

## АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

© Д. В. Струков, Ю. С. Александрович, А. Г. Васильев

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

**Резюме.** В статье дан обзор современных представлений о тяжелом сепсисе и септическом шоке. Показаны результаты согласительных конференций по классификации сепсиса у взрослых и детей. Отражены показатели смертности в группе больных с септическим течением. Рассмотрены основные звенья патогенеза сепсиса, такие как бактериемия, микробная токсемия, эндо(ауто)токсикоз, системный деструктивный васкулит, нарастающая гиперкоагуляция с переходом в коагулопатию, тромбоцитопения потребления с тромбгеморрагическим синдромом и тяжелая иммуносупрессия. Патогенез септического шока разделен на процессы, происходящие в органах и тканях, а также на процессы, происходящие внутриклеточно: оксидативный стресс и митохондриальная недостаточность. Выделена роль патоген-ассоциированных молекулярных образов: «паттернов» в развитии генерализованного ациклического инфекционного процесса. Показана схема современной терапии септического шока. Выявлена важная роль оксида азота в развитии стойкой гипотонии, плохо поддающейся вазопрессорной поддержке. Отражена способность оксида азота образовывать свободнорадикальный пероксинитрит, индуцирующий процессы перекисного окисления липидов в мембранах. Отмечена его способность реагировать с негемовыми железо- и цинксодержащими белками. Рассмотрены ключевые факторы, способствующие активации генов, ответственных за работу индуцибельной синтазы оксида азота. Сделаны выводы о том, что тяжелый сепсис и септический шок остаются большой проблемой современной медицины, и о том, что необходимо разрабатывать новые препараты, влияющие на интактные звенья его патогенеза. Отмечено, что во многих странах мира ведутся разработки по внедрению новых препаратов, таких как ингибиторы синтазы оксида азота, для ведения больных с септическим шоком.

**Ключевые слова:** шок; сепсис; септический шок; патогенез; ингибиторы синтазы оксида азота; терапия септического шока.

С середины двадцатого века по настоящее время опубликованные в научной периодической печати и в справочной литературе для врачей концепции сепсиса, а также известные обобщения результатов клинических и экспериментальных исследований по этой проблеме отличаются значительным разбросом и пестротой определений сущности сепсиса. Для достижения консенсуса в понимании сепсиса важный вклад внесла согласительная конференция, организованная Американским обществом торакальных хирургов, а также врачами медицины экстренных состояний, состоявшаяся в 1991 году в Чикаго [36]. По ее результатам в научный обиход вошло новое понятие — Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), переводимое на русский язык, как «синдром системного ответа при воспалении». Итогом последующих научных работ и конференций, посвященных проблеме понимания сепсиса, стало четкое определение ключевых проявлений последнего, разграничение текущих патологических процессов на стадии, что способствует упорядочению оценки тяжести состояния пациентов и является основой для реализации врачебных задач в лечении данной патологии.

В двухтысячных годах для понимания сущности сепсиса у детей до года и старше была разработана концепция PIRO (Predisposition=предрасположенность, Infection=инфекция, Response=ответ организма и Organ dysfunction=органный дисфункция).

По мнению большинства исследователей, детальный анализ каждой составляющей данной концепции может способствовать лучшему пониманию сепсиса, а также более эффективной его терапии [42]. Также были определены уровни риска смертности отдельно для каждой составляющей по этой концепции, которые не зависят от показателей риска смертности по другим категориям. [47]. За последние годы была показана ее эффективность и простота использования для определения факторов, способствующих фатальному исходу среди исследуемой популяции. [19].

*Современная классификация сепсиса имеет следующий вид:*

- SIRS, характеризующийся лихорадкой выше 38 °С или гипотермией ниже 36 °С, тахикардией более 90 уд/мин, одышкой более 20 в мин или  $p_{\text{CO}_2}$  ниже 32 мм рт. ст., лейкоцитозом более  $12 \times 10^9/\text{л}$  или лейкопенией менее  $4 \times 10^9/\text{л}$  или наличием незрелых форм клеток более 10 %;
- сепсис, характеризующийся наличием очага инфекции и двумя или более признаками SIRS;
- тяжелый сепсис, когда к вышеописанным проявлениям добавляется органный дисфункция, нарушение тканевой перфузии или гипотензия;
- септический шок с артериальной гипотонией, не устранимой посредством назначения адекватной жидкостной нагрузки.

Несмотря на прогресс медицины, уровень смертности от сепсиса остается крайне высоким [56]. За последние шесть лет смертность в группе больных, перенесших сепсис, во много раз выше, чем у пациентов без септического течения болезни: смертность от сепсиса за это время выросла с 23 % до 43,8 %. В группе больных, не перенесших сепсис, смертность была гораздо ниже (1 %) и выросла до 8,3 % [53]. Несмотря на все меры эпидемиологического режима, использование антисептических средств и антибиотиков, вызываемые нозокомиальными возбудителями госпитальные инфекции продолжают уносить жизни большого количества пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. [57]. Данные инфекции могут диагностироваться у больных с любой медицинской патологией. На протяжении последних десятилетий смертность при тяжелом сепсисе и септическом шоке имеет тенденцию к увеличению. По данным американских исследователей, при тяжелом сепсисе частота смертности может быть более 50 %. [18].

#### ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА СЕПСИСА

Патогенез сепсиса и септического шока представлен звеньями, в которые вовлекаются все ткани, органы и системы организма. На сегодняшний день в патогенезе сепсиса выделено несколько основных звеньев: бактериемия, микробная токсемия, эндо(ауто)токсикоз [26], системный деструктивный васкулит, нарастающая гиперкоагуляция с переходом в коагулопатию, тромбоцитопения потребления с тромбгеморрагическим синдромом и, как следствие, тяжелая иммуносупрессия [1]. Ключевым моментом оказывается не столько возникновение бактериемии, сколько неадекватная реакция организма на инвазию, которую можно рассматривать как срыв механизмов защиты организма. Все это в дальнейшем приводит к стабильной циркуляции возбудителя в крови и развитию генерализованного необратимого ациклического инфекционного процесса [25]. В ответ активизируются системы врожденного иммунитета, филогенетически более древней части иммунной системы, сфокусированной на высококонсервативных структурах, которые одинаковы у многих видов микроорганизмов. Роль активаторов выполняют патоген-ассоциированные молекулярные образы (паттерны) [51], а в качестве структур-мишеней макроорганизма выступают образ-распознающие рецепторы. По последним данным, существуют также молекулярные паттерны собственных поврежденных клеток [21]. Высококонсервативными активаторами (лигандами) микроорганизмов, распознаваемыми системой врожденного иммунитета, являются липополисахарид (ЛПС) гра-

мотрицательных бактерий [48], который взаимодействует с сигнальными рецепторами на клетках иммунной системы [20]. Это ведет к экспрессии генов цитокинов [24]. Образующаяся цитокинэмия сначала вызывает, а затем усиливает системную реакцию при воспалении [45].

#### ПАТОГЕНЕЗ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

Под действием эндотоксинов сначала происходит расширение мелких сосудов, в основном венул, и, как следствие, значительно возрастает сосудистая проницаемость [30]. Эффективное сужение вен для уменьшения венозного кровенаполнения возможно только, когда они наполнены и хорошо растянуты [5]. Возрастает активность симпатической нервной системы, что приводит к сокращению пре- и посткапиллярных сфинктеров [14]. В результате вышеописанных процессов отмечается уменьшение общего сосудистого периферического сопротивления, снижение артериального давления, увеличение частоты сердечных сокращений, способствующее поддержанию минутного объема сердца на нормальных и даже повышенных цифрах и отсутствие нормального кровоснабжения и оксигенации тканей. Это ведет к снижению артериовенозной разницы по кислороду. Далее по мере прогрессирования септического шока формируется порочный круг: из-за гипоксии и ацидоза спазм более чувствительных к разного рода токсическим воздействиям прекапиллярных артериальных сфинктеров сменяется их парезом [3]. Плазма пропотевает через сосудистую стенку и сдавливает капилляры снаружи, что на фоне уже имеющегося венозного застоя усугубляет относительную гиповолемию из-за продолжающегося уменьшения венозного возврата [11]. Впоследствии развивается стаз в капиллярах, висцеральный застой, выпот жидкости, повышение вязкости крови, тромбообразование с истощением факторов свертывания и тромбоцитов, приводящее к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию [35], с одной стороны, и развитию оксидативного стресса, митохондриальной недостаточности, с другой [29].

При рассмотрении тромбгеморрагических процессов на уровне макроорганизма W.R. McCabe была предложена теория, подразумевавшая одновременность возникновения процессов фибринолиза и активации свертывающей системы крови по внутреннему пути [39]. Эта теория отображает сложные взаимодействия и изменения таких систем крови, как коагулирующая, фибринолитическая, кининовая и комплементарная.

Неотъемлемым компонентом септического шока является метаболический ацидоз, развивающийся

ся вследствие образования избыточных количеств лактата, пирувата,  $\alpha$ -кетоглутарата и кетоновых тел [6].

Кроме микробной интоксикации, в патогенезе септического шока немаловажную роль играет аутоинтоксикация, развивающаяся на фоне септического шока, из-за неспособности клеток ретикулоэндотелиальной системы кишечника нейтрализовать токсические вещества, реабсорбирующиеся из кишки, и прекращения вследствие гипоксии работы аэробного гликолиза с электрон-транспортной цепью. Данный механизм играет главную роль в переходе шока в необратимую стадию из-за коллапса периферических сосудов [2].

#### ПАТОХОМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ, ВЫЗВАННЫЕ ГИПОКСИЕЙ ПРИ СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ

При подробном рассмотрении процессов оксидативного стресса и митохондриальной недостаточности необходимо отметить следующие особенности: клеточная дисфункция, сопровождающая геморрагический шок, ассоциируется со снижением трансмембранного потенциала, а уменьшение трансмембранного потенциала предшествует развитию гипотензии [11]. Все это связано с неправильной работой электрон-транспортной цепи и прекращением образования АТФ. При правильной ее работе при переносе одной пары электронов в митохондриях образуются только три молекулы аденозинтрифосфата, поскольку имеется только три пункта фосфорилирования [8]. Главное, что происходит окисление коферментов, необходимых для первых двух из трех стадий аэробного гликолиза: окислительного декарбоксилирования пировиноградной кислоты и цикла трикарбоновых кислот (заключительная стадия окисления в электрон-транспортной цепи описана выше). Первые две стадии происходят в матриксе митохондрий [32]. Электрон-транспортная цепь локализована во внутренней мембране митохондрий. Исходя из суммарного уравнения цикла Кребса, очевидно, что образуются четыре пары водорода, восстанавливающие коферменты пиридиновых и флавиновых дегидрогеназ:  $\text{CH}_3\text{CO-S-CoA} + 3\text{H}_2\text{O} + 3\text{НАД} + \text{ФАД} + \text{АДФ} + \text{Фн} \rightarrow 2\text{CO}_2 + \text{HS-CoA} + 3\text{НАД}\cdot\text{H}_2 + \text{ФАД}\cdot\text{H}_2 + \text{АТФ}$  [17]. Если сложить число всех молекул АТФ, образовавшиеся при аэробном гликолизе, то получится 24. В создавшихся условиях гипоксии клетка вынуждена перейти на совершенно другой способ получения энергии АТФ, который называется анаэробным гликолизом, в результате которого образуются только две молекулы АТФ на одну молекулу глюкозы [13]. Энергетически этот путь крайне невыгоден, более того, отмечается большое потребление глюкозы

и синтез лактата, который, накапливаясь, способствует развитию метаболического ацидоза [22]. Подобное образование неоптимального количества энергии, отмечающееся на ранних стадиях септического шока, дало основания для создания «цитопатической гипоксической теории», объясняющей снижение утилизации кислорода. Только на поздних стадиях повреждения собственно митохондрий и начинающейся клеточный аутолиз обуславливает нарушение кислород-транспортной функции и прогрессирующее развитие клеточного ацидоза [37].

#### СХЕМА СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА [15]

1. Искусственная вентиляция легких с целью профилактики развития респираторного дисстресс-синдрома.
2. Антибактериальная терапия.
3. Терапия иммуноглобулином [52].
4. Инфузионная терапия.
5. Глюкокортикоидная терапия. Глюкокортикоиды супрессируют индуцибельную NO-синтазу, но не влияют на активность конститутивных изоферментов [28].
6. Инотропная и/или вазопрессорная поддержка.

#### ОКСИД АЗОТА КАК ФАКТОР, ВЫЗЫВАЮЩИЙ НЕУПРАВЛЯЕМУЮ ГИПОТЕНИЮ

На фоне гиперцитокинемии в макрофагах под действием  $\text{TNF-}\alpha$  и  $\text{TNF-}\beta$ , липида А или их комбинации с  $\text{IL-1}$ ,  $\text{IL-2}$ ,  $\text{INF-}\gamma$  происходит повышенное образование NO [27, 16]. Одно из первых предположений о биологическом синтезе оксидов азота, основанное на данных по образованию в организме нитратов и нитритов было высказано еще в 1916 г. Оказалось, что оксид азота управляет как внутриклеточными, так и межклеточными процессами в живой клетки [10]. В ходе исследований, проведенных в восьмидесятых годах прошлого века, было показано, что оксид азота (NO) синтезируется в эпителии сосудов и, распространяясь на прилегающие гладкие мышцы, вызывает их расслабление [43]. В настоящее время достоверно известно, что NO играет одну из ключевых ролей в нарушении микроциркуляции при сепсисе и септическом шоке [41]. В эксперименте на мышах показана кардиотоксичность NO при сепсисе [38]. Существуют работы по выявлению повреждающего эффекта оксида азота на легкие [54].

NO образуется в организме путем ферментативного синтеза из L-аргинина и кислорода посредством синтазы оксида азота. Синтез NO в эндотелиальных клетках индуцируется целым рядом физиологических стимуляторов и вазоактивных соединений [50].

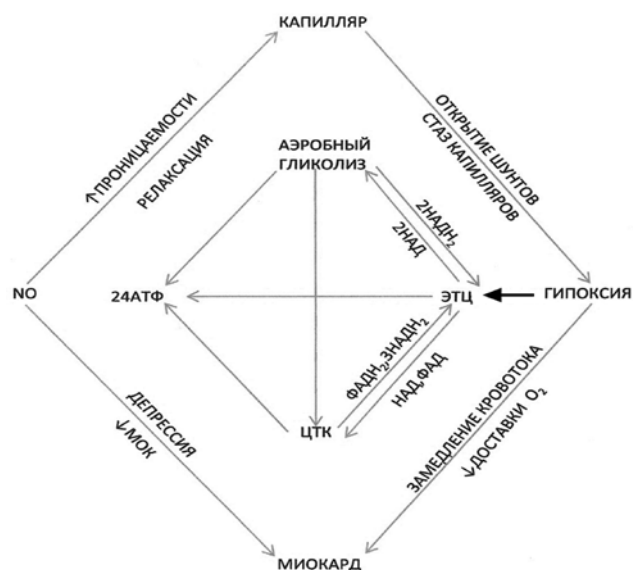


Рис. 1. Роль оксида азота в развитии основных механизмов сепсиса и септического шока

Известно, что NO-синтаза существует в виде трех основных изоформ [45]: нейрональная NO-синтаза (nNOS, или NOSI), индуцибельная NO-синтаза (iNOS, или NOSII) и эндотелиальная NO-синтаза (eNOS, или NOSIII)» [4]. При гиперцитокинемии, развивающейся при септическом шоке, в макрофагах происходит активация генов, ответственных за синтез индуцибельной NO-синтазы, а активность этого фермента в 100 раз выше активности эндотелиального фермента [9].

Оксид азота может оказывать на клетки токсический эффект, прямо воздействуя на гем-содержащие белки. Наряду с этим оксид азота способен реагировать с негемовыми железо- и цинксодержащими белками [7], может образовывать сильный окислитель, очень реакционный и токсичный свободно-радикальный пероксинитрит, который индуцирует процессы ПОЛ в мембранах [44]. В одной из работ было показано, что пероксинитрит образуется при отсутствии кофактора или субстрата для синтазы NO [34].

Синтез индуцибельной NO-синтазы в макрофагах и других клетках — основа неспецифической резистентности [40]. Программа такой неспецифической резистентности работает по двум направлениям: вызывая апоптоз клеток-носителей и образуя токсичные субстанции для патогена [12]. В тех случаях, когда такой синтез приобретает системный характер, это приводит к катастрофическим последствиям для организма: резкому падению артериального давления, плохо или вовсе не поддающемуся коррекции инотропными препаратами [33], угнетению сократительной способности миокарда [55] и выраженным расстройствам микроциркуляции.

Учитывая рассмотренные механизмы развития сепсиса и септического шока, можно выделить следующие основные звенья его патогенеза и возникающие при нем порочные круги. Гиперпродукция оксида азота приводит к дилатации сосудов и повышению сосудистой проницаемости на уровне капилляров, что в свою очередь способствует депонированию крови, открытию шунтов и снижению доставки кислорода клеткам. Также избыточные количества оксида азота вызывают депрессию миокарда, следствием чего становится снижение минутного объема крови, еще большее замедление кровотока и снижение доставки кислорода клеткам. Анаэробные условия в клетках «выключают» электрон-транспортную цепь, в которой прекращается работа пиридиновых и флавиновых дегидрогеназ, что ведет к прекращению аэробного окисления глюкозы и работы цикла трикарбоновых кислот и, как следствие, прекращению выработки достаточного количества АТФ и к энергодефициту. На этом фоне запускаются процессы анаэробного гликолиза, энергетически не выгодные и способствующие развитию лактат-ацидоза. Схематично эти процессы отображены на рисунке 1.

Исходя из рассмотренных клинических и патофизиологических аспектов, тяжелый сепсис и септический шок остаются большой проблемой медицины из-за высокой смертности [23]. Перед врачом-реаниматологом поставлена фактически невыполнимая задача по выведению пациента из септического шока. Для решения этой проблемы во многих странах мира проводятся экспериментальные исследования на животных с использованием ингибиторов индуцибельной NO-синтазы по разработке



эффективных препаратов для борьбы с септическим шоком [31, 45, 47]. Тем не менее, пока не удастся внедрить какой-либо из существующих ингибиторов синтазы NO в качестве средства для борьбы с септическим шоком в отделениях реанимации.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев А.Г., Чурилов Л.П. Иммунология и иммунопатология. Руководство по иммунологии и иммунопатологии. – Санкт-Петербург: Сотис, 2006. – 180 с.
2. Жданов Г.Г., Зильбер А.П. Реанимация и интенсивная терапия М.: Издательский центр «Академия» 2007. – 400 с.
3. Козлов В.К. Сепсис. Этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. – СПб.: Диалект, 2006. – 304 с.
4. Колесникова Л.И., Долгих В.В. Ген эндотелиальной синтазы окиси азота и эссенциальная артериальная гипертензия у подростков разных этнических групп, проживающих на территории республики Бурятия // БЮЛЛЕТЕНЬ СО РАМН. – 2009. – № 6. – С. 109.
5. Корячкин В.А., Страшнов В.И. Интенсивная терапия угрожающих состояний. – Санкт-Петербургское медицинское издательство, 2002. – 288 с.
6. Малышев В.Д. Кислотно-основное состояние и водно-электролитный баланс в интенсивной терапии М.: «Медицина» 2005. – 228 с.
7. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека // Лабораторная медицина. – 2005. – № 7. – С. 20.
8. Николаев А.Я. Биологическая химия. – М.: МИА, 2004. – 566 с.
9. Одыванова Л.Р., Сосунов А.А., Гатчев Я., Цервос-Наварро Д. Успехи соврем. биологии. – 1997. – Т. 117. – С. 374–389.
10. Петренко Ю. Окись азота и судьба человека // Наука и жизнь. – 2001. – № 7. – С. 40–43.
11. Саенко В.Ф., Десятерик В.И., Перцева Т.А., Шаповалюк В.В. Сепсис и полиорганная недостаточность. Кривой Рог: «Минерал», 2005. – 466 с.
12. Сомова Л.М., Плехова Н.Г. Оксид азота как медиатор воспаления // Вестник ДВО РАН. – 2006. – № 2. – С. 77–80.
13. Таганович А.Д., Кухта В.К., Морозкина Т.С. и др. Биологическая химия. Краткий курс лекций. – Минск: БГМУ, 2005. – 119 с.
14. Тарасенко С.В., Дмитриева Н.В., Матвеева С.А. Шок. Патогенез, диагностика, лечение. Рязань РИО РГМУ, 2005. – 67 с.
15. Цыган Н.В., Одинак М.М., Пелешок А.С., Марченко С.П., Наумов А.Б., Трашков А.П., Васильев А.Г., Хубулава Г.Г., Леванович В.В. Нейропротекция при реконструктивных операциях на дуге аорты // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. – № 2. – С. 119–127.
16. Adamson G.M., Billings R.E. Toxicol Appl. // Pharmacol. – 1993. – Vol. 119. – P. 100–107.
17. Akram M. Citric Acid cycle and role of its intermediates in metabolism. // Cell Biochem Biophys. – 2014. – Vol. 68, N 3. – P. 475–478.
18. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., Clermont G., Carcillo J. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. // Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 29. – P. 1303–1310.
19. Arriagada S.D., Díaz R.F., Donoso F.A., Cruces R.P. PIRO classification in pediatric severe sepsis and septic shock: a new model for staging and its potential usefulness in prognoses // Rev. Chilena Infectol. – 2010 Feb. – Vol. 27 (1). – P. 17–23.
20. Cauwels A., Bultinck J., De Zwaef R., Vandendriessche B., Magez S., Brouckaert P. Nitric oxide production by endotoxin preparations in TLR4-deficient mice // Nitric Oxide. – 2014. – Vol. 30, N 36. – P. 36–43.
21. Chan J.K., Roth J., Oppenheim J.J. et al. Alarmins: awaiting a clinical response // J. Clin. Invest. – 2012. – Vol. 122. – P. 2711–2719.
22. Chen J.Q., Russo J. Dysregulation of glucose transport, glycolysis, TCA cycle and glutaminolysis by oncogenes and tumor suppressors in cancer cells // Biochim. Biophys. Acta. – 2012. – Vol. 1826, N 2. – P. 370–384.
23. Czupryna P., Garkowski A., Moniuszko A., Pancewicz S., Ciemerych A., Zajkowska J. Patients with sepsis in infectious diseases department in years 1997–2010 epidemiology and clinical features // Przegl. Epidemiol. – 2013. – Vol. 67, N 3. – P. 429–434, p. 535–538.
24. de Jong H.K., van der Poll T., Wiersinga W.J. The systemic pro-inflammatory response in sepsis // J. Innate Immun. – 2010. – Vol. 2. – P. 422–430.
25. Derek C., Angus M.D., Tom van der Poll M.D., Ph.D. Severe Sepsis and Septic Shock. // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369. – P. 840–851.
26. Eisenreich W., Heesemann J., Rudel T., Goebel W. Metabolic host responses to infection by intracellular bacterial pathogens. // Front Cell Infect Microbiol. – 2013. – Vol. 9, N 3. – P. 18–24.
27. Fast D.J., Lynch R.C., Leu R.W. // J. Interferon Res. – 1993. – Vol. 13. – P. 271–278.
28. Forstermann U., Closs E.I., Pollock J.S., Nakane M., Schwarz P., Gath I., Kleinert H. // Hypertension. – 1994. – Vol. 23. – P. 1121–1131.
29. Galley H.F. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. // Br. J. Anaesth. – 2011. – Vol. 107. – P. 57–64.

30. Goldenberg N.M., Steinberg B.E., Slutsky A.S., Lee W.L. Broken barriers: a new take on sepsis pathogenesis. // *Sci. Transl. Med.* – 2011. – Vol. 3. – P. 88–105.
31. Grädler U., Fuchss T., Ulrich W.R., Boer R., Strub A., Hesslinger C., Anézo C., Diederichs K., Zaliani A. Novel nanomolar imidazo [4,5-b]pyridines as selective nitric oxide synthase (iNOS) inhibitors: SAR and structural insights // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 15; 21, N 14. – P. 4228–4232.
32. Gray L.R. Tompkins S.C., Taylor E.B. Regulation of pyruvate metabolism and human disease // *Cell Mol. Life Sci.* – 2013. – Vol. 21. – P. 2–21.
33. Kandasamy K., Prawez S., Choudhury S., More A.S., Ahanger A.A., Singh T.U., Parida S., Mishra S.K. Atorvastatin prevents vascular hyporeactivity to norepinephrine in sepsis: role of nitric oxide and  $\alpha$ -adrenoceptor mRNA expression. // *Shock.* – 2011. – Vol. 36, № 1. – P. 76–82.
34. Lei H., Luo S., Qin H., Xia Y. Molecular Mechanisms of Endothelial NO Synthase Uncoupling // *Curr. Pharm. Des.* – 2013. – Vol. 29. – P. 1200–1248.
35. Levi M., van der Poll T. Inflammation and coagulation // *Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 38, 2 Suppl. – P. S26–34.
36. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J., Opal S.M., Vincent J.L., Ramsay G. International Sepsis Definitions Conference // *Intensive Care Med.* – 2003. – Vol. 29, N 4. – P. 530–538.
37. Lorente L., Martín M.M., López-Gallardo E., Iceta R., Solé-Violán J., Blanquer J., Labarta L., Díaz C., Jiménez A., Lafuente N., Hernández M., Méndez F., Medina N., Ferrer-Agüero J.M., Ferreres J., LLimiñana M.C., Mora M.L., Lubillo S., Sánchez-Palacios M., Montoya J., Ruiz-Pesini E. Platelet cytochrome c oxidase activity and quantity in septic patients // *Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 39, N 6. – P. 1289–1294.
38. Madonna R., Jiang J., Geng Y.J. Attenuated expression of gelsolin in association with induction of aquaporin-1 and nitric oxide synthase in dysfunctional hearts of aging mice exposed to endotoxin // *Int. J. Immunopathol Pharmacol.* – 2012. – Vol. 25, N 4. – P. 911–922.
39. McCabe W.R., Treadwell T.L., De Maria A. Jr. Pathophysiology of bacteremia // *Am. J. Med.* – 1983. Vol. 28, N 75. – P. 7–18.
40. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. // *Pharmacol. Rev.* – 1991. – Vol. 43. – P. 109–142.
41. Morel J., Li J.Y., Eyenga P., Meiller A., Gustin M.P., Bricca G., Molliex S., Viale J.P. Early adverse changes in liver microvascular circulation during experimental septic shock are not linked to an absolute nitric oxide deficit // *Microvasc. Res.* – 2013. – Vol. 90. – P. 187–191.
42. Nunes-Nesi A., Araújo W.L., Obata T., Fernie A.R. Regulation of the mitochondrial tricarboxylic acid cycle // *Curr. Opin. Plant Biol.* – 2013. – Vol. 16, N 3. – P. 335–343.
43. Palmer R.M.J., Ferrige A.G., Moncada S. // *Nature.* – 1987. – Vol. 327. – P. 524–526.
44. Radi R., Beckman J.S., Bush K.M., Freeman B.A. // *J. Biol. Chem.* – 1991. – Vol. 266. – P. 4244–4250.
45. Rochette L., Lorin J., Zeller M., Guillard J.C., Lorgis L., Cottin Y., Vergely C. Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases: possible therapeutic targets? // *Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 140, N 3. – P. 239–257.
46. Ronco C. Lipopolysaccharide (LPS) from the cellular wall of Gram-negative bacteria, also known as endotoxin, is a key molecule in the pathogenesis of sepsis and septic shock. Preface // *Blood Purif.* – 2014. – Vol. 37, Suppl. 1. – P. 12–15.
47. Rosselet A., Feihl F., Markert M., Gnaegi A., Perret C., L. Liaudet. Selective iNOS inhibition is superior to norepinephrine in the treatment of rat endotoxic shock // *Am.J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 157, N 1. – P. 162–170.
48. Salomao R., Brunialti M.K., Rapozo M.M., Baggio-Zappia G.L., Galanos C. et al. Bacterial sensing, cell signaling, and modulation of the immune response during sepsis // *Shock.* – 2012. – Vol. 38, N 3. – P. 227–242.
49. Scand J. Severe sepsis and septic shock: defining the clinical problem // *Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 35, N 9. – P. 529–534.
50. Searle N.R., Sahab P. // *Can.J. Anaesth.* – 1992. – Vol. 39, N 21. – P. 838–857.
51. Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation // *Cell.* – 2010. – Vol. 1, N 4. – P. 805–820.
52. Van der Poli T. Immunotherapy of sepsis // *Lancet Infect Dis.* – 2001. – Vol. 1, N 1. – P. 165–74.
53. Wang H.E., Szychowski J.M., Griffin R., Safford M.M., Shapiro N.I., Howard G. Long-term mortality after community-acquired sepsis: a longitudinal population-based cohort study // *BMJ Open.* – 2014. – Vol. 17, N 4,1. – P. 121–26.
54. Wang L., Taneja R., Razavi H.M., Law C., Gillis C., Mehta S. Specific role of neutrophil inducible nitric oxide synthase in murine sepsis-induced lung injury *in vivo* // *Shock.* – 2012. – Vol. 37, N 5. – P. 539–547.
55. Xu C., Yi C., Wang H., Bruce I.C., Xia Q. Mitochondrial nitric oxide synthase participates in septic shock myocardial depression by nitric oxide overproduction and mitochondrial permeability transition pore opening // *Shock.* – 2012. – Vol. 37, N 1. – P. 110–115.
56. Yan J., Li S., Li S. The Role of the Liver in Sepsis // *Int. Rev. Immunol.* – 2014. – Vol. 10. – P. 34–41.
57. Zhou H.Y., Yuan Z., Du Y.P. Prior use of four invasive procedures increases the risk of *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia among patients in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. // *Int. J. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 4. – P. 21–26.

## ACTUAL ASPECTS OF SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

*Strukov D. V., Alexandrovich Yu. S., Vasiliev A. G.*

◆ **Resume.** The review presents an analysis of up-to-date views on sepsis and septic shock. Results of consenting conferences are given with classification of sepsis in adults and children. Mortality indexes are presented in patients' group with sepsis. Basic pathogenesis links are examined i.e. bacteriemia, microbe toxemia, endo(auto)toxycosis, systemic destructive vasculitis, growing hypercoagulation transforming into coagulopathy, consumption thrombocytopenia with thrombohemorrhagic syndrome and severe immunosuppression. Pathogenesis of septic shock is divided into processes developing in various organs and tissues as well as into intracellular ones: such as oxidative stress and mitochondrial insufficiency. The role of pathogen-associated molecular images — patterns is portrayed in the development of generalized acyclic infection process. A

scheme of up-to-date septic shock therapy is presented. An important role of nitrogen oxide in the development of stable hypotonia resistant to vasopressin therapy is proven. The potency of nitrogen oxide to produce free-radical peroxynitrite inducing lipids peroxide oxidation in membranes is reflected. Its ability to react with non-hem iron- and zinc-containing proteins is mentioned. Key factors contributing to activation of genes responsible for inducible nitrogen oxide synthase operation are revealed. Extremely severe sepsis and septic shock are believed to be the most serious problem of contemporary medicine thus necessitating to produce new medicines affecting the most drug-resistant links of its pathogenesis. In many a countries trials are continuing to introduce new medicines like nitrogen oxide synthase inhibitors for the treatment of patients with septic shock.

◆ **Key words:** shock; sepsis; septic shock; pathogenesis; nitrogen oxide synthase inhibitors; therapy of septic shock.

## ◆ Информация об авторах

*Струков Данила Викторович* — аспирант кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии и медицинской информатики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: dstrukov@yandex.ru.

*Александрович Юрий Станиславович* — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: jalex1963@mail.ru.

*Васильев Андрей Глебович* — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avas7@mail.ru.

*Strukov Danila Viktorovich* — Postgraduate Student Pathophysiology Department. State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: dstrukov@yandex.ru.

*Alexandrovich Yuriy Stanislavovich* — MD, PhD, Dr Med Sci, Head, Dept. of Anesthesiology and reanimatology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: jalex1963@mail.ru.

*Vasiliev Andrey Glebovich* — MD, PhD, Dr Med Sci, Head, Dept. of Pathophysiology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: avas7@mail.ru.