

СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК: ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА

Гоманова Л.И.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Резюме. На основе III Международного консенсуса в отношении определения сепсиса и септического шока (Sepsis-3) было признано современное определение септического шока: «Септический шок — это разновидность сепсиса, который сопровождается выраженными гемодинамическими, метаболическими и клеточными расстройствами, причем эти нарушения ассоциируются с более высоким риском летального исхода». Несмотря на классическое представление о развитии септического шока (провоспалительный, иммуносупрессивный этапы и стадия полиорганной недостаточности с формированием шоковых органов), теории активации каспазного пути, эндоканнабиноидной системы и системы белка запрограммированной клеточной смерти 1 (Programmed cell death 1 — PD-1) в формировании септического шока являются перспективными подходами в разработке новых диагностических и терапевтических методов. Уже на ранней стадии септического шока наблюдается лимфопения, которая в дальнейшем приводит к глубокой иммуносупрессии. Проводимые ранее исследования по лечению разрабатывали методы снижения провоспалительной стадии, что не давало должного результата среди пациентов. Сейчас необходимо искать пути ингибирования апоптоза, истощения лимфоцитов, макрофагов и других иммунных клеток человека в ходе развития септического шока. Известно, что каспазы опосредуют врожденное обнаружение патогенных микроорганизмов, вызывают пироптоз, активацию моноцитов. Доказано, что ингибирование каспаз-8, каспаз-11 приводит к снижению функционирования моноцитов и высвобождения цитокинов, что играет важную роль в иммунопатогенезе септического шока. Также показаны ассоциации экспрессии PD-1 и PD-2 на лимфоцитах CD4⁺ и моноцитах с развитием иммунных дисфункций, снижением пролиферации лимфоцитов и повышением концентрации интерлейкина-10. Стимуляция эндоканнабиноидных рецепторов способна ослаблять воспаление, ингибируя цитопатическое и иммунодепрессивное действие патогенов. Показано, что классические биомаркеры септического шока (провоспалительные, противовоспалительные цитокины; прокальцитонин, лактат и др.) не обладают высокой прогностической силой по отношению к исходу заболевания. Циркулирующие и цитрулированные гистоны плазмы крови, определяемые с помощью масс-спектрометрии, могут служить потенциальными диагностическими маркерами септического шока, однако они требуют дальнейшего изучения. Применение окисленного фосфолипида oxPAPC (Oxidized 1-palmitoyl-2-arachidonoyl-sn-glycero-3-phosphocholine), сульфида водорода и белков, связывающих жирные кислоты *Fasciola hepatica* (печеночная двуустка),

Адрес для переписки:

Гоманова Лилия Ильинична
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения РФ
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8
Тел.: 8 (919) 109-95-90.
E-mail: gomanov@list.ru

Address for correspondence:

Gomanova Liliya I.
First Moscow State I. Sechenov Medical University (Sechenov
University)
119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8
Phone: 7 (919) 109-95-90.
E-mail: gomanov@list.ru

Образец цитирования:

Л.И. Гоманова «Септический шок: перспективные
методы диагностики и лечения на основе
иммунопатогенеза» // Медицинская иммунология,
2020. Т. 22, № 3. С. 459-472.
doi: 10.15789/1563-0625-SSP-1862
© Гоманова Л.И., 2020

For citation:

L.I. Gomanova "Septic shock: perspective methods of
diagnostics and therapy based on immunopathogenesis",
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2020, Vol. 22, no. 3, pp. 459-472.
doi: 10.15789/1563-0625-SSP-1862
DOI: 10.15789/1563-0625-SSP-1862

предотвращает окислительный стресс, синтез провоспалительных цитокинов и обеспечивает созревание макрофагов и дендритных клеток. Дальнейшее изучение иммунологических реакций в ходе септического шока имеет большое значение для обоснования новых подходов диагностики и терапии септического шока.

Ключевые слова: септический шок, каспаза, эндоканнабиноидная система, PD-1, иммунопатогенез, гистоны, диагностика, oxPAPC, H2S, Fasciola hepatica, лечение

SEPTIC SHOCK: PERSPECTIVE METHODS OF DIAGNOSTICS AND THERAPY BASED ON IMMUNOPATHOGENESIS

Gomanova L.I.

First Moscow State I. Sechenov Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Abstract. Based on the III International Consensus on the definition of Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), the modern definition of septic shock was proposed: "Septic shock is a type of sepsis that is accompanied by severe hemodynamic, metabolic and cellular disorders, and these disorders are associated with a higher risk fatal outcome". Despite the classic idea of septic shock development (proinflammatory, immunosuppressive phases and, finally, multiple organ failure with distinct shock organs), the theory of activation of the caspase, endocannabinoid system and system of protein of programmed death-1 in evolving septic shock are promising approaches to development of new diagnostic and therapeutic methods. Lymphopenia is already observed at an early stage of septic shock, which further leads to deep immunosuppression. Previous experimental studies have revealed some treatment methods to reduce the pro-inflammatory stage, which, however, did not show desired results in clinics. Now it is necessary to look for ways to inhibit apoptosis, depletion of lymphocytes, macrophages and other immune cells in the course of septic shock. It is known that caspases mediate innate detection of pathogenic microorganisms, cause pyroptosis, activation of monocytes. It has been proven that inhibition of caspase-8, caspase-11 leads to decreased monocyte functioning and cytokine release, which plays an important role in immunopathogenesis of septic shock. Associations of PD-1 and PD-2 expression on CD4⁺ lymphocytes and monocytes are also shown to be connected with immune dysfunctions, decrease in lymphocyte proliferation, and increased interleukin-10 concentration. Stimulation of the cannabinoid receptors is able to reduce inflammation by inhibiting cytopathic and immunosuppressive effects of pathogens. It has been shown that classic septic shock biomarkers (pro-inflammatory, anti-inflammatory cytokines; procalcitonin, lactate, etc.) do not have predictive power in relation to the outcome of the disease. Circulating and citrullated histones, determined by mass spectrometry, may serve as potential diagnostic markers of septic shock, but they require further study. Use of oxidized phospholipid oxPAPC (Oxidized 1-palmitoyl-2-arachidonoyl-sn-glycero-3-phosphocholine), hydrogen sulfide and Fasciola hepatica fatty acid binding proteins (hepatic fluke) prevents oxidative stress, synthesis of pro-inflammatory cytokines and provides maturation of macrophages and dendritic cells. Further study of immunological reactions during septic shock is of great importance for substantiation of new approaches to the diagnostics and therapy of septic shock.

Keywords: septic shock, caspase, endocannabinoid system, PD-1, immunopathogenesis, histones, diagnostics, oxPAPC, H2S, Fasciola hepatica, therapy

Введение

Септический шок на сегодняшний день представляет одну из наиболее серьезных проблем здравоохранения: изменяющаяся этиология, индивидуальность клинического течения, отсутствие высокоспецифичных маркеров и высокий риск смертности. Ежегодно в Соединенных Штатах Америки наблюдается более 750 000 случаев септического шока, летальность при котором достигает свыше 80% [69].

На настоящий момент объективными предикторами развития септического шока являются возраст старше 60 лет, наличие опухолевых заболеваний, систолическое артериальное давление < 100 мм рт. ст., частота дыхательных движений > 24/мин и концентрация лактата в крови > 2 ммоль/л [7]. В соответствии с рекомендациями Surviving Sepsis Campaign 2004-2007 гг. к септическому шоку относится состояние артериальной гипотензии, гипоперфузии органов и повышенного уровня лактата в крови [10].

В 2015 г. III Международный консенсус (Sepsis-3) уточнил критерии, и септический шок был определен с использованием клинических данных артериальной гипотензии (требующей вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления выше 65 мм рт. ст.) и уровня лактата в сыворотке более 2 ммоль/л [52]. Опасностью септического шока является то, что исходы пациентов сильно варьируют, отражая сложную, зависящую от времени взаимосвязь между воспалительными реакциями, гетерогенностью пациента и терапевтическими вмешательствами [46, 67]. В исследовании Ravon A. и соавт. было показано, что такие факторы, как вид бактериальной флоры, пол и возраст пациента, тяжесть сепсиса, иммунодефицит, наличие сопутствующих заболеваний, определяют прогноз септического шока [39, 47, 67]. Самыми серьезными сопутствующими заболеваниями в данном случае являются иммунодефицитные состояния и опухолевые заболевания кроветворной системы [43, 67]. Факторы и механизмы, которые обуславливали бы развитие септического шока, до конца не изучены. В обзоре будут рассмотрены современные аспекты иммунопатогенетических путей развития септического шока, его диагностики и лечения.

Иммунотатогенез септического шока

Септический шок представляет собой наиболее тяжелую форму ответной реакции организма на воздействие инфекционных агентов. Он характеризуется широким воспалительным ответом с активацией каскада свертывания крови, что в конечном итоге приводит к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию (ДВС-синдром) и полиорганной недостаточности. Сепсис — это жизнеугрожающая дисфункция органов и систем органов, вызванная нерегулируемым ответом организма на инфекцию. По сравнению с инфекцией, сепсис — это неконтролируемая реакция с развитием полиорганной недостаточности в случае прогрессии развития. Главным отличием септического шока от сепсиса является повреждение эндотелия сосудов под действием инфекционных агентов или окислительного стресса, что приводит к нерегулируемой активации тромбина, ДВС-синдрому, гипоперфузии жизненно важных органов, критическому падению артериального давления с развитием лактатемии и в итоге к развитию полиорганной недостаточности с развитием шоковых органов.

В развитии септического шока принято выделять следующие этапы:

- 1) провоспалительный этап;
- 2) противовоспалительный этап (иммуносупрессивный);

3) этап полиорганной недостаточности с развитием шоковых органов (необратимый).

Провоспалительный этап начинается с того, что связанные с патогеном микробные компоненты и продукты их репликации, известные как патоген-ассоциированные молекулярные структуры (Pathogen-associated molecular patterns — PAMPs), распознаются рецепторами, которые называются рецепторами распознавания паттернов (Pattern recognition receptors — PRRs), находящимися на поверхности клеток врожденного иммунитета (антигенпрезентирующие клетки). Одними из важнейших PRRs являются TLRs (Toll-like receptors). TLRs представляют собой трансмембранные белки типа I с длинными эктодоменами, которые распознают PAMPs, и короткими цитоплазматическими доменами, содержащими домен рецептора Toll/IL-1 (TIR), необходимый для передачи внутриклеточных сигналов. TLRs экспрессируются на поверхности макрофагов, тучных клеток, дендритных клеток, фагоцитов, В-клеток, Т-клеток и тромбоцитов [66]. Септический шок, вызванный грамотрицательной флорой, имеет высокую частоту встречаемости. TLR4 является членом семейства TLRs, который распознает и активируется бактериальным липополисахаридом (Lipopolysaccharides — LPS), являющимся основным молекулярным компонентом клеточной стенки грамотрицательных бактерий [13, 51]. Однако современные исследования показывают, что за последние 25 лет большее влияние на развитие септического шока оказывает именно грамположительная флора. Если говорить о септическом шоке, индуцированном грамположительной флорой, то исследования Shin H.S. и соавт. показали, что активация TLR2 увеличивает экспрессию провоспалительных цитокинов эндотелиальными клетками, модулирует активность факторов эндотелиальных клеток, участвующих в коагуляции и фибринолизе, увеличивает эндотелиальную проницаемость, снижает жизнеспособность клеток и увеличивает апоптоз [53]. При септическом шоке бактериальные продукты, такие как ЛПС грамотрицательных бактерий, пептидогликан и липотейхоевая кислота грамположительных бактерий, липоарабиноманнан микобактерий, грибковые антигены и прокариотическая ДНК, попадают в кровообращение и запускают иммунный ответ с помощью связывающего ЛПС белка, растворимого CD14, мембранного CD14, комплекса CD11/CD18 и TLR2/TLR4. Септический шок инициируется путем обнаружения не только PAMPs, но также и связанных с повреждением молекулярных паттернов (Danger-associated molecular patterns — DAMPs). Распознавание этих молекул активиро-

ванными моноцитами и нейтрофилами в кровотоке приводит к неконтролируемой активации, пролиферации и выбросу провоспалительных цитокинов. Септический шок с повышенным уровнем LPS в крови, со сверхэкспрессией провоспалительных цитокинов, активацией системы свертывания крови и накоплением продуктов деградации фибриногена приводит к нарушению локальной и общей гемодинамики и дисфункции эндотелия через сигнальный путь TLRs [25, 29, 41, 45]. LPS связывается с TLR2/TLR4 и индуцирует NF-κB-зависимый путь, приводящий к избыточной продукции провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли альфа (Tumor necrosis factor α – TNFα) и интерлейкина-6 (IL-6) [25, 62]. Ядерная транслокация NF-κB и активация его промотора приводит к увеличению экспрессии генов цитокинов: IL-1, IL-12, IL-18, IFN-1, TNFα, что в дальнейшем проявляется индукцией каскада других воспалительных цитокинов и хемокинов: IL-6, IL-8, IFNγ и т.д.

Чрезмерное высвобождение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов приводит к увеличению экспрессии селектинов и молекул межклеточной адгезии, активации системы перекисного окисления липидов с высвобождением свободных радикалов кислорода. Данный процесс приводит к повышению проницаемости эндотелия сосудов, увеличению деформации эндотелиальных клеток, коагулопатиям, отекам и нарастающему ДВС-синдрому [59]. Эндотелий играет центральную роль в патогенезе септического шока. В исследовании Delabranche X. и соавт. было показано, что у пациентов с септическим шоком повреждение эндотелия (коагулопатия, внутрисосудистый гемолиз, окклюзия) связано с повышенным уровнем в плазме микрочастиц (Microparticles – MPs) [35]. MPs представляют собой субмикронные фрагменты плазматической мембраны, высвобождаемые во внеклеточное пространство после восстановления мембраны в ответ на окислительный стресс или действие провоспалительных цитокинов. Существуют MPs лейкоцитарного, тромбоцитарного и эндотелиального происхождения. Данные MPs модулируют функцию эндотелия, обладая прокоагулянтной и провоспалительной активностью [3]. VEGF (Vascular endothelial growth factor), ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule 1) и VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule 1) являются группой ключевых сосудистых эндотелиальных белков. В исследовании Amalakuhan B. и соавт. показано, что повышенные уровни ICAM-1 во время септического шока предсказывают полиорганную недостаточность, а повы-

шенные уровни VCAM-1 – внутрибольничную смертность [2].

Уже на ранней стадии септического шока развивается лимфопения, которая в ходе прогрессирования заболевания способствует формированию синдрома «компенсаторного» противовоспалительного ответа (Compensatory anti-inflammatory response syndrome – CARs). Этот «компенсаторный» противовоспалительный ответ приводит к глубокой иммуносупрессии. Лимфопения является частью CARs и является результатом апоптоза почти всех классов лимфоцитов, особенно В-клеток и CD4⁺T-клеток [29]. Исследователи Monserrat J. и соавт. обнаружили, что у пациентов с септическим шоком наблюдалась В-клеточная лимфопения преимущественно CD19⁺ и CD23⁺ пула В-лимфоцитов, которая поддерживалась в течение 28 дней наблюдения [34]. На данном этапе септического шока развивается иммуносупрессия с повышенными уровнями PD-1 и высокими значениями IL-10, IL-7 [49].

Конечным этапом формирования септического шока является фаза развития полиорганной недостаточности с прогрессией ДВС-синдрома и развитием шоковых органов. Снижение перфузии жизненно важных органов развивается обычно в течение 24 часов после начала септического шока, и ее степень является важным предиктором прогноза пациентов [31, 48].

На сегодняшний день предложена новая теория регуляции септического шока, основанная на взаимосвязи активации макрофагов и каспаз. Макрофаги (дифференцированные моноциты) являются ключевыми антигенпрезентирующими клетками и представляют собой основную систему ранней защиты от патогенов в контексте септического шока. Эта субпопуляция значительно увеличивается при септическом шоке, и увеличение абсолютного количества стимулируется провоспалительными цитокинами [32, 50]. Длительное воспаление вызывает снижение митохондриальной активности за счет повышения уровня оксида азота (NO) и высвобождения супероксид-анионов, которые в сочетании образуют высокореактивный пероксинитрит. У пациентов с септическим шоком повреждающий фактор (оксид азота, супероксид-анион, пероксинитрит или мтДНК) индуцирует дисфункцию электронной транспортной цепи (Electron transport chain – ETC) в митохондриях и увеличивает апоптоз мононуклеарных клеток периферической крови (Peripheral blood mononuclear cells – PBMC) [32]. В соответствии с исследованием, проведенным Oliva-Martin M.J. и соавт., у пациентов с сепсисом или любой хронической инфекцией начало септического шока происходит

именно из-за чрезмерной активации моноцитов. В исследовании было продемонстрировано, что каспазы, или цистеин-аспарагиновые протеазы, являются регуляторами апоптотической гибели моноцитов [38] и, следовательно, начала формирования септического шока. Каспаза-1 и каспаза-11 опосредуют врожденное иммунное распознавание патогенных микроорганизмов [19]. Было показано, что каспаза-8 является основной для дифференцировки моноцитов в макрофаги. В ходе исследования было продемонстрировано, что каспаза-8 регулирует активацию моноцитов, а ингибирование каспазы-8 приводит к снижению функционирования моноцитов и высвобождению цитокинов. Было доказано, что ингибирование каспазой-8 активирующих моноцитов способствует их гибели в результате некроптоза, что потенциально может снизить процесс пролиферации моноцитов, наблюдаемых в развитии септического шока. Блокирование активации моноцитов оказывает положительное влияние как на провоспалительную, так и на противовоспалительную фазы септического шока [73]. Каспаза-11 вызывает пироптоз, форму запрограммированной гибели клеток, и, в частности, защищает от бактериальных патогенов, которые проникают в цитозоль. Однако во время эндотоксемии чрезмерная активация каспазы-11 вызывает септический шок. Проникновение в цитоплазму LPS является сигналом, который запускает активацию каспазы-11 у мышей. В частности, каспаза-11 реагирует на пента- и гекса-ацилированный липид А. По результатам исследования Nagar J.A. и соавт., активация пути каспазы-11 *in vivo* приводила к чрезвычайной чувствительности к последующему заражению LPS как у мышей дикого типа, так и у мышей с дефицитом TLR4, тогда как мыши с дефицитом каспазы-11 были относительно устойчивы [19]. На основании литературных данных можно сделать вывод, что ингибирование каспаз является прогрессирующим методом терапии септического шока [70], а диагностика уровня каспазы-11 является новым критерием развития септического шока.

Другим регулирующим механизмом формирования септического шока является система рецепторов запрограммированной смерти-1 (PD-1). Она представляет собой недавно описанный иммунорегуляторный путь, контролирующей иммунные ответы. Молекулы, связанные с PD-1, представляют собой сложную систему регуляторов, участвующих в контроле Т-клеточных ответов. Эта система состоит из PD-1 (CD279) и его двух лигандов, PD-L1 (B7-H1, CD274) и PD-L2 (B7-DC, CD273). Эти молекулы принадлежат к семейству B7:CD28. Предполагается,

что патогены и опухолевые клетки могут использовать этот путь, чтобы «ускользнуть» от действия иммунных клеток хозяина [18]. После начала септического шока экспрессия молекул, связанных с PD-1, увеличивается на циркулирующих моноцитах и CD4⁺ лимфоцитах. Впервые было продемонстрировано, что типичные сепсис-индуцированные дисфункции связаны с увеличением PD-1 экспрессии на лимфоцитах CD4⁺ (и PD-L1 в меньшей степени) и увеличением экспрессии PD-1, PD-L1 и PD-L2 на моноцитах. Увеличенные экспрессии связанных с PD-1 молекул после начала формирования септического шока связаны с иммунными дисфункциями, такими как снижение митоген-индуцированной пролиферации лимфоцитов и повышение концентрации циркулирующего интерлейкина-10. В исследовании Guignant C. и соавт., а также Huang X. и соавт. было показано, что у мышей с генетической недостаточностью системы PD-1 наблюдалась более низкая смертность в ответ на экспериментальный сепсис и септический шок [18, 21]. Wilson J.K. и соавт. доказали, что экспрессия PD-1 и PD-L1 в CD4⁺T-клетках при сепсисе и септическом шоке значительно выше, чем у здоровых лиц. Дополнительно было показано, что наблюдается более высокая экспрессия PD-1/PD-L в подмножествах лимфоцитов, связанных с состоянием памяти, то есть CD27⁺B-клетках и CD27-CD4⁺T-клетках [64]. Исследования Chang K. и соавт. продемонстрировали, что блокада пути PD-1 восстанавливает эффекторную функцию Т-клеток, увеличивает продукцию IFN γ , предотвращает апоптоз и улучшает выживаемость при различных патологических моделях сепсиса и септического шока [5]. Таким образом, система PD-1 может играть роль не только в развитии иммунной дисфункции, но и быть индикатором смертности от септического шока и возникновения последующих инфекционных эпизодов у таких пациентов [16, 18]. Регуляция функции врожденных иммунных клеток путем модуляции поверхностных рецепторов может быть новой стратегией для лечения септического шока [9].

Другим патогенетическим звеном, ответственным за развитие септического шока, является активация эндоканнабиноидной системы. Доказано, что эндоканнабиноидная система тесно связана с формированием септического шока. Было показано, что некоторые расстройства (травма, инфекция, сепсис, септический шок) запускают «защитную» активацию определенных каннабиноидных рецепторов CB-1 или CB-2, которые при активации способны замедлять прогрессирующее этих расстройств или ослаблять

симптомы [26, 32]. Эндоканнабиноидная система представляет собой эндогенный путь, который включает два каннабиноидных рецептора, связанных с G-белками (G protein cannabinoid receptors – GPCR) (CB-1 и CB-2), эндогенные мембранные фосфолипидные лиганды, называемые эндоканнабиноидами, ферменты, которые синтезируют и расщепляют их и белки-транспортеры [34, 51]. CB-1 рецептор экспрессируется в центральной нервной системе преимущественно нейронами и модулирует физиологические процессы, такие как двигательное поведение, обучение, память и познание, а также восприятие боли. Напротив, CB-2 рецептор в основном экспрессируется иммунными клетками на периферии и обладает противовоспалительными свойствами [26, 40, 73]. CB-2 рецепторы являются рецепторами, связанными с Gi-белком и передающими сигналы посредством регуляции уровней цАМФ в зависимости от продолжительности активации рецептора. Было продемонстрировано, что введение агониста CB-2 вызывает апоптоз в тимоцитах и уменьшает пролиферативный потенциал Т- и В-клеток [73]. Было показано также снижение экспрессии молекул адгезии (ICAM, VCAM), снижение уровней провоспалительных цитокинов (TNF α) и уменьшение проникновения нейтрофилов в очаг воспаления [51].

Вышеперечисленные механизмы регуляции и развития септического шока позволяют предложить новые методы диагностики и лечения, что повысит шанс выздоровления пациентов.

Диагностика септического шока

На сегодняшний день существуют следующие группы маркеров септического шока:

- 1) провоспалительные цитокины: IL-1, TNF α , IL-2, IL-4, IL-6, интерферон- γ (IFN γ), IL-17;
- 2) противовоспалительные цитокины: IL-10, TGF- β ;
- 3) вещества клеточных повреждений и маркеры апоптоза: мочевая кислота, белки с высокой подвижностью в группе 1 (High-mobility group protein B1 – HMGB1) и каспаза-3.

Прокальцитонин (Procalcitonin – PCT) – один из популярных маркеров септического шока. PCT тесно связан с воспалением, но он не специфичен для диагностики септического шока. Исследования показали, что он может быть повышен при ряде расстройств в отсутствие инфекции, особенно после травмы. Использование одного значения концентрации прокальцитонина для диагностики или прогноза септического шока нецелесообразно [12]. Исследования Jung В. и соавт. доказали, что снижение уровня прокальцитонина в группе с септическим шоком на 80% по сравнению с его пиком не позволило точно предсказать

ответ пациентов на антибактериальное лечение, что подтверждает несостоятельность PCT в качестве предиктора исхода септического шока [22]. Лактат в настоящее время является следующим часто используемым прогностическим маркером. Однако существуют ограничения на использование повышенных уровней лактата в качестве диагностического показателя септического шока. Повышенные уровни лактата можно наблюдать в самых разных условиях, таких как инфаркт миокарда, травма или чрезмерная мышечная активность. Повышенные уровни лактата не считаются специфическими для прогнозирования смертности от септического шока [12]. В подтверждение можно привести результаты исследования Dugas A.F. и соавт., которые показывают, что почти у половины пациентов с вазопрессор-зависимым септическим шоком не был выявлен лактат, хотя в данной популяции сохранялся высокий уровень смертности. Данные исследования представили значительную корреляцию между экспрессией лактата и заболеванием печени, а также между экспрессией лактата и положительными культурами крови. Использование лактатамии в качестве единственного индикатора при септическом шоке может быть неадекватным [11]. IL-8, по результатам исследований Calfee С.S. и соавт., имеет превосходную 90-94% прогностическую ценность смерти через 28 дней у детей с септическим шоком. Однако по отношению к взрослому населению (> 18 лет) с септическим шоком IL-8 не является чувствительным и специфичным (72%) [4]. Другой цитокин IL-27 также является полезным диагностическим биомаркером септического шока у пациентов младше 18 лет, но не дает аналогичных результатов в исследованиях у взрослых [34]. Данные биомаркеры плазмы крови определяются с помощью микробиологических исследований – РИФ (реакция иммунофлюоресценции), ИФА (иммуноферментный анализ) и др. Вышеперечисленные маркеры являются неспецифичными и не обладают прогностической силой по отношению к исходу болезни, ввиду этого необходима разработка новых маркеров, способных определить прогноз исхода септического шока.

Циркулирующие гистоны плазмы крови как маркеры септического шока

Циркулирующие гистоны обнаруживаются в крови здоровых людей при низких концентрациях, но их уровень повышается у пациентов, страдающих тяжелой травмой, системным воспалением, септическим шоком или повреждением тканей [15]. Во внеклеточном пространстве гистоны действуют как DAMPs, влияя на TLRs, активируя экспрессию провоспалитель-

ных цитокинов и изменяя проницаемость фосфолипидных мембран [54]. Прежние методы обнаружения циркулирующих гистонов в крови пациентов, основанные на иммуноанализах, показывали низкую чувствительность, слабую воспроизводимость и высокую вероятность ошибок. Исследование García-Gimenez J.L. и соавт. показало, что новая методика, основанная на масс-спектрометрии с мечеными пептидами Spike-In, способна повысить чувствительность и специфичность данных маркеров. Системное высвобождение гистонов усиливает тромбоз микрососудов, снижает перфузию ткани и способствует повреждению органов [5]. Подавление иммунного ответа на инфекцию может способствовать выделению гистонов в кровотоке несколькими механизмами. Во-первых, для борьбы с инфекцией с помощью механизма, называемого NETosis (Neutrophil extracellular trap). Во время этого процесса гистоны, нуклеосомы и другие ядерные компоненты продуцируются нейтрофилами, что приводит к образованию NETs [57]. Во-вторых, гистоны могут выделяться в результате повреждения эндотелия путем индукции апоптоза нейтрофилов и других иммунных клеток [15, 58]. Исследования Li Y. и соавт. доказали, что цитруллинированный гистон H3 (Cit H3), формирующийся в ходе посттрансляционных модификаций под действием фермента пептидил-аргинин-деиминазы 4 (Peptidyl arginine deiminase 4 – PAD4), по сравнению с сывороточными гистонами H3 и TNF α лучше отражает тяжесть шока, вызванного LPS, и потенциально может предсказывать исход. В отличие от гистонов H3 и TNF α , Cit H3 обнаруживался уже через 3 часа *in vivo* и *in vitro* после индукции LPS септического шока [28]. Обнаружение циркулирующих гистонов позволяет предсказать исход пациентов с септическим шоком в течение первых 24 часов с использованием MS (Mass spectrometry – масс-спектрометрия) [15].

Лазерная десорбция с помощью ионной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) как метод диагностики возбудителей септического шока

Золотым стандартом диагностики септического шока является культура бактерий, выделенная из крови, которая является весьма специфичным и доступным в рутинной практике методом, однако его чувствительность не превышает 25-42%, а отрицательный результат не гарантирует отсутствие септического шока. К тому же время до получения результата составляет минимум 48 часов. Из-за применения антибиотиков метод часто дает ложноотрицательный результат. Сейчас существуют более современные высокоточные методики диагностики инфекции, такие как полимеразная цепная реакция (ПЦР), с по-

мощью которой можно обнаружить бактериальную и грибковую ДНК в течение 1-6 часов с момента взятия образца на исследование.

Сегодня предложена современная технология определения возбудителя септического шока – лазерная десорбция с помощью ионной масс-спектрометрии (Matrix assisted laser desorption/ionization – MALDI-TOF MS). Данный метод идентифицирует микроорганизмы из колоний, выращенных на твердой среде в течение нескольких минут с использованием очень небольшого количества реагентов [65]. На начало 2015 года в мире используется более 1500 систем MALDI Biotyper. В России установлено более 80 систем. Бактериальный или грибковый рост выделяют из посевной культуральной среды (или могут быть сконцентрированы из бульонной культуры центрифугированием в особых случаях) и наносятся непосредственно на тест-планшет MALDI. Образцы затем покрывают матрицей (органический раствор с низкой молекулярной массой) и сушат. Затем планшет загружают в прибор MALDI-TOF MS и анализируют с помощью программного обеспечения, связанного с соответствующей системой, что позволяет быстро идентифицировать микроорганизм. После того как обработанные образцы добавляются в пластину MALDI, покрываются матрицей и высушиваются, образец подвергается действию лазера. Данный этап приводит к сублимации и ионизации как образца, так и матрицы. Эти генерируемые ионы разделяются на основе их отношения массы к заряду через специальную систему, и спектральное представление этих ионов генерируется и анализируется программным обеспечением MS, генерируя профиль MS. Этот профиль впоследствии сравнивается с базой данных эталонных спектров MS и сопоставляется [9]. Результатом MALDI-TOF MS является видоспецифичный спектральный «отпечаток», который сравнивается с базой данных организмов, основанных на последовательностях ДНК рРНК. Используя выращивание культуры агаровых пластин, MALDI-TOF MS занимает несколько минут по сравнению с часами или днями для биохимических методов идентификации, а затраты на один изолят значительно меньше [7]. Этот метод отличает высокая производительность, эффективность и низкая цена. MALDI-TOF MS является прогрессивным методом диагностики септического шока, позволяющим значительно быстрее идентифицировать возбудителя и предсказывать прогноз пациента.

Современный взгляд на терапию септического шока

Классическими методами терапии во время септического шока являются глюкокортикоидная и вазопрессорная поддержка.

Цель глюкокортикостероидной терапии заключается в том, чтобы снизить провоспалительную фазу, развивающуюся в ходе септического шока. К основным препаратам данной группы относятся преднизолон, гидрокортизон, дексаметазон и др. Главными фармакологическими эффектами глюкокортикостероидов являются противовоспалительный, противошоковый, противоаллергический, десенсибилизирующий и иммуносупрессивный эффекты. Повышая секрецию липокортина-1, ингибируя циклооксигеназу-2 и снижая экспрессию молекул межклеточной адгезии лейкоцитов, глюкокортикостероиды подавляют реакции воспаления. На данный момент применение глюкокортикостероидов в качестве терапии септического шока оспаривается. По результатам исследования Venkatesh B. и соавт., в группе пациентов с септическим шоком применение гидрокортизона не снизило 90-дневную смертность по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо [63]. Исследования Pedgo P. и соавт. показывают, что результаты стероидной терапии в группе пациентов с септическим шоком неоднозначны. Глюкокортикостероиды не увеличивали выживаемость в контрольной группе при применении в высоких дозах при лечении септического шока [42]. Другой классической схемой лечения септических пациентов является применение вазопрессоров. В исследовании Vallabhajosyula S. и соавт., проводимом с 2010 по 2015 г., было доказано, что объем вазопрессорной поддержки в течение первых 24 часов при септическом шоке является объективным предиктором неблагоприятных исходов [61]. Однако Hartemink K.J. и соавт. продемонстрировали, что применение различных вазопрессорных лекарственных средств способствует модуляции иммунного ответа человека. Применение β -адренергического добутамина приводит к усилению высвобождения TNF α , а применение дофамина – IL-6 [20]. В итоге данные лекарственные средства способствуют активации провоспалительного ответа. Клинические и микробиологические испытания, проводимые ранее, в основном основывались на снижении провоспалительного ответа путем разработки стратегий нейтрализации цитокинов, таких как нейтрализующие антитела или тромбогенные продукты. Эти стратегии не могут предотвратить возникновение иммуносупрессивного состояния в ходе развития септического шока, поэтому современные исследования также направлены на ингибиторы апоптоза для предотвращения истощения лимфоцитов и дендритных клеток. Зная, что моноциты являются вышестоящими клетками в этом процессе, а также важными модуляторами врожденного иммунного ответа,

регуляция активации моноцитов может представлять альтернативу в лечении и профилактике септического шока [26]. Перспективной терапией, направленной на иммунопатогенез септического шока, можно рассматривать ингибирование каспазы-8, активацию эндоканнабиноидных рецепторов, ингибирование Cit H3, применение окисленного фосфолипида, сульфида водорода и белков, связывающих жирные кислоты печеночной двуустки.

Ингибирование каспазы-8

Результаты исследований Oliva-Martin M.J. и соавт. показали, что ингибирование каспазы-8 достаточно для снижения экспрессии и высвобождения противовоспалительного цитокина IL-10, который участвует в иммуносупрессивной стадии SIRS (Systemic inflammatory response syndrome – SIRS) [38]. Ингибирование каспазы-8 приводит к образованию некрсомы и избирательной гибели активированных моноцитов без высвобождения потенциальных DAMPs. Исследование Midura E.F. и соавт. показало, что ингибирование именно каспазы-8, а не каспазы-9, лежит в основе регуляции микрочастиц. Выше говорилось о том, что существуют микрочастицы тромбоцитарного, лейкоцитарного и эндотелиального происхождения. Микрочастицы являются интактными везикулами, которые служат медиаторами межклеточной коммуникации, а также маркерами воспаления при различных заболеваниях. Ранее Midura E.F. и соавт. продемонстрировали, что микрочастицы могут продуцироваться в зараженных очагах во время септического шока, поскольку они преимущественно являются производными лейкоцитов и способны модулировать активность иммунных клеток [33]. В исследовании Voisram-Helms J. и соавт. было доказано, что микрочастицы тромбоцитарного происхождения способствуют генерации активных форм кислорода эндотелиальными и гладкомышечными клетками и производят супероксид-анион с помощью оксидазы никотинамидадениндинуклеотидфосфата, что способствует повреждению эндотелия [3]. В итоге микрочастицы играют важную роль в активации коагуляционного каскада и поддержании воспаления в ходе септического шока, а ингибирование каспазы-8 приводит к нарушению их регуляции.

Эндоканнабиноиды

Выше обсуждалась связь эндоканнабиноидной системы и септического шока. Доказано, что активация рецепторов CB-2 может ослаблять нейровоспаление, защищая гистогематические барьеры. Активация этих рецепторов способна уменьшать воспаление за счет снижения экс-

прессии TLRs [26, 32, 73]. В исследовании Gui H. и соавт. было показано, что независимо от дозы ЛПС, вызвавшей септический шок, активация СВ-2 рецепторов с помощью их агонистов продемонстрировала защитную роль, что проявилось в повышении выживаемости группы и снижении уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке [17]. В исследовании Tsch p J. и соавт. было продемонстрировано, что активация СВ-2 рецепторов приводила к снижению высвобождению нейтрофилов, их инфильтрации в очаге воспаления и повреждению тканей и органов [60]. Зарубежные исследования показали, что СВ-2 селективные агонисты являются прогрессивными терапевтическими агентами, к положительным эффектам которых относится облегчение различных видов боли и лечение зуда, некоторых видов рака, кашля и некоторых нейродегенеративных, иммунологических, воспалительных, сердечно-сосудистых, печеночных, почечных и костных заболеваний [55]. Применение агонистов СВ-2 рецепторов приводит к снижению хемотаксиса лейкоцитов и их адгезии, к снижению высвобождения провоспалительных цитокинов и синтеза свободных радикалов кислорода [23]. На основании литературных данных можно сделать вывод о том, что эндоканнабиоиды играют роль в ослаблении прямого цитотоксического повреждения в ходе гипервоспалительного ответа, играют роль в нормализации иммунной функции и предотвращении иммуносупрессии, связанной с септическим шоком [36].

Ингибирование Cit H3

На сегодняшний день проведены исследования Li Y. и соавт., которые объясняют потенциальную терапевтическую роль ингибиторов Cit H3. По результатам зарубежной литературы, нейтрализация Cit H3 значительно улучшает выживаемость у животных с септическим шоком. Снижение уровней Cit H3 (посредством ингибирования фермента PAD4) или блокирование его действий (специфическими антителами) улучшает выживаемость в летальных моделях [27, 28]. Было показано, что ингибирование PAD4 с помощью Cl-амидина уменьшает атрофию костного мозга и тимуса, увеличивает количество врожденных иммунных клеток в костном мозге, увеличивает количество моноцитов и бактерий в печени и крови, а также ослабляет продуцирование провоспалительных цитокинов в модели септического шока [72]. На основе другого исследования, проведенного Xu J. и соавт., внеклеточные гистоны активируют передачу сигналов TLR4 *in vitro* и индуцируют выработку цитокинов *in vivo*. Блокирование активности таких гистонов как H3, H4 повышают выживаемость [68]. Впер-

вые доказано, что Cit H3 может служить не только потенциальным маркером, но и новой терапевтической мишенью при септическом шоке [28].

Оксисленный фосфолипид 1-пальмитоил-2-арахидоноил-sn-глицеро-3-фосфорилхолин (oxPAPC)

Оксисленный фосфолипид 1-пальмитоил-2-арахидоноил-sn-глицеро-3-фосфорилхолин (oxPAPC) ингибирует воспаление в макрофагах, но не в дендритных клетках. Помимо антагонистической роли по отношению к TLR4, oxPAPC связывается непосредственно с каспазой-4 и каспазой-11, конкурирует с LPS-связыванием и, следовательно, ингибирует LPS-индуцированный пироптоз, высвобождение IL-1 β и в конечном итоге развитие септического шока. Следовательно, oxPAPC и его производные могут служить основой для терапии, направленной на неканонические воспалительные заболевания во время грамотрицательного бактериального септического шока [8, 56]. Однако результаты исследований Ke Y. и соавт. говорят о том, что существуют новые альтернативные, независимые от TLR противовоспалительные эффекты oxPAPC в моделях LPS-индуцированного септического шока. Описана oxPAPC-индуцированная стимуляция продукции липоксина-4 путем воздействия на легочные эндотелиальные рецепторы. Липоксин-4 является продуктом метаболизма арахидоновой кислоты, которая через синтез ряда простагландинов влияет на воспаление [24]. Вышеперечисленные механизмы oxPAPC следует связывать с его низкими концентрациями. Напротив, более высокие концентрации oxPAPC приводят к дисфункции эндотелиального барьера, и механизмы, лежащие в основе этой дисфункции, остаются до конца не изученными [41]. Таким образом, oxPAPC является потенциальной терапевтической мишенью в модели септического шока, однако следует продолжать изучение его механизмов.

Сульфид водорода (H₂S)

Многочисленные исследования показали, что сульфид водорода (H₂S) может быть включен в терапию септического шока, оказывая потенциальное воздействие на ишемию/реперфузионное повреждение во многих органах и метаболические заболевания путем ингибирования воспаления и окислительного стресса [1, 6, 71]. Сероводород синтезируется из L-цистеина аминокислоты через витамин-B6-зависимую цистатионин- β -синтазу или цистатионин- γ -лиазу. H₂S легко диффундирует в гладкие мышцы сосудов, а при низких концентрациях может иметь цитопротекторные эффекты. На основании исследований Fox B. и соавт., NaSH и Na₂S

(доноры H₂S) активируют синтез глутатиона через γ -глутамилцистеинсинтетазу, увеличивают поглощение цистеина в нейрональных клетках и активируют передачу сигналов Nrf-2, тем самым обеспечивая цитопroteкцию. Было показано, что GYY4137 (донор H₂S) ингибирует синтез провоспалительных медиаторов TNF α , IL-6, IL-1 β , PGE₂ и NO в LPS-стимулированных мышинных макрофагах и секрецию IL-8 *in vitro* [14]. Сульфид водорода оказывает существенное влияние на снижение воспалительной реакции, что может применяться в качестве ингибирования развития септического шока.

***Fasciola hepatica* (печеночная двуустка)**

Fasciola hepatica – печеночная двуустка, или печеночная фасциола, или обыкновенная фасциола, – вид плоских червей из класса трематод (Trematoda). Белки, связывающие жирные кислоты *F. hepatica* (Fatty-acid-binding proteins – FABP), представляют собой иммуногенные белки с молекулярной массой от 12 до 15 кДа, которые играют важную роль в получении питательных веществ и выживании паразитов в организме млекопитающего. Впервые было показано, что белки паразитического червя Fh12, Fh15 являются отличными кандидатами для разработки лекарств против септического шока и его осложнений. Исследования Martin I. и соавт. показали, что добавление Fh12 в мышинные макрофаги за 1 ч до стимуляции LPS значительно подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов TNF α и IL-1 β , но увеличивает популяцию крупных перитонеальных макрофагов [13, 30, 44]. Помимо ингибирующе-

го действия по отношению к высвобождению цитокинов, FABP оказывают созревающий эффект на дендритные клетки [37]. Fh12 способен подавлять активацию NF- κ B при добавлении в культуру до или через 4 часа после стимуляции LPS, что подтверждает профилактический и терапевтический потенциал белков, связывающих жирные кислоты *F. hepatica*, для предотвращения генерализованного воспаления с такими осложнениями, как септический шок [30].

Заключение

Септический шок является сложным поликаузальным процессом, включающим в себя изменения как физиологических, так и иммунных реакций организма человека. Принимая во внимание рассмотренные выше иммунопатологические механизмы развития септического шока, следует выделить диагностику и терапию, направленную на ингибирование апоптоза, истощение лимфоцитов и дендритных клеток. Ранее проводимые исследования основывались на снижении провоспалительного ответа путем нейтрализации цитокинов, что не предотвращало иммуносупрессии в ходе септического шока. Модуляция иммунного ответа, благодаря активации воспалительных каспаз, эндоканнабиноидной системы и PD-1, играет важную роль в иммунопатогенезе септического шока. Затронутые в обзоре вопросы требуют дальнейшего изучения, что позволит разработать новые подходы к диагностике и терапии септического шока.

Список литературы / References

1. Ahmad A., Olah G., Szczesny B., Wood M.E., Whiteman M., Szabo C. AP39, a mitochondrially targeted hydrogen sulfide donor, exerts protective effects in renal epithelial cells subjected to oxidative stress *in vitro* and in acute renal injury *in vivo*. *Shock*, 2015, Vol. 45, no. 1, pp. 88-97.
2. Amalakuhan B., Habib S.A., Mangat M., Reyes L.F., Rodriguez A.H., Hinojosa C.A., Soni N.J., Gilley R.P., Bustamante C.A., Anzueto A., Levine S.M., Peters J.I., Aliberti S., Sibila O., Chalmers J.D., Torres A., Waterer G.W., Martin-Loeches I., Bordon J., Blanquer J., Sanz F., Marcos P.J., Rello J., Ramirez J., Solé-Violán J., Luna C.M., Feldman C., Witzernath M., Wunderink R.G., Stolz D., Wiemken T.L., Shindo Y., Dela Cruz C.S., Orihuela C.J., Restrepo M.I. Endothelial adhesion molecules and multiple organ failure in patients with severe sepsis. *Cytokine*, 2016, no. 88, pp. 267-273.
3. Boisramé-Helms J., Delabranche X., Degirmenci S.E., Zobairi F., Berger A., Meyer G., Burban M., Mostefai H.A., Levy B., Toti F., Meziari F. Pharmacological modulation of procoagulant microparticles improves haemodynamic dysfunction during septic shock in rats. *Thromb. Haemost.*, 2014, Vol. 111, no. 1, pp. 154-164.
4. Calfee C.S., Thompson B.T., Parsons P.E., Ware L.B., Matthay M.A., Wong H.R. Plasma IL-8 is not an effective risk stratification tool for adults with vasopressor-dependent septic shock. *Crit. Care Med.*, 2010, Vol. 38, no. 6, pp. 1436-1441.
5. Chang K., Svabek C., Vazquez-Guillamet C., Sato B., Rasche D., Wilson S., Robbins P., Ulbrandt N., Suzich J., Green J., Patera A.C., Blair W., Krishnan S., Hotchkiss R. Targeting the programmed cell death 1: programmed cell death ligand 1 pathway reverses T cell exhaustion in patients with sepsis. *Crit. Care*, 2014, Vol. 18, no. 1, R3. doi: 10.1186/cc13176.

6. Chen Y., Jin S., Teng X., Hu Z., Zhang Z., Qiu X., Tian D., Wu Y. Hydrogen sulfide attenuates LPS-induced acute kidney injury by inhibiting inflammation and oxidative stress. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2018, Vol. 2018, 6717212. doi: 10.1155/2018/6717212.
7. Cho H., Lee E.S., Lee Y.S., Kim Y.J., Sohn C.H., Ahn S., Seo D.W., Lee J.H., Kim W.Y., Lim K.S. Predictors of septic shock in initially stable patients with pyogenic liver abscess. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2017, Vol. 52, no. 5, pp. 589-594.
8. Chu L.H., Indramohan M., Ratsimandresy R.A., Gangopadhyay A., Morris E.P., Monack D.M., Dorfleutner A., Stehlik C. The oxidized phospholipid oxPAPC protects from septic shock by targeting the non-canonical inflammasome in macrophages. *Nat. Commun.*, 2018, Vol. 9, no. 1, p. 996.
9. Clark A.E., Kaleta E.J., Arora A., Wolk D.M. Matrix-assisted laser desorption ionization – time of flight mass spectrometry: a fundamental shift in the routine practice of clinical microbiology. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2013, Vol. 26, no. 3, pp. 547-603.
10. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M., Bion J., Parker M.M., Jaeschke R., Reinhart K., Angus D.C., Brun-Buisson C., Beale R., Calandra T., Dhainaut J.F., Gerlach H., Harvey M., Marini J.J., Marshall J., Ranieri M., Ramsay G., Sevransky J., Thompson B.T., Townsend S., Vender J.S., Zimmerman J.L., Vincent J.L. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit. Care Med.*, 2008, no. 36, pp. 296-327.
11. Dugas A.F., Mackenhauer J., Saliccioli J.D., Cocchi M.N., Gautam S., Donnino M.W. Prevalence and characteristics of nonlactate and lactate expressors in septic shock. *J. Crit. Care*, 2012, Vol. 27, no. 4, pp. 344-350.
12. Fan S.L., Miller N.S., Lee J., Remick D.G. Diagnosing sepsis – the role of laboratory medicine. *Clin. Chim. Acta*, 2016, no. 460, pp. 203-210.
13. Figueroa-Santiago O., Espino A.M. Fasciola hepatica fatty acid binding protein induces the alternative activation of human macrophages. *Infect. Immun.*, 2014, Vol. 82, no. 12, pp. 5005-5012.
14. Fox B., Schantz J.T., Haigh R., Wood M.E., Moore P.K., Viner N., Spencer J.P., Winyard P.G., Whiteman M. Inducible hydrogen sulfide synthesis in chondrocytes and mesenchymal progenitor cells: is H₂S a novel cytoprotective mediator in the inflamed joint? *J. Cell. Mol. Med.*, 2012, Vol. 16, no. 4, pp. 896-910.
15. García-Giménez J.L., Romá-Mateo C., Carbonell N., Palacios L., Peiró-Chova L., García-López E., García-Simón M., Lahuerta R., Gimenez-Garzó C., Berenguer-Pascual E., Mora M.I., Valero M.L., Alpizar A., Corrales F.J., Blanquer J., Pallardó F.V. A new mass spectrometry-based method for the quantification of histones in plasma from septic shock patients. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, no. 1, 10643. doi: 10.1038/s41598-017-10830-z.
16. Gossez M., Rimmelé T., Andrieu T., Debord S., Bayle F., Malcus C., Poitevin-Later F., Monneret G., Venet F. Proof of concept study of mass cytometry in septic shock patients reveals novel immune alterations. *Sci. Rep.*, 2018, no. 8, 17296. doi: 10.1038/s41598-018-35932-0.
17. Gui H., Sun Y., Luo Z.M., Su D.F., Dai S.M., Liu X. Cannabinoid receptor 2 protects against acute experimental sepsis in mice. *Mediators Inflamm.*, 2013, Vol. 2013, 741303. doi: 10.1155/2013/741303.
18. Guignant C., Lepape A., Huang X., Kherouf H., Denis L., Poitevin F., Malcus C., Chéron A., Allaouchiche B., Gueyffier F., Ayala A., Monneret G., Venet F. Programmed death-1 levels correlate with increased mortality, nosocomial infection and immune dysfunctions in septic shock patients. *Crit. Care*, 2011, Vol. 15, no. 2, R99. doi: 10.1186/cc10112.
19. Hagar J.A., Powell D.A., Aachoui Y., Ernst R.K., Miao E.A. Cytoplasmic LPS activates caspase-11: implications in TLR4-independent endotoxic shock. *Science*, 2013, Vol. 341, no. 6151, pp. 1250-1253.
20. Hartemink K.J., Groeneveld A.B. Vasopressors and inotropes in the treatment of human septic shock: effect on innate immunity? *Inflammation*, 2012, Vol. 35, no. 1, pp. 206-213.
21. Huang X., Venet F., Wang Y.L., Lepape A., Yuan Z., Chen Y., Swan R., Kherouf H., Monneret G., Chung C.S., Ayala A. PD-1 expression by macrophages plays a pathologic role in altering microbial clearance and the innate inflammatory response to sepsis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, Vol. 106, no. 15, pp. 6303-6308.
22. Jung B., Molinari N., Nasri M., Hajje J., Chanques G., Jean-Pierre H., Panaro F., Jaber S. Procalcitonin biomarker kinetics fails to predict treatment response in perioperative abdominal infection with septic shock. *Crit. Care*, 2013, Vol. 17, no. 5, p. R255. doi: 10.1186/cc13082.
23. Kapellos T.S., Recio C., Greaves D.R., Iqbal A.J. Cannabinoid receptor 2 modulates neutrophil recruitment in a murine model of endotoxemia. *Mediators Inflamm.*, 2017, Vol. 2017, 4315412. doi: 10.1155/2017/4315412.
24. Ke Y., Zebda N., Oskolkova O., Afonyushkin T., Berdyshev E., Tian Y., Meng F., Sarich N., Bochkov V.N., Wang J.M., Birukova A.A., Birukov K.G. Anti-inflammatory effects of OxPAPC involve endothelial cell mediated generation of LXA4. *Circ. Res.*, 2017, Vol. 121, no. 3, pp. 244-257.
25. Kuzmich N.N., Sivak K.V., Chubarev V.N., Porozov Y.B., Savateeva-Lyubimova T.N., Peri F. TLR4 signaling pathway modulators as potential therapeutics in inflammation and sepsis. *Vaccines (Basel)*, 2017, Vol. 5, no. 4, 34. doi: 10.3390/vaccines5040034
26. Lafreniere J.D., Lehmann C. Parameters of the endocannabinoid system as novel biomarkers in sepsis and septic shock. *Metabolites*, 2017, Vol. 7, no. 4, pii: E55. doi: 10.3390/metabo7040055.
27. Li Y., Liu B., Fukudome E.Y., Lu J., Chong W., Jin G., Liu Z., Velmahos G.C., Demoya M., King D.R., Alam H.B. Identification of Cit H3 as a potential serum protein biomarker in a lethal model of LPS-induced shock. *Surgery*, 2011, Vol. 150, no. 3, pp. 442-451.

28. Li Y., Liu Z., Liu B., Zhao T., Chong W., Wang Y., Alam H.B. Citrullinated glistone H3 – a novel target for treatment of sepsis. *Surgery*, 2014, Vol. 156, no. 2, pp. 229-234.
29. Maestraggi Q., Lebas B., Clere-Jehl R., Ludes P.O., Chamaraux-Tran T.N., Schneider F., Diemunsch P., Geny B., Pottecher J. Skeletal muscle and lymphocyte mitochondrial dysfunctions in septic shock trigger ICU-acquired weakness and sepsis-induced immunoparalysis. *Biomed. Res. Int.*, 2017, Vol. 2017, 7897325. doi: 10.1155/2017/7897325.
30. Martin I., Cabán-Hernández K., Figueroa-Santiago O., Espino A.M. Fasciola hepatica fatty acid binding protein inhibits TLR4 activation and suppresses the inflammatory cytokines induced by LPS *in vitro* and *in vivo*. *J. Immunol.*, 2015, Vol. 194, no. 8, pp. 3924-3936.
31. McKinley T.O., McCarroll T., Gaski G.E., Frantz T.L., Zarzaur B.L., Terry C., Steenburg S.D. Shock volume: a patient-specific index that predicts transfusion requirements and organ dysfunction in multiply injured patients. *Shock*, 2016, Vol. 45, no. 2, pp. 126-132.
32. Merz T.M., Pereira A.J., Schürch R., Schefold J.C., Jakob S.M., Takala J., Djafarzadeh S. Mitochondrial function of immune cells in septic shock: A prospective observational cohort study. *PLoS ONE*, 2017, Vol. 12, no. 6, 0178946. doi: 10.1371/journal.pone.0178946.
33. Midura E.F., Prakash P.S., Johnson B.L., Rice T.C., Kunz N., Caldwell C.C. Impact of Caspase-8 and PKA in regulating neutrophil-derived microparticle generation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2016, Vol. 469, no. 4, pp. 917-922.
34. Monserrat J., de Pablo R., Diaz-Martín D., Rodríguez-Zapata M., de la Hera A., Prieto A., Alvarez-Mon M. Early alterations of B cells in patients with septic shock. *Crit. Care*, 2013, Vol. 17, no. 3, R105. doi: 10.1186/cc12750.
35. Mootien Y., Lavigne T., Grunebaum L., Lanza F., Gachet C., Freyssinet J.M., Toti F., Meziani F. Microparticles are new biomarkers of septic shock-induced disseminated intravascular coagulopathy. *Intensive Care Med.*, 2013, Vol. 39, no. 10, pp. 1695-1703.
36. Mukhopadhyay P., Rajesh M., Pan H., Patel V., Mukhopadhyay B., Bátkai S., Gao B., Haskó G., Pacher P. Cannabinoid-2 receptor limits inflammation, oxidative/nitrosative stress and cell death in nephropathy. *Free Radic. Biol. Med.*, 2010, Vol. 48, no. 3, pp. 457-467.
37. Noya V., Brossard N., Rodríguez E., Dergan-Dylon L.S., Carmona C., Rabinovich G.A., Freire T. A mucin-like peptide from *Fasciola hepatica* instructs dendritic cells with parasite specific Th1-polarizing activity. *Sci. Rep.*, 2017, no. 7, 40615. doi: 10.1038/srep40615.
38. Oliva-Martin M.J., Sanchez-Abarca L.I., Rodhe J., Carrillo-Jimenez A., Vlachos P., Herrera A.J., Garcia-Quintanilla A., Caballero-Velazquez T., Perez-Simon J.A., Joseph B., Venero J.L. Caspase-8 inhibition represses initial human monocyte activation in septic shock model. *Oncotarget*, 2016, Vol. 7, no. 25, pp. 37456-37470.
39. Pavon A., Biquet C., Kara F., Martinet O., Ganster F., Navellou J.C., Castelain V., Barraud D., Cousson J., Louis G., Perez P., Kuteifan K., Noirot A., Badie J., Mezher C., Lessire H., Quantin C., Abrahamowicz M., Quenot J.P. Profile of the risk of death after septic shock in the present era: an epidemiologic study. *Crit. Care Med.*, 2013, Vol. 41, no. 11, pp. 2600-2609.
40. Pertwee R.G. Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 2012, Vol. 367, no. 1607, pp. 3353-3363.
41. Polat G., Ugan R.A., Cadirci E., Halici Z. Sepsis and septic shock: current treatment strategies and new approaches. *Eurasian J. Med.*, 2017, Vol. 49, no. 1, pp. 53-58.
42. Póvoa P., Salluh J.I., Martinez M.L., Guillaumat-Prats R., Gallup D., Al-Khalidi H.R., Thompson B.T., Ranieri V.M., Artigas A. Clinical impact of stress dose steroids in patients with septic shock: insights from the PROWESS-Shock trial. *Crit. Care*, 2015, Vol. 19, 193. doi: 10.1186/s13054-015-0921-x.
43. Quenot J.P., Biquet C., Kara F., Martinet O., Ganster F., Navellou J.C., Castelain V., Barraud D., Cousson J., Louis G., Perez P., Kuteifan K., Noirot A., Badie J., Mezher C., Lessire H., Pavon A. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit. Care*, 2013, Vol. 17, no. 2, R65. doi: 10.1186/cc12598.
44. Ramos-Benitez M.J., Ruiz-Jimenez C., Rosado-Franco J.J., Ramos-Pérez W.D., Mendez L.B., Osuna A., Espino A.M. Fh15 Blocks the lipopolysaccharide-induced cytokine storm while modulating peritoneal macrophage migration and CD38 expression within spleen macrophages in a mouse model of septic shock. *mSphere*, 2018, Vol. 3, no. 6, pii: e00548-18. doi: 10.1128/mSphere.00548-18.
45. Raymond S.L., Holden D.C., Mira J.C., Stortz J.A., Loftus T.J., Mohr A.M., Moldawer L.L., Moore F.A., Larson S.D., Efron P.A. Microbial recognition and danger signals in sepsis and trauma. *Biochim. Biophys. Acta*, 2017, no. 1863, pp. 2564-2573.
46. Riché F., Chousterman B.G., Valleur P., Mebazaa A., Launay J.M., Gayat E. Protracted immune disorders at one year after ICU discharge in patients with septic shock. *Crit. Care*, 2018, Vol. 22, no. 1, 42. doi: 10.1186/s13054-017-1934-4.
47. Rosa R.G., Goldani L.Z. Aetiology of bacteraemia as a risk factor for septic shock at the onset of febrile neutropaenia in adult cancer patients. *Biomed. Res. Int.*, 2014, Vol. 2014, 561020. doi: 10.1155/2014/561020.
48. Sakr Y., Dubois M.J., de Backer D., Creteur J., Vincent J.L. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit. Care Med.*, 2004, Vol. 32, no. 9, pp. 1825-1831.

49. Sandquist M., Wong H.R. Biomarkers of sepsis and their potential value in diagnosis, prognosis and treatment. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 10, no. 10, pp. 1349-1356.
50. Santos S.S., Carmo A.M., Brunialti M.K., Machado F.R., Azevedo L.C., Assunção M., Trevelin S.C., Cunha F.Q., Salomao R. Modulation of monocytes in septic patients: preserved phagocytic activity, increased ROS and NO generation, and decreased production of inflammatory cytokines. *Intensive Care Med. Exp.*, 2016, Vol. 4, no. 1, 5. doi: 10.1186/s40635-016-0078-1.
51. Sardinha J., Kelly M.E., Zhou J., Lehmann C. Experimental cannabinoid 2 receptor-mediated immune modulation in sepsis. *Mediators Inflamm.*, 2014, Vol. 2014, 978678. doi: 10.1155/2014/978678.
52. 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 force. 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). *JAMA*, 2016, Vol. 315, no. 8, pp. 775-787.
53. Shin H.S., Xu F., Bagchi A., Herrup E., Prakash A., Valentine C., Kulkarni H., Wilhelmsen K., Warren S., Hellman J. Bacterial lipoprotein TLR2 agonists broadly modulate endothelial function and coagulation pathways *in vitro* and *in vivo*. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 186, no. 2, pp. 1119-1130.
54. Silk E., Zhao H., Weng H., Ma D. The role of extracellular histone in organ injury. *Cell Death Dis.*, 2017, Vol. 8, no. 5, 2812. doi: 10.1038/cddis.2017.52.
55. Soethoudt M., Grether U., Fingerle J., Grim T.W., Fezza F., de Petrocellis L., Ullmer C., Rothenhäusler B., Perret C., van Gils N., Finlay D., MacDonald C., Chicca A., Gens M.D., Stuart J., de Vries H., Mastrangelo N., Xia L., Alachouzos G., Baggelaar M.P., Martella A., Mock E.D., Deng H., Heitman L.H., Connor M., di Marzo V., Gertsch J., Lichtman A.H., Maccarrone M., Pacher P., Glass M., van der Stelt M. Cannabinoid CB₂ receptor ligand profiling reveals biased signalling and off-target activity. *Nat. Commun.*, 2017, no. 8, 13958. doi: 10.1038/ncomms13958.
56. Starosta V., Wu T., Zimman A., Pham D., Tian X., Oskolkova O., Bochkov V., Berliner J.A., Birukova A.A., Birukov K.G. Differential regulation of endothelial cell permeability by high and low doses of oxidized 1-palmitoyl-2-arachidonoyl-sn-glycero-3-phosphocholine. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2012, Vol. 46, no. 3, pp. 331-341.
57. Stiel L., Delabranche X., Galoisy A.C., Severac F., Toti F., Mauvieux L., Meziani F., Boisramé-Helms J. Neutrophil Fluorescence: a new indicator of cell activation during septic shock-induced disseminated intravascular coagulation. *Crit. Care Med.*, 2016, Vol. 44, no. 11, pp. 1132-1136.
58. Szatmary P., Huang W., Criddle D., Tepikin A., Sutton R. Biology, role and therapeutic potential of circulating histones in acute inflammatory disorders. *J. Cell. Mol. Med.*, 2018, Vol. 22, no. 10, pp. 4617-4629.
59. Thooft A., Favory R., Salgado D.R., Taccone F.S., Donadello K., de Backer D., Creteur J., Vincent J.L. Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. *Crit. Care*, 2011, Vol. 15, no. 5, R222. doi: 10.1186/cc10462.
60. Tschöp J., Kasten K.R., Nogueiras R., Goetzman H.S., Cave C.M., England L.G., Dattilo J., Lentsch A.B., Tschöp M.H., Caldwell C.C. The cannabinoid receptor 2 is critical for the host response to sepsis. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 183, no. 1, pp. 499-505.
61. Vallabhajosyula S., Jentzer J.C., Kotecha A.A., Murphree Jr., Barreto E.F., Khanna A.K., Iyer V.N. Development and performance of a novel vasopressor-driven mortality prediction model in septic shock. *Ann. Intensive Care*, 2018, Vol. 8, no. 1, 112. doi: 10.1186/s13613-018-0459-6.
62. Vaure C., Liu Y. A comparative review of Toll-like receptor 4 expression and functionality in different animal species. *Front. Immunol.*, 2014, no. 5, 316. doi: 10.3389/fimmu.2014.00316.
63. Venkatesh B., Finfer S., Cohen J., Rajbhandari D., Arabi Y., Bellomo R., Billot L., Correa M., Glass P., Harward M., Joyce C., Li Q., McArthur C., Perner A., Rhodes A., Thompson K., Webb S., Myburgh J.; ADRENAL Trial Investigators and the Australian–New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N. Engl. J. Med.*, 2018, Vol. 378, no. 9, pp. 797-808.
64. Wilson J.K., Zhao Y., Singer M., Spencer J., Shankar-Hari M. Lymphocyte subset expression and serum concentrations of PD-1/PD-L1 in sepsis – pilot study. *Crit. Care*, 2018, no. 22, 95. doi: 10.1186/s13054-018-2020-2.
65. Wojewoda C. Pathology consultation on matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for microbiology. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2013, Vol. 140, no. 2, pp. 143-148.
66. Wong C.H.Y., Jenne C.N., Petri B., Chrobok N.L., Kubes P. Nucleation of platelets with bloodborne pathogens on Kupffer cell precedes other innate immunity and contributes to bacterial clearance. *Nat. Immunol.*, 2013, Vol. 14, no. 8, pp. 785-792.
67. Wong H.R., Cvijanovich N.Z., Anas N., Allen G.L., Thomas N.J., Bigham M.T., Weiss S.L., Fitzgerald J., Checchia P.A., Meyer K., Quasney M., Hall M., Gedeit R., Freishtat R.J., Nowak J., Raj S.S., Gertz S., Howard K., Harmon K., Lahni P., Frank E., Hart K.W., Lindsell C.J. Prospective testing and redesign of a temporal biomarker based risk model for patients with septic shock: implications for septic shock biology. *EBioMedicine*, 2015, Vol. 2, no. 12, pp. 2087-2093.
68. Xu J., Zhang X., Monestier M., Esmon N.L., Esmon C.T. Extracellular histones are mediators of death through TLR2 and TLR4 in mouse fatal liver injury. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 187, no. 5, pp. 2626-2631.

69. Yealy D.M., Kellum J.A., Huang D.T., Barnato A.E., Weissfeld L.A., Pike F, Terndrup T., Wang H.E., Hou P.C., LoVecchio F, Filbin M.R., Shapiro N.I., Angus D.C. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N. Engl. J. Med.*, 2014, Vol. 370, no. 18, pp. 1683-1693.

70. Yi Y.S. Regulatory Roles of the caspase-11 non-canonical inflammasome in inflammatory diseases. *Immune Netw.*, 2018, Vol. 18, no. 6, e41. doi: 10.4110/in.2018.18.e41.

71. Zhang H.X., Liu S.J., Tang X.L. H₂S attenuates LPS-induced acute lung injury by reducing oxidative/nitrative stress and inflammation. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2016, Vol. 40, no. 6, pp. 1603-1612.

72. Zhao T., Pan B., Alam H.B., Liu B., Bronson R.T., Deng Q., Wu E., Li Y. Protective effect of Cl-amidine against CLP-induced lethal septic shock in mice. *Sci. Rep.*, 2016, no. 6, 36696. doi: 10.1038/srep36696.

73. Zhou J., Burkovskiy I., Yang H., Sardinha J., Lehmann C. CB2 and GPR55 receptors as therapeutic targets for systemic immune dysregulation. *Front. Pharmacol.*, 2016, Vol. 7, 264. doi.org/10.3389/fphar.2016.00264.

Автор:

Гоманова Л.И. – студентка Института общественного здоровья ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Author:

Gomanova L.I., Student, Institute of Public Health, First Moscow State I. Sechenov Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Поступила 15.09.2019

Отправлена на доработку 03.12.2019

Принята к печати 10.03.2020

Received 15.09.2019

Revision received 03.12.2019

Accepted 10.03.2020