

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ИММУННОГО СТАТУСА И ГЕМОСТАЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕПСИСА

Осиков М.В.^{1,2},
Телешева Л.Ф.¹,
Конашов А.Г.^{1,3},
Гусев А.В.^{1,3},
Конашов В.А.^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, Россия)

² ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» (454048, г. Челябинск, ул. Воровского, 70, Россия)

³ ГАУЗ Ордена Знак Почёта «Городская клиническая больница № 8 г. Челябинск» (454071, г. Челябинск, ул. Горького, 28, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Гусев Андрей Владимирович,
e-mail: andrejgusev1509@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Патогенез сепсиса как патологического процесса, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы, приводящая к остро возникающей полиорганной дисфункции, включает изменения иммунного ответа, дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных механизмов, нарушения гемостаза, расстройства гемодинамики, микроциркуляции, активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, нарушения доставки, потребления, утилизации кислорода. Превалирование провоспалительного компонента над противовоспалительным и повреждение первичных барьерных структур в зоне воспаления предопределяет прорыв воспалительных медиаторов в системный кровоток. Доминирование деструктивных эффектов цитокинов приводит к расстройству микроциркуляторной гемодинамики за пределами первичного очага, запуску синдрома диссеминированного сосудистого свёртывания и органной недостаточности.

Для сепсиса характерен гиперкоагуляционный-гипофибринолитический фенотип изменения гемостаза, имунотромбоз в результате эндотелиальной дисфункции, активации тромбоцитов, аутокоид-индуцированной коагуляции, активации внешнего и внутреннего путей свёртывания, снижения активности антикоагуляционной и фибринолитической системы. На сегодняшний день активно исследуются маркеры воспаления, которые можно было бы использовать в качестве прогностических биомаркеров. В качестве биомаркеров изменения иммунного ответа при сепсисе могут рассматриваться фактор некроза опухоли α , интерлейкин (IL) 1 β , IL-2, интерферон γ , IL-10, HLA-DR (human leukocyte antigen – DR isotype), C3-, C4-, C5-, C1-ингибиторы комплемента, C3a, C5a, иммуноглобулины A, M и G, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD56⁺, CD3⁺CD19⁺. С целью выявления нарушений гемостаза при сепсисе перспективными биомаркерами могут быть: общее количество тромбоцитов, фактор фон Виллебранда, фактор VIII, протейин С, тромбомодулин, Ингибитор пути тканевого фактора, тканевой активатор плазминогена, ингибитор активатора плазминогена 1, TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor). Дальнейшее изучение иммунологического и коагуляционного звеньев патогенеза сепсиса позволит определить ключевые диагностические и прогностические биомаркеры сепсиса.

Проанализировано 125 литературных источников на площадках eLibrary, Medline, PubMed, РИНЦ, из которых 62 источника соответствуют нашим критериям использования в систематическом обзоре.

Ключевые слова: сепсис, патогенез, иммунитет, гемостаз, биомаркеры

Статья поступила: 14.05.2024

Статья принята: 25.11.2024

Статья опубликована: 28.12.2024

Для цитирования: Осиков М.В., Телешева Л.Ф., Конашов А.Г., Гусев А.В., Конашов В.А. Современные представления о роли иммунного статуса и гемостаза в патогенезе сепсиса. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(6): 118-129. doi: 10.29413/ABS.2024-9.6.12

MODERN IDEAS OF THE ROLE OF THE IMMUNE PROCESS AND HEMOSTASIS IN THE PATHOGENESIS OF SEPSIS

Osikov M.V.^{1,2},
Telesheva L.F.¹,
Konashov A.G.^{1,3},
Gusev A.V.^{1,3},
Konashov V.A.^{1,3}

¹ South Ural State Medical University
(Vorovskogo str. 64, Chelyabinsk 454092,
Russian Federation)

² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital
(Vorovskogo str. 70, Chelyabinsk 454048,
Russian Federation)

³ Chelyabinsk City Clinical Hospital No. 8
(Gorkogo str. 28, Chelyabinsk 454071,
Russian Federation)

Corresponding author:

Andrei V. Gusev,
e-mail: andrejgusev1509@gmail.com

ABSTRACT

The pathogenesis of sepsis as a pathological process, which is based on the body's reaction in the form of generalized (systemic) inflammation to an infection of various nature, leading to acute multi-organ dysfunction, includes changes in the immune response, imbalance of pro-inflammatory and anti-inflammatory mechanisms, hemostasis disorders, hemodynamic disorders, microcirculation, activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system, and disorders of delivery, consumption, and utilization of oxygen. The predominance of the pro-inflammatory component over the anti-inflammatory one and damage to the primary barrier structures in the area of inflammation predetermines the breakthrough of inflammatory mediators into the systemic circulation. The dominance of the destructive effects of cytokines leads to a disorder of microcirculatory hemodynamics outside the primary focus, to the launch of disseminated vascular coagulation syndrome and organ failure. Sepsis is characterized by a hypercoagulable-hypofibrinolytic phenotype of changes in hemostasis, immunothrombosis as a result of endothelial dysfunction, platelet activation, autocoagulation-induced coagulation, activation of the external and internal coagulation pathways, and a decrease in the activity of the anticoagulation and fibrinolytic systems. Tumor necrosis factor α , interleukin (IL) 1 β , IL-2, interferon γ , IL-10, HLA-DR (human leukocyte antigen – DR isotype), C3, C4, C5, C1 complement inhibitors, C3a, C5a, IgA, IgM, IgG, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD56⁺, CD3⁺CD19⁺ can be considered as biomarkers of changes in the immune response in sepsis. In order to detect hemostasis disorders in sepsis, promising biomarkers may be: total platelet count, von Willebrand factor, factor VIII, protein C, thrombomodulin, tissue factor pathway inhibitor, tissue-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor 1, thrombin activatable fibrinolysis inhibitor. Further study of the immunological and coagulation links of the pathogenesis of sepsis will make it possible to determine the key diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis. We analyzed 125 literature sources on the eLibrary, Medline, PubMed, RSCI sites, of which 64 sources met our criteria for use in a systematic review.

Key words: sepsis, pathogenesis, immunity, hemostasis, biomarkers

Received: 14.05.2024
Accepted: 25.11.2024
Published: 28.12.2024

For citation: Osikov M.V., Telesheva L.F., Konashov A.G., Gusev A.V., Konashov V.A. Modern ideas of the role of the immune process and hemostasis in the pathogenesis of sepsis. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(6): 118-129. doi: 10.29413/ABS.2024-9.6.12

ОБОСНОВАНИЕ

Сепсис – типовая форма патологии, в основе которой лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую), приводящая к остро возникающей полиорганной дисфункции [1]. В ходе единственного выполненного в России многоцентрового исследования РИОРИТ (Распространённость Инфекций в Отделениях Реанимации и Интенсивной Терапии) установлено, что доля пациентов с сепсисом в ОРИТ составляла 34,1 % от всех госпитализированных, септический шок среди них развивался в 20,2 % случаев [2]. Во всём мире, согласно данным систематического обзора и метаанализа, с 2008 по 2020 г. наблюдается неуклонный прирост заболеваемости сепсисом на 46 %. Так, за 2020 г. она составила 189 случаев пациентов с сепсисом на 100 000 населения. Частота встречаемости сепсиса в отделениях интенсивной терапии составляет 58 человек на 100 000 населения, из которых 41,9 % с летальным исходом [3].

Среди пациентов с сепсисом, поступающих в отделения интенсивной терапии по всему миру, наиболее распространённым источником инфекции являются лёгкие (64 %), брюшная полость (20 %), кровотоки (15 %) и мочевыводящие пути (14 %) [4]. При сепсисе чаще всего выделяют грамотрицательные бактерии (58,6 %) [5]. Наиболее распространёнными видами среди них являются *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii* [6]. Грамотрицательные бактерии способны формировать капсулы, которые являются важным фактором для снижения иммунного ответа при сепсисе, а также обеспечивают их сохранение в кровотоке [7]. Около 75 % внешней мембраны грамотрицательных бактерий представлена липополисахаридами (LPS), структура которых представлена гидрофобным липидным доменом А (липид А), олигосахаридным ядром и самим внешним полисахаридом О-антигена [8]. Липид А является единственной областью LPS, которая распознается врождённой иммунной системой. Пикомолярных концентраций липида А достаточно для индукции синтеза макрофагами провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (TNF- α , tumor necrosis factor α) и интерлейкин (IL) 1 β . Для запуска врождённого иммунного ответа достаточно липида А в составе LPS, адаптивный иммунный ответ во время инфекции обычно направлен на О-антиген [8]. Грамположительные аэробные бактерии выделяются у 39,4 % больных сепсисом [5]. Пептидогликан и липотейхоевые кислоты, являющиеся компонентами клеточной стенки, связаны с эндотоксемией при грамположительной инфекции, а также с активацией иммунного ответа [9].

Патогенез сепсиса является гетерогенным, включает системное воспаление, активацию системы комплемента и клеточных факторов врождённого иммунитета, активацию коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, сосудистого эндотелия, а также последующую иммуносупрессию, которая повышает вероятность развития вторичных инфекций [10]. Несмотря на то, что за последние десятилетия знания о патогенезе сепсиса значи-

тельно расширились, остаётся много вопросов, включая новые диагностические и прогностические биомаркеры, терапевтические подходы [11]. Поскольку исход сепсиса во многом зависит от времени оказания помощи, и первый контакт таких пациентов с врачом происходит в отделении реанимации и интенсивной терапии, необходимость раннего распознавания и стратификации риска привела к выявлению многих прогностических маркеров, которые могут помочь врачу проводить эффективное лечение [12, 13]. Тем не менее, госпитальная смертность по-прежнему остаётся высокой и достигает 40 % [14]. При диагностике сепсиса существуют три основные проблемы: 1) многие клинические симптомы являются неспецифичными для сепсиса; 2) ни один биомаркер не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для идентификации сепсиса из-за сложных патофизиологических механизмов; 3) сепсис представляет собой гетерогенный синдром без единой этиологии или патофизиологического механизма [15]. Эти проблемы требуют особого внимания к изучению механизмов развития сепсиса, патогенетического обоснования диагностических и прогностических маркеров, патогенетической терапии, поскольку ранняя диагностика и лечение необходимы для улучшения исходов сепсиса [16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести критический анализ данных по патогенезу сепсиса в источниках, индексированных в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ), PubMed, Medline, за период с 2019 по 2024 г. по ключевым словам: сепсис, патогенез, иммунитет, гемостаз, биомаркеры.

СИНТЕЗ ДАННЫХ И ИХ АНАЛИЗ

В базах данных РИНЦ, Medline и PubMed был проведён поиск соответствующих исследований, опубликованных с января 2019 г. по апрель 2024 г., с использованием ключевых слов: сепсис, патогенез, иммунитет, гемостаз, биомаркеры. Стратегия поиска выявила 2718 записей: 185 из РИНЦ, 1718 из PubMed, 815 из Medline. Далее путём тщательного анализа содержания было отобрано 125 удовлетворяющих критериям поиска источников (рис. 1). Исследования были удовлетворяющими, если они были направлены на изучение патогенеза сепсиса, определение роли изменений иммунного ответа и гемостаза при сепсисе, а также на поиск новых прогностических биомаркеров в патогенезе сепсиса.

Затем к отобраным источникам применялись следующие критерии исключения: повторяющиеся статьи, отсутствие полноты информации об изменениях иммунного ответа и гемостаза при сепсисе, отсутствие клинической значимости прогностических маркеров при сепсисе, беременность или возраст до 18 лет у исследуемой группы, наличие в анамнезе онкологических заболеваний. После проведённого анализа исключены источники, не удовлетворяющие требованиям изменений иммунного ответа ($n = 23$) и гемо-

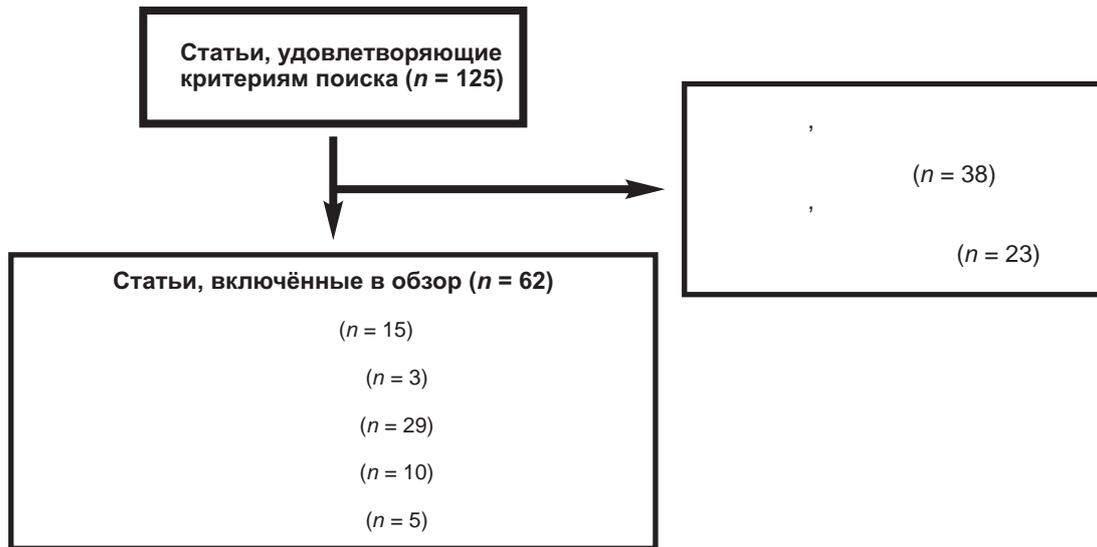


РИС. 1.
Блок-схема анализа источников литературы

FIG. 1.
References analysis flowchart

стаза ($n = 38$) при сепсисе, оставшиеся 62 статьи были включены в обзор и разбиты по категориям (рис. 1).

ОБЩИЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ СЕПСИСЕ

Основными звеньями патогенеза при сепсисе являются: активация врождённого и адаптивного иммунитета, активация и дисфункция эндотелия, дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных механизмов, сепсис-индуцированная коагулопатия и диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови, расстройства центральной и периферической гемодинамики, микроциркуляции, активация гипоталамо-гипофизарной системы, надпочечниковая дисфункция, нарушения доставки, потребления и утилизации кислорода в тканях [17].

При сепсисе механизмы, приводящие к нарушениям микроциркуляции, являются комплексными и включают дисфункцию эндотелия, деформируемость эритроцитов, изменения гемореологии, дисбаланс между вазодилататорами и вазоконстрикторами. Недостаточное снабжение тканей кислородом является основным гемодинамическим эффектом, наблюдаемым при сепсисе [18]. На начальных стадиях сепсиса высвобождаются провоспалительные цитокины и возникает интенсивная воспалительная реакция, вызывающая изменения микроциркуляции: наблюдаются нарушения всех клеточных элементов микроциркуляции, включая эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки сосудов, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты и паренхиматозные клетки. Активация лейкоцитов индуцирует их адгезию и миграцию в ткани, что дополнительно усиливает воспаление, активирует тромбоциты и запускает каскад свёртывания крови и систему комплемента [18]. Оксид азота (NO, nitric oxide) является важным фактором нарушения микроциркуляции. При сепсисе синтез NO обычно повышен за счёт активации индуцируемой формы NO-

синтазы (iNOS, inducible nitric oxide synthase), что усиливает генерацию активных форм азота и окислительный стресс. Активация iNOS сопровождается ингибированием активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS, endothelial nitric oxide synthase), что приводит к снижению биодоступности NO [19]. Таким образом, при сепсисе снижается защитная роль NO, связанная с ингибированием агрегации тромбоцитов и локальным расслаблением гладкой мускулатуры сосудов, что приводит к дисфункции микроциркуляции. Изменение кровотока в системе микроциркуляции снижает тканевую перфузию, которая зависит от диффузии и конвекции. Первая определяется плотностью сосудов, в то время как вторая связана со скоростью кровотока и насыщением гемоглобина. Сепсис связан со значительным увеличением количества деструктурированных капилляров, что приводит к гипоксии органов и тканей. В результате метаболического перепрограммирования, включающего сдвиг синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) от окислительного фосфорилирования к гликолизу (эффект Варбурга), ингибирование дыхательной цепи митохондрий и остановку клеточного цикла [18].

РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕПСИСА

Сепсис является двухфазным заболеванием с одномоментной активацией про- и противовоспалительных реакций, в ходе которых возникают изменения врождённого и адаптивного иммунитета [20]. Гипервоспалительная фаза характеризуется выбросом провоспалительных цитокинов, «цитокиновым штормом», повышенной чувствительностью иммунных клеток к эндотоксинам, их дисфункцией. Гиповоспалительная фаза проявляется устойчивостью иммунных клеток к эндотоксинам, истощением и гибелью клеток лимфоидного и миелоидного ряда вплоть до иммунодепрессии [21].

Роль изменения врождённого иммунитета в патогенезе сепсиса

Врождённый иммунный ответ запускается незамедлительно при вторжении микробного патогена, который распознаётся иммунной системой хозяина через паттерн-распознающие рецепторы (PRR, pattern recognition receptor) на моноцитах, макрофагах, дендритных клетках, нейтрофилах, лимфоцитах [22]. Бактерии экспрессируют ассоциированные с патогеном молекулярные паттерны (PAMP, pathogen-associated molecular patterns), которые распознаются PRR, включая Toll-подобные рецепторы (TLR, Toll-like receptors). Активация клеток врождённого иммунитета посредством этих механизмов приводит к взаимодействию TLR и киназ из семейства IRAKs (interleukin 1 receptor associated kinase), активации транскрипционного фактора NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и MAP-киназ (MAPK, mitogen-activated protein kinase), транскрипции генов провоспалительных цитокинов, включая TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, интерферон (IFN) γ , что приводит к «цитокиновому шторму» [23, 24].

При сепсисе нейтрофилы в большом количестве выходят из костного мозга и являются источником протеолитических ферментов, активных форм кислорода и активных форм азота [25]. При активации нейтрофилов высвобождаются нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs, neutrophil extracellular traps), представляющие деконденсированные структуры ядерной или митохондриальной ДНК, гистонов, цитозольных и гранулярных белков с бактерицидной и протромботической активностью [10]. Чрезмерное формирование NETs при сепсисе может вызвать повреждение тканей и перегрузку системы свёртывания крови, способствуя внутрисосудистому тромбозу, синдрому диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС-синдром), синдрому полиорганной недостаточности (СПОН) [10]. В гиповоспалительную стадию наблюдается снижение образования NETs, хемотаксиса нейтрофилов, генерации активных форм кислорода и активных форм азота, лактоферрина [21].

В гиперовоспалительную фазу усиливается провоспалительная активность макрофагов, а в гиповоспалительную стадию развивается феномен толерантности к эндотоксину как проявление сепсис-индуцированной иммуносупрессии. В этот период у моноцитов снижается способность высвобождать медиаторы воспаления, такие как TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 и IL-12, в ответ на инфекцию. Напротив, их способность синтезировать и секретировать противовоспалительные цитокины, такие как IL-10, не нарушена, а в некоторых случаях повышена [22]. Отмечено снижение экспрессии антигена HLA-DR (human leukocyte antigen – DR isotype), что связано с худшим исходом сепсиса, поскольку презентация антигена нарушена, данное снижение экспрессии может использоваться в качестве биомаркера. Иммуносупрессия и анергия макрофагов ассоциированы с увеличением летальности и частоты нозокомиальных инфекций при сепсисе [26].

НК-клетки (natural killers) играют очень сложную роль при сепсисе. Они проявляют низкую экспрес-

сию TLR-4 на своей поверхности и умеренную экспрессию TLR-4 в клетках, которые могут быть активированы PAMPs для выработки IFN- γ , следовательно, НК-клетки являются основными продуцентами IFN- γ при сепсисе [27]. Как показано в исследовании T. Feng и соавт., цитотоксичность НК-клеток резко снижается при сепсисе, что может быть результатом снижения дифференцировки кластеров CD3⁺CD56⁺ НК-клеток, а также снижения функции NK-активирующих рецепторов и нарушения продукции цитокинов у пациентов с сепсисом [28]. Тем не менее, в другом исследовании были получены результаты, в которых НК-клетки, выделенные от пациентов с сепсисом, выделяли большее количество IFN- γ по сравнению со здоровыми контрольными группами после лечения LPS [27].

При сепсисе обнаруживается чрезмерная активация системы комплемента по альтернативному, классическому и лектиновому путям [29]. На стадии неконтролируемого воспаления могут быть обнаружены повышенные уровни компонентов C3a, C4a и C5a [22]. При сепсисе это можно рассматривать как «парадокс комплемента», поскольку комплемент является центральным элементом врождённой иммунной защиты от микроорганизмов, однако в контексте развития полиорганной недостаточности активация комплемента, по-видимому, усиливает, а не защищает от органной дисфункции [30].

Роль изменений адаптивного иммунитета в патогенезе сепсиса

Со стороны адаптивного иммунитета в гиперовоспалительную фазу отмечается активация Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺) и цитотоксических Т-клеток (CD3⁺CD8⁺). Последующая дифференциация и пролиферация этих клеток приводят к высокоспецифичному адаптивному иммунному ответу [22]. Активация CD3⁺CD4⁺ способствует дифференцировке субпопуляций Т-хелперов (Th), включая Th1, Th2 и Th17. Th1 посредством IL-2 формируют Т-клетки памяти, которые активируют CD3⁺CD8⁺. Th1 продуцируют IFN- γ , который способствует фагоцитозу, формируя провоспалительный эффект. Th2 высвобождают IL-4 и IL-5, IL-10, которые обладают противовоспалительным эффектом [31]. Соотношение Th1 и Th2 важно для устранения инфекции, а также в перспективе развития вторичных инфекций [22]. Активированные CD3⁺CD8⁺ при сепсисе синтезируют TNF- α и IFN- γ и тем самым обеспечивают цитотоксическое действие [31].

В гиповоспалительную фазу при развитии иммуносупрессии CD3⁺CD4⁺ и CD3⁺CD8⁺ подвергаются апоптозу, развивается лимфопения, которая коррелирует с плохим прогнозом, особенно у пожилых пациентов [32]. Апоптотическое истощение CD3⁺CD4⁺ приводит к снижению продукции цитокинов IL-2, IL-12 и IFN- γ субпопуляциями CD3⁺CD4⁺, особенно Т-хелперов Th1 и Th2 [33, 34].

Не меньшую роль при сепсисе играют регуляторные Т-лимфоциты (Treg), подавляя чрезмерную иммунную реакцию, вызванную другими клетками врождённой и адаптивной иммунной системы, что в свою оче-

редь ослабляет воспалительный ответ. Иммуносупрессия осуществляется за счёт синтеза IL-10, IL-33 и трансформирующего фактора роста β . Эти супрессивные функции Treg нарушаются во время сепсиса, что в свою очередь влияет на активацию и пролиферацию эффекторных Т-клеток во время инфекции [35]. Treg менее восприимчивы к апоптозу. В процессе развития сепсиса наблюдается увеличение количества Treg с одновременной потерей эффекторных Т-клеток, что влияет на прогноз развития заболевания, присоединение вторичной и оппортунистической инфекции [16].

Во время сепсиса нарушается функциональная активность В-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁺) [36]. Общая доля селезёночных и тканеспецифичных CD3⁺CD19⁺ снижается [22], что приводит к иммуносупрессии [37]. Основными причинами иммуносупрессии в данном случае являются нарушение презентации антигена (АГ), активация апоптоза, нарушение созревания и миграции к месту воспаления, снижение выработки антител, снижение активации и пролиферации, аномальная выработка цитокинов [33, 38, 39].

ПОСЛЕДСТВИЯ ДИЗРЕГУЛЯЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ СЕПСИСЕ

Цитокины играют ключевую роль в регуляции иммунного ответа [40]. Сепсис вызывает быструю и массивную выработку TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1) и IL-8, которые способствуют развитию «цитокинового шторма», повреждению различных систем жизненно важных органов [34, 40]. Значительное, продолжительное повышение уровня цитокинов оказывает прямое или не прямое повреждающее действие на окружающие органы и ткани [41].

IL-1 β и IL-6, угнетают сократительную способность кардиомиоцитов и индуцируют экспрессию васкулярных молекул клеточной адгезии (VCAM-1, vascular cell adhesion molecule 1) в эндотелии коронарных сосудов, что опосредует инфильтрацию нейтрофилов в миокард [42]. NO усугубляет митохондриальную дисфункцию, уменьшая утилизацию кислорода миокардом, а также обеспечивает дальнейшее высвобождение провоспалительных цитокинов и подавляет β -адренергические рецепторы [42]. Следовательно, у пациентов с сепсисом наблюдается обратимая систолическая недостаточность левого желудочка, обусловленная гипокинезией и сниженной фракцией выброса [43].

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), возникающий при сепсисе, вызывается дисфункцией эндотелиального барьера в лёгких, опосредуемой провоспалительными цитокинами, повышенной проницаемостью лёгочных сосудов и диффузными лёгочными инфильтратами. Это приводит к накоплению богатой белками жидкости, предрасполагающей к острой дыхательной недостаточности [16].

При сепсисе провоспалительные цитокины способны проникать в паренхиму головного мозга и вызывать

окислительный стресс, приводя к дисфункции нейронов, повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, отёку головного мозга, ишемии, септической энцефалопатии. Цитокины, которые попадают в паренхиму головного мозга, связываются с рецепторами на поверхности нейронов и усиливают воспалительные реакции. Сепсис по-разному поражает различные области мозга: кора и гиппокамп более чувствительны. Поражённые нейроны подвергаются апоптозу и пироптозу, что может быть одним из механизмов когнитивных нарушений, развития септической энцефалопатии [44].

При сепсисе повышенные уровни цитокинов могут модулировать проницаемость кишечника путём регуляции экспрессии белков клаудина 2, клаудина 5, JAM-A (junctional adhesion molecule A), окклюдина и ZO-1 (zonula occludens 1). Активация киназы лёгких цепей миозина (MLCK, myosin light-chain kinase) может повышать уровни IL-6, TNF- α и IL-1 β [45]. Повышенная проницаемость кишечника приводит к усилению системного воспаления. Повышение уровня провоспалительных цитокинов приводит к кишечному апоптозу и повышенной проницаемости, бактериальной транслокации и усилению воспалительных реакций. В связи с повышенной проницаемостью и бактериальной транслокацией происходит поражение печени путём изменения метаболизма желчных кислот, что в совокупности приводит к окислительному стрессу, апоптозу или некрозу гепатоцитов, фиброзу и циррозу [45].

IL-6 индуцирует выделение эндотелиальными клетками почек провоспалительных цитокинов и увеличивает проницаемость сосудов почек, играя определённую роль в микроциркуляторной дисфункции почек. Кроме того, высокий уровень циркулирующих цитокинов при сепсисе в крови способствует гибели клеток и повреждению почечной структуры [46]. Всё это в совокупности приводит к развитию почечной недостаточности при сепсисе [46].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СЕПСИСЕ

На сегодняшний день активно исследуется патогенез сепсиса, а также маркеры воспаления, связанные с ним, которые можно было бы использовать в качестве прогностических биомаркеров. В связи с этим возможные новые биомаркеры смогут помочь выявить нарушение регуляции иммунного ответа, предотвратить развитие полиорганной недостаточности, а также спрогнозировать повторную госпитализацию и вероятность неблагоприятного прогноза развития заболевания [47].

Проспективное наблюдательное исследование показало, что уровни TNF- α , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 и HLA-DR могут быть связаны с неблагоприятным прогнозом у пациентов с сепсисом [47]. В другом исследовании наблюдаются высокие уровни нескольких ключевых провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- γ и IL-10, некоторые из которых также коррелируют

с тяжестью заболевания [48]. Количество Т-лимфоцитов также является показателем для прогнозирования иммуносупрессии, вызванной сепсисом, которая может быть ассоциирована с неблагоприятным прогнозом. В процессе иммуносупрессии из-за усиления апоптоза и высокой экспрессии ингибирующих молекул иммунных контрольных точек количество Т-клеток значительно снижается, что ещё больше усугубляет иммуносупрессию и даже приводит к иммунному коллапсу [49]. Согласно другому исследованию, предполагается, что имеется значимая прогностическая ценность комбинированного применения показателей IgG, IgM и IgA. Функционально концентрации IgG, IgA и IgM в сыворотке напрямую отражают состояние и активность В-клеток [38]. Продукты активации комплемента, такие как C3a и C5a, и соответствующие им рецепторы предоставляют полезные диагностические инструменты и перспективные мишени для улучшения функции органов и результатов лечения согласно исследованию T.E. Molnes и соавт. [50].

Учитывая вышеизложенное, патогенетически обоснованными прогностическими биомаркерами в диагностике изменений врождённого и адаптивного иммунитета при сепсисе могут быть TNF- α , IL-1 β , IL-2, IFN- γ , IL-10, HLA-DR. C3, C4, C5 и C1 ингибиторы комплемента, C3a, C5a, IgA, IgM и IgG, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD56⁺, CD3⁺CD19⁺.

РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕПСИСА

Для сепсиса характерен гиперкоагуляционно-гипофибринолитический фенотип изменения гемостаза [51]. Нарушения гемостаза включают: эндотелиальную дисфункцию, активацию тромбоцитов, аутокоид-индуцированную коагуляцию, активацию внешнего и внутреннего путей свёртывания, угнетение антикоагулянтных процессов, нарушение фибринолиза. Итогом может быть развитие ДВС-синдрома, тканевая гипоперфузия, которые являются основным механизмом СПОН [51, 52].

Сосудистое звено гемостаза

Сепсис вызывает генерализованное повреждение эндотелия – эндотелиопатию. Цитокиновый шторм во время неконтролируемого воспаления повреждает эндотелий, вызывая нарушение сосудистого тонуса, и нарушает барьер сосудистой проницаемости [16]. Эндотелий сосудов является первичной антитромботической системой при сепсисе, которая высвобождает NO, простаглицлин, антитромбин, содержит гликокаликс. Целостность эндотелия, регулируемая эндотелиальным цитоскелетом и гликокаликсом, нарушается из-за высвобождения активных форм кислорода, воспалительных цитокинов и бактериальных эндотоксинов, что приводит к потере антитромботической активности [16]. Протромботическая активность эндотелия при сепсисе связана с экспрессией тканевого фактора (ТФ), молекул адгезии, высвобождением фактора Виллебранда (VWF, von Willebrand factor), фактора VIII, снижением образо-

вания тромбомодулина [53]. Следовательно, повреждение эндотелия в результате выброса провоспалительных цитокинов вызывает нарушение проницаемости, которое впоследствии активирует систему свёртывания крови, что приводит к системной эндотелиопатии, функциональным изменениям эндотелия, молекулярной дисфункции и микротромбогенезу [54]. При сепсисе экзоцитоз ультравысокомолекулярных мультемеров VWF (ULVWF, ultra large von Willebrand factor) и активация тромбоцитов запускают активацию гемостаза. ULVWF могут фиксироваться на поверхности эндотелиоцитов при помощи P-селектина, который секретируется из телец Weibel – Palade одновременно с ULVWF. Избыток ULVWF в сосудах микроциркуляции приводит к образованию комплексов тромбоцит-ULVWF и, как следствие, тромбоцитарных тромбов [54].

Тромбоцитарное звено гемостаза

После попадания микроорганизмов в кровотоки они взаимодействуют с тромбоцитами, приводя к их активации и увеличению потребления [55]. Потребление тромбоцитов через опосредованную тромбином активацию тромбоцитов является наиболее распространённым механизмом тромбоцитопении при сепсисе [56]. Активация тромбоцитов при сепсисе происходит через TLR, гликопротеин GPIIb/IIIa, Fc γ RIIa, gC1q-R, также могут активироваться за счёт взаимодействия с IL-6 и IL-8 [55, 57]. Во время активации тромбоциты способны подвергаться пироптозу, который индуцируется циркулирующим S100A8/A9 [58, 59]. В ответ на потребление происходит увеличение выработки тромбоцитов, поэтому на ранней стадии сепсиса обычно наблюдается увеличение количества тромбоцитов – тромбоцитоз. Однако вскоре скорость потребления тромбоцитов начинает превышать скорость их выработки, развивается тромбоцитопения [55].

Тромбоциты при сепсисе ответственны за сопряжение тромбоза, воспаления и врождённых иммунных реакций. Активированные тромбоциты экспрессируют CD40L (CD154), мембранный гликопротеин семейства TNF, который взаимодействует с рецептором CD40 на эндотелии, вызывая воспалительный ответ, и активацию В-лимфоцитов, усиливая продукцию ими иммуноглобулинов, созревание и активацию дендритных клеток [60]. Активированные тромбоциты привлекают нейтрофилов к месту повреждения [56], экспрессируют HMGB-1 (high-mobility group protein B1), что ведёт к образованию NETs, которые улавливают патогенные микроорганизмы и помогают их уничтожить [56]. Полное формирование NETs требует образования комплексов тромбоцит-нейтрофил в TLR4-зависимом процессе [55]. Агрегация/адгезия тромбоцитов с лейкоцитами и эндотелиальным клеткам является распространённым механизмом образования тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов в процессе иммунотромбоза, что увеличивает потребление тромбоцитов [56]. Тромбоциты обладают рецепторами для активированных компонентов комплемента (CR2, CR3, CR4, C1qR) и C1-ингибитора, факторов D и H. Активированные тромбоциты при сепсисе опосредуют

активацию системы комплемента через высвобождение протеинкиназы и АТФ, а также путём фосфорилирования C3 и C3b [60]. При сепсисе активированные тромбоциты могут продуцировать лиганд и рецептор суперсемейства TNF (TRAIL и LIGHT), хемокин SDF-1 (CXCL12), IL-1 β , IL-8 и растворимый рецептор IL-6 (sRIL-6) [60].

Коагуляционное звено гемостаза и антигемостаза

Избыточная экспрессия ТФ является одним из основных триггеров активации системы гемостаза при сепсисе, которая усиливается за счёт секреции провоспалительных цитокинов и экспрессии антигенов [51, 52]. Повреждение эндотелия микробными токсинами приводит к усилению образования ТФ, активации фактора VII и внешнего пути каскада свёртывания крови [61]. NETs обладают высокой протромботической активностью, способствуя прокоагулянтному состоянию, запуская коагуляционный каскад при сепсисе. При сепсисе наблюдается перекрёстное взаимодействие с внутренним путём свёртывания посредством активации фактора VIIa фактором IX. Изначально наблюдается гиперкоагуляция с повышенным фибриногенезом, микрососудистым тромбозом; при прогрессировании сепсиса возникает коагулопатия потребления, приводящая к гипокоагуляции [61].

Активации свёртывания крови при сепсисе противодействуют три антикоагулянтных пути: антитромбин, протеин С и ингибитор пути тканевого фактора (TFPI, tissue factor pathway inhibitor) [52]. По мере прогрессирования сепсиса эти три механизма нарушаются из-за сниженного синтеза, экстравазации плазмы и дегградации протеазами и нейтрофильными эластазами, что приводит к протромботическому состоянию. Антитромбин является важным антикоагулянтным фактором, который ингибирует фактор IXa, Xa, XIa, XIIa и в большей степени тромбин. При сепсисе его активность снижается из-за угнетения синтеза, а также повышенной дегградации протеазами и эластазами нейтрофилов [62]. Активация протеина С опосредуется комплексом тромбин – тромбомодулин на эндотелиальных клетках, что приводит к ингибированию факторов Va и VIIIa. Однако уровень протеина С и тромбомодулина при сепсисе снижен [51]. Наконец ингибитор пути ТФ инактивирует комплекс ТФ – фактор VIIa и вырабатывается многими клетками, включая эндотелиальные, однако его уровень снижается при сепсисе, что приводит к нарушению инактивации комплекса ТФ – фактор VIIa [51]. Таким образом, антитромбин, протеин С, тромбомодулин, TFPI могут быть важными биомаркерами нарушения антикоагулянтных механизмов при сепсисе.

При сепсисе фибринолитическая активность плазмы зависит от баланса между тканевым активатором пламиногена (tPA, tissue-type plasminogen activator), тканевым ингибитором активатора пламиногена (PAI-1, plasminogen activator inhibitor 1) и тромбин-активируемым ингибитором фибринолиза (TAFI, thrombin activatable fibrinolysis inhibitor). tPA способствует фибринолизу за счёт дегградации фибрина плазмином, в то время как PAI-1 ингибирует фибринолиз. На ран-

ней стадии сепсиса фибринолиз усиливается из-за превращения пламиногена в плазмин под влиянием избытка tPA. Позднее возникает угнетение фибринолиза, поскольку повышаются PAI-1, уровень TAFI. Угнетение фибринолиза способствует гиперкоагуляции, наблюдаемой при сепсисе [51].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ СЕПСИСЕ

Раннее выявление пациентов с высоким риском развития нарушений гемостаза при сепсисе имеет большое прогностическое значение, однако на сегодняшний день недостаточно доказательной базы, касаемой нарушений гемостаза при сепсисе. Лабораторная оценка нарушений гемостаза при сепсисе основана на традиционных тестах, включая общее количество тромбоцитов, протромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО), продукты распада фибрина, такие как D-димеры и уровень фибриногена. Известно, что тромбоцитопения является предиктором неблагоприятного прогноза при сепсисе [52]. Согласно данным систематических обзоров, сепсис характеризуется истощением протеина С и нарушением выработки активированного протеина С, что делает их уровни потенциальными прогностическими биомаркерами в этих условиях. Также высокие уровни тромбомодулина в плазме крови коррелируют с повышенной смертностью у пациентов с сепсисом и ДВС-синдромом. Природный антикоагулянт TFPI ингибирует активацию тканевого фактора и пути внешней коагуляции. Снижение TFPI связано с повышенной восприимчивостью к развитию ДВС-синдрома при сепсисе. PAI-1 может ингибировать опосредованное плазмином растворение микротромбов в микроциркуляторном русле и, таким образом, способствовать развитию ДВС-синдрома. Ретроспективное одноцентровое исследование 186 пациентов с сепсисом показало, что PAI-1 был единственным независимым прогностическим маркером 28-дневной смертности среди биомаркеров сепсиса и маркеров фибринолиза/коагуляции при оптимальном пороговом значении 83 нг/мл [51].

Учитывая вышеизложенное, патогенетически обоснованными прогностическими биомаркерами в диагностике нарушения гемостаза могут являться: общее количество тромбоцитов, VWF, фактор VIII, протеин С, тромбомодулин, TFPI, tPA, PAI-1, TAFI.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенез сепсиса является гетерогенным по механизмам развития, где ключевыми звеньями являются: активация врождённого и адаптивного иммунитета, активация и дисфункция эндотелия, дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных механизмов, сепсис-индуцированная коагулопатия и диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови, расстройства центральной и периферической гемодинамики, микро-

циркуляции, активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, нарушения доставки, потребления и утилизации кислорода в тканях. Воспалительный ответ, тканевая гипоксия, нарушения иммунного и клеточного метаболизма, эндотелиальная и микрососудистая дисфункция в совокупности приводят к развитию синдрома полиорганной недостаточности, который является основной причиной летальности у пациентов с сепсисом.

Сепсис можно рассматривать как двухфазное заболевание с одновременной активацией про- и противовоспалительных реакций, в ходе которых возникают изменения врождённого и адаптивного иммунитета. В гипервоспалительную фазу при сепсисе клетки врождённого иммунитета синтезируют провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IFN- γ), NETs, протеолитические ферменты, лактоферрин, активные формы кислорода, активные формы азота, растёт экспрессия HLA-DR на мембранах клеток, наблюдается чрезмерная активация системы комплемента, что имеет значение в повреждении органов и тканей. В гиповоспалительную фазу снижается синтез провоспалительных цитокинов, экспрессия HLA-DR на лейкоцитах, количество NETs, лактоферрина, активных форм кислорода, активных форм азота, эластаз, металлопротеиназ, увеличивается синтез IL-10, IL-1 β -Ra, TNFR1 (tumor necrosis factor receptor 1), формируется иммуносупрессия, феномен толерантности к эндотоксину, возрастает риск присоединения вторичных нозокомальных инфекций.

Для адаптивного иммунитета в гипервоспалительную фазу сепсиса характерна активация CD3⁺CD4⁺ и CD3⁺CD8⁺, что приводит к их дальнейшей дифференцировке и цитотоксическому действию за счёт синтеза TNF- α и IFN- γ , выработке антител. В гиповоспалительную фазу развивается иммуносупрессия в результате апоптоза CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺ и CD3⁺CD19⁺, возникает лимфопения, которая коррелирует с плохим прогнозом, особенно у пожилых пациентов. Также снижается продукция провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-12, TNF- α), в том числе за счёт активации Treg, которые менее восприимчивы к апоптозу.

На фоне системного выброса провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , MCP-1 и IL-8 развивается эндотелиопатия, формируются патофизиологические изменения с преимущественным повреждением центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, почек, печени, желудочно-кишечного тракта.

При сепсисе у пациентов выявляется гиперкоагуляционно-гипофибринолитический фенотип изменения гемостаза. Данный фенотип формируется в результате эндотелиальной дисфункции, активации тромбоцитов, аутокоид-индуцированной коагуляции, активации внешнего и внутреннего пути свёртывания, угнетения антикоагулянтных процессов, нарушения фибринолиза. В результате эндотелиопатии снижается антитромботическая и повышается протромботическая активность эндотелия за счёт экспрессии ТФ, VWF, ULVWF, фактора VIII, активации тромбоцитов, что ведёт к микротромбогенезу, который поддерживается провоспалительной активностью

эндотелия и вносит вклад в нарушение микроциркуляции и патогенез СПОН.

Тромбоциты при сепсисе участвуют в сопряжении гемостаза, факторов врождённого и адаптивного иммунитета как единичных участников иммунотромбоза, в котором тромбоциты активируются через TLR, GPIIb/IIIa, Fc γ RIIa, α C1q-R, взаимодействуют с лейкоцитами, выделяют провоспалительные цитокины, хемокины, способствуют образованию NETs, активируют систему комплемента. Изначально наблюдается увеличение их потребления, сопровождающееся ростом продукции (тромбоцитоз) с последующим его угнетением (тромбоцитопения).

Коагуляционное звено гемостаза при сепсисе активизируется как по внешнему, так и по внутреннему пути, перекрёстное взаимодействие осуществляется посредством активации фактора VIIa, фактором IX. Гиперкоагуляционные изменения с повышенным фибриногенезом в запущенных случаях сменяются коагулопатией потребления, гипокоагуляцией. Наравне с этим наблюдается снижение активности антикоагулянтной системы, проявляющаяся снижением антитромбина, протеина С, тромбомодулина, TFPI, формируется протромботический фенотип гемостаза. При сепсисе отмечается угнетение активности фибринолитической системы за счёт роста PAI-1, TAFI, снижения уровня tPA. Всё вышеперечисленное способствует развитию гиперкоагуляции на фоне снижения активности антикоагуляционной и фибринолитической системы свёртывания крови.

В связи с тем, что сепсис представляет гетерогенное по патофизиологическим механизмам заболевание, на сегодняшний день не существует биомаркеров, обладающих достаточной чувствительностью и специфичностью. Патогенетически обоснованными прогностическими биомаркерами в диагностике изменений врождённого и адаптивного иммунитета при сепсисе могут быть: TNF- α , IL-1 β , IL-2, IFN- γ , IL-10, HLA-DR. C3, C4, C5, C1 ингибиторы комплемента, C3a, C5a, IgA, IgM и IgG, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD56⁺, CD3⁺CD19⁺. С целью выявления нарушений гемостаза перспективными биомаркерами могут являться: общее количество тромбоцитов, VWF, фактор VIII, протеин С, тромбомодулин, TFPI, tPA, PAI-1, TAFI.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование

Авторы заявляют о финансировании проведённого исследования из собственных средств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8): 801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287

2. Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В., исследовательская группа РИОРИТА. Распространенность инфекций в отделениях реанимации России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011; 13(4): 294-303. [Rudnov VA, Belsky DV, Dekhnic AV, RIORITA Study Group. Infections in Russian ICUs: Results of the nationwide multicenter study. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2011; 13(4): 294-303. (In Russ.)]
3. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: Results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020; 46(8): 1552-1562. doi: 10.1007/s00134-020-06151-x
4. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and septic shock – Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Med Clin North Am*. 2020; 104(4): 573-585. doi: 10.1016/j.mcna.2020.02.011
5. Blot S, Antonelli M, Arvaniti K, Blot K, Creagh-Brown B, de Lange D, et al. Epidemiology of intra-abdominal infection and sepsis in critically ill patients: “AbSeS”, a multinational observational cohort study and ESICM Trials Group Project. *Intensive Care Med*. 2019; 45(12): 1703-1717. doi: 10.1007/s00134-019-05819-3
6. Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston KV, Sader HS, et al. The microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63(7): e00355-19. doi: 10.1128/AAC.00355-19
7. Holmes CL, Anderson MT, Mobley HLT, Bachman MA. Pathogenesis of gram-negative bacteremia. *Clin Microbiol Rev*. 2021; 34(2): e00234-20. doi: 10.1128/CMR.00234-20
8. Ramachandran G. Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis: A brief review. *Virulence*. 2014; 5(1): 213-218. doi: 10.4161/viru.27024
9. Dickson K, Lehmann C. Inflammatory response to different toxins in experimental sepsis models. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(18): 4341. doi: 10.3390/ijms20184341
10. Wiersinga WJ, van der Poll T. Immunopathophysiology of human sepsis. *EBioMedicine*. 2022; 86: 104363. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104363
11. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Cooper-Smith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021; 47(11): 1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y
12. Sivayoham N, Blake LA, Tharimoo pantavida SE, Chughtai S, Hussain AN, Rhodes A. Treatment variables associated with outcome in emergency department patients with suspected sepsis. *Ann Intensive Care*. 2020; 10(1): 136. doi: 10.1186/s13613-020-00747-8
13. Bicking K, Esguerra VG, Peck-Palmer OM, Magari RT, Julian MW, Kleven JM, et al. Monocyte distribution width: A novel indicator of sepsis-2 and sepsis-3 in high-risk emergency department patients. *Crit Care Med*. 2019; 47(8): 1018-1025. doi: 10.1097/CCM.0000000000003799
14. Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019; 23(1): 196. doi: 10.1186/s13054-019-2478-6
15. Leligidowicz A, Matthay MA. Heterogeneity in sepsis: New biological evidence with clinical applications. *Crit Care*. 2019; 23(1): 80. doi: 10.1186/s13054-019-2372-2
16. Arora J, Mendelson AA, Fox-Robichaud A. Sepsis: Network pathophysiology and implications for early diagnosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2023; 324(5): R613-R624. doi: 10.1152/ajpregu.00003.2023
17. Kozlov AV, Grillari J. Pathogenesis of multiple organ failure: The impact of systemic damage to plasma membranes. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 806462. doi: 10.3389/fmed.2022.806462
18. Sygitowicz G, Sitkiewicz D. Molecular mechanisms of organ damage in sepsis: An overview. *Braz J Infect Dis*. 2020; 24(6): 552-560. doi: 10.1016/j.bjid.2020.09.004
19. Cinelli MA, Do HT, Miley GP, Silverman RB. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. *Med Res Rev*. 2020; 40(1): 158-189. doi: 10.1002/med.21599
20. Brands X, Haak BW, Klarenbeek AM, Otto NA, Faber DR, Lutter R, et al. Concurrent immune suppression and hyperinflammation in patients with community-acquired pneumonia. *Front Immunol*. 2020; 11: 796. doi: 10.3389/fimmu.2020.00796
21. Vachharajani V, McCall CE. Epigenetic and metabolic programming of innate immunity in sepsis. *Innate Immun*. 2019; 25(5): 267-279. doi: 10.1177/1753425919842320
22. Nedeva C. Inflammation and cell death of the innate and adaptive immune system during sepsis. *Biomolecules*. 2021; 11(7): 1011. doi: 10.3390/biom11071011
23. Mithal LB, Arshad M, Swigart LR, Khanolkar A, Ahmed A, Coates BM. Mechanisms and modulation of sepsis-induced immune dysfunction in children. *Pediatr Res*. 2022; 91(2): 447-453. doi: 10.1038/s41390-021-01879-8
24. Kumar V. Toll-like receptors in sepsis-associated cytokine storm and their endogenous negative regulators as future immunomodulatory targets. *Int Immunopharmacol*. 2020; 89(Pt B): 107087. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107087
25. Zhang H, Wang Y, Qu M, Li W, Wu D, Cata JP, et al. Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis. *Clin Transl Med*. 2023; 13(1): e1170. doi: 10.1002/ctm2.1170
26. Joshi I, Carney WP, Rock EP. Utility of monocyte HLA-DR and rationale for therapeutic GM-CSF in sepsis immunoparalysis. *Front Immunol*. 2023; 14: 1130214. doi: 10.3389/fimmu.2023.1130214
27. Ma L, Li Q, Cai S, Peng H, Huyan T, Yang H. The role of NK cells in fighting the virus infection and sepsis. *Int J Med Sci*. 2021; 18(14): 3236-3248. doi: 10.7150/ijms.59898
28. Feng T, Liao X, Yang X, Yang C, Lin F, Guo Y, et al. A shift toward inhibitory receptors and impaired effector functions on NK cells contribute to immunosuppression during sepsis. *J Leukoc Biol*. 2020; 107(1): 57-67. doi: 10.1002/JLB.4A0818-313RR
29. Karasu E, Nilsson B, Köhl J, Lambris JD, Huber-Lang M. Targeting complement pathways in polytrauma- and sepsis-induced multiple-organ dysfunction. *Front Immunol*. 2019; 10: 543. doi: 10.3389/fimmu.2019.00543
30. Fattahi F, Zetoune FS, Ward PA. Complement as a major inducer of harmful events in infectious sepsis. *Shock*. 2020; 54(5): 595-605. doi: 10.1097/SHK.0000000000001531
31. Brady J, Horie S, Laffey JG. Role of the adaptive immune response in sepsis. *Intensive Care Med Exp*. 2020; 8(Suppl 1): 20. doi: 10.1186/s40635-020-00309-z

32. Martin MD, Badovinac VP, Griffith TS. CD4T cell responses and the sepsis-induced immunoparalysis state. *Front Immunol.* 2020; 11: 1364. doi: 10.3389/fimmu.2020.01364
33. Dong X, Tu H, Qin S, Bai X, Yang F, Li Z. Insights into the roles of B cells in patients with sepsis. *J Immunol Res.* 2023; 2023: 7408967. doi: 10.1155/2023/7408967
34. Tang XD, Ji TT, Dong JR, Feng H, Chen FQ, Chen X, et al. Pathogenesis and treatment of cytokine storm induced by infectious diseases. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(23): 13009. doi: 10.3390/ijms222313009
35. Mazer M, Unsinger J, Drewry A, Walton A, Osborne D, Blood T, et al. IL-10 has differential effects on the innate and adaptive immune systems of septic patients. *J Immunol.* 2019; 203(8): 2088-2099. doi: 10.4049/jimmunol.1900637
36. Akkaya M, Kwak K, Pierce SK. B cell memory: Building two walls of protection against pathogens. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(4): 229-238. doi: 10.1038/s41577-019-0244-2
37. Dong X, Wang C, Liu X, Gao W, Bai X, Li Z. Lessons learned comparing immune system alterations of bacterial sepsis and SARS-CoV-2 sepsis. *Front Immunol.* 2020; 11: 598404. doi: 10.3389/fimmu.2020.598404
38. Liu D, Huang SY, Sun JH, Zhang HC, Cai QL, Gao C, et al. Sepsis-induced immunosuppression: Mechanisms, diagnosis and current treatment options. *Mil Med Res.* 2022; 9(1): 56. doi: 10.1186/s40779-022-00422-y
39. Hohlstein P, Gussen H, Bartneck M, Warzecha KT, Roderburg C, Buendgens L, et al. Prognostic relevance of altered lymphocyte subpopulations in critical illness and sepsis. *J Clin Med.* 2019; 8(3): 353. doi: 10.3390/jcm8030353
40. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med.* 2020; 383(23): 2255-2273. doi: 10.1056/NEJMr2026131
41. Потапнев М.П. Цитокиновый шторм: причины и последствия. *Иммунология.* 2021; 42(2): 175-188. [Potapnev MP. Cytokine storm: Causes and consequences. *Immunologiya.* 2021; 42(2): 175-188. (In Russ.)]. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-2-175-188
42. Caraballo C, Jaimes F. Organ dysfunction in sepsis: An ominous trajectory from infection to death. *Yale J Biol Med.* 2019; 92(4): 629-640.
43. Gavelli F, Castello LM, Avanzi GC. Management of sepsis and septic shock in the emergency department. *Intern Emerg Med.* 2021; 16(6): 1649-1661. doi: 10.1007/s11739-021-02735-7
44. Pan S, Lv Z, Wang R, Shu H, Yuan S, Yu Y, et al. Sepsis-induced brain dysfunction: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Oxid Med Cell Longev.* 2022; 2022: 1328729. doi: 10.1155/2022/1328729
45. Sun J, Zhang J, Wang X, Ji F, Ronco C, Tian J, et al. Gut-liver crosstalk in sepsis-induced liver injury. *Crit Care.* 2020; 24(1): 614. doi: 10.1186/s13054-020-03327-1
46. Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi Soofiyan S, Abediazar S, Shoja MM, Ardalan M, et al. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol.* 2021; 31(3): e2176. doi: 10.1002/rmv.2176
47. Yin J, Chen Y, Huang JL, Yan L, Kuang ZS, Xue MM, et al. Prognosis-related classification and dynamic monitoring of immune status in patients with sepsis: A prospective observational study. *World J Emerg Med.* 2021; 12(3): 185-191. doi: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2021.03.004
48. Zanza C, Romenskaya T, Manetti AC, Franceschi F, La Russa R, Bertozzi G, et al. Cytokine storm in COVID-19: Immunopathogenesis and therapy. *Medicina (Kaunas).* 2022; 58(2): 144. doi: 10.3390/medicina58020144
49. Jiménez-Aguilar R, Sánchez-Zaucó N, Tiburcio-Felix R, López JZ, Solano-Gutiérrez A, Riera C, et al. Effects of cardiopulmonary bypass on the development of lymphopenia and sepsis after cardiac surgery in children with congenital cardiopathy. *Exp Ther Med.* 2020; 19(1): 435-442. doi: 10.3892/etm.2019.8241
50. Mollnes TE, Huber-Lang M. Complement in sepsis—when science meets clinics. *FEBS Lett.* 2020; 594(16): 2621-2632. doi: 10.1002/1873-3468.13881
51. Tsantes AG, Parastatidou S, Tsantes EA, Bonova E, Tsante KA, Mantzios PG, et al. Sepsis-induced coagulopathy: An update on pathophysiology, biomarkers, and current guidelines. *Life (Basel).* 2023; 13(2): 350. doi: 10.3390/life13020350
52. Giustozzi M, Ehrlinder H, Bongiovanni D, Borovac JA, Guerreiro RA, Gąsecka A, et al. Coagulopathy and sepsis: Pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Blood Rev.* 2021; 50: 100864. doi: 10.1016/j.blre.2021.100864
53. Neubauer K, Zieger B. Endothelial cells and coagulation. *Cell Tissue Res.* 2022; 387(3): 391-398. doi: 10.1007/s00441-021-03471-2
54. Chang JC. Sepsis and septic shock: Endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease. *Thromb J.* 2019; 17: 10. doi: 10.1186/s12959-019-0198-4
55. Cox D. Sepsis – it is all about the platelets. *Front Immunol.* 2023; 14: 1210219. doi: 10.3389/fimmu.2023.1210219
56. Vardon-Bounes F, Ruiz S, Gratacap MP, Garcia C, Payrastre B, Minville V. Platelets are critical key players in sepsis. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(14): 3494. doi: 10.3390/ijms20143494
57. Patel P, Michael JV, Naik UP, McKenzie SE. Platelet FcγRIIA in immunity and thrombosis: Adaptive immunothrombosis. *J Thromb Haemost.* 2021; 19(5): 1149-1160. doi: 10.1111/jth.15265
58. Su M, Chen C, Li S, Li M, Zeng Z, Zhang Y, et al. Gasdermin d-dependent platelet pyroptosis exacerbates NET formation and inflammation in severe sepsis. *Nat Cardiovasc Res.* 2022; 1: 732-747. doi: 10.1038/s44161-022-00108-7
59. Su Y, Zhang T, Qiao R. Pyroptosis in platelets: Thrombocytopenia and inflammation. *J Clin Lab Anal.* 2023; 37: e24852. doi: 10.1002/jcla.24852
60. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 2. Тромбоциты как участники иммунных реакций. *Медицинская иммунология.* 2019; 22(1): 9-20. [Serebryanaya NB, Shanin SN, Fomicheva EE, Yakutseni PP. Blood platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 2. Thrombocytes as participants of immune reactions. *Medical Immunology (Russia).* 2019; 21(1): 9-20. (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-9-20
61. Marín Oyarzún CP, Glembotsky AC, Goette NP, Lev PR, De Luca G, Baroni Pietto MC, et al. Platelet toll-like receptors mediate thromboinflammatory responses in patients with essential thrombocythemia. *Front Immunol.* 2020; 11: 705. doi: 10.3389/fimmu.2020.00705
62. Sungurlu S, Kuppy J, Balk RA. Role of antithrombin III and tissue factor pathway in the pathogenesis of sepsis. *Crit Care Clin.* 2020; 36(2): 255-265. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.002

Сведения об авторах

Осиков Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; руководитель отдела научной работы, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», e-mail: prof.osikov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

Телешева Лариса Фёдоровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: teleshevalarisa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7884-9675>

Конашов Алексей Геннадьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; заместитель главного врача по лечебной части, ГАУЗ Ордена Знак Почёта «Городская клиническая больница № 8 г. Челябинск», e-mail: vladkag5@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3275-6721>

Гусев Андрей Владимирович – старший лаборант кафедры патофизиологии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач анестезиолог-реаниматолог, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», e-mail: andregusev1509@gmail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-1441-7311>

Конашов Владислав Алексеевич – лаборант кафедры патофизиологии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач приёмного отделения, ГАУЗ Ордена Знак Почёта «Городская клиническая больница № 8 г. Челябинск», e-mail: konashov74@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1905-9155>

Information about the authors

Mikhail V. Osikov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University; Head of the Department of Scientific Work, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, e-mail: prof.osikov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

Larisa F. Telesheva – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Microbiology, Virology and Immunology, South Ural State Medical University, e-mail: teleshevalarisa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7884-9675>

Aleksey G. Konashov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University; Deputy Chief Physician for Medicine, Chelyabinsk City Clinical Hospital No. 8, e-mail: vladkag5@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3275-6721>

Andrei V. Gusev – Senior Laboratory Assistant at the Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University; Anesthesiologist and Intensive Care Specialist, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, e-mail: andregusev1509@gmail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-1441-7311>

Vladislav A. Konashov – Laboratory Assistant at the Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University; Physician at the Emergency Department, Chelyabinsk City Clinical Hospital No. 8, e-mail: konashov74@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1905-9155>

Вклад авторов

Осиков М.В. – концепция и дизайн исследования.

Телешева Л.Ф. – концепция и дизайн исследования.

Конашов А.Г. – концепция и дизайн исследования; сбор и обработка материала; написание текста статьи.

Гусев А.В. – сбор и обработка материала; редактирование текста статьи.

Конашов В.А. – сбор и обработка материала; написание текста статьи.