

ОБЗОР

УДК 616.94-07

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА

¹Гечас А.А., ¹Шалин В.В., ²Шалин В.А., ¹Новиков А.А., ¹Ляхова Л.Н.¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: vladshalin190@gmail.com;²ГБУЗ «Клиническая больница № 6 им. Г.А. Захарина», Пенза

Сепсис является серьезной проблемой здравоохранения, связанной с высокой смертностью и большими расходами, несмотря на то, что понимание патофизиологии сепсиса за последнее столетие улучшилось, получено много данных на молекулярном и клеточном уровнях. Появляются новые клинические рекомендации: так, в 2012 г. было обновлено клиническое руководство по тяжелому сепсису и септическому шоку «Surviving Sepsis Campaign 2012», где подчеркивалась важность целенаправленной терапии при ведении пациентов с сепсисом. Слово «сепсис» известно ещё со времен Гипократа, оно использовалось в медицинской литературе для описания заболеваний, возникающих как следствие аутоинтоксикации продуктами распада из толстой кишки. Современную формулировку данного состояния в 1914 г. дал Хьюго Шоттмюллер, обозначив сепсис состоянием микробной инвазии из ворот инфекции в кровеносное русло, приводящее к развитию признаков болезни. С того времени такие термины, как «бактериемия», «септицемия» (термин «септицемия» в силу своей неопределенности вызывает большие трудности в интерпретации данных, его применение рекомендовано исключить из врачебной практики), «сепсис», «синдром сепсиса» и «септический шок», использовались взаимозаменяемо для обозначения пациентов, проявляющих системные реакции на инфекцию без каких-либо специфических диагностических критериев. Высокая смертность при сепсисе стимулировала проведение новых клинических исследований, но отсутствие четкого определения сепсиса затрудняло их интерпретацию. И в 1992 г. была предпринята подобная попытка, где сепсис был определен как системный воспалительный ответ на наличие инфекции. В «Surviving Sepsis Campaign 2012» сепсисом называют наличие инфекции (вероятное или задокументированное) вместе с системной реакцией организма на неё. А тяжелый сепсис – это бактериемия вместе с полиорганной дисфункцией или гипоперфузией тканей.

Ключевые слова: сепсис, септицемия, бактерии, воспаление, патофизиология

PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF SEPSIS DIAGNOSIS

¹Gechas A.A., ¹Shalin V.V., ²Shalin V.A., ¹Novikov A.A., ¹Lyakhova L.N.¹National Research Mordovia State University named after N.P. Ogarev, Saransk, e-mail: vladshalin190@gmail.com;²Clinical Hospital No. 6 named after G.A. Zakharin, Penza

Sepsis is a serious health problem associated with high mortality and high costs despite the fact that the understanding of the pathophysiology of sepsis has improved over the past century, a lot of data has been obtained at the molecular and cellular levels. New clinical recommendations are emerging, so in 2012 the clinical guide on severe sepsis and septic shock «Surviving Sepsis Campaign 2012» was updated, which emphasized the importance of targeted therapy in the management of patients with sepsis. The word «sepsis» has been known since the time of Hippocrates, which was used in the medical literature to describe diseases that arise as a result of auto-intoxication with decay products from the colon. The modern formulation of this condition was given in 1914 by Hugo Shotmuller, who designated sepsis as a state of microbial invasion from the gate of infection into the bloodstream, leading to the development of signs of the disease. Since that time, such terms as «bacteremia», «septicemia» (The term «septicemia», due to its uncertainty, makes it very difficult to interpret the data, its use is recommended to be excluded from medical practice.), «sepsis», «sepsis syndrome «and» septic shock « have been used interchangeably to refer to patients showing systemic reactions to infection without any specific diagnostic criteria. The high mortality rate in sepsis stimulated the conduct of new clinical studies, but the lack of a clear definition of sepsis made it difficult to interpret them. And in 1992, a similar attempt was made, where sepsis was defined as a systemic inflammatory response to the presence of an infection. In the «Surviving Sepsis Campaign 2012», sepsis refers to the presence of an infection (probable or documented) together with the systemic reaction of the body to it. And severe sepsis is bacteremia together with multiple organ dysfunction or tissue hypoperfusion.

Keywords: sepsis, septicemia, bacteria, inflammation, pathophysiology

Сепсис в переводе с латинского – гни-ловое. Это особый комплекс разветвленных экстремальных явлений, включающих воспалительные и противовоспалительные процессы, в основе которых лежит реакция организма в виде генерализованного воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую).

На сегодня сепсис остается актуальной и до конца не изученной проблемой меди-

цины. Важной чертой данного патологического состояния является глобальное и довольно глубокое нарушение метаболизма в организме, которое приводит к развитию полиорганной недостаточности и смерти

За последние 40 лет заболеваемость тяжелым сепсисом значительно увеличилась. Но внутрибольничная смертность для пациентов с сепсисом сократилась с 28% до 18%. При острой дисфункции органов тяжелый

сепсис у пациентов, поступивших в отделения реанимации и интенсивной терапии, по оценкам, увеличился с 7,2% до 11,1% в течение периода наблюдения. По некоторым данным у женщин сепсис встречается реже. Причины полового различия остаются неизвестными, хотя попытки объяснить данное явление по-прежнему актуальны, это связывают с действием половых гормонов на механизмы врожденного и адаптивного иммунитета и сердечно-сосудистую систему путем активации ряда цитокинов. Раса, вероятно, также является фактором риска развития сепсиса. Заболеваемость сепсисом в США у афроамериканцев выше, чем у представителей других рас. Возможное объяснение таких показателей заключается в доступе к современной медицинской помощи, бедности, иммунизации и сопутствующим заболеваниям, включая ВИЧ, диабет, хронические заболевания почек и расстройства, возникающие на фоне приема психоактивных веществ, не исключается наследственная предрасположенность. У пожилых пациентов вероятность развития сепсиса гораздо выше. Согласно данным выписок из 500 больниц США 65% случаев сепсиса пришлось на граждан старше 65 лет. При наличии коморбидности у таких пациентов риск смерти на фоне сепсиса увеличился в несколько раз. Самая высокая смертность была связана с коморбидным циррозом или метастатическим раком. Таким образом, пожилой возраст является важным фактором риска возникновения сепсиса и смертности от него, что частично объясняется и сопутствующими патологиями. Старение населения, вероятно, объясняет рост заболеваемости сепсисом в промышленных странах.

В исследовании из 7000 пациентов, находившихся в отделениях интенсивной терапии в разных клиниках и странах мира и заболевших сепсисом, наиболее частым местом проникновения возбудителя в системный кровоток послужили легкие (64%), затем брюшная полость (20%), непосредственно сразу в кровоток (15%) и почечный и мочеполовой тракты (14%). На 70% инфицированных доля грамположительных возбудителей составила 47% (золотистый стафилококк 20%), другая часть пришлась на грамотрицательных микробов (20% синегнойная палочка и 16% Эшерихия коли) и грибов. Причем были получены данные, что у ряда пациентов была кандидозная инфекция, что ухудшило их прогноз [1].

Цель исследования: изучить и систематизировать известные данные о патофизиологии сепсиса, которые позволяют своевременно диагностировать данный патологический процесс.

Патофизиология. Сепсис является чувствительным ко времени состоянием. Некоторые вмешательства улучшили исходы у пациентов с сепсисом, но тяжелый сепсис всё ещё имеет высокий уровень смертности. Хоткисс и соавт. сделали предположение, что иммунологические ответы могут быть различными у пациентов с сепсисом. Некоторые пациенты могут иметь очень короткую гипервоспалительную стадию, прежде чем перейти на гиповоспалительную [2, 3].

Теория «преувеличения воспалительного ответа»

Льюисом Томасом была популяризирована теория о том, что защита от организма хозяина, а не от микроорганизма ответственна за заболеваемость и смертность от сепсиса. Системная аутовоспалительная реакция врожденной иммунной системы становится чрезмерной, что и приводит к повреждению. Клетки иммунной системы распознают не только микроорганизмов (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны; ПАМП), но и поврежденные ткани (молекулярный фрагмент, связанный с повреждением; ДАМП), вызывая как инфекционный, так и неинфекционный воспалительный ответ. Значительное количество ДАМП, образующихся в ходе альтерации тканей, высоко стимулируют иммунную систему хозяина и создают неконтролируемые провоспалительные реакции, часто называемые «цитокиновой бурей». Данная концепция была подтверждена на моделях сепсиса у животных (инъекция липополисахарида, бактериальная инъекция и др.). Кроме того, генетическая делеция и антагонизм некоторых провоспалительных медиаторов улучшали выживаемость септических животных [4, 5].

Открытие одного из Toll-подобных рецепторов (ТПР), называемого рецептором опознавания паттерна, расширило понимание патофизиологии сепсиса. ТПР распознают ПАМП и ДАМП, стимулируют внутриклеточную передачу сигналов, ведущую к продукции провоспалительных цитокинов. Так, например, ТПР4 необходим для распознавания липополисахарида грамотрицательных бактерий (пример ПАМП) и медиатор поздней фазы сепсиса амфотерин (пример ДАМП). Терапия, направленная на использование антагонистов ТПР4, показала неоднозначные результаты. В одних случаях она имела положительную динамику, в других отрицательную [6, 7].

Адекватное и своевременное привлечение лейкоцитов к участкам локализации инфекции является одной из важных особенностей успешного иммунного ответа.

Перед попаданием лейкоцитов в очаг инфекции они проходят несколько этапов: прикрепление, роллинг, плотная адгезия, трансмиграция, хемотаксис, активация и фагоцитоз. Молекулы адгезии, такие как селектины, интегрины и молекулы межклеточной адгезии, являются основными компонентами во включении лейкоцитов в воспалительную реакцию. Рекрутирование лейкоцитов нарушается при редком генетическом дефиците лейкоцитарной адгезии (ЛАД). Потеря бэта2-интегринов в ЛАД 1 типа приводит к глубоким изменениям, характеризующимся угнетением способности нейтрофилов к мобилизации во внеклеточные воспалительные участки, сопровождающимся рецидивирующими и тяжёлыми инфекциями [8, 9].

На сегодняшний день проводятся лабораторные исследования по инаktivации молекул адгезии на трансгенных мышах.

При локальной инфекции лейкоциты мигрируют и активируются только в месте инфекции. У пациентов с сепсисом хемотаксис нарушен, и привлечение лейкоцитов к исходным участкам инфекции снижено. На этом фоне происходит всплеск медиаторов воспаления, что может вызывать системную активацию лейкоцитов, приводящую к секвестрации лейкоцитов за пределами очага инфекции. Так, нейтрофилы, передовые клетки врождённого иммунитета, попадают в большинство тканей через посткапиллярные венулы. Но в легких они проходят через капилляры. При возникновении тяжелой инфекции, когда первичная локализация возбудителя определяется не в легких, нейтрофилы всё еще могут быть секвестрированы в них, так как капилляры в несколько раз меньше венул, что приводит к более быстрой активации нейтрофилов [10, 11].

Дополнительный вопрос состоит во влиянии типа микроорганизмов на миграцию лейкоцитов. Основное различие между грамположительным и грамотрицательным сепсисом находится в стадии разработки. Вероятно, если направить лейкоциты в место инфекции, то это поможет пациентам бороться с сепсисом наиболее эффективно.

Теория «апоптоза»

В лабораторных и клинических исследованиях было установлено, что первоначальный гипервоспалительный ответ сопровождался быстрой активацией устойчивого противовоспалительного механизма. В некоторых случаях, он может быть преувеличенным и иммунодепрессивным («иммунопарализис») [12, 13].

При аутопсии пациентов, погибших от сепсиса, был отмечен обширный апоптоз

лимфоцитов и эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта. В селезёнках у пациентов с сепсисом отмечалось снижение CD4⁺-лимфоцитов и В-лимфоцитов. Мыши с высокой экспрессией антиапоптотического белка bcl-2 лучше выживали после сепсиса, вызванного перевязкой слепой кишки и её последующим проколом. Ингибирование ряда каспаз также улучшало выживаемость мышей в той же модели [14, 15].

Как антиапоптотическая терапия может помочь? Во время сепсиса происходит смещение иммунного ответа от Th1 к Th2, что на фоне апоптоза лимфоцитов приводит к значительной иммуносупрессии на фоне снижения ИФНгамма (ответ Th2). Но целенаправленное введение некротических клеток увеличивало выживание с увеличением ИФНгамма (ответ Th1) [16, 17].

Анергия (отсутствие реакции иммунной системы на антиген) – при этом Т-хелперы не способны к пролиферации и выработке цитокинов, также отмечено снижение функции Т-хелперов 1-го типа и отсутствие увеличения выработки противовоспалительных цитокинов Т-хелперами 2-го типа. Дефекты пролиферации Т-лимфоцитов и способности их к секреции цитокинов приводят к высокой летальности при сепсисе. Одним из механизмов сепсис-индуцированной анергии является дисрегуляция апоптоза. При сепсисе большое число лимфоцитов, эпителиальных клеток ЖКТ погибают вследствие апоптоза. Тип смерти клетки определяет иммунологические свойства выживших иммунных клеток. Так, клетки, погибшие от апоптоза, индуцируют развитие анергии или выработку противовоспалительных цитокинов, которые нарушают реакцию на патоген, а некротизированные клетки активируют иммунную защиту, приводя к стимуляции секреции провоспалительных цитокинов и усиливая антимикробную защиту. Макрофаги, переварившие некротизированные клетки, стимулируют Т-хелперы к выработке провоспалительных цитокинов (Th1), а макрофаги, переварившие клетки, погибшие от апоптоза, стимулируют Т-хелперы к синтезу противовоспалительных цитокинов (Th2) или приводят к развитию анергии [18, 19].

Гибель иммунных клеток. При фатальном развитии сепсиса наблюдается глубокая, прогрессирующая апоптоз-индуцированная потеря клеток адаптивной иммунной системы. Несмотря на сохранность (отсутствие разрушения) Т-супрессоров (CD8), естественных киллеров и макрофагов, сепсис приводит к значительному уменьшению количества В-лимфоцитов, Т-хелперов и дендритических клеток. Потеря лимфоци-

тов и дендритических клеток особенно важна, так как происходит при развитии жизнеугрожающей инфекции, когда ожидается усиленная реакция клонирования лимфоцитов. Потеря В-лимфоцитов, Т-хелперов и дендритических клеток уменьшает выработку антител, активацию макрофагов и презентацию антигена соответственно. Предотвращение апоптоза лимфоцитов в экспериментальных работах улучшало выживаемость при сепсисе [20, 21].

При аутопсии, о которой говорилось выше, не было обнаружено гибели клеток в сердце, легких, печени и почках. Хотя именно эти органы демонстрировали значительную дисфункцию. Ранний сепсис сопровождается снижением системного сосудистого сопротивления и метаболическим ацидозом с высоким сердечным выбросом. Прогрессирование сепсиса приводит к снижению сократительной способности миокарда, которая является обратимой [22].

Поэтому возникает вопрос, почему эти нарушения возникают без гибели клеток? При сепсисе должно происходить перераспределение микрососудистого кровотока со снижением доставки кислорода к тканям. Но в опытах напряжение кислорода увеличено. В ряде исследований было обнаружено, что при сепсисе с дисфункцией органов и неблагоприятным исходом отмечалось избыточное образование окиси азота, антиоксидантное истощение, дисфункция митохондрий и снижение синтеза аденозинтрифосфата в биопсийных мышцах. Поэтому появилась идея о том, что во время сепсиса ткани утрачивают способность усваивать кислород на фоне митохондриальной дисфункции. Окислительное фосфорилирование является основным процессом для образования клеточного источника энергии АТФ. Действительно, было выявлено, что сепсис сопровождается ингибированием цитохрома с (IV комплекс в дыхательной цепи). Точный механизм такого явления пока не известен, хотя имеются предположения об антагонизме сероводорода к цитохрому с [23].

Диагностика. «Золотым стандартом» в диагностике инфекции ранее считалась гемокультура, но чувствительность данного метода имела невысокие значения 25–42 %. А отрицательный результат не всегда свидетельствует об отсутствии возбудителя в крови. Антибиотикотерапия нередко дает ложноположительные результаты [24].

Наиболее современным методом диагностики является полимеразная цепная реакция (ПЦР), позволяющая увеличить концентрацию фрагментов ДНК

возбудителя. Но высокая стоимость данной методики ограничивает её дальнейшее распространение [25].

Сегодня используют ряд лабораторных маркеров сепсиса, куда относятся С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), прокальцитонин (ПКЦ), пресепсин (П-СЕП), нейтрофил CD64.

С-реактивный белок синтезируется в печени под влиянием ИЛ-6 и ряда других цитокинов. Но он является малоспецифичным, так как его концентрация возрастает при любой воспалительной реакции. Похожий случай отмечается и у ИЛ-6, который синтезируется Т-клетками и макрофагами.

Прокальцитонин является предшественником гормона щитовидной железы кальцитонина. При воспалительном инфекционном процессе уровень прокальцитонина резко увеличивается с уменьшением кальцитонина. Но он также обладает невысокой специфичностью. Его концентрация может повышаться и при массовой гибели клеток, при сепсисе увеличение содержания прокальцитонина происходит с задержкой, поэтому могут быть ложноотрицательные результаты [26].

Пресепсин (П-СЕП) – это высокоэффективный маркер, обладающий высокой специфичностью. По своей структуре пресепсин является мембранным гликопротеином моноцитов и макрофагов, который образует комплексы с липополисахаридом и липополисахаридсвязывающим белком. В дальнейшем он расщепляется катепсином D и рядом других протеаз плазмы с образованием N-терминального фрагмента. В проведенных исследованиях было отмечено, что уровень пресепсина выше у инфицированных, чем у неинфицированных. Также его концентрация будет значительно выше при тяжелом сепсисе. Поэтому П-СЕП, как маркер, хорошо подходит для ранней диагностики сепсиса, его тяжести и прогноза. Пресепсин имеет 100 % чувствительность к инфекциям, подтвержденным гемокультурами [27].

Нейтрофил CD64 – мембранный гликопротеин, Fc-рецептор к иммуноглобулинам изотипа IgG с высокой аффинностью. CD64 экспрессируется постоянно на мембранах моноцитов и макрофагов. При обнаружении его на поверхности нейтрофилов можно говорить о наличии инфекции и сепсиса, специфичность CD64 составляет 76 %, а чувствительность 85 % [28].

Заключение

Несмотря на то, что проводятся многочисленные исследования, сепсис остается трудным для лечения заболеванием с сохра-

нением высокого уровня смертности. Но результаты выживаемости улучшились благодаря грамотной поддерживающей терапии, быстрой дифференциальной диагностике, назначению антибиотиков с учётом чувствительности, проведению инфузионной терапии при септическом шоке, появлению новых рекомендаций по переливанию компонентов крови, усовершенствованию методов профилактики внутрибольничной инфекции. Современные клинические рекомендации могут во многом помочь при ведении пациентов с сепсисом. С анестезиологической и хирургической точки зрения раннее выявление источника инфекции, его контроль, а также поддержание гемодинамических показателей являются ключом к получению благоприятного исхода. Вместе с тем необходимо прилагать усилия для улучшения нашего понимания фундаментальной патофизиологии и причин смерти.

Но множество проблем остаются открытыми. Так, например, будут ли новые методы лечения способствовать снижению частоты развития острой почечной недостаточности? Будут ли получены новые антибиотики в эпоху высокой резистентности микроорганизмов к ним? Будут ли найдены наиболее чувствительные и высокоспецифичные биомаркеры сепсиса? Появятся ли общепринятое определение сепсиса, подходы к профилактике, диагностике и лечению? Эти и множество других вопросов только предстоит решить.

Список литературы

1. Paoli C.J., Reynolds M.A., Sinha M., Gitlin M., Crousier E. Epidemiology and Costs of Sepsis in the United States-An Analysis Based on Timing of Diagnosis and Severity Level. *Critical Care Medicine*. 2018. Vol. 46. P. 1889–1897. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003342.
2. Rocheteau P., Chatre L., Briand D., Mebarki M., Jouvion G., Bardon J., Crochemore C., Serrani P., Lecci P.P., Latil M. Sepsis induces long-term metabolic and mitochondrial muscle stem cell dysfunction amenable by mesenchymal stem cell therapy. *Nature Communication*. 2015. Vol. 6. P. 10145. DOI: 10.1038/ncomms10145.
3. Stone M.J. Regulation of Chemokine-Receptor Interactions and Functions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. Vol. 18. P. 2415. DOI: 10.3390/ijms18112415.
4. Kumar V. Targeting macrophage immunometabolism: Dawn in the darkness of sepsis. *International immunopharmacology*. 2018. Vol. 58. P. 173–185. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.03.005.
5. 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. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Journal of the American Medical Association*. 2016. Vol. 315. P. 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
6. Churpek M.M., Zdravetz F.J., Winslow C., Howell M.D., Edelson D.P. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015. Vol. 192 (8). P. 958–964.
7. Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L., Seymour C.W., Liu V.X., Deutschman C.S., Angus D.C., Rubenfeld G.D., Singer M., Sepsis Definitions Task F. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Journal of the American Medical Association*. 2016. Vol. 315. P. 775–787. DOI: 10.1001/jama.2016.0289.
8. David S., Brunkhorst F.M. Sepsis-3: What has been confirmed in therapy? *Internist. (Berlin)*. 2017. Vol. 58. P. 1264–1271. DOI: 10.1007/s00108-017-0338-5.
9. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine*. 2017. Vol. 43. P. 304–377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
10. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J., Brunkhorst F.M., Rea T.D., Scherag A., Rubenfeld G., Kahn J.M., Shankar-Hari M., Singer M. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Journal of the American Medical Association*. 2016. Vol. 315. P. 762–774. DOI: 10.1001/jama.2016.0288.
11. Kwan A., Hubank M., Rashid A., Klein N., Peters M.J. Transcriptional instability during evolving sepsis may limit biomarker based risk stratification. *PLoS One*. 2013. Vol. 8 (3). P. e60501.
12. Peach B.C. Implications of the new sepsis definition on research and practice. *Journal of Critical Care*. 2017. Vol. 38. P. 259–262. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.11.032.
13. Churpek M.M., Snyder A., Han X., Sokol S., Pettit N., Howell M.D., Edelson D.P. Quick sepsis-related organ failure assessment, systemic inflammatory response syndrome, and early warning scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017. Vol. 195. P. 906–911. DOI: 10.1164/rccm.201604-0854OC.
14. Simpson S.Q. New Sepsis Criteria: A Change We Should Not Make. *Chest*. 2016. Vol. 149. P. 1117–1118. DOI: 10.1016/j.chest.2016.02.653.
15. Arens C., Bajwa S.A., Koch C., Siegler B.H., Schneck E., Hecker A., Weiterer S., Lichtenstern C., Weigand M.A., Uhle F. Sepsis-induced long-term immune paralysis—results of a descriptive, explorative study. *Critical Care Medicine*. 2016. Vol. 20. P. 93. DOI: 10.1186/s13054-016-1233-5.
16. Gaieski D.F., Edwards J.M., Kallan M.J., Carr B.G. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Critical Care Medicine*. 2013. Vol. 41 (5). P. 1167–1174.
17. Moser J., Heeringa P., Jongman R.M., Zwiers P.J., Niemarkt A.E., Yan R., de Graaf I.A., Li R., Ravasz Regan E., Kumpers P. Intracellular RIG-I Signaling Regulates TLR4-Independent Endothelial Inflammatory Responses to Endotoxin. *Journal of Immunology*. 2016. Vol. 196. P. 4681–4691. DOI: 10.1049/jimmunol.1501819.
18. Qiu Z., He Y., Ming H., Lei S., Leng Y., Xia Z.Y. Lipopolysaccharide (LPS) Aggravates High Glucose- and Hypoxia/Reoxygenation-Induced Injury through Activating ROS-Dependent NLRP3 Inflammasome-Mediated Pyroptosis in H9C2 Cardiomyocytes. *Journal of Diabetes Research*. 2019. P. 8151836. DOI: 10.1155/2019/8151836.
19. Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N.K., et al. International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015.
20. Gupta N., Richter R., Robert S., Kong M. Viral Sepsis in Children. *Frontiers in Pediatrics*. 2018. Vol. 6. P. 252. DOI: 10.3389/fped.2018.00252.
21. Venet F., Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nature*

- Reviews Nephrology. 2018. Vol. 14. P. 121–137. DOI: 10.1038/nrneph.2017.165.
22. Deng M., Tang Y., Li W., Wang X., Zhang R., Zhang X., Zhao X., Liu J., Tang C., Liu Z. The Endotoxin Delivery Protein HMGB1 Mediates Caspase-11-Dependent Lethality in Sepsis. *Immunity*. 2018. Vol. 49. P. 740–753.e7. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.08.016.
23. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369 (9). P. 840–851.
24. Van der Poll T., van de Veerdonk F.L., Scicluna B.P., Netea M.G. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nature Reviews Immunology*. 2017. Vol. 17. P. 407–420. DOI: 10.1038/nri.2017.36.
25. Kaukonen K.-M., Bailey M., Pilcher D., Cooper D.J., Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *The New England Journal of Medicine*. 2015. Vol. 372 (17). P. 1629–1638.
26. Hou J., Chen Q., Zhang K., Cheng B., Xie G., Wu X., Luo C., Chen L., Liu H., Zhao B. Sphingosine 1-phosphate Receptor 2 Signaling Suppresses Macrophage Phagocytosis and Impairs Host Defense against Sepsis. *The American journal of anesthesiology*. 2015. Vol. 123. P. 409–422. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000725.
27. Ait-Oufella H., Bige N., Boelle P.Y., et al. Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Medicine*. 2014. Vol. 40 (7). P. 958–964.
28. Guo Y., Patil N.K., Luan L., Bohannon J.K., Sherwood E.R. The biology of natural killer cells during sepsis. *Immunology*. 2018. Vol. 153. P. 190–202. DOI: 10.1111/imm.12854.