

ФАЗЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ СЕПТИЧЕСКОМ И ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ШОКАХ

Зотова Н.В.¹, Соломатина Л.В.¹, Журавлёва Ю.А.¹,
Бражников А.Ю.², Гусев Е.Ю.¹

¹ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук,
г. Екатеринбург, Россия

² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Екатеринбург, Россия

Резюме. Шоковые состояния различной природы можно рассматривать в качестве клинических эквивалентов системного воспаления (СВ), основными проявлениями которого являются выраженная гиперцитокинемия, другие проявления системной воспалительной реакции (СВР), коагулопатия, полиорганная недостаточность (ПОН), дистресс гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), системная тканевая альтерация. В совокупности эти феномены связаны прямыми и обратными связями с системными микроциркуляторными расстройствами, определяющими патогенез шоковых состояний. Целью исследования стало выявление особенностей развития фаз СВ при развитии двух вариантов септического шока, а именно при остром (первая неделя процесса) и затяжном/подостром сепсисе (от 2 до 6 недель с начала манифестации), а также геморрагического шока (исследование через 4–12 часа от начала массивной кровопотери). Для верификации фаз СВ использовали ранее предложенную нами шкалу СВ, включающую значение шести уровней СВР (УР-0–5), а также дополнительные критерии СВ, а именно ПОН (шкала SOFA), а в плазме крови: D-димеры (> 500 нг/мл), кортизол (> 1380 нмоль/мл), маркеры альтерации – миоглобин (> 800 нг/мл) и/или тропонин I (> 0,2 нг/мл). Для расчета УР определяли содержание в плазме крови: CRP и 4 цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10, TNF α). Наличие СВ устанавливали при значении шкалы СВ \geq 5 баллов (цифровые значения УР + наличие дополнительных критериев, каждый равен 1 баллу). При верификации фаз учитывали время и тяжесть развития критического состояния, а также значения УР. При этом выделяли 3 основные фазы СВ: развития, цитокинового шторма / флогогенного удара (УР-4–5) и депрессивную фазу (фазу истощения), последняя характеризуется относительно небольшими значениями СВР (УР-2–3). Летальность при шоке на фоне острого сепсиса (n = 13) составила 71,4%, при затяжном сепсисе (n = 17) – 94,1%, при геморрагическом шоке, не купированном в течение 24 часов после массивной кровопотери (n = 13), – 53,8%. Развитие шока при остром сепсисе и геморрагиче-

Адрес для переписки:

Соломатина Лилия Владимировна
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»
Уральского отделения Российской академии наук
620049, Россия, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106.
Тел./факс: 8 (343) 374-00-70.
E-mail: slv10@list.ru

Address for correspondence:

Liliya V. Solomatina
Institute of Immunology and Physiology
106 Pervomayskaya St
Yekaterinburg
620049 Russian Federation
Phone/fax: +7 (343) 374-00-70.
E-mail: slv10@list.ru

Образец цитирования:

Н.В. Зотова, Л.В. Соломатина, Ю.А. Журавлёва,
А.Ю. Бражников, Е.Ю. Гусев «Фазы системного
воспаления при септическом и геморрагическом шоках»
// Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26,
№ 3. С. 273–280.
doi: 10.46235/1028-7221-9974-POS

© Зотова Н.В. и соавт., 2023

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.V. Zotova, L.V. Solomatina, Yu.A. Zhuravleva,
A.Yu. Brazhnikov, E.Yu. Gusev “Phases of systemic
inflammation in septic and haemorrhagic shocks”, Russian
Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii
Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 3, pp. 273–280.
doi: 10.46235/1028-7221-9974-POS

© Zotova N.V. et al., 2023

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-9974-POS

ском шоке (исследование в первые 4-12 часов после начала массивной кровопотери) сопровождается выраженностью критической фазы цитокинового шторма / ФФУ с преобладанием УР-5 в случаях летальных исходов, а при затяжном сепсисе – депрессивной фазы (УР-2-3). Общая летальность (по всем группам) на фазе ФФУ составила 66,7%, на депрессивной фазе – 89,5%, а на фазе развития при геморрагическом шоке – 15,4% (при этом не исключен переход этой фазы в более критические фазы СВ до момента летального исхода).

В основе шоковых состояний как септической, так и асептической природы лежит типовой патологический процесс СВ, который необходимо дифференцировать от признаков СВР, характерных для высокоинтенсивного канонического воспаления. СВ отличается от классического воспаления и характеризуется более высокими значениями цитокинемии (фаза цитокинового шторма) или наличием комплекса дополнительных феноменов СВ при относительно умеренных значениях СВР (депрессивная фаза СВ). При этом депрессивная фаза СВ по своей критичности является более фатальной для исхода заболевания по сравнению с фазой цитокинового шторма с большей выраженностью СВР.

Ключевые слова: системное воспаление, сепсис, геморрагический шок, септический шок, полиорганная недостаточность, цитокины

PHASES OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN SEPTIC AND HAEMORRHAGIC SHOCKS

Zotova N.V.^a, Solomatina L.V.^a, Zhuravleva Yu.A.^a, Brazhnikov A.Yu.^b, Gusev E.Yu.^a

^a Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

^b Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Shocks of different origin (both septic and aseptic) be be considered clinical equivalents of systemic inflammation (SI) with following main manifestations : pronounced hypercytokinemia, other markers of systemic inflammatory response (SIR), coagulopathy, multiple organ failure (MOF), hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) distress, systemic tissue alteration. In general, these phenomena are directly and inversely related to systemic microcirculatory disturbances which determine the pathogenesis of distinct shock states. The aim of our study was to identify the features of SI phases in the development of two variants of septic shock, i.e., acute course (first week of the process) and prolonged/subacute sepsis (2 to 6 weeks from the onset of manifestations), as well as haemorrhagic shock studied 4-12 hours from the onset of massive blood loss. To verify the SI phases, we used the previously proposed SI scale, including the value of six SIR levels (RL-0-5), as well as additional criteria of SI, i.e., evaluation of clinical MOF grade (SOFA scale), plasma D-dimers (> 500 ng/mL), cortisol (> 1380 nmol/mL), tissue alteration markers, e.g., myoglobin (> 800 ng/mL) and/or troponin I (> 0.2 ng/mL). To calculate RL in SIR, plasma CRP and four cytokines (IL-6, IL-8, IL-10, TNF α) were determined. The presence of SI was established if the SI scale exceeded 5 points (numerical RL values + presence of additional criteria, each equal to 1 point). The time and severity of the developing critical state, as well as the RL scores, were taken into account when reviewing the phases.

There were three main SI phases: (1) evolving condition, (2) cytokine storm/phlogogenic hit (SD-4-5), and depressive (exhausting) phase. The latter was characterized by relatively low SIR values (RL-2-3). The lethality rate for shock in the presence of acute sepsis (n = 13) was 71.4%, reaching 94.1% in prolonged sepsis (n = 17). For haemorrhagic shock after massive blood loss, if not resolved within 24 hours the mortality rates was 53.8% (n = 13). Development of shock in acute sepsis, and haemorrhagic shock (within 4 to 12 hours after the onset of massive blood loss) is accompanied by the severity of critical-phase cytokine storm/PPS with a predominance of RL-5 in cases of lethal outcomes, and by a depression phase (RL-2-3) in prolonged sepsis. Overall mortality (for all groups) was 66.7% in the PS phase, 89.5% in the depressive phase and 15.4% in the evolving phase of haemorrhagic shock (with possible transition from this phase to the more critical SI phases until lethal outcome).

Shock states of both septic and aseptic origin are based on a typical pathological process of SI, which should be distinguished from the signs of SIR characteristic of high-intensity canonical inflammation. It is characterized by higher cytokinemia (cytokine storm phase) or by the presence of additional SI phenomena with relatively moderate SIR levels (depressive SI phase). Thus, the depressive phase of SI is more fatal for disease outcome compared to the cytokine storm phase with higher intensity of SIR.

Keywords: systemic inflammation, sepsis, hemorrhagic shock, septic shock, multiple organ failure, cytokines

Работа выполнена в рамках госзадания ИИФ УрО РАН (№ гос. регистрации 122020900136-4).

Введение

В основе любого воспалительного процесса лежит стрессорная реакция клеток и тканей на воздействие факторов реального или потенциального повреждения [6, 7]. При этом воспаление можно подразделить на три самостоятельных общепатологических процесса: (1) хроническое воспаление низкой интенсивности, или метаболическое воспаление, (2) классическое воспаление с характерными очаговыми проявлениями воспалительного процесса, (3) системное гипервоспаление (СВ). Все три варианта воспаления имеют системную составляющую в виде системной воспалительной реакции (СВР), но с различной степенью ее интенсивности и критичности. Наиболее драматичным для жизни пациентов вариантом воспаления является острое СВ, которое характеризуется микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови (ДВС), полиорганной недостаточностью (ПОН), признаками системной тканевой альтерации, шокowymi состояниями. При этом динамика СВ определяется сменой фаз с различной выраженностью СВР и тяжести состояния, в зависимости от длительности критического состояния и интенсивности системного повреждения [1, 3].

Наиболее очевидным клиническим эквивалентом СВ является рефрактерный дистрибутивный шок, прежде всего септический шок (СШ) [2]. В свою очередь, геморрагический шок характеризуется критической гиповолемией, но при несвоевременном купировании этот процесс приобретает свойства дистрибутивного шока, связанного с системными микроциркуляторными расстройствами [2, 5].

Ключевым иммунологическим параметром СВ является выраженность СВР, определяемая, прежде всего, по уровням цитокинemia (УР). В предыдущих наших исследованиях для стандартной оценки интенсивности СВР, выраженной шестью уровнями (УР-0-5), в плазме крови

определяли концентрацию С-реактивного белка (CRP) и 4 цитокинов: IL-6, IL-8, IL-10, TNF α [9, 10]. При этом УР-0 соответствует референсным интервалам нормы, УР-1 практически исключает острое СВ, УР-2-3 могут характеризовать гиперцитокинемию при выраженном классическом воспалении, но также и гипоэргическую (депрессивную) фазу СВ (ДФ), а УР-4-5 могут характеризовать феномен цитокинового шторма или, иначе, гиперэргические фазы СВ (фазы флогогенного удара – ФФУ). Таким образом, для верификации СВ, помимо уровней СВР, необходимо регистрировать и другие феномены СВ, включая: ДВС, ПОН, дистресс нейроэндокринной системы, системную тканевую альтерацию. Определение всех этих феноменов, наряду с УР, в рамках предлагаемой нами интегральной шкалы СВ позволяет не только верифицировать СВ, но и определить фазы этого процесса, а именно фазы развития и разрешения, ФФУ и ДФ [9, 11].

Целью исследования стало выявление особенностей развития фаз СВ при разных видах шоковых состояний: септическом шоке, возникшем на фоне острого или затяжного/подострого сепсиса и геморрагическом шоке.

Материалы и методы

Пациенты

Пациенты с шокowymi состояниями инфекционного и неинфекционного генеза были выбраны для выявления особенностей динамики развития СВ. Всего было проанализировано 4 группы:

1. Септический шок (СШ). Согласно критериям «Сепсис-3» [8], у пациентов с сепсисом на 1-2-е сутки после поступления в отделение интенсивной терапии, наличие гипотонии, не реагирующей на вазопрессоры, оценка по шкале SOFA от 6 до 14 баллов, средняя – 9,75 (n = 14, средний возраст – 49,1 \pm 17,8 лет, мужчины/женщины = 57,1%/42,9%). Летальные исходы (n = 10) в 71,4% случаев;

2. Третичный перитонит (ТП) с затяжным (14-30 дней) и подострым (> 30 дней от начала манифестации) септическим процессом с раз-

витиём септического шока (ТП СШ), $n = 17$, средний возраст – $50,2 \pm 15,6$ лет, мужчины/женщины = $64,7\%/35,3\%$, оценка по шкале SOFA не рассчитывалась. Летальные исходы ($n = 16$) в $94,1\%$ случаев. Данная группа рассматривалась как подострый вариант септического шока в сравнении с «острым» вариантом СШ при сепсисе, согласно дефинициям «Сепсис-3» [8].

Пациенты с острой патологической кровопотерей при осложненном течении беременности и родов более $10-15\%$ объема циркулирующей крови. Причинами кровотечения стали: отслойка плаценты, эмболия амниотической жидкостью, разрыв матки, кесарево сечение, выскабливание полости матки и прочие. Случаи с наличием острого инфекционного заболевания, септическими осложнениями беременности и родов, хроническими инфекционными заболеваниями в стадии обострения на момент исследования, системными аутоиммунными заболеваниями соединительной ткани из исследования исключались.

3. Шок купируемый – пациентки, у которых течение беременности и родов было осложнено кровотечением с развитием геморрагического шока, а в $76,9\%$ случаев (10 из 13) и ПОН. Шок был купирован соответствующей терапией в течение 24 часов ($n = 13$, возраст $23-41$ год, средний возраст – $28,9 \pm 6,0$ лет, балл по шкале SOFA у пациентов с ПОН от 2 до 4 , средний балл = $2,3$). Объем кровопотери составил от 2000 мл до 4800 мл, среднее – 3000 мл.

4. Шок некупируемый – кровотечение с развитием геморрагического шока, не купируемого в течение первых 24 часов ($n = 13$, возраст $24-36$ лет, средний возраст – $29,5 \pm 5,3$ лет). Объем кровопотери – от 1500 мл до 12000 мл, среднее – $3523,1$ мл.

Пациентам всех исследуемых групп проводилась соответствующая инфузионно-трансфузионная, заместительная гемостатическая, противошоковая терапия.

Группа сравнения для групп шок купируемый/некупируемый – пациентки, у которых течение беременности и родов было осложнено кровотечением без развития геморрагического шока ($n = 13$, возраст $16-35$ лет, средний возраст – $26,8 \pm 1,7$ года), при этом у одной пациентки отмечалось развитие ПОН, балл по шкале SOFA – 3 , с терапевтической коррекцией ПОН к исходу первых 24 часов. Объем кровопотери у 10 пациенток составил $750-1500$ мл ($76,9\%$), $1500-2000$ мл в двух случаях ($15,4\%$) и в одном случае > 2000 мл ($7,7\%$).

Контрольная группа – здоровые доноры крови в возрасте $18-55$ лет ($n = 50$, средний возраст – $34,1 \pm 10,4$ года, мужчины/женщины = $52\%/48\%$).

Измерение биомаркеров

Мы исследовали стабилизированную цитратом плазму крови, предварительно замороженную при -20 °С. Уровни IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , CRP, кортизола, миоглобина, тропонина I и D-димеров в образцах плазмы крови анализировали с помощью закрытой системы для иммунохемилюминесцентного анализа Immulite (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Malvern, PA, США).

Верификация системного воспаления

Мы использовали ранее предложенные нами шкалы СВ и УР для верификации СВ и его фаз, а также выраженности СВР [9, 10].

Статистический анализ

Описательная статистика представлена по основным характеристикам: m – среднее значение, Me – медиана, $Q_{0,25}-Q_{0,75}\%$ – квартили. Для проверки гипотезы о ненормальности распределения выборок использовались тесты Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Сравнение эмпирических данных проводили с помощью теста Манна–Уитни, частотных распределений в группах – с помощью теста Хи-квадрат (χ^2) для категориальных переменных. Все результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Согласно данным таблицы 1, шоковые состояния разной этиологической природы характеризовались выраженным повышением в крови практически всех молекулярных маркеров СВ, что подтверждает общепатологический характер этого процесса. Однако выявлены существенные отличия при сопоставлении как септического и асептического шока, так и двух вариантов СШ (купируемого и некупируемого). Септический шок при остром сепсисе в сравнении с затяжным/подострым процессом (третичный перитонит) отличался более высокими значениями большинства показателей СВР (IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , баллы по шкалам УР и СВ), при сопоставимости маркеров других феноменов СВ (табл. 1). Подобная закономерность прослеживалась при использовании интегральных критериев (табл. 2). Так, при двух вариантах СШ у пациентов в 100% случаях фиксировались только наиболее критичные для жизни фазы СВ, а именно фазы флогогенного удара (ФФУ) и депрессивная фаза (ДФ). Между тем, при остром сепсисе (группа № 2) преобладали ФФУ ($78,6\%$), а при затяжном

ТАБЛИЦА 1. ОПИСАТЕЛЬНАЯ СТАТИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С ШОКАМИ (m / Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}) %)

TABLE 1. DESCRIPTIVE STATISTICS OF THE INDICATORS STUDIED IN THE GROUPS OF PATIENTS WITH SHOCKS (m / Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}) %)

Группы (№) Groups (No.)	Доноры (№ 1) Donors (No. 1) n = 24	СШ (№ 2) Septic shock (No. 2) n = 14	ТП СШ (№ 3) TP SS (No. 3) n = 17	Купируемый шок (№ 4) Manageable shock (No. 4) n = 13	Некупируемый шок (№ 5) Unresponsive shock (No. 5) n = 13
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	< 5 / < 5	4168,86 / 2583,50 (341,00-4074,00)	410,06 / 75,10 (59,60-99,00) ¹	75,15 / 32,50 (25,50-51,10)	4674,85 / 114,00 (73,50-3640,00) ²
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	< 10 < 5 (< 5,00-5,50)	698,57 / 493,00 (149,00-999,00)	140,46 / 65,90 (48,10-185,00) ¹	145,05 / 21,50 (7,90-327,00)	2245,28 / 138,00 (51,40-1342,00)
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	< 5 / < 5	116,51 / 93,20 (47,60-176,00)	11,25 / 7,80 (4,90-11,90) ¹	68,93 / 49,70 (< 5,00-106,00)	748,15 / 90,30 (38,10-597,00)
TNFα, пг/мл TNF α , pg/mL	< 8 / < 8	258,28 / 45,50 (26,00-141,00)	17,99 / 17,80 (15,50-20,00) ¹	171,63 / 19,60 (15,00-123,00)	291,46 / 50,20 (23,10-161,00)
CRP, мг/л CRP, mg/L	0,19 / 0,15 (0,10-0,22)	25,34 / 28,25 (10,80-34,00)	20,62 / 11,10 (8,50-25,10)	2,96 / 1,40 (0,78-3,50)	1,82 / 1,20 (0,36-2,99)
Тро, нг/мл Tro, ng/mL	< 0,2 / < 0,2	0,76 / 0,21 (0,19-0,27)	1,58 / 0,23 (0,19-1,10)	0,40 / < 0,2 (< 0,20-0,56)	24,69 / 0,55 (< 0,20-1,70)
Мио, нг/мл Myo, ng/mL	13,92 / 13,05 (11,50-15,10)	224,47 / 121,00 (31,00-289,00)	276,78 / 166,00 (105,00-259,00)	177,86 / 155,00 (89,00-175,00)	423,03 / 364,00 (96,70-682,00)
Кор, пмоль/л Cor, pmol/L	370,87 / 352,50 (254,00-523,50)	1467,29 / 1430,00 (970,00-1920,00)	1061,12 / 1015,00 (513,00-1396,00)	1049,60 / 1084,00 (308,00-1266,00)	1479,23 / 1395,00 (946,00-1532,00)
SOFA, балл SOFA, point	0	9,75 / 10,00 (8,50-11,00)	8,06 / 8,00 (5,00-11,00)	2,31 / 3,00 (2,00-3,00)	10,15 / 10,00 (6,00-14,00) ²
УР RL	0,00 / 0,00 (0,00-0,00)	4,14 / 4,00 (4,00-5,00)	2,71 / 3,00 (2,00-3,00) ¹	3,00 / 3,00 (3,00-3,00)	3,54 / 3,00 (3,00-5,00)
СВ, балл SI, point	0	7,00 / 7,00 (6,00-8,00)	5,65 / 6,00 (5,00-6,00) ¹	5,08 / 5,00 (4,00-6,00)	6,77 / 7,00 (7,00-8,00) ²

Примечание. ¹ – статистически значимые отличия (U-критерий Манна–Уитни, p < 0,05) между группами № 2 и № 3, ² – статистически значимые отличия (U-критерий Манна–Уитни, p < 0,05) между группами № 4 и № 5.

Note. ¹, statistically significant differences (Mann-Whitney (U) test, p < 0.05) between groups No. 2 and No. 3; ², statistically significant differences (Mann-Whitney (U) test, p < 0.05) between groups No. 4 and No. 5.

сепсисе (группа № 3) – ДФ (94,1%). Уменьшение соотношения ФФУ/ДФ при увеличении длительности процесса являлось общей закономерностью СВ. При этом доминирование ДФ являлось неблагоприятным прогностическим фактором, что подтверждается высоким уровнем летальности в группе № 3 (94%).

При массивной кровопотере (> 1500 мл) критерии СВ регистрировали однократно в период 4-12 часов после ее начала. При этом в случае предотвращения развития геморрагического шока развитие СВ не характерно (группа № 6, табл. 2). Напротив, при наличии геморрагического шока СВ выявлялось у большинства пациен-

ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТА (%) РЕГИСТРАЦИИ РАЗЛИЧНЫХ ЗНАЧЕНИЙ УР, РЕГИСТРАЦИИ СВ И ЕГО ФАЗ, ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

TABLE 2. FREQUENCY OF DIFFERENT RL, REGISTRATION OF SI, LETHAL OUTCOMES, AND RATE OF SI PHASES IN THE STUDIED GROUPS (%)

Группы (№) Groups (No.)	УР RL					СВ SI	ЛИ LO	Фазы СВ SI phases		
	1	2	3	4	5			Развития Developmental	ФФУ PPS 5	ДФ DP
Доноры (№ 1) Donors (No. 1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
СШ (№ 2) Septic shock (No. 2)	0,0	7,1 ¹	14,3 ¹	42,9 ¹	35,7 ¹	100	71,4	0,0	78,6 ¹	21,4 ¹
ТП СШ (№ 3) TP SS (No. 3)	0,0	35,3	58,8	5,9	0,0	100	94,1	0,0	5,9	94,1
Купируемый шок (№ 4) Manageable shock (No. 4)	0,0	23,1	53,8	23,1	0,0	76,9 ²	0,0	53,8	23,1	0,0
Некупируемый шок (№ 5) Unresponsive shock (No. 5)	7,7	15,4	30,8	7,7	38,5 ²	92,3 ²	53,8 ²	46,2	46,2	0,0
Кровопотеря без шока (№ 6) Bleeding without shock (No. 6)	7,7	61,5	23,1	7,7	0,0	7,7	0,0	0,0	7,7	0,0

Примечание. ¹ – статистически значимые отличия (χ^2 , $p < 0,05$) между группами № 2 и № 3, ² – статистически значимые отличия (χ^2 , $p < 0,05$) между группами № 4 и № 5, СШ – септический шок, ТП СШ – септический шок при третичном перитоните, ЛИ – летальные исходы, ФФУ – фаза флогогенного удара, ДФ – депрессивная фаза. Доноры (контроль) в 100% случаев УР = 0.

Note. ¹, statistically significant difference (χ^2 , $p < 0.05$) between groups No. 2 and No. 3; ², statistically significant difference (χ^2 , $p < 0.05$) between groups No. 4 and No. 5; SS, septic shock; TS SS, septic shock in tertiary peritonitis; LO, lethal outcome; PSP, phlogogenic stroke phase; DP, depressive phase. Donor (control) in 100% of cases RL = 0.

тов. В этих случаях фиксировались две фазы СВ, а именно относительно некритичная фаза развития и ФФУ. При этом у пациентов с некупируемым в течение 24 часов шоком (группа № 5), в отличие от группы № 4 с купированным шоком, доминировала максимальная интенсивность СВР (УР-5), а во втором случае – УР-4 (табл. 2). Подобная закономерность подтверждалась и наличием значимых ($p < 0,05$) различий между этими группами по ряду других показателей СВР и СВ, представленных в таблице 1 (IL-6, баллы по шкалам СВ и SOFA).

Следует отметить, что динамика СВ при геморрагическом шоке отличалась большей стремительностью (вариант «прорыв») в отличие от острого сепсиса (вариант «продавливание», за

исключением молниеносного сепсиса) [3, 9], что требует мониторинга этого процесса в течение первых суток. Так, исследование динамики вариантов «прорыв» с летальными исходами в четырех случаях эмболий околоплодными водами показало, что фаза развития определяется в первые 3-5 часов от момента наступления критического состояния, затем эта фаза переходит в ФФУ (2 летальных исхода), а ДФ (2 других летальных исхода) развивается примерно к концу первых или в начале 2-х суток от момента возникновения критического состояния [4]. Таким образом, менее четкие, чем при сепсисе, результаты определения критических фаз развития СВ при геморрагическом шоке можно отчасти объяснить однократностью этого динамического исследова-

ния в 1-е сутки процесса. Учитывая указанную неоднозначность, нельзя исключить связь определенной части летальных исходов, особенно начиная с конца первых суток после начала массивной кровопотери, с развитием именно ДФ. Вероятно, и реальный процент СВ в группах геморрагического шока, особенно некупированного, мог быть выше при многократных определениях исследуемых параметров в течение первых 24 часов развития этого патологического процесса. Тем не менее можно утверждать, что СВ, особенно его фаза развития и начальные проявления ФФУ, не являются фатальным приговором для пациентов, поскольку своевременное применение интенсивной терапии может успешно купировать дальнейшее развитие СВ. При этом общая летальность (по всем исследуемым группам) на

фазе ФФУ в настоящем исследовании составила 66,7%, на ДФ – 89,5%, а на фазе развития при геморрагическом шоке – 15,4%.

Заключение

Шоковые состояния как септической, так и асептической природы в большинстве случаев патогенетически связаны с развитием СВ. В свою очередь, развитие СВ характеризуется сменой нескольких фаз. При этом фаза цитокинового шторма (фаза флогогенного удара) не является единственной критической фазой при сопоставлении ее с депрессивной фазой, которая характеризуется более низкими значениями выраженности СВР, но такой же и даже более высокой вероятностью летальных исходов.

Список литературы / References

1. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Лазарева М.А. Цитокиновый ответ и другие отличительные особенности критических фаз системного воспаления при сепсисе // Медицинская иммунология, 2014. Т. 16, № 2. С. 173-182. [Gusev E.Yu., Zotova N.V., Lazareva M.A. Cytokine response and other distinctive features of critical phases of systemic inflammation in sepsis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2014, Vol. 16, no. 2, pp. 173-182. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2014-2-173-182.
2. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Черешнев В.А. «Сепсис-3»: новая редакция – старые проблемы. Анализ с позиции общей патологии // Инфекция и иммунитет, 2021. Т. 11, № 4. С. 649-662. [Gusev E.Yu., Zotova N.V., Chereshevnev V.A. Sepsis-3: new edition – old problems. Analysis from the perspective of general pathology. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2021, Vol. 11, no. 4, pp. 649-662. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-SAN-1629.
3. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть. 4. Динамика процесса // Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 2014. Т. 58, № 4. С. 4-16. [Gusev E.Yu., Chereshevnev V.A. Systemic inflammation: theoretical and methodological approaches to description of general pathological process model. Part IV. A dynamics of the process. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy*, 2014, Vol. 58, no. 4, pp. 4-16. (In Russ.)]
4. Brazhnikov A., Zotova N., Solomatina L., Sarapultsev A., Spirin A., Gusev E. Shock-associated systemic inflammation in amniotic fluid embolism, complicated by clinical death. *Pathophysiology*, 2023, Vol. 30, no. 1, pp. 48-62.
5. Eastridge B.J., Holcomb J.B., Shackelford S. Outcomes of traumatic hemorrhagic shock and the epidemiology of preventable death from injury. *Transfusion*, 2019, Vol. 59, no. S2, pp. 1423-1428.
6. Gusev E.Yu., Zotova N.V. Cellular stress and general pathological processes. *Curr. Pharm. Des.*, 2019, Vol. 25, no. 3, pp. 251-297.
7. Gusev E., Zhuravleva Y. Inflammation: A new look at an old problem. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, no. 9, 4596. doi: 10.3390/ijms23094596.
8. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M, Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, Vol. 315, no. 8, pp. 801-810.
9. Zotova N.V., Chereshevnev V.A., Gusev E.Yu. Systemic inflammation: methodological approaches to identification of the common pathological process. *PLoS One*, 2016, Vol. 11, no. 5, e0155138. doi: 10.1371/journal.Pone.0155138.

10. Zotova N.V., Zhuravleva Y.A., Zubova T.E., Gusev E.Y. Integral estimation of systemic inflammatory response under sepsis. *Gen. Physiol. Biophys.*, 2020, Vol. 39, no. 1, pp. 13-26.

11. Zotova N., Zhuravleva Y., Chereshev V., Gusev E. Acute and chronic systemic inflammation: features and differences in the pathogenesis, and integral criteria for verification and differentiation. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 2, 1144. doi: 10.3390/ijms24021144.

Авторы:

Зотова Н.В. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Соломатина Л.В. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Журавлёва Ю.А. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Бражников А.Ю. — к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии, токсикологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

Гусев Е.Ю. — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Authors:

Zotova N.V., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Solomatina L.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Zhuravleva Yu.A., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Brazhnikov A. Yu., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Anesthesiology, Resuscitation, Toxicology and Transfusiology, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Gusev E. Yu., PhD, MD, Professor, Head, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Поступила 15.05.2023
Отправлена на доработку 29.06.2023
Принята к печати 05.07.2023

Received 15.05.2023
Revision received 29.06.2023
Accepted 05.07.2023