — устойчивость основных возбудителей к антибиотикам. Массовое применение антибиотиков, популяр-

Гоманова Л.И., Фокина М.А. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

ность схем комбинированной антибиотикотерапии и использование новых антибиотиков ультра-широкого спектра действия обусловили появление прежде ранее не встречающихся в патологии шока микробов, таких как *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Flavobacterium* spp., *Cryseobacterium* spp. На сегодняшний день выделяют группу особо опасных бактерий, которые устойчивы почти ко всем ныне существующим антибиотикам.

ESCAPE — 6 бактерий, ответственных за 2/3 всех госпитальных инфекций, в том числе и септический шок.

- *Enterococcus faecium*
- *Staphylococcus aureus*
- *Klebsiella pneumonia*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacter species*

Патогенез септического шока

В соответствии с современными представлениями о септическом шоке, клинически выделяют две формы шока: «теплый шок» и «холодный шок». «Теплый шок» наблюдается в ранней стадии септического шока. Установлено, что он вызывается преимущественно грамположительной флорой, протекает более благоприятно. «Холодный шок» же вызывается преимущественно грамотрицательной флорой, протекает тяжелее, хуже поддается лечению. При этом септический шок из стадии «тёплого» при несоответствии терапии может перейти в стадию «холодного» с последующим развитием полиорганной недостаточности, так называемой «необратимой» стадии.

Роль грамположительной инфекции в развитии шока

Установлено, что начальным звеном в развитии «тёплой» фазы септического шока является попадание экзотоксина в организм человека и активация им фактора Хагемана. Фактор Хагемана (фактор свёртывания крови XII) в свою очередь активирует систему свёртывания крови, брадикининую систему, фибринолитическую систему и систему комплемента. Предшественники пептидогликана и другие компоненты стенок грамположительных бактерий вызывают высвобождение клетками систем иммунитета TNF- α и интерлейкина-1. Пептидогликан и другие компоненты стенок грамположительных бактерий активируют систему комплемента по альтернативному пути [Kurmyshkina et al. 2015].

Комплемент отвечает за развитие анафилактической реакции в организме и активирует комплементарные белки. Это в свою очередь повышает сосудистую проницаемость, что приводит к лейкотаксису. Активация комплемента начинается сразу после взаимодействия PAMP. Синтезируются C3a и C5a субъединицы комплемента, являющиеся мощными хемоаттрактантами для нейтрофилов, моноцитов и макрофагов. В нейтрофилах C5a вызывает респираторный взрыв, приводя к образованию свободных радикалов кислорода и высвобождению ферментов гранул. C5a является также мощным стимулятором для синтеза и высвобождения провоспалительных цитокинов и хемокинов, что усиливает течение воспалительных реакций. Увеличение воспалительной реакции приводит к развитию таких клинических симптомов, как гипертермия с развитием лихорадки, гиперемия кожных покровов, гипервентиляция. Повышенная сосудистая проницаемость вызывает выход внутрисосудистой жидкости в интерстициальное пространство, что приводит к уменьшению ОЦК (объём циркулирующей крови), гиповолемии и впоследствии к развитию отёка.

В свою очередь, активированная система свёртывания крови вызывает запуск каскадов коагуляции и фибринолиза. Неадекватная активация системы свёртывания приводит к прогрессированию ДВС-синдрома, который проявляется в развитии микротромбов, микроангиопатий [McConnell, Coopersmith 2016]. Резко повышается потребность в тромбоцитах и факторах свёртывания крови, а это влечёт за собой снижение уровня тромбоцитов крови. В конечном итоге нарастает ишемия тканей и органов, которая проявляется в гипоперфузии жизненно важных органов и тканей. В первую очередь, ишемии подвержен миокард и лёгкие, что приводит к развитию так называемых «шоковых органов».

Брадикининовая система, активированная комплементом, вызывает обширную вазодилатацию. На данном этапе септического шока ещё больше повышается сосудистая проницаемость, ещё больше активируются лейкоциты с развитием ещё большей воспалительной реакции и т.д. В результате развивается дыхательный алкалоз совместно с метаболическим ацидозом. Это приводит к повреждению эндотелиальных клеток и ещё большему повышению сосудистой проницаемости и т.д. (так называемый «порочный круг гипоперфузии»).

Эндотелий переходит в прокоагулянтное состояние, что приводит к потере плазматической жидкости и внутрисосудистых белков. Это усиливает экстравазацию воспалительных клеток через разрушенный эндотелий и активирует коагуляционный каскад: поврежденный эндотелий активирует фактор фон Виллебранда, что через ряд промежуточных стадий (активация агрегации тромбоцитов и образования фибрина, активация тромбоцитов, усиление коагуляции) приводит к прогрессированию воспаления. Развиваются коагулопатии, которые завершаются повреждением эндотелия («порочный круг»). Множественные микротромбы, развивающиеся вследствие коагулопатий, изменяют непрерывность гликокаликса эндотелия. Происходит повышение проницаемости эндотелия сосудов, которая приводит к диффузной вазодилатации.

Вследствие повышения температуры тела в целях её понижения активируется ПНС (парасимпатическая вегетативная нервная система), осуществляя косвенное влияние через NO-синтазу эндотелия сосудов. Происходит усиление синтеза NO, кото-

рый может оказывать на клетки токсический эффект, прямо воздействуя на гем-содержащие белки. Оксид азота может образовывать сильный окислитель, очень реакционный и токсичный свободно-радикальный пероксинитрит, индуцирующий процессы СПОЛ в мембранах. Это приводит к дополнительному расширению периферических сосудов, в результате чего уменьшается ОПСС (общее периферическое сопротивление сосудов), а в конечном итоге уменьшается АД с развитием стойкой гипотензии.

Компенсаторно из-за резкого расширения сосудов активируется СВНС (симпатическая вегетативная нервная система), что проявляется в повышении ЧСС (частота сердечных сокращений) и увеличении величины СВ (величина сердечного выброса). Выше перечисленные механизмы развития септического шока относятся к гипердинамической фазе.

Роль граммотрицательной инфекции в развитии шока

Инициальным звеном в развитии «холодной фазы» септического шока является прогрессирующая сердечная недостаточность, которая развивается как осложнение «тёплой» фазы септического шока, или же вследствие повреждающего действия липополисахарида А грам «-» бактерий. ЛПС связывается с ЛПС связывающим белком, секретиремым печенью в ответ на травму или инфекцию. Затем ЛПС распознаётся гликопротеинами CD14 (растворимая и мембраносвязанная формы), которые обеспечивают взаимодействие ЛПС с немиелоидными и миелоидными клетками. Далее TOLL-рецепторы, в частности TLR-4, расположенные на поверхности макрофагах, передают сигнал иммунокомпетентным клеткам [Бондаренко и др. 2004; Мальцева, Базиленко 2015].

ЛПС А вызывает активацию иммунных клеток, которые в свою очередь ответственны за высвобождение медиаторов воспаления, усиливающих воспалительную реакцию: TNF- α , ИЛ-1. Усиленная выработка провоспалительных хемокинов приводит к активации эндотелия и высвобождению противовоспалительных цитокинов: ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и др. Они прогрессируют повреждение эндотелия сосудов и усугубление клеточного ацидоза.

Активация сигнала регуляторного фактора интерферона (IRF) и ядерного фактора (NF- κ b) приводит к синтезу интерферона I типа и ранней активации провоспалительных генов TNF, IL-1 и генов, кодирующих молекулы эндотелиальных клеток. Ядерная транслокация NF- κ b и активация его промотора приводит к экспрессии генов цитокинов: IL-1, IL-12, IL-18, IFN-1, TNF, что в дальнейшем проявляется индукцией каскада других воспалительных цитокинов и хемокинов: IL-6, IL-8, IFN-гамма и т.д. [Hotchkiss et al. 2000; McConnell, Coopersmith 2016]. Одновременная активация врожденных рецепторов, активация комплемента и синтез воспалительных цитокинов увеличивает экспрессию селектинов и молекул адгезии. Данный процесс изменяет экспрессию прокоагулянтных и антикоагулянтных белков, что увеличивает проницаемость сосудов и приводит к потере внутрисосудистой жидкости. В виду резкого снижения ОЦК уменьшается приток крови к сердцу, что отражается в компенсаторном повышении ЧСС и развитии тахикардии. В связи с резко нарастающей циркуляторной гипоксией МОК не может восстановить нормальное кровообращение. Нарастает гипоперфузия жизненно важных органов и тканей, что в итоге проявляется в виде некротических изменений органов и тканей [Kilbourn et al. 1993].

Вследствие уменьшения притока крови к сердцу нарастает гипоперфузия. Компенсаторно для того, чтобы обеспечить кровоснабжением жизненно важные органы, включается СВНС (симпатическая вегетативная нервная система). В целях экономии кровенаполнения миокарда сужаются коронарные сосуды, что уменьшает сердечный выброс [Kurmyshkina et al. 2015]. Нарастает тромбоцитопения и гипопротромбинемия, что приводит к развитию острого ДВС-синдрома с дальнейшими кровотечениями. Важно отметить, что патоморфологические изменения внутренних органов у погибших характеризуются наличием большого количества тромбоцитарно-фибриновых тромбов в русле микроциркуляции почек, печени, надпочечников, гипофиза, желудочно-кишечного тракта, сочетающихся с многочисленными участками кровоизлияний. Клинически они проявляется в виде петехий кожи.

Эндотоксин бактерий стимулирует выработку ренина, что приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Наблюдается спазм сосудов почек, что клинически проявляется полным прекращением выделения мочи и развитием у человека анурии.

Сужение периферических сосудов является адаптивной реакцией в целях централизации кровообращения. На основе ее возрастает ОПСС, что клинически проявляется «белой гипертермией». Это является важным отличительным признаком именно «холодной фазы» септического шока.

В условиях нарастающей сердечной дисфункции развивается стойкая гипотензия, так называемая гиподинамическая фаза септического шока.

В условиях прогрессирования септического шока наблюдаются расстройства жизнедеятельности с последующей недостаточностью органов и систем органов с критическим падением артериального давления [Landesberg et al. 2012; Pinheiro da Silva, Machado 2017]. Данная стадия характеризуется наступлением «необратимой фазы» септического шока.

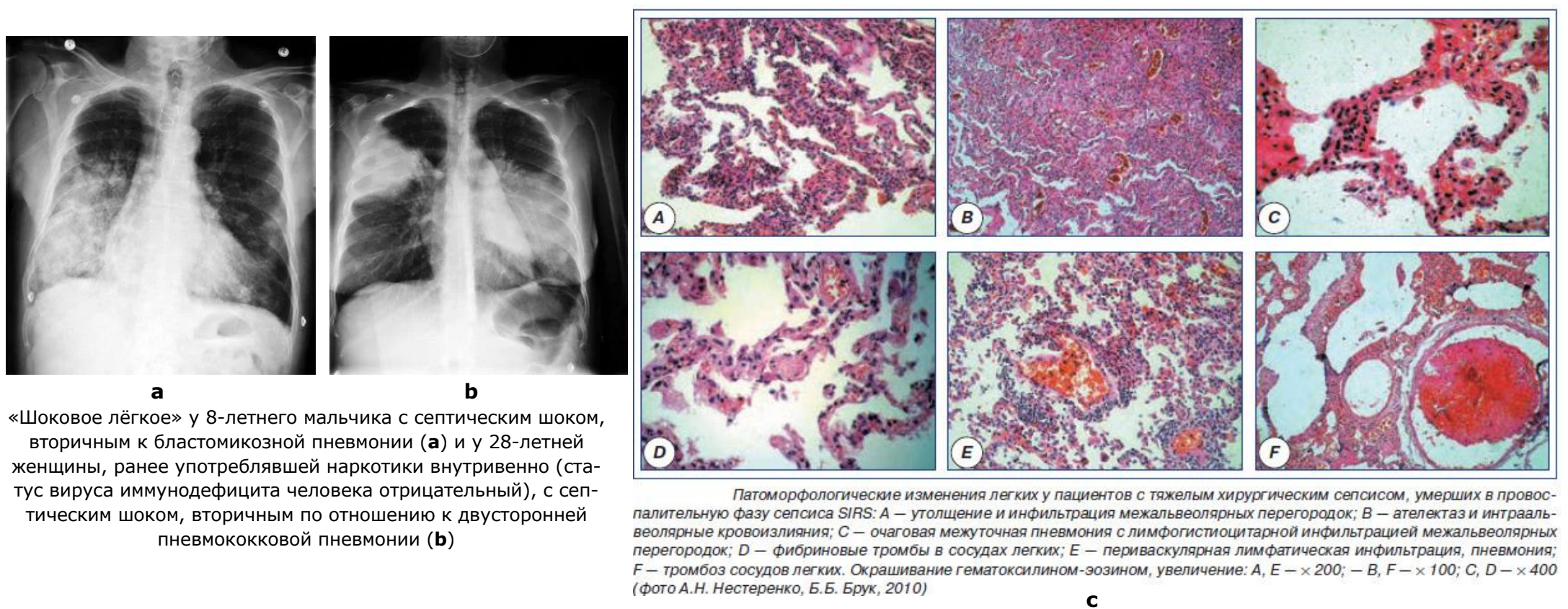
Конечная стадия в развитии септического шока — стадия необратимых изменений, в ходе которой происходят следующие изменения:

- 1) критическое падение АД;
- 2) развитие лёгочной недостаточности;
- 3) развитие печёночной недостаточности;
- 4) анурия;
- 5) прогрессирующий метаболический ацидоз;
- 6) нарушение сознания с последующим развитием комы.

Гоманова Л.И., Фокина М.А. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

Жизненно важные органы подвергаются существенным морфологическим и функциональным изменениям. Принято выделять «шоковое легкое», «шоковую почку»; другие органы (печень, желудочно-кишечный тракт, ЦНС, кожа) также подвергаются поражению (рис. 1–3).

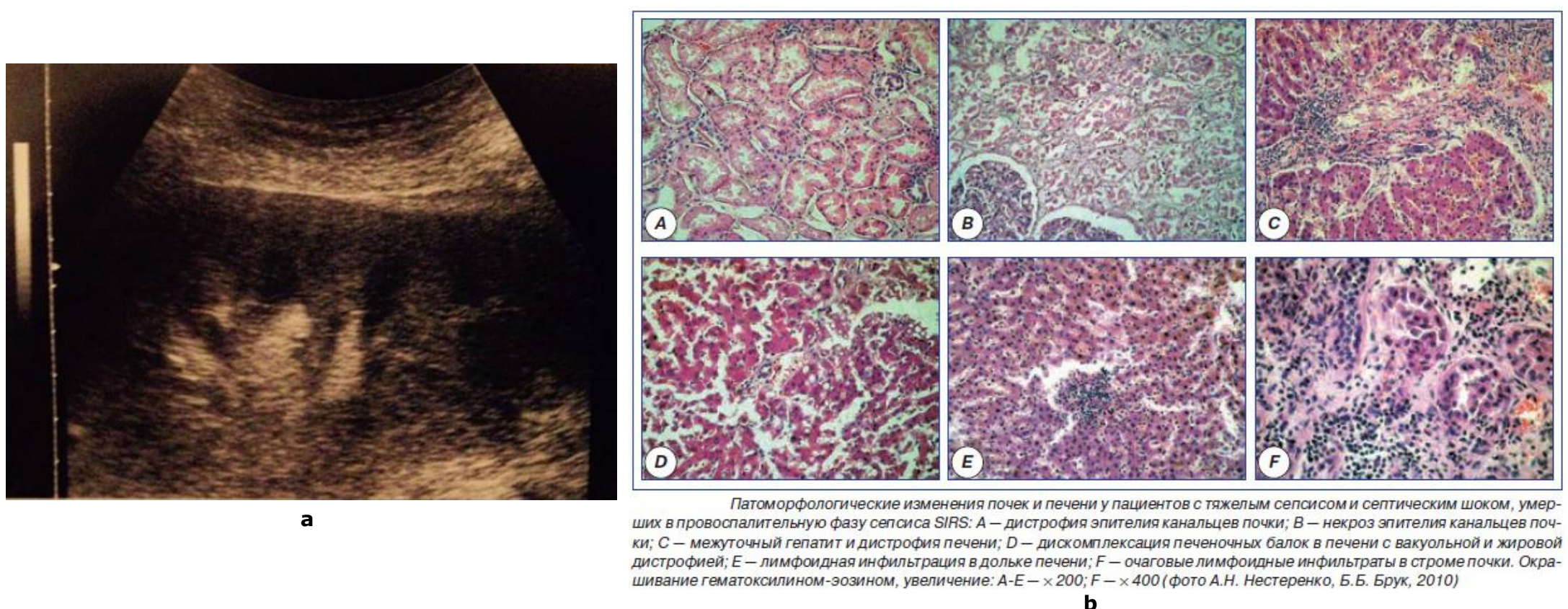
Развитие «шокового легкого» связано с нарушением микроциркуляции, артериовенозным шунтированием, развитием интерстициального отека в легких, в результате чего нарушается соотношение между вентиляцией и перфузией легочной ткани. Микротромбоз легочных сосудов, недостаточная продукция сурфактанта ведут к развитию интраальвеолярного отека легких, микроателектазированию и формированию гиалиновых мембран. Эти изменения лежат в основе развития прогрессирующей дыхательной недостаточности, которая получила название «респираторный дистресс синдром взрослых» (РДСВ). Развитие «шоковой почки» определяется уменьшением кровоснабжения коркового слоя. Уменьшается клубочковая фильтрация, нарушается осмолярность мочи, развивается острая почечная недостаточность. Олигоанурия приводит к патологическим сдвигам волн электролитного баланса, задержке токсичных продуктов.



«Шоковое лёгкое» у 8-летнего мальчика с септическим шоком, вторичным к blastomycetous пневмонии (а) и у 28-летней женщины, ранее употреблявшей наркотики внутривенно (статус вируса иммунодефицита человека отрицательный), с септическим шоком, вторичным по отношению к двусторонней пневмококковой пневмонии (б)

Патоморфологические изменения легких у пациентов с тяжелым хирургическим сепсисом, умерших в провоспалительную фазу сепсиса SIRS: А — утолщение и инфильтрация межальвеолярных перегородок; В — ателектаз и интраальвеолярные кровоизлияния; С — очаговая межочечная пневмония с лимфогистиоцитарной инфильтрацией межальвеолярных перегородок; D — фибриновые тромбы в сосудах легких; E — периваскулярная лимфатическая инфильтрация, пневмония; F — тромбоз сосудов легких. Окрасивание гематоксилином-эозином, увеличение: А, E — × 200; — В, F — × 100; С, D — × 400 (фото А.Н. Нестеренко, Б.Б. Брук, 2010)

Рис. 1. «Шоковое лёгкое»: на рентгеновских снимках (а, б) [Lessnau et al. 2018] и на гистологических срезах (с) [Нестеренко 2013]. Фото с сайтов <https://www.thehealthscience.com/topics/septic-shock-0>, <https://emedicine.medscape.com/article/168689-workup> и <http://www.mif-ua.com/archive/article/37238>



Патоморфологические изменения почек и печени у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, умерших в провоспалительную фазу сепсиса SIRS: А — дистрофия эпителия канальцев почки; В — некроз эпителия канальцев почки; С — межочечный гепатит и дистрофия печени; D — дискомплексаия печеночных балок в печени с вакуольной и жировой дистрофией; E — лимфоидная инфильтрация в дольке печени; F — очаговые лимфоидные инфильтраты в строме почки. Окрасивание гематоксилином-эозином, увеличение: А-E — × 200; F — × 400 (фото А.Н. Нестеренко, Б.Б. Брук, 2010)

Рис. 2. «Септическая» («шоковая») почка на ультрасонограмме (а) и на гистологических срезах (б; здесь же — патоморфологические изменения печени при септическом шоке [Нестеренко 2013]). Фото с сайтов <https://pptcloud.ru/raznoe/ultrazvukovaya-diagnostika-vozpалitelnyh-zabolevaniy-pochek> и <http://www.mif-ua.com/archive/article/37238>

О поражении печени при септическом шоке свидетельствуют повышение содержания в крови органоспецифических ферментов, билирубинемия. Нарушаются гликогенообразующая функция печени и липидный обмен, повышается продукция молочной кислоты. Нарушения микроциркуляции в желудочно-кишечном тракте приводят к развитию «стрессовых» язв желудка и язвенного энтероколита.

Гоманова Л.И., Фокина М.А. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

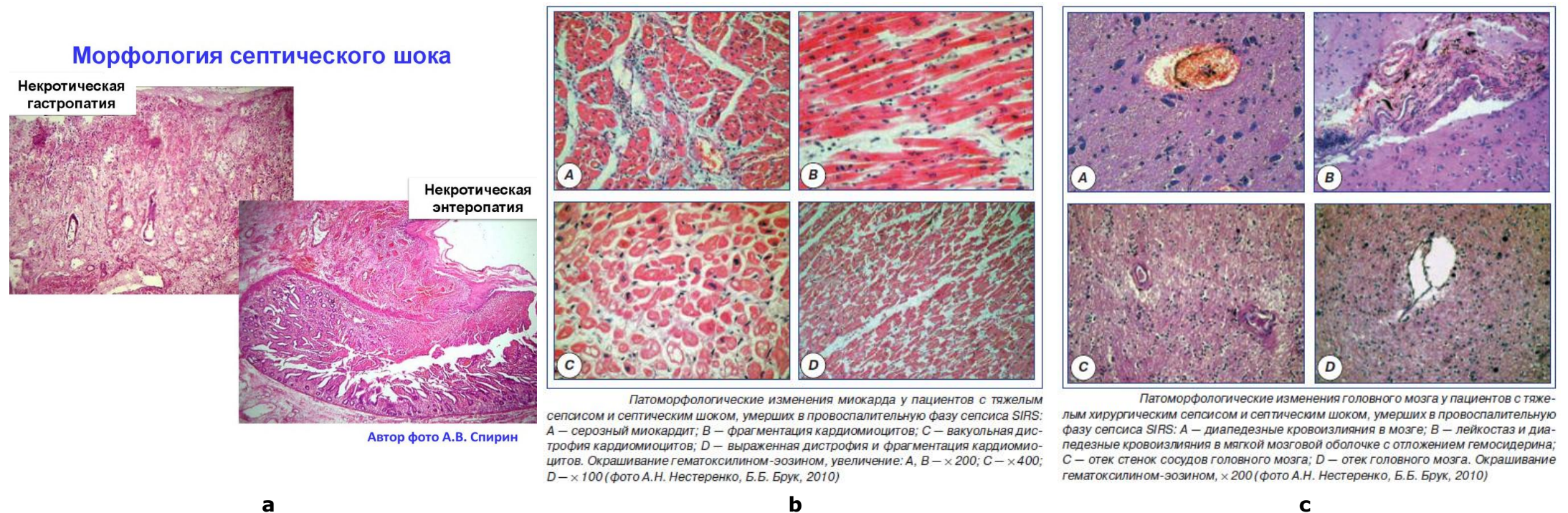


Рис. 3. Поражения при септическом шоке: **а** — желудочно-кишечного тракта, **б** — миокарда («шоковое сердце») [Нестеренко 2013], **с** — головного мозга [Нестеренко 2013]. Фото с сайтов <https://en.ppt-online.org/137083> и <http://www.mif-ua.com/archive/article/37238>

Генетическая предрасположенность в развитии септического шока как новый способ изучения патогенетических путей

Воспалительный процесс включает в себя разнообразные механизмы клеточной активации, связанные с индукцией определенного спектра генов. Однако, как показывают исследования последних лет, многие индукторы и медиаторы активации клеток в ходе воспалительного ответа одновременно являются центральными регуляторами запрограммированной клеточной гибели, и поэтому их функционирование также важно для нормального морфогенеза и иммуногенеза на этапе эмбрионального развития. Ведущую роль в запуске воспалительной реакции играют фактор некроза опухолей альфа (TNF- α) и его рецептор, которые, в зависимости от условий, могут активировать противоположные генетические программы — активацию клетки («воспалительный путь», «выживание») или ее гибель [McConnell, Coopersmith 2016; Lambden et al. 2018]. Исследование 2012 г. показало, что ДНК, полученная как из грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, или синтетических олигонуклеотидов, вызывает высокую и быструю продукцию TNF- α в макрофагах и, таким образом, вызывает септический шок (рис. 4). При высокой концентрации ДНК величина индуцированных TNF- α ответов была аналогична величине LPS [Lambden et al. 2018].

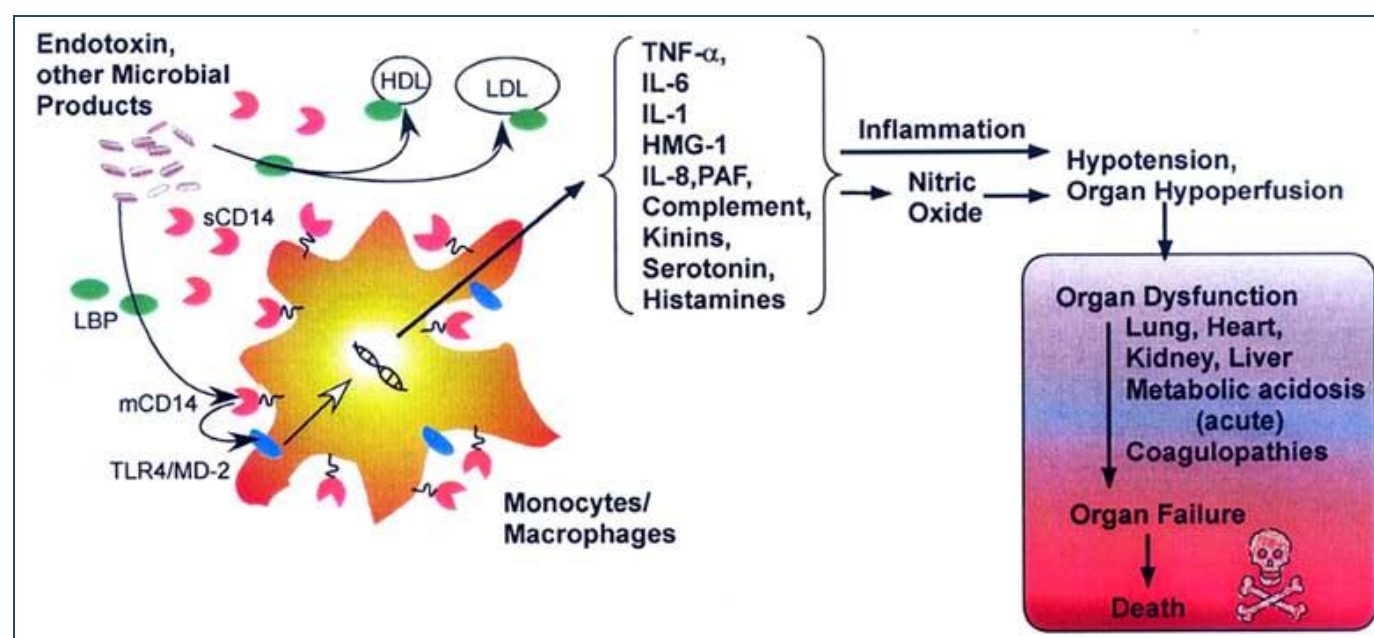


Рис. 4. Последовательность событий, приводящих к эндотоксин-индуцированному сепсису и септическому шоку. Эндотоксин, высвобождаемый бактериями, связывается с липополисахаридсвязывающим белком (LBP) и растворимым CD14 и переносится либо в липопротеины сыворотки (HDL), либо на CD14 клеточной поверхности. В свою очередь, этот комплекс стимулирует TLR4/MD-2 к сигнализации о провоспалительном ответе. Это приводит к высвобождению цитокинов, таких как TNF- α , и интерлейкинов (IL-1 β , IL-6 и IL-8), а также других клеточных медиаторов (NO и HMG-1). Если этот ответ выходит из-под контроля, токсические уровни этих клеточных медиаторов могут вызывать воспалительный ответ, который может вызывать активацию эндотелиальных клеток, системную гипотензию, дисфункцию органов и недостаточность органов и смерть [Hawkins et al. 2004]

По данным исследований, человек принадлежит к группе высокочувствительных организмов по отношению к TNF- α . Случаи, когда у человека не развивается септический шок, могут быть связаны как с устойчивостью к действию TNF- α , так и с дефектом в распознавании бактериальной инфекции и недостаточной выработкой TNF- α , что генетически детерминировано [Lambden et al. 2018]. На сегодняшний день экспериментальные системы доказывают, что в основе фенотипических различий в отношении действия TNF- α лежат молекулярно-генетические особенности организма.

Гоманова Л.И., Фокина М.А. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

Сейчас актуальными задачами современной патологии совместно с иммунологией и генетикой является изучение неизвестных дополнительных компонентов, вовлекаемых в активацию TNF- α . Остаётся невыясненным, каким образом TNF- α может индуцировать противоположно направленные клеточные программы в зависимости от типа клеток или условий.

Актуальность изучения механизмов воспалительных реакций с участием TNF- α не ограничивается только лишь решением проблемы преодоления септического шока, так как TNF- α является цитокином плейотропного действия и нарушение регуляции TNF- α -зависимых реакций лежит в основе развития многих других патологических состояний человека (в частности, хронических воспалительных, аутоиммунных, онкологических заболеваний).

**Симптомы септического шока
и их роль в понимании патогенеза**

Важную роль в своевременной и адекватной диагностике и лечении пациентов с септическим шоком следует отвести пониманию симптомов заболевания [Singer et al. 2016]. Часто первым признаком септического шока, возникающим еще за 24 часа или больше перед падением артериального давления, является спутанность сознания. Это связано с ухудшением мозгового кровообращения. У грудных детей и старых людей единственными признаками шока могут быть низкое кровяное давление, затуманивание сознания и учащенное дыхание. На сегодняшний день разработана схема, согласно которой можно правильно поставить диагноз «септический шок». Следует выделить четыре ключевых признака, указывающих на развитие септического шока:

- 1) клиническое доказательство наличия инфекции
- 2) проявление синдрома системной воспалительной реакции
- 3) клинико-лабораторное доказательство органной гипоперфузии с артериальной гипотензией
- 4) артериальная гипотензия, не управляемая с помощью инфузии и требующая вазопрессоров

Прогноз группы риска септического шока

Определение иммунологического статуса пациента имеет решающее значение в успехе выздоровления. Обращаясь к вышесказанному, именно молекулярно-генетические особенности индивида способны предсказать характер иммунного ответа человека. Прогноз жизни пациента во многом зависит от проводимой ранее иммуносупрессивной терапии и недавно проведенного хирургического вмешательства. Поэтому выделяют целую группу лиц, особо подверженных развитию септического шока.

В группе риска по септическому шоку находятся:

- ослабленные больные, недавно перенесшие длительные инфекционно-воспалительные заболевания, травмы, ожоги и т.д.;
- лица с декомпенсированными соматическими заболеваниями (сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность и т.д.);
- лица с иммунодефицитами (первичными и вторичными);
- пациенты с выраженными авитаминозами, дефицитом белка (вегетарианцы, лица, придерживающиеся низкобелковых диет);
- новорожденные дети
- пациенты пожилого возраста;
- больные со злокачественными новообразованиями
- пациенты, принимающие цитостатическую или иммунодепрессивную терапию;
- лица с тяжелыми аутоиммунными патологиями
- пациенты после трансплантации органов.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют, что септический шок, несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении за последние несколько десятилетий, остаётся одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения. Многоцентровые исследования в отделениях реанимации и интенсивной терапии в стационарах Европы показывают, что распространённость септического шока растёт, а летальность достигает 50%. По данным отечественной литературы прогрессирование в России антибиотикорезистентности представляет собой серьёзную проблему, которая может привести к катастрофическим проблемам, в частности в области септического шока.

Септический шок является общим гемодинамическим расстройством, вызванным взаимодействием патогенных микроорганизмов с клетками организма, ведущим к развитию циркуляторной гипоксии, тяжелым метаболическим расстройствам и полиорганной недостаточности. В то же время септический шок — это системное воспаление, включающее механизмы связывания бактериального токсина с моноклеарными фагоцитами, нейтрофилами и эндотелиальными клетками, которые индуци-

ГОМАНОВА Л.И., ФОКИНА М.А. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

руют высвобождение цитокинов. Современное выявление корреляции между количеством индуцированных TNF- α ответов и скоростью наступления септического шока позволяет по-новому взглянуть на патогенез шока и разработать новые схемы диагностики. Понимание генетических механизмов септического шока позволит выявить предрасположенность людей к септическому шоку и разработать новые подходы к лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В., Веткова Л.Г. Молекулярные аспекты повреждающего действия бактериальных липополисахаридов // Журн. микробиол. 2004. № 3. С. 98–105.
2. Мальцева Л.А., Базиленко Д.В., Патогенез тяжелого сепсиса и септического шока: анализ современных концепций, Медицина неотложных состояний, 2015. № 7(70). С. 35–40.
3. Нестеренко А.Н. Иммунный дистресс как патогенетически и танатогенетически значимый синдром при тяжелом сепсисе и септическом шоке: клинико-патоморфологическое обоснование ранней заместительной иммунокоррекции [Электронный ресурс] // Emergency Medicine. 2013. № 6 (53). Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/37238>.
4. Bleiblo F., Michael P., Brabant D., Ramana C.V., Tai T., Saleh M., Parrillo J.E., Kumar A., Kumar A. "The Role of Immunostimulatory Nucleic Acids in Septic Shock." *Int. J. Clin. Exp. Med.* 5.1 (2012):1–23.
5. Daviaud F., Grimaldi D., Dechartres A., Charpentier J., Geri G., Marin N., Chiche J.D., Cariou A/, Mira J.P., Pène F. "Timing and Causes of Death in Septic Shock." *Ann. Intensive Care* 5.1 (2015): 16. DOI: 10.1186/s13613-015-0058-8.
6. Decker S.O., Sigl A., Grumaz C., Stevens P., Vainshtein Y., Zimmermann S., Weigand M.A., Hofer S., Sohn K., Brenner T. "Immune-Response Patterns and Next Generation Sequencing Diagnostics for the Detection of Mycoses in Patients with Septic Shock-Results of a Combined Clinical and Experimental Investigation." *Int. J. Mol. Sci.* 18.8 (2017): E1796. DOI: 10.3390/ijms18081796.
7. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M., Bion J., Parker M.M., Jaeschke R., Reinhart K., Angus D.C., Brun-Buisson C., Beale R., Calandra T., Dhainaut J.F., Gerlach H., Harvey M., Marini J.J., Marshall J., Ranieri M., Ramsay G., Sevransky J., Thompson B.T., Townsend S., Vender J.S., Zimmerman J.L., Vincent J.L. "Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2008." *Crit. Care Med.* 36 (2008): 296–327.
8. Gurevitch J., Frolkis I., Yuhay Y., Paz Y., Matsa M., Mohr R., Yakirevich V. "Tumor Necrosis Factor-alpha Is Released from the Isolated Heart Undergoing Ischemia and Reperfusion." *J Am Coll Cardiol.* 28.1 (1996): 247–252.
9. Hawkins L. Christ W.J., Rossignol D. "Inhibition of Endotoxin Response by Synthetic TLR4 Antagonists." *Current Topics in Medicinal Chemistry* 4 (2004): 1147–71. DOI: 10.2174/1568026043388123.
10. Hotchkiss R.S., Schmiege R.E. Jr, Swanson P.E., Freeman B.D., Tinsley K.W., Cobb J.P., Karl I.E., Buchman T.G. "Rapid Onset of Intestinal Epithelial and Lymphocyte Apoptotic Cell Death in Patients with Trauma and Shock." *Crit. Care Med.* 28.9 (2000): 3207–3217.
11. 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* 30.2 (2016): 16045. DOI: 10.1038/nrdp.2016.45.
12. McConnell K.W., Coopersmith C.M. "Pathophysiology of Septic Shock: From Bench to Bedside." *Presse Med.* 45.4.Pt 2 (2016): e93–e98.
13. Kilbourn R.G., Griffith O.W., Gross S.S., "Pathogenetic Mechanisms of Septic Shock." *N. Engl. J. Med.* 4.329 (1993): 1427–1428.
14. Kurmyshkina O.V., Bogdanova A.A., Volkova T.O., Poltorak A.N. "Septic Shock: Innate Molecular Genetic Mechanisms of the Development of Generalized Inflammation." *Russian Journal of Developmental Biology* 46.4 (2015): 183–195.
15. Lambden S., Creagh-Brown B.C., Hunt J., Summers C., Forni L.G. "Definitions and Pathophysiology of Vasoplegic Shock." *Crit. Care.* 22.1 (2018): 174. DOI: 10.1186/S13054-018-2102-1.
16. Landesberg G., Gilon D., Meroz Y., Georgieva M., Levin P.D., Goodman S., Avidan A., Beerli R., Weissman C., Jaffe A.S., Sprung C.L. "Diastolic Dysfunction and Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock." *Eur. Heart J.* 33.7 (2012): 895–903.
17. Lessnau K.-D., Lazo K.G.G., Ishikawa O., Peralta R., Jiang C., Pinsky M.R., Kanaparthi L.K. "Distributive Shock Workup." *Medscape.* N.p., 5 Jan. 2018. Web. <<https://emedicine.medscape.com/article/168689-workup>>.
18. Pinheiro da Silva F., Machado M.C.C. "Septic Shock and the Aging Process: A Molecular Comparison." *Front Immunol.* 25.8 (2017): 1389. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01389.
19. Ryoo S.M., Kang G.H., Shin T.G., Hwang S.Y., Kim K., Jo Y.H., Park Y.S., Choi S.H., Yoon Y.H., Kwon W.Y., Suh G.J., Lim T.H., Han K.S., Choi H.S., Chung S.P., Kim W.Y. "Korean Shock Society (KoSS) Investigators, Clinical Outcome Comparison of Patients with Septic Shock Defined by the New Sepsis-3 Criteria and by Previous Criteria." *J. Thorac. Dis.* 10.2 (2018): 845–853.

ГОМАНОВА Л.И., ФОКИНА М.А. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

20. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. "The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)." *JAMA* 315.8 (2016):801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.

Цитирование по ГОСТ Р 7.0.11—2011:

Гоманова, Л. И., Фокина, М. А. Современные представления о патогенетических механизмах септического шока [Электронный ресурс] / Л.И. Гоманова, М.А. Фокина // Электронное научное издание Альманах Пространство и Время. — 2018. — Т. 16. — Вып. 3–4. DOI: 10.24411/2227-9490-2018-12072. Стационарный сетевой адрес: 2227-9490e-aprov_r_e-ast16-3_4.2018.072.

CONTEMPORARY VIEWS OF PATHOGENETIC SEPTIC SHOCK MECHANISMS

Liliya I. Gomanova, 3rd year student at Sechenov First Moscow State Medical University

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-6713-7090>

E-mail: liliya-i-gomanova@j-spacetime.com; gomanov@list.ru

Marina A. Fokina, Ph.D. (Medicine), Associate Professor at Chair of Pathology, Department of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-7612-6206>

E-mail: marina-a-fokina@j-spacetime.com; fokina.marina.mgmu@yandex.ru

Hyper- and hypodynamic phases, as well as irreversible disturbances stage are key ones in the pathogenesis of septic shock. In the last analysis, each of these stages leads to multiple organ failure and 'shock organs' development. Contemporary concept of septic shock gives an important place to genetics, which provides opportunities for the development of diagnostic and prognostic test systems, the determination of individual risks and, possibly, preventive measures among the population.

This caused us to choose this review topic and ideas about the pathogenetic septic shock mechanisms presented in reviewed sources as the subject of the study. Accordingly, this also caused us to choose problem, source, narrative, and critical analysis as the main research methods.

Our focus was on the following issues:

(i) The role of predisposing factors in the development of septic shock as the future of preventive measures. Thus, researchers, whose papers we reviewed, have shown that older people have more prolonged inflammatory systemic response under acute stress compared with the young people's systemic response. Hoary age, diabetes mellitus, malignant neoplasms, lack of identification of pathogens and higher SOFA values remain independent risk factors for early death in septic shock. The sanitizing ability of non-specific defense factors upon microorganism generalization plays an important role in preventing the development of shock.

(ii) Etiological factors in the development of septic shock. Septic shock often complicates the course of purulent-inflammatory processes caused by gram-negative flora. When these bacteria are destroyed, endotoxin is released, including the septic shock trigger mechanism. Most studies of the etiology of septic shock in Russia have revealed that a particular problem in Russia today is the resistance of major pathogens to antibiotics. Their widespread use, popularity of combination antibiotic regimens and the use of new ultra-broad spectrum antibiotics have led to the emergence of microbes that have not been previously encountered in shock pathology, such as *Enterococcus faecium*, *Stenothrophomonas maltophilia*, *Flavobacterium spp.*, *Cryseobacterium spp.* Today, researchers have identified the so-called 'ESCAPE' group, which includes 6 highly dangerous bacteria (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter species*) that are resistant to almost all existing antibiotics and that are responsible for 2/3 of all hospital infections, including septic shock.

(iii) Pathogenesis of septic shock. In accordance with modern septic shock concepts, there are two forms of shock clinically distinguished: 'warm' and 'cold'. 'Warm shock' is observed in the early stage of septic shock, it is caused mainly by gram-positive flora, proceeds more favorably. 'Cold shock' is mainly caused by gram-negative flora, it is more strong form, and it is worse to treat. Some sources show that septic shock can lead from the 'warm' stage to 'cold' one with a mismatch of therapy, followed by the development of multiple organ failure, the so-called 'irreversible' stage.

(iv) In our review, we pay special attention to the role of gram-positive and gram-negative infections in septic shock development, considering the entire cascades sequence described by modern researchers for both cases. Since vital organs and systems undergo significant morphological and functional changes, we also consider pathological changes in 'shock organs' (primarily, 'shock lung', 'shock kidney', changes in liver and gastrointestinal tract).

ГОМАНОВА Л.И., ФОКИНА М.А. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

(v) Genetic predisposition in septic shock development as a new way of studying pathogenetic pathways. As recent studies show, many inducers and mediators of cell activation during the inflammatory response are simultaneously central regulators of programmed cell death, and therefore their functioning is also important for normal morphogenesis and immunogenesis at the stage of embryonic development. Research assigns tumor necrosis factor TNF- α and its receptor leading role in triggering the inflammatory response: depending on the conditions, these factors activate opposite genetic programs such as cell activation ('inflammatory pathway', 'survival') or its death.

The relevance of studying the inflammatory reactions mechanisms involving TNF- α is not limited only to solving the problem of overcoming septic shock, since TNF- α is pleiotropic action cytokine, and dysregulation of TNF- α -dependent reactions underlies the development of many other pathological conditions of a person (in particular, chronic inflammatory, autoimmune and oncological diseases).

Our review allows us to identify the most promising trends in the study of septic shock, as well as re-conceptualize the general ideas about it. Thus, it allows to see that septic shock is a common hemodynamic disorder caused by the interaction of pathogenic microorganisms with body cells, leading to the development of circulatory hypoxia, severe metabolic disorders and multiple organ failure. At the same time, septic shock is a systemic inflammation, including mechanisms for bacterial toxin binding to mononuclear phagocytes, neutrophils and endothelial cells, which induce the cytokines release. The current identification of the correlation between the number of TNF- α -induced responses and the rate of septic shock allows for a new look at shock pathogenesis and new diagnostic patterns development. Understanding the genetic septic shock mechanisms will help identify susceptibility to it and develop new approaches to treatment.

Keywords: septic shock; pathogenesis; 'warm shock'; 'cold shock'; multiple organ failure; blood coagulation system; bradykinin system; fibrinolytic system; complement system; LPS a; TNF- α ; genetic predisposition.

References:

1. Bleiblo F., Michael P., Brabant D., Ramana C.V., Tai T., Saleh M., Parrillo J.E., Kumar A., Kumar A. "The Role of Immunostimulatory Nucleic Acids in Septic Shock." *Int. J. Clin. Exp. Med.* 5.1 (2012):1 – 23.
2. Bondarenko V.M., Ryabichenko E.V., Vetkova L.G. "Molecular Aspects of the Damaging Effect of Bacterial Lipopolysaccharides." *Microbiological Journal* 3 (2004): 98 – 105. (In Russian).
3. Daviaud F., Grimaldi D., Dechartres A., Charpentier J., Geri G., Marin N., Chiche J.D., Cariou A/, Mira J.P., Pène F. "Timing and Causes of Death in Septic Shock." *Ann. Intensive Care* 5.1 (2015): 16. DOI: 10.1186/s13613-015-0058-8.
4. Decker S.O., Sigl A., Grumaz C., Stevens P., Vainshtein Y., Zimmermann S., Weigand M.A., Hofer S., Sohn K., Brenner T. "Immune-Response Patterns and Next Generation Sequencing Diagnostics for the Detection of Mycoses in Patients with Septic Shock-Results of a Combined Clinical and Experimental Investigation." *Int. J. Mol. Sci.* 18.8 (2017): E1796. DOI: 10.3390/ijms18081796.
5. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M., Bion J., Parker M.M., Jaeschke R., Reinhart K., Angus D.C., Brun-Buisson C., Beale R., Calandra T., Dhainaut J.F., Gerlach H., Harvey M., Marini J.J., Marshall J., Ranieri M., Ramsay G., Sevransky J., Thompson B.T., Townsend S., Vender J.S., Zimmerman J.L., Vincent J.L. "Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2008." *Crit. Care Med.* 36 (2008): 296 – 327.
6. Gurevitch J., Frolkis I., Yuhas Y., Paz Y., Matsa M., Mohr R., Yakirevich V. "Tumor Necrosis Factor-alpha Is Released from the Isolated Heart Undergoing Ischemia and Reperfusion." *J Am Coll Cardiol.* 28.1 (1996): 247 – 252.
7. Hawkins L. Christ W.J., Rossignol D. "Inhibition of Endotoxin Response by Synthetic TLR4 Antagonists." *Current Topics in Medicinal Chemistry* 4 (2004): 1147 – 71. DOI: 10.2174/1568026043388123.
8. Hotchkiss R.S., Schmiege R.E. Jr, Swanson P.E., Freeman B.D., Tinsley K.W., Cobb J.P., Karl I.E., Buchman T.G. "Rapid Onset of Intestinal Epithelial and Lymphocyte Apoptotic Cell Death in Patients with Trauma and Shock." *Crit. Care Med.* 28.9 (2000): 3207 – 3217.
9. 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* 30.2 (2016): 16045. DOI: 10.1038/nrdp.2016.45.
10. Kilbourn R.G., Griffith O.W., Gross S.S., "Pathogenetic Mechanisms of Septic Shock." *N. Engl. J. Med.* 4.329 (1993): 1427 – 1428.
11. Kurmyshkina O.V., Bogdanova A.A., Volkova T.O., Poltorak A.N. "Septic Shock: Innate Molecular Genetic Mechanisms of the Development of Generalized Inflammation." *Russian Journal of Developmental Biology* 46.4 (2015): 183 – 195.
12. Lambden S., Creagh-Brown B.C., Hunt J., Summers C., Forni L.G. "Definitions and Pathophysiology of Vasoplegic Shock." *Crit. Care.* 22.1 (2018): 174. DOI: 10.1186/S13054-018-2102-1.
13. Landesberg G., Gilon D., Meroz Y., Georgieva M., Levin P.D., Goodman S., Avidan A., Beeri R., Weissman C., Jaffe A.S., Sprung C.L. "Diastolic Dysfunction and Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock." *Eur. Heart J.* 33.7 (2012): 895 – 903.
14. Lessnau K.-D., Lazo K.G.G., Ishikawa O., Peralta R., Jiang C., Pinsky M.R., Kanaparthi L.K. "Distributive Shock Workup." *Medscape.* N.p., 5 Jan. 2018. Web. <<https://emedicine.medscape.com/article/168689-workup>>.

ГОМАНОВА Л.И., ФОКИНА М.А. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

15. Maltseva L.A., Bazilenko D.V., "Pathogenesis of Severe Sepsis and Septic Shock: Analysis of Modern Concepts." *Emergency Medicine* 7 (2015): 35–40. (In Russian).
16. McConnell K.W., Coopersmith C.M. "Pathophysiology of Septic Shock: From Bench to Bedside." *Presse Med.* 45.4.Pt 2 (2016): e93–e98.
17. Nesterenko A.N. "Immune Distress as a Pathogenetic and Thanatogenetically Significant Syndrome in Severe Sepsis and Septic Shock: Clinical and Pathologic Rationale for Early Replacement Immunocorrection." *Emergency Medicine* 6 (2013). Web. <<http://www.mif-ua.com/archive/article/37238>>. (In Russian).
18. Pinheiro da Silva F., Machado M.C.C. "Septic Shock and the Aging Process: A Molecular Comparison." *Front Immunol.* 25.8 (2017): 1389. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01389.
19. Ryoo S.M., Kang G.H., Shin T.G., Hwang S.Y., Kim K., Jo Y.H., Park Y.S., Choi S.H., Yoon Y.H., Kwon W.Y., Suh G.J., Lim T.H., Han K.S., Choi H.S., Chung S.P., Kim W.Y. "Korean Shock Society (KoSS) Investigators, Clinical Outcome Comparison of Patients with Septic Shock Defined by the New Sepsis-3 Criteria and by Previous Criteria." *J. Thorac. Dis.* 10.2 (2018): 845–853.
20. 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., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. "The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)." *JAMA* 315.8 (2016):801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.

Cite MLA 7:

Gomanova, L. I., and M. A. Fokina. "Contemporary Views of Pathogenetic Septic Shock Mechanisms." *Electronic Scientific Edition Almanac Space and Time* 16.3–4 (2018). DOI: 10.24411/2227-9490-2018-12072. Web. <[2227-9490e-aprov_r_ast16-3_4.2018.072](https://doi.org/10.24411/2227-9490-2018-12072)>. (In Russian).