

## МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.94-091.9

3.3.2 Патологическая анатомия

DOI: 10.37903/vsgma.2025.3.1 EDN: AODBNY

## НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВИРУСНОГО СЕПСИСА

© Дмитриев И.В.<sup>1,2</sup>, Игнатова Н.Б.<sup>1</sup>, Абросимов С.Ю.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Смоленский областной институт патологии, Россия, 214018, Смоленск, проспект Гагарина, 27<sup>2</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

## Резюме

**Цель.** Оценить этиопатогенетические и морфологические особенности разных видов сепсиса вирусной этиологии.

**Методика.** Использовались концептуальный, процессный, ситуационный, логический и системный анализ полнотекстовых версий литературных источников, посвященных сепсису вирусной этиологии.

**Результаты.** Сепсис, вызванный вирусами – это существующий, но постоянно недооцениваемый вид сепсиса. Этот сепсис может быть вызван различными вирусами, но чаще ими являются вирусы гриппа, простого герпеса, энтеровирусы, пареховирусы, коронавирусы и вирус денге. Исходя из представленных данных, можно сделать предположение, что большинство крайне тяжелых форм вирусных инфекций с дисфункцией внутренних органов представляют собой сепсис. Наиболее вероятно, что обычно сепсис запускает обычно один микроорганизм, но далее к нему обычно присоединяются новые патогены, как извне, так и путем реактивации дремлющих инфекций. Поэтому, может быть, изначально стоит рассматривать уже имеющийся у больного сепсис, как своеобразное заболевание смешанной инфекционной этиологии. Полный спектр микроорганизмов, вызвавших сепсис крайне сложно выявлять и учитывать в реальной клинической практике, особенно в динамике. Но именно исходя из этого, следует подходить к диагностике и лечению сепсиса. Возможно, этот «полипатогенный» подход позволит снизить летальность при сепсисе. Очень важна и ранняя диагностика сепсиса. К сожалению, до сих пор не существует простых и однозначных клинических критериев, лабораторных признаков и морфологических изменений, которые однозначно определяли бы больного с сепсисом.

**Заключение.** При сепсисе наряду с «прямой» борьбой с инфекцией, не менее важно восстановить нормальную работу иммунной системы, а также остановить «саморазрушение» организма. Этому может способствовать предложенная концепция стадии «пресепсиса» для ранней диагностики сепсиса. Возможно, стоит рассмотреть и целесообразность включения в классификацию сепсиса, стадии «пресепсиса», существенно детализировав её клинические, лабораторные и морфологические показатели с учетом их чувствительности и специфичности. Суть этой стадии, не только в том, что она начинается с синдрома системного воспалительного ответа организма инфекционного генеза, но и в том, что такой «ответ» организма неуклонно прогрессирует, запуская синдром компенсаторного противовоспалительного ответа обычно на фоне особенностей организма пациента, часто уже имеющего предпосылки к иммуносупрессии уже в самом начале развития сепсиса. Важную роль как в ранней диагностике, так и в лечении сепсиса, наряду с другими направлениями, должна играть оценка и коррекция иммунного статуса пациента в динамике. Вероятно, понимание этих проблем, а также подробное изучение механизмов патоморфогенеза вирусного сепсиса позволит найти молекулярные мишени, а потом и создать лекарственные препараты как прямо воздействующие на вирусы, так и на механизмы, позволяющие иммунной системе уничтожать их.

**Ключевые слова:** вирусный сепсис, этиология, патогенез, морфология, пресепсис

## SOME FEATURES OF VIRAL SEPSIS.

Dmitriev I.V.<sup>1,2</sup>, Ignatova N.B.<sup>1</sup>, Abrosimov S.Yu.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Smolensk Regional Institute of Pathology, 27, Gagarina Av., 214018, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

### Abstract

**Objective.** To evaluate the etiopathogenetic and morphological features of different types of sepsis of viral etiology.

**Methodology.** The conceptual, process, situational, logical and systematic analysis of full-text versions of literary sources devoted to sepsis of viral etiology was used.

**Results.** Sepsis caused by viruses is an existing but constantly underestimated type of sepsis. This sepsis can be caused by various viruses, but more often they are influenza viruses, herpes simplex, enteroviruses, parechoviruses, coronaviruses and dengue virus. Based on the data presented, it can be assumed that the majority of extremely severe forms of viral infections with dysfunction of internal organs are sepsis. It is most likely that sepsis is usually triggered by a single microorganism, but then new pathogens usually join it, both from the outside and by reactivating dormant infections. Therefore, it may be worthwhile initially to consider sepsis, which is already present in the patient, as a kind of disease of mixed infectious etiology. The full range of microorganisms that cause sepsis is extremely difficult to identify and take into account in real clinical practice, especially in dynamics. But it is based on this that the diagnosis and treatment of sepsis should be approached. Perhaps this "polypathogenic" approach will reduce mortality in sepsis. Early diagnosis of sepsis is also very important. Unfortunately, there are still no simple and unambiguous clinical criteria, laboratory signs and morphological changes, that would uniquely identify a patient with sepsis.

**Conclusions.** In sepsis, along with the "direct" fight against infection, it is equally important to restore the normal functioning of the immune system, as well as to stop the "self-destruction" of the body. This can be facilitated by the proposed concept of the "presepsis" stage for early diagnosis of sepsis. It may be worth considering the feasibility of including the "presepsis" stage in the classification of sepsis, significantly detailing its clinical, laboratory and morphological parameters, taking into account their sensitivity and specificity. The essence of this stage is not only that it begins with a syndrome of systemic inflammatory response of the body of infectious origin, but also that such a "response" of the body is steadily progressing, triggering a syndrome of compensatory anti-inflammatory response, usually against the background of the patient's body characteristics, often already having prerequisites for immunosuppression already at the very beginning of sepsis development. Assessment and correction of the patient's immune status in dynamics should play an important role both in the early diagnosis and in the treatment of sepsis, along with other areas. It is likely that understanding these problems, as well as a detailed study of the mechanisms of pathomorphogenesis of viral sepsis, will make it possible to find molecular targets, and then create drugs that directly affect viruses and mechanisms that allow the immune system to destroy them.

**Keywords:** viral sepsis, etiology, pathogenesis, morphology, presepsis

### Введение

Сепсис поражает около 50 млн человек в год во всем мире, и из них более чем 10 млн. пациентов умирают. Заболеваемость сепсисом колеблется от 25 на 100 тыс. населения в Италии до 883 на 100 тыс. в Швеции. Летальность у пациентов больниц при сепсисе в разных странах также варьирует от 17,5% в Испании (2013 г.) до 64,5% в Бразилии (2006-2015 гг.). В Москве в многопрофильном стационаре в 2016 г. сепсис зарегистрирован у 10,5% пациентов, их летальность составила 50% [5]. Хотя летальность от сепсиса и снижается, но все-таки остается достаточно высокой, особенно при септическом шоке.

Причина сепсиса может быть ничтожна, например, царапина на коже, но затем возникает качественно иное состояние пациента, развивающиеся по присущим только ему закономерностям и с высокой вероятностью летального исхода. Если раньше считали, что сепсис нельзя получить в эксперименте (за исключением новорожденных животных), то в настоящее время спор идет о целесообразности использования разных его экспериментальных моделей. Имеется даже математическая модель, позволяющая прогнозировать выживаемость при экспериментальном сепсисе. И хотя тут еще достаточно проблем, однако это направление быстро прогрессирует.

В XX веке не утихали споры о различных аспектах сепсиса, продолжающиеся до сих пор. Например, сколько всего форм сепсиса? Одна, в виде септицемии или четыре (септицемия, септикопиемия, септический эндокардит и хронический сепсис). Может ли сепсис быть вызван вирусами? По мнению некоторых исследователей не может, т.к. вирусы вызывают качественно иные реакции тканей, по сравнению с бактериями и грибами. Но при грибковой инфекции тоже имеются особенности реакций тканей, отличающиеся от их реакций на бактериальную инфекцию.

Причем на фоне иммунодефицита разного генеза, вызывать синдром цитокинового «шторма» могут не только грибковые, но и паразитарные инфекции (*Plasmodium babesiosis*, *Toxoplasma gondii*, простейшие рода *Leishmania* и др.) [33].

Есть и документальное оформление наличия вирусного сепсиса. Согласно, доклада Секретариата ВОЗ «Совершенствование профилактики, диагностики и клинического ведения сепсиса» от 13 апреля 2017 г.: «Сепсис может быть вызван большинством микроорганизмов, в том числе бактериями, грибами, вирусами и паразитами, например, возбудителями малярии».

Наличие вирусной этиологии сепсиса подтверждается способностью вирусов вызывать синдром системного воспалительного ответа и поражать сразу множество органов. Хотя уловить как первичную септицемию вирусного генеза, так и момент трансформации тяжелого течения вирусной инфекции в вирусный сепсис достаточно сложно. Главное в этом процессе – наличие системного повреждения органов с нарушением их функции. Но если это уже есть у пациента, то лечить его очень сложно. Да и само тяжелое течение вирусной инфекции с повреждением типичных только для этой инфекции отдельных органов (например, почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом, вызываемой вирусами из семейства *Hantaviridae*) не только тяжело дифференцировать с сепсисом, но и даже без сепсиса, купировать достаточно непросто.

Еще один аргумент противников вирусной этиологии сепсиса, это отсутствие гноя при чисто вирусном воспалении. Действительно, чисто вирусные инфекции протекают без гнойного воспаления. Однако, и при бактериальном сепсисе гнойных очагов нередко не бывает даже у умерших пациентов. Иногда, даже при наличии подтвержденной гноеродной флоры, гнойные очаги при сепсисе не образуются, например, при разных типах иммунодефицитов, лечении цитостатиками или глюкокортикоидами. При этом в сосудах выявляют повреждение эндотелия, микроорганизмы, местами фибриноидный некроз стенки без формирования абсцессов, но с последующим их тромбозом. И потом, где четкая граница между септициемией и септикопиемией? Когда абсцессы крупные, все ясно, но ведь, когда абсцессы только формируются – это крайне малого размера скопления лейкоцитов, микроорганизмов и т.д., выявляемые только микроскопически и то не во всех срезах. К тому же некоторые исследователи считают, что септикопиемия, это не отдельная форма сепсиса, а его осложнение с формированием гнойников в разных органах. Таким образом, не смотря на длительное изучение сепсиса, в том числе и вирусного, его своевременная диагностика и лечение остаются большой проблемой во всех странах.

Цель исследования – оценить этиопатогенетические и морфологические особенности разных видов сепсиса вирусной этиологии.

## Методика

Использовались концептуальный, процессный, ситуационный, логический и системный анализ полнотекстовых версий литературных источников по диагностике сепсиса, вызванного разными вирусами с учетом вызываемых ими патоморфологических изменений.

## Результаты исследования и их обсуждение

В 1991 г. была принята Классификация сепсиса ACCP/SCCV, включающая 4 его стадии: 1. Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) – при наличии не менее 2 признаков: температура  $>38^{\circ}\text{C}$  или  $<36^{\circ}\text{C}$ ; частота сокращений сердца  $>90/\text{мин}$ , частота дыхательных движений  $>20/\text{мин}$ ; лейкоциты крови  $>12 \times 10^9/\text{мл}$  или  $<4 \times 10^9/\text{мл}$ , или наличие незрелых форм  $>10\%$ . 2. Сепсис (наличие очага инфекции и не менее двух признаков ССВО). 3. Тяжелый сепсис (сепсис, сочетающийся с полиорганной недостаточностью (не менее двух органов) и гипотензией. 4. Септический шок (тяжелый сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов). Это был большой шаг в диагностике сепсиса. Ведь понимание того, что сепсис начинается именно с ССВО, позволяет гораздо раньше начать лечебно-диагностические мероприятия. Однако, в последующем пришло понимание нецелесообразности использования термина «тяжелый сепсис», т.к. вряд ли сепсис бывает «легким», и он был исключен. Одной из последних основополагающих работ по сепсису у взрослых является Консенсус по сепсису (Sepsis-3) [31], согласно которой «Сепсис следует определять, как опасную для жизни органную дисфункцию, вызванную нарушением регуляции реакции организма хозяина на инфекцию». И здесь же «Сепсис – это не конкретное заболевание, а скорее синдром,

включающий в себя до сих пор не изученную патобиологию». По сути, в этом документе авторы рассматривают две стадии сепсиса: собственно сепсис и септический шок. В отличие от «просто» сепсиса при септическом шоке имеется устойчивая к инфузионной терапии гипотония и возникает потребность в вазопрессорах для поддержания среднего артериального давления 65 мм рт. ст. или выше и уровня лактата в сыворотке крови более 2 ммоль/л ( $>18$  мг/дл) при отсутствии гиповолемии.

Сепсис начинается с ССВО организма с измененной реактивностью в ответ на тяжелое поражение его инфекцией (бактериальной, микотической, вирусной, паразитарной), вне зависимости от локализации первичного очага. В зависимости от этиологии сепсиса в крови могут быть живые бактерии (бактериемия), грибы (фунгемия), вирусы (виремия), простейшие. Следует учитывать, что у многих больных с сепсисом могут не определяться микроорганизмы в крови, и наоборот, явное их наличие в крови может не проявляться клинически картиной сепсиса. Следовательно, для сепсиса мало наличия живого микроорганизма в крови (или его токсинов), нужны еще и своеобразные реакции на это вторжение, в большей степени зависящие от состояния организма человека. При сепсисе более важно взаимодействие конкретного макроорганизма и микроорганизма, а не видовые особенности микроорганизмов и способы реализации их патогенных свойств. Это и отличает сепсис от множества тяжелых стадийно протекающих инфекционных заболеваний. С одной стороны, сепсис индивидуален по началу своего развития, а с другой, он относительно стандартен по его дальнейшему прогрессированию. Разные микроорганизмы запускают относительно похожую, но неконтролируемую организмом, хаотичную работу его органов и систем, ведущую к их саморазрушению.

Многофакторность развития сепсиса – основная причина сложности его изучения. И начинается это с многообразия микроорганизмов способных вызывать сепсис. И.В. Давыдовский в 1938 г. писал: «в числе возбудителей сепсиса могут быть названы почти все существующие патогенные микробы... Сепсис есть особый тип реакции организма, что самые механизмы развития этой реакции могут быть приведены в действие в условиях любой микрофлоры». Он исходил из концепции развития сепсиса, где главная роль отводилась состоянию организма человека, т.е. при сепсисе человек умирает не столько от наличия самой инфекции, сколько от реакции организма на инфекцию.

При сепсисе нередко теряется связь между местом внедрения инфекции и развитием самого заболевания. И эта генерализованная неадекватная реакция организма не только не позволяет локализовать первичный очаг инфекции, но и приводит к повреждению большинства органов и систем. При этом место внедрения инфекционного агента в отдельных случаях вообще не находят. Хотя наличие первичного очага инфекции при сепсисе является давно известным фактом, однако крайне мало работ, касающихся возможности проникновения микроорганизмов в кровь без существенной местной реакции с последующим развитием сепсиса. Особенно это актуально для случаев вирусного сепсиса, когда первичный очаг воспаления иногда просто невозможно установить. Конечно, место внедрения в организм при сепсисе есть всегда. Однако всегда ли организм, нередко имеющий нарушения в иммунной системе, дает выраженный адекватный местный воспалительный ответ (Local Inflammatory Response Syndrom (LIRS)) в месте проникновения инфекции. И не является ли именно это одним из факторов развития и прогрессирования сепсиса? В двадцатом веке активно изучались места первичного внедрения микроорганизмов при сепсисе с разработкой ряда классификаций, актуальных и в настоящее время. Ведь именно при первоначальном контакте организма с патогеном закладываются основы дальнейших реакций организма. И некоторые исследователи считали, что именно первичный очаг запускает каскадный механизм прогрессирования сепсиса. К сожалению, в современной литературе есть только отдельные исследования о роли первичного очага инфекции в дальнейшем развитии сепсиса. Например, при сепсисе, вызванном *Candida albicans* санация первичного очага инфекции приводила к лучшему исходу у пациентов. Причем, в этом исследовании 43% больных были с септическим шоком [24]. С учетом появления новых методов исследования – это направление научных изысканий вновь может стать перспективным.

Одна из теорий развития сепсиса основана на модели дисбаланса взаимодействия между ССВО и синдромом компенсаторного противовоспалительного ответа (СКПО). В норме СКПО в организме развивается как противовес ССВО. Концепцию СКПО предложил в 1997 г. Roger C. Bone для определения механизмов, ограничивающих чрезмерно интенсивный воспалительный процесс у пациентов как с инфекционным ССВО, так и с неинфекционным ССВО. Главный результат СКПО – это изменение иммунного статуса больных. Это у пациентов с сепсисом подтверждается, например, высокими концентрациями в крови способствующих воспалению: фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкинов-1 $\beta$  и -6, а также препятствующих воспалению: трансформирующего фактора роста- $\beta$ , интерлейкинов-4 и 10. Миелоидная гиперплазия селезенки тоже связана с этими процессами. По мере развития сепсиса во многих случаях избыточная воспалительная реакция

постепенно переходит к её изменению с угнетением иммунной системы с неупорядоченным ответом на инфекцию. Основными проявлениями этого являются снижение количества иммунных клеток и их дисфункция. Например, при изначально увеличении количества незрелых нейтрофилов снижается их способность поглощать микроорганизмы. Другими словами, при сепсисе происходит переход от чрезмерной иммунной активации в обширную иммуносупрессию. В последние годы установили, что уже на ранней стадии сепсиса могут возникать одновременно и ССВО, и СКПО, и иммуносупрессия. Причем сочетание ССВО и СКПО уже может привести к повреждению тканей [16]. Очаги же ишемизированной и некротической ткани сами по себе способствуют воспалению, а тем более при наличии патогенных микроорганизмов в тканях и органах, усугубляя их дисфункцию вплоть до летального исхода.

Имеется и другая концепция сепсиса, основанная на синдроме постоянного воспаления, иммуносупрессии и метаболической недостаточности (PICS) [14]. По этой теории, у пациента с сепсисом после одновременного воспаления и иммуносупрессии иммунный гомеостаз либо восстанавливается, либо развивается вторичная инфекция с дальнейшими длительными устойчивыми воспалительными реакциями и дисфункцией иммунной системы. Иммуносупрессия при этом подтверждается снижением функций и количества иммунных клеток (снижение способности представлять антигены, инактивация макрофагов, снижение пролиферации лимфоцитов, выработка ингибирующих цитокинов, апоптоз большого количества иммунных клеток и т.д.). Исходя из этой теории у пациентов, умерших от сепсиса, имелось более длительное и выраженное повреждение органов из-за непрекращающегося воспаления, обусловленного преимущественно врожденным иммунитетом, несмотря на снижение экспрессии генов, регулирующих адаптивный иммунный ответ. Хотя возможно данная теория недооценивает изменения адаптивного иммунного ответа. Исследования последних лет показали, что нет четкого разделения сепсиса на провоспалительную и противовоспалительную стадии. Об этом говорят как исследования экспрессии генов, так и данные клинических исследований. Даже в самом начале септического шока провоспалительные и противовоспалительные реакции контролируются одновременно. А вот дисбаланс этих реакций ведёт к иммуносупрессии с нарушением функций иммунных клеток и активацией множества сигнальных путей.

Да и ССВО не является патогномоничным для сепсиса. Он может быть не связан с инфекцией, а развиваться после обширного разрушения тканей, например, при тяжелых травмах, атеросклеротической гангрене, ожогах и т.п. Морфологически ССВО проявляется во многих внутренних органах развитием в микроциркуляторном русле стазов и сладжей, кровоизлияний диapedезного характера и т.д.

Относительно причины, запускающей ССВО инфекционного генеза, обнаружение микроорганизма в крови не является обязательным для подтверждения диагноза «сепсис». В достаточно большом проценте случаев патоген, вызвавший сепсис, не обнаруживают. Например, в исследовании [27] из 1001 пациента с сепсисом в отделении интенсивной терапии микроорганизмы не обнаружили в 41,5% случаев. Почему возбудителя сепсиса не обнаруживают? Здесь возможны несколько вариантов: 1) запустив сепсис, возбудитель был уничтожен иммунной системой; 2) патоген был уничтожен ранее применявшимися методами лечения (по разным данным от 28 до 63% больных сепсисом принимали антибиотики до взятия посева); 3) патоген не выявляется доступными данному лечебному учреждению диагностическими методами, т.е. лабораторная служба ориентирована преимущественно на поиск узкого спектра бактерий, и ещё в меньшей степени, остальных патогенов; 4) наличие ложноотрицательных и ложноположительных результатов. Последние обычно связаны с загрязнением образца при заборе материала и чаще представлены  $\alpha$ -гемолитическими стрептококками, коагулазонегативными стафилококками, коринебактериями и т.п.; 5) использующиеся на современном этапе развития науки самые передовые методы поиска возбудителя не позволяют его обнаружить. И все это в значительной степени касается сепсиса вирусной этиологии, спектр которой может быть не только крайне широк, но и включать несколько вирусов. В последние годы появляется все больше методов диагностики, которые постепенно меняют эту ситуацию. Если культивировать цитомегаловирус, то это занимает 21 день, а при использовании молекулярных методов результат получают через несколько часов. Вирус гриппа культивируют 7 дней по нескольким клеточным линиям, а применение методик на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР), дает результат через 20 минут. Эти методы намного повышают специфичность и чувствительность. Другие методы обнаружения вирусов еще более эффективны. Так количество положительных результатов возрастало с 12,82% при стандартной ПЦР до 30,77% при использовании секвенирования нового поколения [23]. Исследование методом секвенирования 386 пациентов (213 взрослых и 173 ребёнка) с внебольничным сепсисом позволило обнаружить 47 видов вирусов, принадлежащих к 21 семейству. На сегодняшний день производительность некоторых секвенаторов измеряется уже сотнями миллионов пар оснований, что, например, позволяет подобным приборам сканировать

индивидуальный геном человека всего за несколько дней. Хотя и в этом направлении есть проблемы, поэтому ещё рано говорить об отмене рутинного бактериологического посева. Но даже при наличии положительного микробиологического анализа, нельзя быть уверенным, что именно этот возбудитель вызвал сепсис. Тем более, что нередко из разных мест организма высеваются разные возбудители или их бывает несколько, или они комбинируются в разных сочетаниях.

Хотя вирусы были открыты ещё в 1892 г. Д.И. Ивановским, но даже в наше время изучать вирусный сепсис очень сложно. Это начинается с понимания термина «виремия», тесно связанного при вирусном сепсисе с понятием «септицемия». В широком смысле, виремия – это присутствие живого вируса или вирусных компонентов в крови, но это еще далеко не сепсис. Виремия, как первичная, так и вторичная играет важную роль в патогенезе типично протекающих вирусных инфекций, но и это ещё не вирусный сепсис. Критерии установления факта развития бактериального сепсиса, а именно наличие очага инфекции и проявления реакции организма на этот очаг в виде дисфункции многих органов крайне плохо работают при сепсисе вирусной этиологии. Ведь определить первичный очаг при вирусной инфекции часто затруднительно, а ещё при виремии во многих органах развивается дисфункция разной степени выраженности. Наиболее высокая распространённость виремии обнаружена при птичьей гриппе (H5N1 и H7N9), MERS-CoV, SARS-CoV и SARS-CoV-2. Отмечено несколько меньшее, но существенное влияние виремии на клинические проявления и прогноз у взрослых при инфекциях, вызванных такими вирусами, как риновирусы, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус и грипп А H1N1 (2009). У детей виремия может быть маркером дыхательной недостаточности при аденовирусных и риновирусных инфекциях. При инфекции SARS-CoV-2, вирусы как в легких, так и в других тканях обнаруживаются не только при острой фазе болезни, но у некоторых пациентов и позднее (в течение нескольких месяцев), чем нередко объясняют постковидный синдром. Точные механизмы, при помощи которых виремия приводит к тяжёлому течению заболевания и его отдаленным последствиям, во многом неизвестны. Хотя отдельные исследования говорят о том, что виремия развивается из-за утраты контролем организмом над рядом процессов, в результате которых развиваются: 1) гиперпродукция провоспалительных медиаторов (грипп, аденовирус, SARS-CoV-2); 2) лимфопения (грипп, SARS-CoV-2); 3) разрушение тканей, активация свёртывающей системы (аденовирус, SARS-CoV-2); 4) дисфункция эндотелия (SARS-CoV-2); 5) недостаточное (MERS-CoV, SARS-CoV-2) или замедленное (SARS-CoV) образование антител [15]. Эти данные во многом совпадают с изменениями в организме при бактериальной септицемии.

Вирусный сепсис может быть вызван различными вирусами из царства Virae. На эту тему есть очень много исследований. Например, одни исследователи считают, что наиболее распространённым вирусом у пациентов с вирусным сепсисом, является вирус гриппа А, за ним следуют риновирус, парагрипп 1-3 типов, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус, вирус гриппа В и коронавирус [11]. В другом исследовании у пациентов с сепсисом (763 ребенка и 815 взрослых), проживающих в странах Юго-Восточной Азии, при сепсисе вирусы были выявлены в 29% случаев, паразиты (малярийные плазмодии) у 1% пациентов. Из вирусов чаще обнаруживались вирусы денге (8%), гриппа (4%), хантавирусы (2%). В данном исследовании разнообразные возможные возбудители сепсиса были выявлены у 56% детей и 48% взрослых [32]. Почему возможные возбудители? А потому, что наличие живого (даже патогенного) микроорганизма в организме человека еще не говорит, что он точно является причиной сепсиса. Здесь у больного сепсисом возможны несколько вариантов. Первый – это когда вирус является единственным возбудителем сепсиса. Второй вариант – это сначала вирусный сепсис, переходящий в вирусно-бактериальный или вирусно-грибковый сепсис. Третий вариант, когда к моменту исследования, вирус, запустивший сепсис, только остается в тканях в крайне малом количестве, а в организме царствуют патогенные бактерии и/или грибы. Четвертый вариант – это когда сепсис начинается с бактерий, а потом к ним присоединяются вирусы. Пятый вариант – реактивация латентных вирусов. По поводу реактивации есть ряд исследований. Так у пациентов с затяжным сепсисом в крови обнаруживали ДНК вирусы: ТТV-вирус в 77,5% случаев; вирус Эпштейна-Барр в 53,2%; цитомегаловирус в 24,2%, вирус простого герпеса в 14,1%, вируса герпеса 6 типа в 10,4%. Два или более вирусов были найдены у 42,7% больных вирусным сепсисом. При наличии предшествующей иммуносупрессии (диабет, гемодиализ, ВИЧ-инфекция и т.д.) частота обнаружения вирусов у больных с сепсисом была значительно выше. У некоторых из них с наличием вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса и вируса простого герпеса отмечалась значительная вирусная нагрузка (более  $10^4$ - $10^6$  копий ДНК/мл крови). Смертность в течение 90 дней у больных с цитомегаловирусом в крови была выше по сравнению с пациентами без цитомегаловируса. Реактивация латентных вирусов при длительном сепсисе была похожа на реактивацию вирусов у больных после трансплантации, находящихся на иммуносупрессивной терапии. У взрослых без каких-либо клинических проявлений (латентная форма): ЦМВ обнаруживали в 50,4%, вирус Эпштейна-Барра в 66,5% и ВПГ в 53,9%. После чего провели исследование больных сепсисом по выявлению вирусной РНК, которая говорит о активной

репликации вирусов. РНК, связанную с ЦМВ, обнаружили в 24,2%, РНК, связанную с вирусом Эпштейна-Барра – в 53,2%, и РНК, связанную с ВПГ – в 14,1% случаев [36]. При этом реактивированные вирусы усиливали иммуносупрессию и существенно увеличивали смертность, особенно в пожилом возрасте.

При вирусном сепсисе первоначальный воспалительный иммунный ответ быстро сменяется на период подавления иммунитета (как врожденного, так и адаптивного). Это связано с увеличением количества миелоидных клеток-супрессоров, апоптозом эффекторных клеток со значительным истощением иммунных клеток, в т.ч. В-клеток,  $CD4^+$  и  $CD8^+$  Т-клеток, фолликулярных и интердигитативных дендритных клеток в различных органах пациентов, что проявляется иммуносупрессией. Апоптоз иммунных клеток, вызванный сепсисом, наиболее выражен у категории больных, умерших от сепсиса. Он есть во всех возрастных группах (у новорожденных, детей и взрослых) и наблюдается при воздействии разных классов микроорганизмов. Апоптоз иммунных клеток наблюдается в т.ч. и в ассоциированных с кишечником лимфоидных тканях, что позволяет проникать микроорганизмам из кишечника в кровь, поддерживая воспаление. Это потенцирует развитие вторичных инфекций и активацию латентных инфекций. При этом некоторые вирусы напрямую подавляют иммунитет, поражая лейкоциты (энтеровирус 70, вирус коксаки В3). Длительно протекающие инфекции, так же приводят к истощению иммунитета. Например, при хронической инфекции вирусом лимфоцитарного хориоменингита  $CD8^+$  Т-клетки слабо отвечают на стимуляцию цитокинами.

Наиболее частым клиническим проявлением начала сепсиса, в том числе и вирусного, является пневмония. У больных с вирусной пневмонией чаще других обнаруживались: риновирус (23,6%), вирус парагриппа (20,8%), метапневмовирус (18,1%), вирус гриппа (16,7%) и респираторно-синцитиальный вирус (13,9%). Причем исследования показывают, что вирусы – это наиболее частая причина внебольничных пневмоний. Например, по данным [18], у взрослых с внебольничными пневмониями были обнаружены один или несколько вирусов у 23% пациентов, бактерии – у 11%, бактерии и вирусы – у 3%, грибы или микобактерии – у 1%. Из вирусов чаще других обнаруживались риновирус человека (9%), вирус гриппа (6%), из бактерий - *Streptococcus pneumoniae* (5%). Хотя есть и несколько иные данные. Так в Барселоне в период с 2005 по 2017 год у взрослых при внебольничной «чистой» вирусной пневмонии наиболее часто обнаруживались: вирус гриппа А в 52% случаев, риновирус – в 13%, респираторно-синцитиальный вирус – в 10%, вирус парагриппа – в 8%, аденовирус – в 8%, вирус гриппа В – в 7% и коронавирус – в 2% случаев. При этом у пациентов предварительный диагноз «чистая вирусная пневмония» при поступлении в клинику в 61% почти сразу менялся на диагноз «сепсис», а у 7% – на диагноз «септический шок». У детей до 3 лет с внебольничной пневмонией были обнаружены: один вирус в 66,9% случаев, два или более вирусов в 27% случаев [10]. Из этого следует, что, ориентируясь преимущественно на бактериальную этиологию сепсиса, мы можем получить худшие результаты лечения, т.к. раннее начало противовирусной терапии связано с лучшими результатами при вирусном сепсисе. В идеале, подозрение на вирусный сепсис должно возникать, если у больного с клиникой сепсиса не обнаружены признаки бактериальной, грибковой и паразитарной инфекций, но в реальных условиях это крайне сложно осуществить. Иногда вирусную инфекцию можно заподозрить по клиническим симптомам, но чаще приходится применять разнообразные лабораторные методы исследования (полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией, иммуногистохимию и другие). Например, у пациентов с инфекциями дыхательных путей при бактериальных инфекциях чаще отмечались повышенные уровни прокальцитонина, чем при вирусных инфекциях, что в определенной степени помогало проводить их дифференциальную диагностику. Для бактериальной инфекции характерно увеличение функциональной активности нейтрофилов (NEUT-GI – интенсивность зернистости нейтрофилов и NEUT-RI – интенсивность реактивности нейтрофилов). Тогда как наличие вирусной инфекции может сопровождаться увеличением функциональной активности лимфоцитов (RE-LYMP – реактивные лимфоциты; AS-LYMP – лимфоциты, синтезирующие антитела). Есть данные по экспрессии 11 генов в периферической крови в качестве оптимальных маркеров для выявления именно бактериальной инфекции. Так же обнаружена сигнатура из четырёх генов в цельной крови, подтверждающая общую системную реакцию организма на многие типы вирусных инфекций [29]. Так при дополнительном исследовании у 10% новорождённых, получающих лечение по подозрению на бактериальный внутрибольничный сепсис и отрицательными посевами крови, были выявлены респираторные вирусные инфекции [19].

У людей в возрасте старше 60 лет сепсис развивается значительно чаще (26,2 случая на 1000 человек), чем у пациентов более ранних возрастов, где его частота составляет 3,0 случая на 1000 человек. Есть много факторов, способствующих высокой восприимчивости пожилых к сепсису, в т. ч. и вирусной этиологии. Это и множество сопутствующих заболеваний, нередко вызывающих иммуносупрессию, и регрессивные изменения иммунной системы, наступающие с возрастом, и

т.д. При этом у этой категории пациентов снижены: функции фагоцитов и лимфоцитов, презентация антигенов, клеточная репликация. У многих пожилых людей имеется постоянное хроническое воспаление низкого уровня активности, которое приводит к истощению Т-клеток, слабому выведению разрушенных клеток, постоянному высокому уровню цитокинов IL-6, IL-1 и TNF- $\alpha$  и ряд других факторов.

Данные исследований у взрослых нельзя механически переносить на детей из-за разницы в эпидемиологии, сопутствующих заболеваниях, реакциях детского организма как на инфекцию, так и на методы лечения и т.п. [1]. У детей с инфекцией снижение артериального давления не является критерием диагноза септического шока, т.к. они поддерживают давление даже при наличии септического шока путем увеличения частоты сердечных сокращений, тонуса вен и общего периферического сосудистого сопротивления. Но при этом их способность увеличивать ударный объем сердца ограничена. У ребенка с инфекцией артериальная гипотензия – это уже очень поздний признак септического шока. При септическом шоке у новорожденных отмечено снижение экспрессии генов, отвечающих за врожденный и приобретенный виды иммунитета, по сравнению с более старшими возрастными группами. Иммунная система новорожденных незрелая и наивная. Есть ряд её особенностей, увеличивающих восприимчивость к инфекциям, в т.ч. и к вирусным. Так у новорожденных понижена стимуляция пролиферации Т-клеток со смещением в пользу Т-хелперов 2-го типа. Это снижает образование провоспалительных цитокинов (интерлейкин (IL)-12, фактор некроза опухоли (TNF), интерферон (IFN)- $\gamma$  и IL-1 $\beta$ ), что позволяет микроорганизмам размножаться и распространяться. При этом макрофаги у новорожденных сохраняют или даже усиливают выработку таких цитокинов как IL-6, IL-10 и IL-23, что при участии пути TLR2 может приводить к чрезмерно выраженным воспалительным реакциям. У макрофагов новорожденных понижена экспрессия основного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II, что нарушает презентацию антигенов; а у их дендритных клеток понижена выработка TNF и IFN типа I, изменена активация костимулирующих молекул CD80 и CD86; имеется низкий уровень элементов системы комплемента. В организме новорожденного при стрессах (например, инфекции) отмечается низкий уровень нейтрофилов и качественные дефекты нейтрофилов (изменение процессов адгезии, миграции, хемотаксиса и амплификации).

Повышенная возможность развития сепсиса сохраняется и в раннем детском возрасте, хотя и в меньшей степени, особенно при наличии сопутствующих заболеваний. Достаточно сложно определить момент, когда в ответ на тяжелое течение вирусной инфекции у ребенка, его организм генерализованно начинает повреждать собственные органы. К сожалению, не всегда данные случаи расценивают как сепсис. Консенсус Sepsis-3 изначально создавался для использования у взрослых. Он не учитывает особенностей сепсиса у детей, и соответственно слабо помогает выявлять детей с высоким риском смерти. Обоснованные предложения по критериям сепсиса у детей есть как в России, так и за рубежом. В 2024 году приняты Международные согласованные критерии детского сепсиса и септического шока [30], рекомендуемые шкалы оценки сепсиса Phoenix Sepsis Score для определения сепсиса у детей с подозрением на инфекцию. Если по данной шкале имеется 2 или более баллов, то это говорит об опасной для жизни ребенка дисфункции сердечно-сосудистой, дыхательной, свертывающей и/или нервной систем. При показателе Phoenix Sepsis Score не менее 2 баллов смертность в стационарах детей была 7,1% в странах с высоким уровнем ресурсов и 28,5% в странах с низким уровнем ресурсов, что в 8 раз превышало смертность детей с подозрением на инфекцию, не соответствующих этим критериям. Отдельные авторы считают, что информационная ценность шкалы Phoenix Sepsis Score сопоставима со шкалами PELOD 2 и pSOFA [2]. Прогрессирование любого вида сепсиса приводит к развитию синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). При сепсисе около 68% взрослых умирают после третьего дня заболевания. У детей же большинство смертей наступают в течение 48 часов после появления симптомов и связаны они с рефрактерным шоком.

В норме распознавание инфекции (в т.ч. и вирусной) производится врожденными рецепторами распознавания образов (PRR), к которым относятся Toll-подобные рецепторы, RIG-I-подобные рецепторы, NOD-подобные рецепторы и лектиновые рецепторы С-типа. Эти рецепторы могут распознавать, например, вирусные РНК и ДНК и запускать воспалительную реакцию для уничтожения патогенов и инфицированных клеток, привлекать лейкоциты. Но неадекватная активация этой системы может привести к аутоиммунным заболеваниям, иммунодефициту или септическому шоку. PRR могут запускать вирус-специфический адаптивный иммунитет, например, выработку антител и цитотоксических Т-лимфоцитов, для уничтожения не только самих вирусов, но и клеток, содержащих вирусы. PRR могут индуцировать секрецию противовоспалительных интерлейкинов (IL-10 и IL-13), гасящих воспаление и помогающих регенерации тканей. Провоспалительные цитокины нужны для функционирования врожденного иммунитета, но они же (например, IL-6) могут повреждать ткани хозяина. Выход молекулярных паттернов (низкомолекулярные субстанции, запускающие различные реакции) из поврежденных



тканей стимулирует передачу сигналов от PRR, что ведет к цепной реакции с развитием вирусного сепсиса.

При сепсисе нарушается и контроль организмом качества митохондрий путем изменения таких механизмов, как митохондриальный биогенез, динамика митохондрий и митофагия. Дисфункция митохондрий не только изменяет работу иммунной системы, но и способствует чрезмерному воспалению. Биогенез митохондрий, т.е. увеличение их количества путём роста и деления уже существующих органелл, запускается молекулярными сигналами при необходимости в энергии. У выживших после сепсиса этот процесс активируется раньше по сравнению с умершими от сепсиса. Главное звено биогенеза митохондрий – путь TFAM-PGC1 $\alpha$ -NRF1/2. У больных с сепсисом снижение уровня внутриклеточного TFAM приводит к уменьшению количества копий митохондриальной ДНК, экспрессии гена mtND1 и общего содержания АТФ в клетках. PGC-1 $\alpha$  (коактиватор транскрипции гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом-1 $\alpha$ ) играет ключевую роль в репликации митохондриальной ДНК, регулируя биогенез митохондрий. Но и здесь нужен баланс, т.к. избыточный биогенез ведет к нарушению структуры и функций митохондрий. Отдельно необходимо контролировать динамику митохондрий, при которой помимо деления и слияния, имеет место изменение структуры уже существующих митохондрий. При сепсисе дисфункция митохондрий запускает их деление и ингибирование их слияния, что потенциально способствует удалению повреждённых митохондрий. При делении митохондрий важно влияние Drp1 (цитозольный белок). Drp1 переходит из цитозоля во внешнюю мембрану митохондрий, где образует олигомеры, способствуя делению митохондрий. Но Drp1 участвует и в повреждении митохондрий. Во время сепсиса на моделях животных ингибирование деления митохондрий с помощью Mdivi-1 (ингибитора Drp1) не только существенно снижало смертность, но и улучшало функции сердца, печени, почек, гладкой мускулатуры сосудов и кишечника. Аналогичным образом, было и участие S100a8/a9 (S100a8/a9 – это гетеродимер, образованный из S100A8 и S100A9, относящийся к семейству белков S100 и играющий важную роль в воспалении). При вторжении патогенов нейтрофилы и фагоциты секретируют S100A8/A9 и его уровни в крови коррелируют с тяжестью и прогнозом различных воспалительных заболеваний. При сепсисе ингибирование S100a8/a9 вело к уменьшению развития ССВО путем подавления деления митохондрий и уменьшения их дисфункции. Не менее важно при сепсисе и слияние митохондрий, которое позволяет сохранить их функции и соответственно уменьшить повреждения органов. Этот процесс регулируют белки: 1) митофузины – белки слияния митохондрий 1 и 2 (Mfn 1 и Mfn 2) и 2) белок атрофии зрительного нерва 1 (OPA1). Активация последнего при сепсисе значительно снижало повреждение почек и кишечника за счет поддержания динамического равновесия митохондрий.

Еще одно направление лечения больных при сепсисе – это воздействие на митохондриальную аутофагию (митофагию). Митофагия – это процесс избирательного разрушения повреждённых митохондрий. В норме при делении из одной митохондрии получаются две – здоровая митохондрия с повышенным потенциалом митохондриальной мембраны и митохондрия с нарушением функции, у которой понижен потенциал её мембраны, есть повреждение белков и мтДНК. Эти дисфункциональные митохондрии разрушаются, в т.ч. путем митофагии, в итоге которой митохондрии доставляются в лизосомы, где и расщепляются. Это один из механизмов контроля качества митохондрий, который осуществляется на разных уровнях (молекулярном, органоидном и клеточном). Физиологической функцией митохондрий является выработка АТФ путем окислительного фосфорилирования. Однако, при этом процессе появляется его побочный продукт — супероксид-анионы, которые могут быть преобразованы в активные формы кислорода или активные формы азота. Митохондрии очень важны для координации иммунного ответа во время сепсиса, но они также могут непреднамеренно и усиливать пагубные последствия. В повреждённых митохондриях внутренняя митохондриальная мембрана становится деполяризованной. Нарушение митофагии ведет к избыточной активации сигнальных путей воспаления, нарушая баланс в иммунной системе. У больных с сепсисом, находившихся в отделении интенсивной терапии, уровень митофагии был ниже по сравнению с пациентами отделения неотложной помощи. Также, при высоких показателях оценки органной недостаточности (шкала SOFA) уровень митофагии был также ниже [9]. Это дает основание предположить, что повышение уровня митофагии может служить показателем благоприятного прогноза при сепсисе. Хотя и здесь не все однозначно, т.к. помимо основных механизмов митофагии, есть её возможность через путь NIX/BNIP3. (NIX – белок, прикрепленный к внешней мембране митохондрий, являющийся рецептором митофагии; BNIP3 – белок семейства Bcl-2, модулирующий проницаемость внешней мембраны митохондрий путём образования гомо- и гетероолигомеров внутри мембраны). Это приводит к снижению митохондриального потенциала, увеличению активных форм кислорода, набуханию и делению митохондрий, а также к увеличению оборота митохондрий посредством аутофагии. Поэтому иногда подавление митофагии тоже может быть одним из способов восстановления повреждений, вызванных

сепсисом. Таким образом, вероятно, использование при сепсисе препаратов, сбалансированно воздействующих на митохондриальное деление, митофагию, биогенез и слияние митохондрий, потенциально смогут уменьшить нарушения в работе органов и улучшить результаты лечения [39].

При сепсисе меняется весь метаболизм организма: вначале развивается респираторный алкалоз, который позднее сменяется на молочнокислый ацидоз. Возникает и инсулинрезистентная гипергликемия. Во время сепсиса происходит и метаболическое перепрограммирование иммунных клеток.

При сепсисе после воздействия липополисахаридов микроорганизмов макрофаги переключаются с окислительного фосфорилирования на гликолиз. Это повышает концентрацию сукцината и вызывает воспалительную реакцию. При сепсисе меняются и тромбоциты, являющиеся связующим элементом между иммунной системой и системой гемостаза/коагуляции. Есть корреляция между степенью тромбоцитопении и тяжестью сепсиса. Тромбоциты активируют гелираторы воспаления, тромбин, фактор фон Виллебранда и др. субстанции. Их активация повышает уровень тромбоцитарного Р-селектина, что усиливает экспрессию фактора фон Виллебранда моноцитами при взаимодействии с рецепторами PSGL-1 на поверхности моноцитов. Агрегация тромбоцитов ведёт к формированию тромбов, что происходит и за счёт активации гликопротеина P<sub>1b</sub>/P<sub>1a</sub> (мембранный белок, димерный интегрин, состоящий из альфа цепи - $\alpha$ P<sub>1b</sub> и бета цепи- $\beta$ 3). Ведущую роль в активации тромбоцитов и тромбозе при сепсисе играет NINJ1 (ниндзюрин-1 – трансмембранный белок), который может и повреждать плазматическую мембрану тромбоцитов. Причем тромбоциты, имеющие лиганды CD40hi, на животных демонстрируют выраженную способность к иммуномодуляции со значительным снижением смертности в моделях сепсиса.

В каждом возрастном периоде имеются отличия по спектру обнаруживаемых при сепсисе вирусов. Так наиболее частая причина неонатального вирусного сепсиса – это вирусы простого герпеса и энтеровирусы.

Вирусы простого герпеса (Herpes simplex) включают два вида: ВПГ-1 и ВПГ-2). Они, проявляясь на 5-9-й день жизни, могут поражать кожу, глаза, полость рта или приводят к диссеминации инфекции с поражением ЦНС, печени, легких и надпочечников. Имеются разные данные о заболеваемости ВПГ-инфекцией в неонатальном периоде (от 8 до 60 на 100 000 живорождений.) Диссеминированная форма заболевания ВПГ встречается примерно у 25% больных детей. При этом при ВПГ-2 отмечается более высокая заболеваемость и смертность. Энтеровирусные инфекции вызывают IFN-реакцию I типа (цитокины врожденного иммунитета), запускаемую PRR с сигнальными путями TLR 3,7,8, и RIG-I-подобного рецептора.

Для способности вызывать вирусный сепсис с последующей репликацией энтеровирусы имеют много механизмов уклонения от иммунного ответа. Вот эти механизмы: 1) изменение передачи сигналов врожденного иммунитета; 2) нарушение первоначального распознавания PRR; 3) уклонение от распознавания, блокируя сигналы от рецепторов и стимулируя апоптоз эффекторных клеток врожденного иммунитета; 4) изменение путей передачи сигналов цитокинов. Например, энтеровирус A71 нарушает сигнальный путь IFN в нескольких участках. А ответ иммунной системы на энтеровирусы обычно включает общий сильный провоспалительный ответ (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ ) с увеличением экспрессии врожденных иммунных рецепторов к двухцепочечной РНК. Большинство клинических проявлений вирусного сепсиса, вызванного ВПГ, объясняются реакциями, связанными с передачей сигналов TLR2 и TLR9 (основные сигнальные пути рецепторов распознавания образов). Причем, выживаемость при ВПГ-энцефалите отрицательно коррелирует с уровнем IL-6. Отмечалась и индукция выработки белка box 1 группы высокой мобильности (ядерный белок регулирующий транскрипцию ДНК), который усиливал секрецию провоспалительных цитокинов до патологических уровней с высвобождением цитохрома С. Цитохром С при этом активировал каспазу-3 и каспазу-7, что влекло за собой выраженный апоптоз, нередко наблюдающийся при синдроме полиорганной недостаточности (СПОН) у больных с сепсисом. Эти реакции вместе с действием вирусов на клетки могут вести к развитию обширных некрозов, усиливая воспаление и возможность развития сепсиса. Морфологически у новорожденных с сепсисом, вызванным ВПГ обнаруживали: 1) в лёгких – интерстициальный пневмонит, полнокровие капилляров и очаговые внутриальвеолярные кровоизлияния; 2) в печени – диффузный некротизирующий гепатит с последующим коагуляционным некрозом; 3) в надпочечниках – множественные очаги некроза; 4) в селезенке - полнокровие красной пульпы. Иммуногистохимическое исследование материала из легких, печени и надпочечников обычно дает положительный результат на ВПГ, и при этом ДНК ВПГ-1 выявляется в кусочках секционного материала ребенка. А наличие ДНК ВПГ-1 в крови матери и мазке из её шейки матки позволяет установить диагноз первичной инфекции ВПГ-1 [8].

Энтеровирусы это род вирусов семейства Picornaviridae, включающего 15 видов. Их название связано с репродукцией их в ЖКТ, однако энтерит они вызывают редко. При энтеровирусной инфекции в неонатальном периоде чаще встречаются миокардит, гепатит и менингоэнцефалит. Из энтеровирусов наиболее часто вызывают сепсис – вирус коксаки и эховирус, особенно у новорожденных. Но и здесь свои особенности, например, энтеровирус А71 вызывает вирусный сепсис после неонатального периода, но обычно у детей младше 2 лет. При реакциях, вызванных энтеровирусами уровни почти всех цитокинов были выше, чем при ВПЧ-инфекциях, которые не дают сильный ответ на IFN типа I. И при ВПЧ-инфекции более низкий уровень экспрессии IL-6, по сравнению с энтеровирусной, что может использоваться ими как один из способов уклонения от противовирусного иммунитета. Например, ВПЧ типа 1 имеют механизмы, подавляющие передачу сигналов IFN I типа.

Парэховирусы (ПЭВ) у детей раннего возраста стоят на втором месте после энтеровирусов среди причин вирусного сепсиса. ПЭВ – род вирусов из семейства пикорнавирусов (Picornaviridae) и они очень распространены. Так антитела к ПЭВ обнаруживали в спинномозговой жидкости от 86 до 99% детского и взрослого населения Финляндии и Голландии [37]. Например, инфекция ПЭВ 3-го типа клинически похожа на энтеровирусные инфекции, хотя и вызывает более низкие врожденные иммунные цитокиновые реакции. Этот вирус плохо взаимодействует с антителами против него, по сравнению с ПЭВ 1-го типа. Это объясняет, почему инфекции, связанные с ПЭВ 3-го типа, протекают более тяжело. Поражения ПЭВ часто протекают в легкой форме, но они могут вызывать менингит и энцефалит. В одном из исследований добавление ПЦР-теста на ПЭВ при исследовании ликвора привело к увеличению на 31% случаев выявления вирусной причины сепсиса у детей в возрасте до 5 лет [38].

Вирусы гриппа. Сепсис вызывают вирусы гриппа А и В. Обычно он начинается с пневмонии, но может быть и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), и миокардит или другие проявления. По данным за 1999-2015 годы из 33 стран, составляющих 57% населения планеты, за год от сезонного гриппа умирало от 291 243 до 645 832 человек в разные годы. По данным из 92 стран каждый год среди детей младше 5 лет происходит от 9243 до 105 690 смертей, связанных с гриппом [17]. Тропность вирусов гриппа из-за разницы в их гемагглютинидах к разным видам клеток различна. Например, вирус гриппа типа А имеет около 18 различных разновидностей гемагглютинина. Вирусы сезонного гриппа проникают обычно в эпителий верхних дыхательных путей и бронхов и меньше в эпителий альвеол. Вирус птичьего гриппа H5N1 поражает преимущественно пневмоциты 2-го типа, а вирус пандемического гриппа А (H1N1) 2009 г. обычно прикреплялся как к пневмоцитам 1-го, так и 2-го типа. Вирус гриппа вызывает не только пневмонит, но и ОРДС. При этом некоторые исследователи связывают его развитие с предварительным повреждением эндотелиальных клеток. Распознавание вируса гриппа осуществляется в первую очередь через такие рецепторы распознавания образов как TLR3, TLR4, TLR7 и RIG-I, полиморфизм которых у разных людей в определенной степени определяет их восприимчивость к гриппу и тяжесть его течения. Поражение альвеолярного эпителия вирусом гриппа приводит к продукции провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, CCL5 и CXCL10). Эти цитокины разрушают эпителиально-эндотелиальный барьер разными путями. Например, TNF- $\alpha$  разрушает плотные соединения между эпителиальными клетками. Другие цитокины привлекают для этого моноциты и нейтрофилы, которые в свою очередь тоже могут вырабатывать провоспалительные цитокины, активные формы кислорода и оксид азота. И все они вместе продолжают разрушать аэрогематический барьер. Но вирус гриппа может вызывать и апоптоз клеток эпителия путем усиления регуляции гена *Fas* через активацию протеинкиназы R.

Вызывать вирусный сепсис могут и вирусы денге, которые относятся к арбовирусам из семейства Flaviviridae. Они имеют 4 различных серотипа (DENV-1, -2, -3, -4), каждый из которых может вызывать тяжелую форму заболевания. Лихорадка денге встречается обычно в странах Южной и Юго-Восточной Азии, Африки, Океании и Карибского бассейна в местах распространения комаров *Aedes aegypti*. Хотя её вспышки отмечались во Франции и США. Ежегодная заболеваемость лихорадкой денге составляет около 50 миллионов человек, при этом от 10 до 20 тысяч человек умирают. В одном из исследований путем полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией при повторном анализе сыворотки крови пациентов с сепсисом неясной этиологии, положительный результат на вирусы денге дали 15% больных. У них были обнаружены следующие серотипы вируса денге: в 2% случаев – DENV-1, у 10% – DENV-2, у 19% – DENV-3 и у 70% – DENV-4. В связи с этим целесообразно, исходя из эпидемиологии, делать тесты на вирусы денге у пациентов с сепсисом [34]. Тяжелое течение инфекции, вызванной вирусом денге может быть связано с высокой вирусемией или высоким уровнем секретируемого неструктурного белка 1 (NS1), который важен для репликации вируса. Антигенемия NS1 и вирусемия – это маркеры прогрессирования лихорадки денге. Вирусемия в случаях смерти от денге была выше, чем у выздоровевших больных, особенно при серотипах DENV-3 и DENV-4. У

умерших больных уровни NS1 были значительно выше по сравнению с выжившими, хотя и варьировали в зависимости от серотипа вируса. В ответ на инфекцию денге иммунная система отвечает продукцией IL-8 и IFN I типа, активируемой через сигнальные пути TLR3, TLR7, TLR8, TLRs 2 и 4 RIG-I и MDA5. Для уклонения от иммунной системы вирус денге использует ингибирование передачи сигналов IFN I типа, например, механизм связанный с RIG-I (рецептор опознавания паттерна). Это позволяет вирусу реплицироваться и свободно распространяться, вызывая вирусный сепсис. Вирус денге также может вызывать образование перекрестно реагирующих антител, которые вместо запуска процесса его уничтожения, наоборот позволяют вирусу реплицироваться в клетках с Fc-рецепторами.

Коронавирусы. Эпидемия коронавирусной инфекции мало у кого оставила сомнения о возможности и значимости вирусного сепсиса. При этом сложности с лечением тяжелых больных с COVID-19 были связаны как с отсутствием эффективных противовирусных препаратов, так поначалу и с недооценкой того факта, что это больные именно с сепсисом вирусной этиологии. Хотя уже в мае 2020 г. исследователи [22] высказали мысль, что «процесс, называемый вирусным сепсисом, имеет решающее значение для механизма заболевания COVID-19». Весьма значительную роль в развитии сепсиса при COVID-19 играет повреждение эндотелия. Это происходит путем образования избыточных количеств тромбина и снижения фибринолиза. А гипоксия у этих пациентов увеличивает экспрессию HIF-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factors) и гиперкоагуляцию. У больных с пневмонией и органной недостаточностью, вызванной COVID-19, имела повышенная проницаемость сосудов, коррелирующая с тяжелой лимфопенией и высокая частота случаев тромбозов. А интерстициальный отек легких у пациентов с COVID-19 появлялся раньше, чем у больных с ОРДС, что вызывает сомнения в их общем патогенезе. Да и для ОРДС не характерны тромбы в крупных и мелких сосудах, образующиеся при COVID-19, при котором уровень D-димера прогрессивно увеличивается, что является прогностическим признаком тяжелого течения этого заболевания. Не определена также точная роль тромбоцитов при COVID-19 в повреждении эндотелия. Тромбоцитопения же увеличивает в 5 раз смертность от COVID-19, хотя нередко отмечается и повышенное количество тромбоцитов.

При COVID-19 недооценена и роль нейтрофилов. Относительно недавно, помимо известных методов уничтожения нейтрофилами патогенных микроорганизмов, описан еще один, путем создания нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), которые убивают бактерии, грибы, вирусы и паразитов. НВЛ – это образования, похожие на паутину. Они состоят из каркаса ДНК и покрыты гранулярными белками, такими как нейтрофильная эластаза и миелопероксидаза. Этот процесс может происходить как с гибелью, так и без гибели нейтрофилов. Однако, как недостаточное, так и чрезмерное образование НВЛ приводит к продолжительному воспалительному ответу с возможным повреждением органов. Например, при образовании НВЛ высвобождаются гистоны (в норме эти ядерные белки в хроматине составляют 25-40% сухого веса), которые цитотоксичны и повреждают эндотелий. Так же наличие НВЛ может привести и к появлению аутоантител с повреждением ими органов. Одним из основных осложнений, вызываемых НВЛ, является тромбоз. Есть данные о том, что нейтрофилы, образующие НВЛ, активно участвуют в развитии тяжелой формы COVID-19, способствуя распространению воспаления и тромбозу микрососудов [21]. Микроскопическое исследование легких и других органов пациентов с COVID-19 показало обтурацию многочисленных микрососудов агрегатами НВЛ, что связано с повреждением эндотелия. В добавок к этому, сыворотка крови от переболевших COVID-19 вызывает высвобождение НВЛ из контрольных нейтрофилов *in vitro*. Причем живой вирус SARS-CoV-2 вызывает выделение здоровыми нейтрофилами НВЛ, которые приводят к гибели эпителиальных клеток легких *in vitro*. У пациентов с COVID-19 в сыворотке повышен уровень маркеров НВЛ (комплекса миелопероксидазы с ДНК, внеклеточной ДНК, нейтрофильной эластазы, цитруллинированного гистона H3), которые связаны с тяжестью заболевания коронавирусной инфекцией и летальными исходами. Поэтому весьма перспективными являются работы по разработке лекарств для лечения тяжелой формы COVID-19 путем воздействия на образование нейтрофилов, продуцирующих НВЛ.

Но не только нейтрофилы образуют НВЛ, макрофаги также вырабатывают внеклеточные ловушки макрофагов, которые при определенных условиях могут усиливать воспаление, в т.ч. и при COVID-19.

Конечно, между вирусным сепсисом при COVID-19 и бактериальным сепсисом есть отличия. Например, бактериальный сепсис довольно быстро проявляет себя в виде мощной воспалительной реакции. А при заражении SARS-CoV-2 выраженная воспалительная реакция начинается только после его размножения в огромном количестве внутри клеток и выхода из них. Однако, бактериальный сепсис и COVID-19 имеют много общего по разным аспектам. Это касается клинических проявлений, сигналов мембранных рецепторов и их лигандов. При COVID-19 как лабораторные данные (снижение количества тромбоцитов и лимфоцитов, повышение уровня

цитокинов, D-димера, ферментов печени и миокарда, С-реактивного белка), так и разнообразные повреждения легких, сердца, почек, печени и других органов, во многом похожи на те, которые наблюдаются при бактериальном сепсисе. Как при бактериальном сепсисе, так и при COVID-19, отмечались: 1) дисфункция иммунного ответа организма; 2) избыточная продукция провоспалительных цитокинов; 3) наличие коагулопатии с образованием тромбов; 4) частое поражение сердца, сосудов, легких (синдром острого повреждения лёгких, почек и других органов); 5) шок, клинически проявлявшийся в виде снижения температуры конечностей, слабого пульса на периферии, нарушений микроциркуляции с повреждением лёгких, почек и печени; 6) повышенный уровень С-реактивного белка, коррелирующий как при COVID-19, так и при бактериальном сепсисе с тяжестью течения и летальностью этих заболеваний; 7) примерно одинаковые причины смерти больных, среди которых лидирует дыхательная недостаточность. По сравнению с выжившими, как при бактериальном сепсисе, так и при COVID-19, у умерших было в 3,6 раза больше «устойчивых» генов. К этим генам относят, как устойчиво активированные гены, участвующие в некоторых процессах врождённого иммунитета, так и устойчиво деактивированные гены, участвующие в передаче сигналов Т-лимфоцитами. При этом у выживших пациентов эти процессы на уровне генов после их нарушения были восстановлены. Все вышесказанное свидетельствует о наличии вирусного сепсиса при тяжёлой форме COVID-19, который тоже не уникален по сравнению с сепсисом, вызываемым другими вирусами. Например, ряд исследователей считают тромбоз (особенно в лёгких) характерным именно для COVID-19. Действительно, в сосудах легких при COVID-19 по сравнению с гриппом выявляется более высокая концентрация микротромбов с CD61(Интегрин бета-3) – это мембранный белок, являющийся компонентом гликопротеина P<sub>IIb</sub>/P<sub>IIa</sub>, обеспечивающего агрегацию тромбоцитов [25]. Но в этом же исследовании показано, что микротромбы обнаруживаются часто и в большем количестве, чем при COVID-19, так же и при разных как неинфекционных, так и инфекционных состояниях (бактериальной пневмонии, полимикробном сепсисе, аспергиллезе и бластомикозе). А коагулопатии вообще характерны для множества инфекций. Поэтому говорить о приоритете COVID-19, как в прочем и гриппа, в данной вопросе сложно. Имеются также исследования, в которых сравнивали материал вскрытий умерших больных с COVID-19 с архивными случаями материала вскрытий: 1) пациентов, умерших во время четвёртой волны «испанского гриппа» зимой 1920 года и 2) больных, умерших от сезонного гриппа с 2015 по 2018 год. В этих трех группах материала не было обнаружено существенной разницы в составе воспалительного инфильтрата на момент вскрытия. Это же касалось и тромбоза. В данном исследовании показано, что тромбы были характерны и для гриппа. Также повышенный уровень D-димеров выявили у большинства больных как с сезонным гриппом, так и с COVID-19. И при обоих заболеваниях наблюдалась схожесть как в плане бактериальных суперинфекций, так и клинических проявлений, особенно у пациентов, которым была показана искусственная вентиляция лёгких. Вероятно, это связано с определенными стереотипными механизмами развития тяжелых форм данных заболеваний. Были конечно и отличия. Например, средний возраст умерших больных с сезонным гриппом был 46 лет, при пандемическом гриппе – 34 года и 65 лет у пациентов с COVID-19 [26]. Конечно, каждая инфекция, в т.ч. и вирусная, имеет свои патогенетические, клинические, морфологические и другие особенности. Однако развитие сепсиса во многом стирает эти различия.

По литературным данным вирусный сепсис могут вызывать не только вышеописанные вирусы, но и другие, а именно: хантавирусы, вирус чикунгунья, вирус Эбола, вирус Ласса и ряд других. Однако из-за слабой изученности данной проблемы, сложности и дороговизны исследований, сепсис, вызванный менее распространенными вирусами, часто остается не диагностированным. Именно поэтому истинная распространенность вирусного сепсиса остается неизвестной, а его диагноз является редким, т.к. нет четких критериев его диагностики и соответственно утвержденных алгоритмов. Поэтому больным с диагнозом «сепсис» сразу назначают антибиотики. И здесь тоже есть крайности. Утверждение «Каждый час промедления при сепсисе с назначением антибиотиков стоит жизни» справедливо. Назначение при септическом шоке антимикробного препарата в течение первого часа после выявления гипотонии вело к выживаемости 79,9% больных. Каждый час задержки в назначении эффективных антимикробных лекарств в течение последующих 6 часов был связан со снижением выживаемости на 7,6%. При этом патоген был выявлен у 77,9% больных, но у 22,1% больных не было выявлено бактериального патогена [20]. Но, с другой стороны, лечение антибиотиками «чисто» вирусного сепсиса неэффективно и иногда вызывает побочные эффекты. Ведь при интенсивной терапии нужны во многом индивидуальные дозы антибиотиков из-за больших объемов инфузионной терапии, наличия полиорганной недостаточности и т.д. Может быть, с этим в определенной степени связано то, что по данным вышеуказанного исследования, почти 20% больных скончались. Хотя с другой стороны, эффективных противовирусных препаратов крайне мало, и большинство из них направлено на конкретный вирус, который еще надо обнаружить. Последнее время активно развиваются разные

направления лечения сепсиса, в т.ч. стимуляция иммунной системы (IL-7, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и др.). Но для этого необходимы дальнейшие исследования. Ведь, нарушенные взаимоотношения между ССВО, СКПО и наличие иммуносупрессии у каждого больного достаточно индивидуальны и неоднородны. Так у больных бактериальным сепсисом путем транскриптомического анализа лейкоцитов (т.е. выявления специфического набора транскриптов (молекул РНК)), по набору из семи генов обнаружили две разные сигнатуры реакции на сепсис: SRS1 и SRS2. Эти сигнатуры имели отличия по: 1) реакциям на гипоксию; 2) переключением на гликолиз, которое происходит при сепсисе; 3) медиаторами противовирусной защиты и т.д. При SRS1 (это иммуносупрессивный фенотип, который имели 41% больных), отмечались особенности толерантности к эндотоксинам, истощение Т-клеток и снижение регуляции по II классу главного комплекса гистосовместимости. Этот фенотип был связан с более высокой 14-дневной смертностью, по сравнению с SRS2 [12]. Возможно, подобные фенотипы имеют место и при вирусном сепсисе, реализуясь через другие механизмы. Например, вирус кори подавляет ответные реакции иммунной системы несколькими способами: 1) усиливает апоптоз иммунных эффекторных клеток путем взаимодействия с рецептором CD150; 2) снижает пролиферацию лимфоцитов на несколько недель после первоначальной инфекции путем ингибирования репликации Т-клеток белками Н и F<sub>1</sub>-F<sub>2</sub> вируса кори (у отдельных пациентов иммуносупрессия отмечалась в течение 2-3 лет). Другие вирусы используют иные механизмы уклонения от иммунной защиты. Но применение препаратов, воздействующих на иммунную систему, крайне сложно, т.к. разные микроорганизмы вызывают разнообразные иммунные реакции, которые к тому же имеют индивидуальный характер у определенного больного. А изменить и направить конкретные иммунные реакции в нужное русло у конкретного больного очень непросто. Причем в динамике точное время начала и длительность такого воздействия остаётся неопределённым, что может привести к обратному эффекту. Поэтому дальнейшие исследования, в т.ч. и относительно вирусов, должны быть направлены как на выявление точных маркеров определенных иммунных реакций у больного с сепсисом, так и на уточнение начала и окончания воздействия определенного метода или лекарственного препарата.

Морфология сепсиса, вызванного разными микроорганизмами, во многом схожа и представлена тремя общепатологическими процессами: воспалением, дистрофией и гиперплазией. Изменения в первичном септическом очаге могут быть резко выражены, (например, эндомиетрит) или крайне быть скудными вплоть до полного их исчезновения. При развитии же ССВО избыток (а иногда и недостаток) провоспалительных и противовоспалительных медиаторов ведет к расширению артериол, увеличению проницаемости капилляров. Системные изменения начинаются в эндотелии микроциркуляторного русла (артериолы, капилляры, вены) русла, где сморщиваются эндотелиоциты, и соответственно становятся шире щели между ними, что приводит к выраженным отекам. Имеются маркеры для выявления посмертных микроморфологических повреждений лёгких. Например, в начале сепсиса на эндотелии сосудов лёгких и лейкоцитах повышается уровень различных молекул адгезии, таких как VLA-4 (CD49d/CD29) и ICAM-1 (CD54). ICAM-1 – это гликопротеин на поверхности клеток и рецептор адгезии, регулирующий привлечение лейкоцитов из кровотока в очаги воспаления. Системное изменение эндотелия, крайне важно в пато- и морфогенезе вирусного сепсиса. Есть много исследований, говорящих о дисфункции эндотелия и повреждении эндотелиального барьера при сепсисе и септическом шоке. Вероятно, поэтому статины и блокаторы рецепторов ангиотензина эффективны при лечении пациентов с сепсисом, пневмонией, гриппом и лихорадкой Эбола. Считается, что они поддерживают или даже восстанавливают эндотелиальный барьер. Комбинация этих препаратов значительно снизила смертность в 2014 г. при вспышке лихорадки Эбола [13].

Поражение микрососудов (системный эндотелиоз инфекционного генеза) при сепсисе разной этиологии может быть, как следствием прямого воздействия микроорганизма (или его токсинов), так и в результате ССВО и «цитокинового шторма». Обнаружены и маркеры дисфункции эндотелия, такие как HIF (hypoxia-inducible factors), VEGF (Vascular endothelial growth factor). Однако их пока сложно применять в широкой клинической практике. Причем, разные вирусы по-разному повреждают эндотелий. Например, вирусы денге и антавирусы меняют проницаемость сосудиисто-эндотелиального барьера, не столько прямо повреждая эндотелий, сколько нарушая регуляцию его деятельности. Системное повреждение эндотелия может запустить ДВС-синдром. Морфологически при сепсисе в микроциркуляторном русле и вокруг него наблюдаются: сладж-феномен в 91% случаев, диapedезные кровоизлияния в 72%, стаз лейкоцитов в 55%, слущивание эндотелиоцитов в 51%, фибриновые и гиалиновые микротромбы в 45%, краевое стояние лейкоцитов в 38%, выход отдельных лейкоцитов за пределы сосудов в 21%, фибриноидный некроз стенок сосудов в 63% [6]. Прогрессирование плазматического пропитывания стенки сосудов приводит к её фибриноидному некрозу и периваскулярному скоплению макрофагов, лимфоцитов, отдельных лейкоцитов. Сепсис в форме септицемии (в том числе и при вирусных инфекциях)

представлен интерстициальным воспалением разных органов; нарушениями микроциркуляции; коагулопатиями; реакциями гиперчувствительности; дистрофическими изменениями. Эти процессы проявляются в виде гемолиза эритроцитов, васкулитов, геморрагического синдрома; изменениями в органах иммунной системы. К ним могут добавляться некрозы (в т.ч. фибриноидный некроз стенок сосудов), кровотечения и кровоизлияния (особенно при ДВС-синдроме)) и другие осложнения. По разным данным ДВС-синдром возникает примерно у 80% пациентов с сепсисом, из них в 35% случаев он проявляется в клинически выраженной форме. При наличии ДВС-синдрома уровень смертности больных сепсисом повышен. ДВС-синдром очень важен и в генезе полиорганной недостаточности, т.к. он является одной из основных причин повреждения органов при сепсисе и наибольшие изменения при этом отмечаются в легких, печени, почках и селезенке. Эти повреждения в большинстве органов и тканей в дальнейшем создают основу для формирования СПОН. Клинически при СПОН, вызванной сепсисом, прогрессируют в разной степени сердечная, легочная, почечная, печеночная и другие виды недостаточностей, в основе которых лежат не только функциональные, но и морфологические нарушения в клетках и тканях. Развитие СПОН во многом связано с сосудами, реакция которых выражается первоначально в виде спазма, потом пареза и коллапса. Замедление кровотока усиливает гипоксию и гипоксемию. Увеличение сосудистой проницаемости создает базу для проникновения как в кровь, так и из крови в ткани патогенов и/или их токсинов. Развивается септицемия. Четкую границу между ССВО и септициемией провести достаточно сложно. Септицемия может закончиться как выздоровлением больного, так и иметь тяжелые последствия, наиболее частым из которых является септический шок. Ведущими в патогенезе этого вида шока являются расстройства гемодинамики и нарушения в свертывающей и противосвертывающей систем. Наблюдается неконтролируемое расширение микрососудов, межуточный отёк с нарушением метаболизма и соответственно функций из-за дистрофических изменений большинства органов и тканей. Отмечается гиперплазия в лимфоузлах, селезенке, костном мозге. В лёгких может наблюдаться острый респираторный дистресс-синдром с повреждением не только эндотелия капилляров, но и пневмоцитов. Развивается отек легких с последующим образованием гиалиновых мембран, усилением гипоксии и нарастанием дисфункции внутренних органов. В почках при сепсисе может быть острая почечная недостаточность как в преренальной форме (гипоперфузия с ишемией коры и некрозами эпителия канальцев), т.е. классической морфологии «шоковой почки», так и в ренальной форме (интерстициальный нефрит или острый гломерулонефрит). Печень так же играет огромную роль при сепсисе, выполняя элиминацию циркулирующих микроорганизмов и детоксикацию. Апоптоз характерен для гепатоцитов как в норме, так и при патологии. При этом гибель отдельных гепатоцитов, связанная с токсичными метаболитами, не вызывает воспаление. В последние годы при различных патологических процессах в печени, в т. ч. и при сепсисе, описаны ферроптоз, некроптоз и пироптоз. В печени помимо клеток паренхимы содержатся различные популяции иммунных клеток: звездчатые макрофаги (клетки Купфера), лимфоциты (NK-клетки, NKT-клетки, LGL-клетки, CD8+-клетки)) и другие. Активация клеток Купфера, которые в норме составляют около 25% от всех резидентных макрофагов в организме, патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (например, эндотоксином), приводит к секреции этими клетками провоспалительных цитокинов (например, фактор некроза опухоли альфа). Клетки Купфера взаимодействуют с лейкоцитами, тромбоцитами, эритроцитами крови, что приводит к образованию лейкостазов в печеночных синусоидах. В нормальной печени лейкоциты составляют 1-2% от клеток, не относящихся к паренхиме (гепатоцитов в печени 60-70% от общего числа её клеток). А при сепсисе за несколько часов число лейкоцитов возрастает в 10-20 раз. Эндотелиоциты синусоидов при сепсисе секретируют провоспалительные цитокины (интерлейкины 1 и 6), оксид углерода, оксид азота, а также проявляют прокоагулянтную направленность, способствуя адгезии и миграции лейкоцитов. Все это усугубляет нарушение кровообращения в печени при сепсисе и реализуется либо в сепсис-индуцированный холестаз, либо в ишемический (гипоксический) гепатит («шоковая печень») с некрозом гепатоцитов в центрах долек и последующей воспалительной реакцией на это повреждение, либо наблюдается сочетание вышеуказанных процессов. Отмечаются и дистрофия гепатоцитов (зернистая и/или жировая), отёк, дискомплексация печеночных балок.

В миокарде отмечаются нарушения кровообращения, контрактуры кардиомиоцитов, местами их глыбчатый распад. Так же в сердце при сепсисе наблюдались: миоцитоллиз (100% случаев), участки контрактурного некроза (95%), участки мононуклеарной инфильтрации (90%), интерстициальный отек (90%), интерстициальный фиброз (100 %), участки кровоизлияний (30%) [7]. При сепсисе часто отмечается увеличение лимфатических узлов и селезенки. Однако, при молниеносном или остром течении сепсиса миелоидная гиперплазия селезенки и изменения лимфоидной ткани не успевают развиваться. Хотя возможно, это связано не только со скоростью развития процессов, но и с разной этиологией сепсиса и степенью иммуносупрессии. Повреждения затрагивают и другие органы. В желудке и кишечнике образуются эрозии и острые

язвы нередко с кровотечениями из них. Разные виды дистрофий, и некрозов наблюдают в сердце (как в правом, так и в левом желудочках), печени, почках и других органах. Наличие множественных мелкоочаговых некрозов в этих органах уже говорит о полиорганной недостаточности. Меняется функционирование и структура гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Кортикостероидное вещество надпочечников при сепсисе вначале увеличивается, но с уменьшением при этом количества липидов в нём, вплоть до очагов их полного исчезновения. Иногда в коре видны участки дискомплексации и некрозов. В мозговом веществе наблюдаются полнокровие сосудов, кровоизлияния разного размера. Иногда изменения столь обширны, что приводят к острой надпочечниковой недостаточности.

Изменения при сепсисе всегда затрагивают и нервную систему. При гистологическом исследовании головного мозга умерших от сепсиса, ряд авторов на светооптическом уровне не находили выраженных изменений, за исключением очагов при септикопиемии и менингита. Однако, другие исследователи считают, что сепсис приводит к макро- и микроинфарктам из-за тромбозов, а также септической энцефалопатии у 30% больных с сепсисом в области коры лобных долей, гиппокампа, миндалин и тела и ствола головного мозга. Септическая энцефалопатия – это транзиторная и обратимая дисфункция головного мозга при очаге инфекции (источнике сепсиса) вне центральной нервной системы. Её развитие связывают с тремя основными факторами: ишемией; нейровоспалением (с активным участием клеток микроглии, эндотелиоцитов) и эксайтотоксичностью, т.е. повреждением и гибелью нейронов под воздействием нейромедиаторов способных гиперактивировать NMDA- и AMPA-рецепторы [3]. Есть также исследования по взаимодействию мозга и иммунной системы при формировании иммунного ответа гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковых структур и симпатической нервной системы. Они осуществляются с участием норадреналина и адреналина, которые опосредованно могут: воздействовать на циркуляцию и пролиферацию лимфоцитов; модулировать выработку цитокинов; подавлять образование провоспалительных цитокинов 1-го типа (IL-12, фактор некроза опухоли-альфа и интерферон-гамма); стимулировать образование противовоспалительных цитокинов 2-го типа (IL-10 и трансформирующий фактор роста-бета). Таким образом, эти эндогенные катехоламины могут избирательно подавлять клеточный иммунитет. При определённых локальных реакциях катехоламины могут усиливать местные иммунные реакции за счёт стимуляции выработки IL-1 и IL-8, фактора некроза опухоли-альфа. Таким образом, активация симпатической нервной системы при иммунном ответе может быть направлена на локализацию воспалительной реакции путём стимуляции гуморальных иммунных реакций и накопления нейтрофилов, при этом на системном уровне подавляя реакции Th1 и защищая весь организм от провоспалительных цитокинов. Эти эффекты катехоламинов и роль симпатической нервной системы описаны при инфекциях, сепсисе, аутоиммунных заболеваниях, опухолях и других патологических процессах. У пациентов с сепсисом также отмечается нарушение холинергического противовоспалительного пути, который является нейроиммунотенулирующим путем. Этот путь основан на высвобождении ацетилхолина при взаимодействии блуждающего нерва с  $\alpha 7$ -никотиновым ацетилхолиновым рецептором ( $\alpha 7$ nAChR), стимуляция которого может стать новым подходом при лечении сепсиса. Активация  $\alpha 7$ nAChR подавляет экспрессию TLR4 и CD14 через сигнальный путь  $\alpha 7$ nAChR/PI3K. Новый диарилгептаноид (соединение 28), возможно будет применяться для лечения сепсиса, т.к. является агонистом сигнального пути  $\alpha 7$  nAChR-JAK2-STAT3. Есть данные, что в макрофагах ингибирование высвобождения провоспалительных цитокинов запускает противовоспалительный ответ именно через  $\alpha 7$ nAChR. Хотя роль нейроиммунной регуляции в возникновении и поддержании иммуносупрессии при сепсисе нуждается в дальнейших научных исследованиях.

Патоморфологические изменения осложнений сепсиса достаточно хорошо изучены. Однако научных работ современного уровня не только детально описывающих, но и связывающих все многообразие патоморфологических изменений в разных органах и тканях в процессе развития сепсиса практически нет. Оценивая морфологическую картину сепсиса, в т.ч. и вирусного, не надо забывать, что интенсивная терапия нередко её существенно меняет. В самом начале сепсиса выраженные макроскопические изменения в органах отсутствуют, да и микроскопические изменения трактовать однозначно не просто. Именно поэтому диагноз «Синдром системного воспалительного ответа» в патологоанатомических протоколах практически не встречается, даже при наличии рубрик R65 (0-5) в МКБ-10 и письма №13-2/1664 Минздрава РФ от 05.12.14, рекомендующего их использовать. Тем более, что с точки зрения формулировки диагноза, «сепсис» в зависимости от разных обстоятельств может быть или нозологической формой (например, криптогенный сепсис) и находиться в рубрике диагноза «Основное заболевание», или быть синдромом при прогрессировании очаговых инфекционно-воспалительных процессов и находиться в рубрике диагноза «Осложнения».

Учитывая остающуюся высокой летальность при сепсисе, проблема его ранней диагностики мало



продвинулась вперед с 1991 г., когда концепция сепсиса основывалась преимущественно на избыточном воспалении. Поэтому хотя сепсис и начинается с ССВО (SIRS-синдрома инфекционного генеза), но этот синдром был исключен из Sepsis-3 (2016) как начальная форма сепсиса из-за его недостаточной специфичности и чувствительности критериев. Это действительно так, ведь критерии ССВО встречаются при очень большом количестве заболеваний и состояний, не связанных с сепсисом. Однако, после исключения стадии SIRS-синдрома на её место ничего не было предложено. Следовательно, исчезла и концептуальная необходимость более детально изучать ранние этапы развития сепсиса, снизив в какой-то степени и возможность ранней его диагностики. Значимость же концепции Sepsis-3(2016) в том, что в её основе лежат положения о ранней активации провоспалительных и противовоспалительных реакций, а также изменения в неиммунных процессах (коагуляционных, сердечно-сосудистых, нейронных, вегетативных, гормональных, метаболических и др.), имеющих прогностическую значимость. Определения Sepsis-3 подчёркивают концепцию неконтролируемого иммунного ответа, приводящего к дисфункции органов, опасной для жизни. Это определение сепсиса не только облегчает эпидемиологические исследования, но и помогает ведению больных в клинике с возможностью прогноза смертности в стационаре. Однако, и эта концепция уже нуждается в пересмотре, т.к., определение сепсиса в Sepsis-3, включающее наличие дисфункции органов, не помогает выявить пациентов до того, как у них разовьётся эта дисфункция органов. А когда она уже развилась, её крайне сложно купировать, т.к. в основе этой дисфункции лежат множественные очаги дистрофии или уже некроза клеток. Для определения нарушения функций органов была предложена шкала SOFA с её вариантом qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment). Эта шкала оценивает изменения по системам органов и позволяет определить риск развития органно-системной дисфункции и соответственно прогноз исхода критического состояния. Более высокий балл по шкале SOFA связан с увеличением вероятности летального исхода, однако для полного расчёта необходимы: парциальное давление кислорода в артериальной крови, количество тромбоцитов, уровень билирубина и уровень креатинина. При этом надо учитывать еще ряд факторов, которые сложно оценивать, а именно: 1) помимо инфекции у пациентов часто имеется обширная коморбидная патология; 2) лабораторные исследования показывают только уровень определенного показателя, но часто не позволяют отличить острые изменения от хронических, а так же исключить другие причины повреждений помимо инфекционных; 3) сложно определить, какие именно показатели и через какие временные промежутки стоит исследовать; 4) проблематично оценить примерное время полного отказа в работе конкретного органа, а тем более системы и т.п. Всё это приводит к тому, что этот диагноз сепсиса ставится слишком поздно, когда его лечить очень сложно. Поэтому ряд исследователей считают, что при выявлении сепсиса в догоспитальных условиях и приемных отделениях шкала qSOFA, критерии SIRS и само определение сепсиса из Sepsis-3(2016) имеют низкую чувствительность [35].

Лабораторная диагностика сепсиса активно прогрессирует. Изучено более 170 биомаркеров сепсиса, но относительно надежных из них единицы [28]. Например, пресепсин (N-концевой фрагмент рецептора макрофагов CD14). Его уровень начинает расти уже через 1,0-1,5 ч после начала системной воспалительной реакции, т.е. ещё до начала повышения IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , повышающихся через 2-4 ч. Уровень же прокальцитонина увеличивается через 8-12 часов, а уровень С-реактивного белка достигает пика через 12-24 ч. после начала ССВО. У этих индикаторов, есть свои плюсы и минусы, да и чувствительность, и специфичность их очень различаются. Например, положительная сторона определения пресептина в том, что он по данным ряда исследований позволяет определить развитие ССВО еще до начала выраженных клинических проявлений. С другой стороны, уровень пресептина не реагирует на вирусные инфекции, а только на бактериальные и/или грибковые инфекции. Также надо учитывать, что у пациентов старше 70 лет уровни пресептина выше в 1,5 раза по сравнению с более молодыми пациентами. Уровень же прокальцитонина существенно не повышается при вирусных и грибковых инфекциях, аутоиммунной патологии и аллергических процессах, что позволяет проводить дифференциальную диагностику.

Некоторые исследователи видят решение проблемы ранней диагностики сепсиса в исследовании транскриптомных, метаболомических и протеомных сигнатур. Этих сигнатур становится все больше, но вот, насколько они будут применимы в широкой лечебной практике – большой вопрос.

Возможно, для ранней диагностики сепсиса, стоит рассмотреть возможность включения в классификацию сепсиса стадии «пресепсиса». Необходимость выделения стадии «пресепсиса», при соответствующем её клинико-лабораторном обосновании, не только в возможности спасти много пациентов, но и в её огромной экономической целесообразности. Например, в США в 2013 г. сделали рейтинг состояний, наиболее затратных для лечебных учреждений. И первое место в нем занял сепсис с расходами в 23,7 млрд. \$, что составило 6,2% от общей суммы затрат. Поэтому, видимо дешевле понести расходы на диагностику «пресепсиса», чем потом его лечить. Ведь на

этой стадии ещё можно будет предотвратить развитие дисфункции органов. Возможно, в эту стадию стоит включить как легко измеряемые данные физикального обследования (пульс, число дыхательных движений, показатели артериального давления и т.д.), так и сатурацию кислорода, инструментальные исследования (рентген и т.д.) лабораторные показатели. В число последних, помимо количества нейтрофилов, вероятно стоит включить пресептин, прокальцитонин, фактор некроза опухолей, интерлейкин 6, С-реактивный белок, и возможно другие (Д-димер, цистатин С и т.д.). Результаты этих исследований помогут и в дальнейшем в более сложных моделях прогноза прогрессирующего течения и летального исхода при сепсисе. Например, одна из моделей при COVID-19, включает уровни: С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, лимфоцитов, нейтрофилов, кальция и оценку тяжести поражения легких по данным компьютерной томографии [4].

При расширении возможностей в детальной оценке иммунного статуса пациента, этот показатель тоже должен войти в критерии диагностики стадии «пресепсиса», т.к. это одна из главных основ сепсиса. Просто и дешево здесь пока не получится. Ведь эти показатели должны уловить момент, когда сам организм человека в ответ на инфекцию начинает разрушать свои органы и ткани. К тому же эти показатели должны не реагировать на другую патологию, например, аутоиммунные и аллергические заболевания. Алгоритмы диагностики сепсиса есть и сейчас, но вопрос в том, насколько они специфичны, чувствительны и применимы с учетом возможностей разных лечебных учреждений. Критерии отбора больных, в отношении которых будет осуществляться протокол этих исследований, еще предстоит уточнить, но то, что они должны быть ступенчатыми (этапными) и идти от простого к сложному – это ясно. Для подтверждения диагноза «пресепсиса» схему обследования пациента необходимо будет оформить в виде нескольких алгоритмов: для амбулаторных учреждений, приемного отделения и стационаров, четко прописав условия их применения у разных категорий больных. Иначе просто не хватит ресурсов даже для обследования, не говоря уже о лечении сепсиса. А ведь нужна будет ещё и динамика этих показателей, т.к. мы пытаемся поставить диагноз сепсиса еще до его развития, а современный уровень развития науки еще только первый этап изучения данной проблемы.

## Заключение

Сепсис, вызванный вирусами – это пока недооцениваемый вид сепсиса. Исходя из представленных выше данных, можно сделать предположение, что большинство крайне тяжелых форм вирусных инфекций с дисфункцией внутренних органов представляют собой сепсис. Возможно, в определенной степени, сложности с лечением тяжелых больных с вирусной инфекцией часто связаны не только с отсутствием эффективных противовирусных препаратов, но и с недооценкой того, что это уже больные с вирусным сепсисом. Этот сепсис может быть вызван различными вирусами, но чаще ими являются вирусы гриппа, простого герпеса, энтеровирусы, пареховирусы, коронавирусы и вирус денге. Наиболее вероятно, что как правило сепсис запускает обычно один микроорганизм, но далее к нему присоединяются новые патогены, как извне, так и реактивируя дремлющие инфекции. Поэтому, может быть, изначально стоит рассматривать уже имеющийся у больного сепсис, как заболевание смешанной инфекционной этиологии. Возможно, этот «полипатогенный» подход позволит снизить летальность при сепсисе. Хотя понятия «чисто» бактериальный, вирусный, грибковый, паразитарный сепсис тоже остаются важными, как в плане целевого лечения, так и для научных исследований. Широкий спектр обследования больных не только позволит нам получить реальные данные по этиологии сепсиса, но и иные результаты лечения. Ведь сейчас в 40% случаев сепсиса его возбудитель не обнаруживается, а летальность в отдельных учреждениях доходит до 50%.

При этом очень важна ранняя диагностика сепсиса. Для этого стоит рассмотреть возможность включения в классификацию сепсиса, стадии «пресепсиса», существенно детализировав её клинические, лабораторные и морфологические показатели с учетом их чувствительности и специфичности. К сожалению, до сих пор не существует простых и однозначных клинических критериев, лабораторных признаков и морфологических изменений, которые однозначно определяли бы больного с сепсисом. И все это в полной мере относится к сепсису вирусной этиологии, который, как и другие виды сепсиса чаще встречается у лиц с ослабленным иммунитетом. Причем обычно именно дисфункция в работе иммунной системы предшествует сепсису. Поэтому существенную роль как в ранней диагностике, так и в лечении сепсиса, наряду с другими направлениями, должна играть оценка и коррекция иммунного статуса пациента в динамике. Например, применение транскриптомных методов исследования показывает существенные различия в иммунных реакциях при вирусном и бактериальном видах сепсиса.

Однако, этиологические особенности сепсиса становятся минимальными по мере ухудшения состояния пациента, особенно при развитии септического шока с выраженной полиорганной недостаточностью. Тем более, что нередко сепсис имеет смешанную этиологию, ещё и меняющуюся в процессе лечения. Отсутствие эффекта от широкого спектра антибиотиков при лечении сепсиса, а тем более септического шока и как следствие высокая летальность, могут быть связаны не только с антибиотикорезистентностью бактерий, но и с тем, что сепсис в данном случае имеет небактериальную этиологию. При сепсисе наряду с «прямой» борьбой с инфекцией, не менее важно восстановить нормальную работу иммунной системы, а также остановить «саморазрушение» организма. Возможно, понимание вышеизложенных проблем, а также подробное изучение механизмов патоморфогенеза вирусного сепсиса, позволит найти молекулярные мишени, а потом и создать лекарственные препараты как прямо воздействующие на вирусы, так и позволяющие иммунной системе уничтожать их.

## Литература (references)

1. Дмитриев И.В., Доросевич А.Е. Особенности геморрагических проявлений при неонатальном сепсисе // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – №3. – С. 163-171. [Dmitriev I.V., Dorosevich A.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – N3. – P. 163-171. (in Russian)]
2. Миронов П.И., Александрович Ю.С., Трембач А.В. и др. Сравнительная оценка прогностической способности шкал органной дисфункции pSOFA, PELOD 2 и Phoenix Sepsis Score у детей с сепсисом: ретроспективное наблюдательное исследование // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2024. – №3. – С. 152-160. [Mironov P.I., Aleksandrovich Yu.S., Trembach A.V. i dr. *Vestnik intensivnoj terapii im. A.I. Saltanova*. Bulletin of intensive care named after A.I. Saltanov. – 2024. – N3. – P. 152-160. (in Russian)]
3. Саввина И.А., Забродская Ю.М., Себелев К.И. и др. Септическая энцефалопатия: патофизиология, патоморфология, клинические синдромы, лечебная тактика // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2017. – Т.17, №4. – С. 20-33. [Savvina I.A., Zabrodskaya Yu.M., Sebelev K.I. i dr. *Nejrohirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta*. Neurosurgery and neurology of childhood. – 2017. – V.17, N4. – P. 20-33. (in Russian)]
4. Струтынская А.Д., Карнаушкина М.А., Тюрин И.Е. и др. Значение клинко-рентгенологических показателей для прогнозирования краткосрочных исходов и прогрессирования COVID-19 // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. – №1. – С. 66-75. [Strutynskaya A.D., Karnauzhkina M.A., Tyurin I.E. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2023. – N1. – P. 66-75. (in Russian)]
5. Тюрин И. Н., Авдейкин С. Н., Проценко Д. Н. и др. Эпидемиология сепсиса у больных, поступающих в отделение реаниматологии многопрофильного стационара (оригинальное исследование) // Общая реаниматология. – 2019. – Т.15, №4. – С. 42-57. [Tyurin I. N., Avdejkin S. N., Procenko D. N. i dr. *Obshchaya reanimatologiya*. General intensive care. – 2019. – V.15, N4. – P. 42-57. (in Russian)]
6. Чирский В. С., Андреева Е. А., Юзвинкевич А. К. Морфологические особенности поражения сосудов микроциркуляторного русла при сепсисе. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2020. – Т. 27, №3. – С. 72-79. [Chirskij V. S., Andreeva E. A., Yuzvinkevich A. K. *Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I. P. Pavlova*. Scientific notes of Pavlov St. Petersburg State Medical University. – 2020. – V.27, N3. – P. 72-79. (in Russian)]
7. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Мишнёв О.Д. Патология сердца при сепсисе // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – №9. – С. 56-61. [Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Mishnyov O.D. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. International Journal of Applied and Fundamental Research. – 2019. – N9. – P. 56-61. (in Russian)]
8. Capretti M.G., Marsico C., Lazzarotto T. et al. Herpes Simplex Virus 1 infection: misleading findings in an infant with disseminated disease // New Microbiologica. – 2013. – V.36, N3. – P. 307-313.
9. Chen S., Ma J., Yin P., Liang, F. The landscape of mitophagy in sepsis reveals PHB1 as an NLRP3 inflammasome inhibitor // Frontiers in Immunology. – 2023. – N14. – P. 1188482.
10. Cilla G., Oñate E., Perez-Yarza E.G. et al. Viruses in Community-Acquired Pneumonia in Children Aged Less Than 3 Years Old: High Rate of Viral Coinfection // The Journal of Medical Virology. – 2008. – N80. – P. 1843-1849.
11. Cillóniz C., Dominedò C., Magdaleno D. et al. Pure Viral Sepsis Secondary to Community-Acquired Pneumonia in Adults: Risk and Prognostic Factors // The Journal of Infectious Diseases. – 2019. – V.220, N7. – P. 1166-1171.
12. Davenport E.E., Burnham K.L., Radhakrishnan J. et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study // Lancet Respiratory Medicine. – 2016. – N4. – P. 259-271.

13. Fedson D.S. Treating the host response to emerging virus diseases: lessons learned from sepsis, pneumonia, influenza and Ebola // *The Annals of Translational Medicine*. – 2016. – V.4, N21. – P. 421.
14. Gentile L.F., Cuenca A.G., Efron P.A. et al. Persistent Inflammation and Immunosuppression: a Common Syndrome and New Horizon for Surgical Intensive Care // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2012. – N72. – P. 1491-1501.
15. Hagman K., Postigo T., Diez-Castro D. et al. Prevalence and clinical relevance of viraemia in viral respiratory tract infections: a systematic review. *Lancet Microbe*. – 2024. – N14. – P. 100967.
16. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Sepsis-induced Immunosuppression: from Cellular Dysfunctions to Immunotherapy // *Nature Reviews Immunology*. – 2013. – N13. – P. 862-874.
17. Iuliano A.D., Roguski K.M., Chang H.H. et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study // *Lancet*. – 2018. – N391. – P. 1285-1300.
18. Jain S., Self W.H., Wunderink R.G. et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization Among U.S. Adults // *The New England Journal of Medicine*. – 2015. – N373. – P. 415-427.
19. Kidszun A., Hansmann A., Winter J. et al. Detection of respiratory viral infections in neonates treated for suspicion of nosocomial bacterial sepsis: a feasibility study // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2014. – V.33, N1. – P. 102-104.
20. Kumar A., Roberts D., Wood K.E. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock // *Critical Care Medicine*. – 2006. – V.34, N6. – P. 1589-1596.
21. Leppkes M., Knopf J., Naschberger E. et al. Vascular Occlusion by Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19 // *EBioMedicine*. – 2020. – N58. – P. 102925.
22. Li H., Liu L., Zhang D. et al. SARS-CoV-2 and Viral Sepsis: Observations and Hypotheses // *Lancet (London England)*. – 2020. – N395. – P. 1517-1520.
23. Long Y., Zhang Y., Gong Y., et al. Diagnosis of Sepsis with Cell-free DNA by Next-Generation Sequencing Technology in ICU Patients // *Archives Of Medical Research*. – 2016. – V.47, N5. – P. 365-371.
24. Marangos M., Ioannou P., Senn L., et al. Role of source control in critically ill candidemic patients: a multicenter retrospective study // *Infection*. – 2024. – V.52, N5. – P. 1733-1743.
25. McMullen P.D., Cho J.H., Miller J.L. et al. Descriptive and Quantitative Immunohistochemical Study Demonstrating a Spectrum of Platelet Recruitment Patterns Across Pulmonary Infections Including COVID-19 // *American Journal of Clinical Pathology*. – 2021. – V.155, N3. – P. 354-363.
26. McMullen P., Pytel P., Snyder A. et al. A series of COVID-19 autopsies with clinical and pathologic comparisons to both seasonal and pandemic influenza // *Journal of pathology Clinical research*. – 2021. – V.7, N5. – P. 459-470.
27. Phua J., Ngerng W., See K. et al. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis // *Critical Care*. – 2013. – V.17, N5. – P. 202.
28. Pierrakos C., Vincent J.L. Sepsis biomarkers: a review // *Critical Care*. – 2010. – V.14, N1. – P. 15.
29. Sampson D.L., Fox B.A., Yager T.D. et al. A four-biomarker blood signature discriminates systemic inflammation due to viral infection versus other etiologies // *International Journal of Scientific Reports*. – 2017. – N7. – P. 2914.
30. Schlapbach L.J., Watson R.S., Sorce L.R., et al. Society of Critical Care Medicine Pediatric Sepsis Definition Task Force. International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock // *The Journal of the American Medical Association*. – 2024. – V.331, N8. – P. 665-674.
31. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *Journal of the American Medical Association*. – 2016. – V.315, N8. – P. 801-810.
32. Southeast Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Causes and outcomes of sepsis in Southeast Asia: a multinational multicentre cross-sectional study // *Lancet Glob Health*. – 2017. – V.5, N2. – P. 157-167.
33. Sterba G., Sterba Y. Parasitic and Fungal Triggers of Cytokine Storm Syndrome // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2024. – N.1448. – P. 293-305.
34. Teparrukkul P., Hantrakun V., Day N.P.J. et al. Management and outcomes of severe dengue patients presenting with sepsis in a tropical country // *The Public Library of Science One*. – 2017. – N12. – P. 0176233.
35. Tusgul S., Carron P.N., Yersin B. et al. Low sensitivity of qSOFA, SIRS criteria and sepsis definition to identify infected patients at risk of complication in the prehospital setting and at the emergency department triage // *Scandinavian Journal of Trauma Resuscitation and Emergency Medicine*. – 2017. – V.25, N1. – P. 108.
36. Walton A.H., Muenzer J.T., Rasche D. et al. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis // *Public Library of Science One*. – 2014. – V.39, N4. – P. 98819.
37. Westerhuis B., Kolehmainen P., Benschop K. et al. Human parechovirus seroprevalence in Finland and the Netherlands // *Journal of Clinical Virology*. – 2013. – N58. – P. 211-215.
38. Wolthers K.C., Benschop K.S., Schinkel J. et al. Human parechoviruses as an important viral cause of sepsislike illness and meningitis in young children // *Clinical Infectious Diseases*. – 2008. – N47. – P. 358-363.
39. Yang Z., Gao Y., Zhao L. et al. Molecular mechanisms of Sepsis attacking the immune system and solid organs // *Frontiers in Medicine*. – 2024. – N11. – P. 1429370.

**Информация об авторах**

*Дмитриев Игорь Владимирович* – кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: igdm63@yandex.ru

*Игнатова Наталья Борисовна* – кандидат медицинских наук, доцент, директор ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: oguzsoip@yandex.ru

*Абросимов Сергей Юрьевич* – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: abrosimovsu@yandex.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 23.03.2025

Принята к печати 25.09.2025