

© СС ① В. Э. Федоров, Н. Б. Захарова, О. Е. Логвина, 2020
УДК 616.366-003.7 +616.36-008.5]-06 : 616-002.019.941
DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-6-94-100

СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА (SIRS) ПРИ ОСЛОЖНЕНИЯХ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ В СОЧЕТАНИИ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ (обзор литературы)

В. Э. Федоров^{1*}, Н. Б. Захарова¹, О. Е. Логвина²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова», г. Нальчик, Россия

Поступила в редакцию 14.05.2020 г.; принята к печати 30.12.2020 г.

В настоящее время определение тяжести состояния пациентов с острым калькулезным холециститом в сочетании с механической желтухой (МЖ) остается недостаточно изученным вопросом. Это связано с тем, что основное внимание при обследовании больных уделяется диагностике и оценке тяжести печеночной недостаточности, а признакам SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) не придается должного значения. В связи с этим в данном обзоре литературы представлены данные о синдроме системного воспалительного ответа у таких больных, описаны его этиопатогенетические механизмы развития, представлены клинические признаки и стадии патологического процесса. На основе литературных данных оценена роль биомаркеров, которые можно использовать для определения степени тяжести воспалительных изменений в билиарной системе при МЖ.

Ключевые слова: *острый калькулезный холецистит, механическая желтуха, печеночная недостаточность, синдром системного воспалительного ответа*

Для цитирования: Федоров В. Э., Захарова Н. Б., Логвина О. Е. Синдром системного воспалительного ответа (SIRS) при осложнениях желчнокаменной болезни в сочетании с механической желтухой (обзор литературы). *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2020;179(6):94–100. DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-6-94-100.

* **Автор для связи:** Владимир Эдуардович Федоров, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, 410056, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. E-mail: v.e.fedorov@yandex.ru.

SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME (SIRS) IN COMPLICATIONS OF GALLSTONE DISEASE ACCOMPANIED BY MECHANICAL JAUNDICE (review of literature)

Vladimir E. Fedorov^{1*}, Nataliya B. Zakharova¹, Oksana E. Logvina²

¹ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

² Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Received 14.05.2020; accepted 30.12.2020

At present, the determination of the severity of patients with complications of acute calculous cholecystitis, manifested in the form of mechanical jaundice (MJ), remains an insufficiently studied issue. This is due to the fact that the main attention in the examination of such patients is paid to the diagnosis and assessment of the severity of liver failure, and the signs of SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) are not given due attention. In this regard, this literature review presents data on the systemic inflammatory response syndrome in such patients, describes its etiopathogenetic mechanisms of development, presents clinical signs, stages of this pathological process. The role of biomarkers, which can be used to determine the severity of inflammatory changes in the biliary system in MJ, is estimated on the basis of literature data.

Keywords: *acute calculous cholecystitis, mechanical jaundice, liver failure, systemic inflammatory response syndrome*

For citation: Fedorov V. E., Zakharova N. B., Logvina O. E. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in complications of gallstone disease accompanied by mechanical jaundice (review of literature). *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2020;179(6):94–100. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-6-94-100.

* **Corresponding author:** Vladimir E. Fedorov, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, 112, Bol'schaya Kazachya str., Saratov, 410056, Russia. E-mail: v.e.fedorov@yandex.ru.

В связи с высокой послеоперационной летальностью, колеблющейся от 0,9 до 3,4 %, высокой частотой гнойно-воспалительных осложнений в интервале 8,3–18 %, а при деструктивных формах воспаления желчного пузыря достигающей 32 %, следует признать, что задачи диагностики острого холецистита и его осложнений в сочетании с механической желтухой (МЖ) далеки от окончательного решения [1–4].

Оценка состояния таких пациентов традиционно основана на выявлении прогрессирующей печеночной недостаточности [5, 6]. В предложенных Обществом хирургов России для обсуждения Национальных клинических рекомендациях при описании патогенеза отмечено: «Главное патогенетическое звено МЖ – это нарушение выделения связанного билирубина через внепеченочные желчные протоки. Возникает его регургитация сначала на уровне внутрипеченочных желчных протоков, которые поражаются в связи с повышением давления в билиарном тракте, а затем и на уровне гепатоцитов. Затем, в результате всех изменений, нарушается антитоксическая функция печени, что выражается в синдроме эндотоксемии».

Далее в данном документе рекомендуется определять тяжесть МЖ и развивающейся печеночной недостаточности, используя классификацию Э. И. Гальперина [7, 8]. В ее основу положен уровень гипербилирубинемии и протеинемии, о чём Э. И. Гальперин и др. сообщали еще в 1993 г. [9]. К осложнениям, усиливающим тяжесть желтухи, в клинических рекомендациях отнесли холангит, почечную и печеночную недостаточность, энцефалопатию, желудочно-кишечное кровотечение и сепсис. В результате по совокупности оценочных факторов в виде баллов выделили три класса тяжести МЖ. При этом авторы обращают внимание на то, что «однако не стоит забывать, что печеночная недостаточность осложняет МЖ в любой период болезни и определяет прогноз и исход заболевания. Данная классификация не затрагивает прогнозирование печеночной недостаточности».

Не подвергая сомнению роль желчной гипертензии в развитии печеночной недостаточности при холеитизе, хотелось бы обратить внимание на то, что, помимо желтухи, есть и другие важные этиопатогенетические синдромы при остром калькулезном холецистите. В. С. Савельев и Б. Р. Гельфанд [10] еще в 2006 г. сообщали о том, что почти у 26 % больных острым калькулезным холециститом и его осложнениями развивается синдром системной воспалительной реакции (ССВР).

По данным TG 13, изложенным в «Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis» [11, 12], оценка степени тяжести больного при остром холецистите и холангите основывается именно на диагностике периодов развития системного воспалительного ответа, но отечественные хирурги до сих пор практически не учитывают эти данные в своей работе.

SIRS – это неспецифический системный ответ организма на инфекционные агенты, в частности – при остром холецистите. Он становится следствием развития дисфункций в иммунной системе и, следовательно, является одной из самых важных причин большого числа больных с тяжелым течением заболевания и высокой летальностью [13]. По мнению авторов [13], изменения показателей иммунитета при осложнениях острого холецистита, обуславливающих развитие септического процесса, формируются задолго до его начала. Поэтому особое значение приобретает поиск надежных интегральных биометок стадий развития заболевания, формирования печеночной недостаточности и эндотелиальной дисфункции. Вполне очевидно, что клинические признаки в виде лейкоцитоза, одышки, тахикардии, повышения температуры тела по-прежнему сохраняют за собой важную роль в диагностике, но, к сожалению, появляются позднее.

А. В. Журихин, В. Е. Кутуков [14] также отмечали большое диагностическое значение биомаркеров и медиаторов ответа

организма на воспаление, точно характеризующих нарушения иммунного статуса организма, развитие SIRS, а также реакции про- и противовоспалительных цитокинов для выявления групп высокого риска среди пациентов с острым холециститом и его осложнениями. Некоторые другие авторы [15] рассматривали предлагаемые показатели в качестве индикаторов только начальных этапов развития ССВР. J. A. Kellum et al. [16] определили подобные им биометры крови в цитокиновой регуляции течения острого воспаления в зависимости от степени гнойно-воспалительных осложнений и тяжести развития ССВР.

Динамика данного патологического процесса имеет несколько стадий. Сначала на фоне повреждения и инфицирования стенок желчного пузыря формируется несостоятельность противоинфекционного иммунитета, которая сопровождается изменением соотношения Т-хелперов 1-го и 2-го типов, нарушением регуляции продукции антител, активацией синтеза провоспалительных цитокинов. Увеличение продукции таких провоспалительных медиаторов, как интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухолей- α (TNF- α), связано с активацией лейкоцитов и макрофагов, секвестрированных в тканях [17]. Их активация сопровождается повреждением сосудистого русла, вазоконстрикцией, что способствует распространению внутрисосудистой коагуляции и дальнейшей полиорганной недостаточности [15, 18].

При выраженному ССВР индуцируется развитие глубокой иммунодепрессии, что клинически проявляется хронизацией или диссеминацией инфекции, нарушением процессов репарации, усугублением эндотоксикоза и формированием поздней полиорганной недостаточности. Это в совокупности и предопределяет летальный исход на поздних этапах развития заболевания [19–21].

Большинство исследователей [21–26] считают, что в развитии ССВР выделяют пять стадий. Они приведены в табл. 1 (по данным J. F. Dhainaut et al. [27], M. Bhatia [28], M. Sartelli et al. [29, 30]).

Ведущим механизмом развития ССВР является продукция провоспалительных цитокинов. Именно они обеспечивают выход в очаг поражения или инфицирования нейтрофилов и макрофагов, запускают антиген-специфический иммунный ответ, способствуя, таким образом, элиминации патогена [31–33].

Цитокины вырабатываются иммунокомпетентными клетками [34]. По мнению авторов, существенная роль в данном процессе принадлежит цитокинам TNF- α , интерлейкину-1 b , IL-6 и интерлейкину-10 (IL-10).

Местное и системное повышение концентраций провоспалительных цитокинов IL-1 b , IL-8, TNF- α , IL-6, гранулоцитарно-макрофагального и гранулоцитарного колониестимулирующего факторов возникает в процессе распознавания и представления антигенов макрофагами [35]. В запуске специфического иммунного ответа участвуют провоспалительные цитокины IL-1, IL-6, интерлейкин-8 (IL-8), TNF- α , гамма-интерферон (γ -ИНФ) [36, 37]. Противовоспалительные цитокины составляют альтернативную группу IL-4, IL-10. В процессе инициации системного воспалительного ответа вовлечены еще и так называемые ранние цитокины TNF- α , IL-1 b [38, 39].

Характер иммунного ответа зависит также от присутствия определенных цитокинов в микроокружении Т-лимфоцитов в момент распознавания антигена и его активации [40]. Один из важнейших источников противовоспалительных цитокинов – Т-клетки. В зависимости от спектра выделяют Т-хелперы-1 (Th-1), производящие провоспалительные цитокины, и Т-хелперы-2 (Th-2). Th-1 являются эффекторами клеточного, а Th-2 – гуморального иммунного ответа [41, 42]. Дисбаланс Th-1/Th-2-цитокинов лежит в основе формирования эндотелиальной дисфункции при различных патологических процессах [38, 39].

Таблица 1

Активация воспалительных каскадов в развитии стадий ССВР

Table 1

Activation of inflammatory cascades in the development of SIRS stages

Стадия	Характеристика	Цитокиновый каскад
1-я – начальная (индукционная)	Локальный воспалительный ответ на воздействие повреждающего фактора	Активации клеток крови (макрофагов и нейтрофилов) и выброса провоспалительных цитокинов
2-я – каскадная (медиаторная)	Избыточная продукция медиаторов воспаления и их выброс в системный кровоток	Неконтролируемая активация и высвобождение широкого спектра медиаторов воспаления, включая цитокины и целый ряд метаболитов, участвующих в повреждении тканей
3-я – вторичная атоагрессия	Развитие клинической картины ССВР, формирование ранних признаков органной дисфункции	Активация экспрессии лейкоцитарных и эндотелиальных молекул адгезии, продукции хемокинов эндотелиальными клетками способствует миграции клеток крови через сосудистую стенку, что также вносит вклад в прогрессирование тканевых повреждений. Под действием цитокинов происходит избыточная продукция NO
4-я – иммунологический паралич	Глубокая иммуносупрессия и поздние органные нарушения: нарушение гомеостаза, эндотелиальная дисфункция, ишемические повреждения, вторичный иммунодефицит	Под действием провоспалительных цитокинов происходит системная активация процессов коагуляции. В результате обнажения проокоагулянтной поверхности субэндотелиального матрикса увеличивается экспрессия тканевого фактора. Избыточная продукция тромбина, РАФ, клеточных молекул адгезии способствует вовлечению в патологический процесс тромбоцитарного звена гемостаза. Неотъемлемой частью патогенеза ССВО является ДВС-синдром, характеризующийся сменой фаз гиперкоагуляции и коагулопатии потребления и развитием геморрагических, тромботических и ишемических повреждений
5-я (терминальная) – полигенная недостаточность	Полиорганская недостаточность: мальабсорбция, острые эрозии и язвы, печеночная и почечная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, нарушение мозгового кровообращения, тромбозы внутренних органов	Прогрессирующие нарушения работы сердечно-сосудистой системы, увеличение проницаемости сосудистой стенки, дефицит объема циркулирующей крови (ОЦК), неспособность поврежденного эндотелия участвовать в адекватной регуляции сосудистого тонуса – все это приводят к развитию шока и возникновению дисфункции жизненно важных органов (развитию «шоковых органов»). Терминальная стадия ССВР характеризуется полной дисрегуляцией иммунных механизмов и развитием необратимой полиорганной недостаточности

TNF- α – это маленькая белковая молекула, которая секreteируется макрофагами и сама может вызывать целый ряд воспалительных реакций [35]. Она стимулирует клетки эндотелия сосудов, что, увеличивая проницаемость сосудов, приводит к массивному выходу макромолекул в межклеточную жидкость. Это вызывает вазоконстрицию и нарушение микроциркуляции, а также индуцирует массовое высвобождение IL-6 и IL-8, тем самым способствуя прогрессии воспалительного процесса [43]. Кроме того, TNF- α участвует в формировании органной дисфункции при ССВО и может служить маркёром тяжести ССВР и прогностически неблагоприятным признаком исхода патологического процесса [55].

IL-6 может непосредственно активировать клетки эндотелия сосудов и способствовать их повреждению. Как ключевой провоспалительный цитокин, IL-6 в сыворотке крови положительно коррелирует со смертностью при ССВР [17]. IL-8 усиливает миграцию нейтрофилов в инфекционный очаг и массовое высвобождение медиаторов воспаления. У пациентов с тяжелым сепсисом быстрое повышение уровня IL-8 на ранней стадии обычно свидетельствует о плохом прогнозе [44]. IL-10, как главный противовоспалительный цитокин, может подавлять высвобождение TNF- α , IL-6 и IL-8, снижая активность воспалительного процесса и прекращая прогрессирование ССВР, а также повреждение отдаленных органов [45]. Вместе с тем, по мнению авторов, аномальное повышение уровня IL-10 в сыворотке крови больных ССВР свидетельствует о явном угнетении иммунного ответа и плохом прогнозе.

Эндотелий тонко реагирует как на провоспалительные, так и на противовоспалительные сигналы, регулируя различные биологические процессы, включая сосудистый тонус, коагуляцию и тромбообразование, воспалительные и иммунные реакции, репарацию и целый ряд метаболических реакций организма [23, 46, 47]. Таким образом, понятие «эндотелиальная дисфункция» отражает генерализованное нарушение всех функций эндотелия, которое сопровождается расстройством регуляции сосудистого тонуса и проницаемости, увеличением проокоагулянтной, прагерантной, антифибринолитической и провоспалительной активности эндотелиального слоя [36, 48, 49].

Одним из маркёров эндотелиальной дисфункции считается эндотелин, изменение содержания которого в сыворотке крови отражает тяжесть ССВР. В результате повреждения эндотелия развивается такой каскад патологических процессов, когда прогрессирует тканевая гипоксия, возникают глубокие нарушения в системе гемостаза и развивается ДВС-синдром, что в совокупности приводит к необратимым нарушениям функций всех органов и тканей [36, 50].

На экспериментальной модели эндотоксикемии как у приматов, так и у человека, эндотелиальная дисфункция сопровождалась легочной гипертензией, увеличением проницаемости сосудов микроциркуляторного русла в легочной ткани, угнетением работы миокарда [43].

Представления о прогрессировании инфекции в организме, от критериев ССВР до определения «септический шок», постоянно совершенствуются и в настоящий момент представлены

Таблица 2

Характеристика видов инфекционного процесса и критерии их диагностики

Table 2

Characteristics of types of infectious process and criteria for their diagnosis

Вид патологического процесса	Определение	Клинико-лабораторные критерии
Синдром системной воспалительной реакции (SIRS)	Системная реакция организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.)	Два или более признака: а) температура тела $>38^{\circ}\text{C}$ или $<36^{\circ}\text{C}$; б) ЧСС $>90/\text{мин}$; в) ЧД $>20/\text{мин}$ или гипервентиляция $\text{PaCO}_2 <32 \text{ мм рт. ст.}$; г) лейкоциты крови $>12 \cdot 10^9/\text{л}$ или $<4 \cdot 10^9/\text{л}$, незрелые формы лейкоцитов $>10\%$
Локальная инфекция	Инфекционный очаг с синдромом (или без ССВР), не имеющие проявлений органно-системной дисфункции или микробной диссеминации из первичного очага	Местные клинические симптомы: гиперемия, боль, гипертермия, отек с ССВР или без него
Сепсис	Синдром ССВР инфекционной природы и остро возникшие признаки повреждения тканей и органов	Наличие очага инфекции, синдрома ССВР в сочетании с признаками органно-системной дисфункции в 2 и более баллов согласно шкале SOFA или без таковых при наличии отдаленных пиемических очагов
Септический шок	Сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии	Гиперплактатемия – лактат плазмы крови более 2 ммол/л, артериальная гипотония, не устрашающаяся при инфузационной терапии, необходимость назначения катехоламинов для поддержания СрАД более 65 мм рт. ст.

Примечание: существуют дополнительные критерии: а) синдром полиорганной недостаточности/дисфункции, проявляющийся в виде нарушений деятельности по двум и более системам органов; б) рефрактерный септический шок – это сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию, инотропную и вазопрессорную терапию; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧД – частота дыхания.

в виде концепции «Seapsis-3» [51]. Основную когорту для данных исследований составили 148 907 человек с подозрением на инфекцию ($n=74\,453$; $n=74\,454$), из которых 6347 (4 %) умерли. Эти результаты отражены в постуатах консенсуса экспертов «The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)» [52, 53], а краеугольные положения новейшей диагностической и лечебной программы при сепсисе были изложены в «The third edition of «Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012» [54]. Следует отметить, что это – итог деятельности самых разных отечественных медицинских сообществ высочайшего уровня, особенно таких, как Экспертный совет РАСХИ, Экспертный совет «Сепсис – 2016», специализированный сайт «Сепсис-3», где анализировались международные консенсусные определения сепсиса и септического шока (обзоры основных материалов). Немало среди них и зарубежных исследовательских центров: Европейское общество врачей-анестезиологов (ESA), Европейское общество интенсивной терапии (ESICM) и Общество критической медицины (SCCM), а также университеты Вашингтона, Торонто и Йены, «Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust» (Лондон), Институт медицинских исследований им. Файнштейна, Хоффстра-Норт-Шор – еврейская школа медицины Лонг-Айленда, детский медицинский центр Стивена и Александры Коэн (Нью-Йорк) и др. Это подчеркивает значимость рассматриваемой проблемы и качество полученных материалов.

Именно благодаря их многократным усилиям на международных и отечественных форумах и съездах дефиниции сепсиса совершенствовались и привели к выработке 3-го Международного консенсуса. На нем дано современное определение сепсиса: это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления в ответ на инфекцию различной природы в сочетании с остро возникшими признаками органной дисфункции и (или) доказательствами микробной диссеминации. Таким образом, был установлен важный постулат о том, что сепсиса без органной дисфункции не бывает, а оценка тяжести состояния септических больных должна основываться на степени тяжести органной дисфункции, а не на

критериях системной воспалительной реакции. Для этого рекомендуется шкала SOFA, оцениваемая в 2 или более баллов [55]. При подозрении на развитие сепсиса для ранней госпитализации возможно использование шкалы quick SOFA (qSOFA), в которой используются только клинические показатели без лабораторных исследований: снижение уровня сознания до 13 и менее баллов шкалы комы Глазго, снижение систолического артериального давления менее 100 мм рт. ст., частота дыхания 22 и более.

Септический шок стал рассматриваться как «поднабор» сепсиса, при котором основные нарушения кровообращения, клеточного и метаболического обмена являются настолько глубокими, что существенно повышают вероятность неблагоприятного исхода. Клиническим критерием, определяющим такое состояние, детерминируется потребность в вазопрессорах.

Предлагаемые Б. Р. Гельфандом [55] терминология и критерии диагностики различных видов патологических реакций на инфекцию приведены в табл. 2.

Отметим, что дискриминантная и конвергентная валидность существующих клинических критериев и определений для больных с риском развития сепсиса могут изменяться по ходу наполнения больших баз данных различных когорт пациентов [4].

Таким образом, у больных с осложнениями острого холецистита в сочетании с МЖ признаки ССВР могут быть установлены как в виде септической клинической симптоматики, так и по нарастанию содержания в сыворотке крови целого ряда специфических биомаркеров, характеризующих иммунорегуляторные процессы и эндотелиальную дисфункцию. С их помощью можно определить ранние стадии развития данного патологического процесса.

SIRS сложно структурирован, имеет пять стадий, каждая из которых может иметь свои особенности изменения уровня в крови биомаркеров, а их можно использовать для определения степени тяжести воспалительных изменений в билиарной системе при МЖ, т. е. для оценки степени тяжести больного. Это является не менее важным, чем выявление прогрессирующей печеночной недостаточности. Синдром ССВР в сочетании с остро возникшими признаками повреждения собственных тканей и органов в дальнейшем приводит к сепсису, итогом которого является септический шок.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прудков М. И. Экспресс-диагностика гнойно-деструктивных форм остroго калькулезного холецистита // Хирургия. 2005. № 5. С. 32–34.
2. Kortram K., Ramshorst van B., Bollen T. L. et al. Acute cholecystitis in high risk surgical patients : percutaneous cholecystostomy versus laparoscopic cholecystectomy (CHOCOLATE trial) : Study protocol for a randomized controlled trial // Trials. 2012. Vol. 13. P. 7 DOI: 10.1186/1745-6215-13-7.
3. Rodríguez-Sanjuán J. C., Arruabarrena A., Sánchez-Moreno L. et al. Acute cholecystitis in high surgical risk patients : percutaneous cholecystostomy or emergency cholecystectomy? // Am. J. Surg. 2012. Vol. 204, № 1. P. 54–59. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2011.05.013.
4. Halpin V. Acute cholecystitis // BMJ clinical evidence. Clin. Evid. 2014. Vol. 8. P. 411.
5. Song S. H., Kwon C. I., Jin S. M. et al. Clinical characteristics of acute cholecystitis with elevated liver enzymes not associated with choledocholithiasis // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2014. Vol. 26. P. 452. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000053.
6. Ansaloni L., Pisano M., Coccolini F. et al. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis // World Journal of Emergency Surgery. 2016. Vol. 11. P. 25. DOI: 10.1186/s13017-016-0082-5.
7. Гальперин Э. И. Руководство по хирургии желчных путей / под ред. Э. И. Гальперина, П. С. Ветшева. 2-е изд. М. : Видар-М, 2009. 568 с.
8. Гальперин Э. И., Момунова О. Н. Классификация тяжести механической желтухи // Хирургия: Журн. им. Н. И. Пирогова. 2014. № 1. С. 5–9.
9. Гальперин Э. И., Татишивили Т. Т., Ахаладзе Г. Г. и др. Новые критерии оценки тяжести механической желтухи и гнойного холангита // Механическая желтуха : Тез. докл. межрегионал. конф. хирургов. М., 1993. С. 19–20.
10. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика : практик. рук. / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. М. : Литтерра, 2006. 176 с.
11. Takada T. et al. TG13 : Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis // J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. 2013. Vol. 20, № 1. P. 1–7. DOI: 10.1007/s00534-012-0566-y.
12. Solomkin J. S., Mazuski J. E., Bradley J. S. et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children : guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America // Surg. Infect. 2010. Vol. 11, № 1. P. 79–109. DOI: 10.1086/649554.
13. Гаджиев Дж. Н., Тагиев Э. Г., Гаджиев Н. Дж. Сравнительная оценка некоторых цитокинов в сыворотке крови и желчи у больных острым калькулезным холециститом // Хир. Украины. 2013. № 1. С. 62–65.
14. Журихин А. В., Кутуков В. Е. Системная воспалительная реакция при разных вариантах течения острого калькулезного холецистита // Цитокины и воспаление. 2011. № 2. С. 28–31.
15. Najiyev J. N., Quliyev M. R., Huseynaliyev A. B. Changes in T- and B-immunity in the surgical treatment of acute calculous cholecystitis // Сәрраһиyyә. 2011. Vol. 2. P. 84–88.
16. Kellum J. A., Kong L., Fink M. P. et al. GenIMS Investigators. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis : results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study // Arch. Intern. Med. 2007. Vol. 167, № 15. P. 1655–1663. DOI: 10.1001/archinte.167.15.1655.
17. Frink M., Griensven van M., Kobbe P. et al. IL-6 predicts organ dysfunction and mortality in patients with multiple injuries // Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med. 2009. Vol. 17, № 1. P. 49–56. DOI: 10.1186/1757-7241-17-49.
18. Луцевич О. Э., Урбанович А. С., Амирханов А. А. Послеоперационные осложнения при остром холецистите и его осложненных формах у больных пожилого и старческого возраста // Моск. хирург. журн. 2012. № 6. С. 17–23.
19. Авдеева М. Г., Шубич М. Т. Патогенетические механизмы синдрома системного воспалительного ответа (обзор литературы) // Клин. лаборатор. диагностика. 2003. № 6. С. 3–10.
20. Гусев Е. Ю., Черешнев В. А., Юрченко Л. Н. Системное воспаление с позиций теории типового патологического процесса // Цитокины и воспаление. 2007. Т. 6, № 4. С. 9–21.
21. Sartelli M., Kluger Y., Ansaldi L. et al. Raising concerns about the Sepsis-3 definitions // World J. Emerg. Surg. 2018. № 13. P. 6. DOI: 10.1186/s13017-018-0165-6.
22. Козлов В. К. Иммунопатогенез и цитокинотерапия хирургического сепсиса. СПб. : Ясный свет, 2002. 48 с.
23. Kerlin B. A., Yan S. B., Isermann B. H. et al. Survival advantage associated with heterozygous factor V Leiden mutation in patients with severe sepsis and in mouse endotoxemia // Blood. 2003. Vol. 102, № 9. P. 3085–3092. DOI: 10.1182/blood-2003-06-1789.
24. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 / G. S. Martin, D. M. Mannino, S. Eaton, M. Moss // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348, № 16. P. 1546–1554. DOI: 10.1056/NEJMoa022139.
25. Bucala R. Series introduction : molecular and cellular basis of septic shock // J. Leukoc. Biol. 2004. Vol. 75. P. 398–402. DOI: 10.1189/jlb.1003486.
26. Turgeon A. F., Hutton B., Ferguson D. A. et al. Meta-analysis : intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis // Ann. Intern. Med. 2007. Vol. 146, № 3. P. 193–203. DOI: 10.7326/0003-4819-146-3-200702060-00009.
27. Dhainaut J. F., Yan S. B., Joyce D. E. et al. Treatment effects of drotreotide alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation // J. Thromb. Haemost. 2004. Vol. 2, № 11. P. 1924–3354. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.00955.x.
28. Bhatia M. Acute pancreatitis as a model of SIRS // Front. Biosci. 2009. Vol. 14. P. 2042–2050. DOI: 10.2741/3362.
29. Sartelli M., Catena F., Di Saverio S. et al. Current concept of abdominal sepsis : WSES position paper // World J. Emerg. Surg. 2014. Vol. 9, № 1. P. 22. DOI: 10.1186/1749-7922-9-22.
30. Sartelli M., Abu-Zidan F. M., Ansaldi L. et al. The role of the open abdomen procedure in managing severe abdominal sepsis : WSES position paper // World J. Emerg. Surg. 2015. № 10. P. 35. DOI: 10.1186/s13017-015-0032-7.
31. Симбирцев А. С. Цитокины : классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. 2004. Т. 3, № 2. С. 16–21.
32. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. СПб. : Фолиант, 2008. 33 с.
33. Band R. A., Gaieski D. F., Hylton J. H. et al. Arriving by emergency medical services improves time to treatment endpoints for patients with severe sepsis or septic shock // Acad. Emerg. Med. 2011. Vol. 18, № 9. P. 934–940. DOI: 10.1111/j.1533-2712.2011.01145.x.
34. Головкин А. С., Матвеева В. Г., Хуторная М. В. и др. Роль сывороточных цитокинов в патогенезе системного воспалительного ответа после аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения // Цитокины и воспаление. 2015. № 2. С. 58–64.
35. Relation of anti- to pro-inflammatory cytokine ratios with acute myocardial infarction / S. Biswas, P. K. Ghoshal, S. C. Mandal, N. J. Mandal // Korean J. Intern. Med. 2010. Vol 25, № 1. P. 44–50. DOI: 10.3904/kjim.2010.25.1.44.
36. Vignoli A., Marchetti M., Balducci D. et al. Differential effect of the low-molecular-weight heparin, dalteparin, and unfractionated heparin on microvascular endothelial cell hemostatic properties // Haematologica. 2006. Vol. 91, № 2. P. 207–214.
37. Andri R. P., Becher U. M., Frommold R. et al. Interleukin-6 is the strongest predictor of 30-day mortality in patients with cardiogenic shock due to

- myocardial infarction // Critical Care. 2012. Vol. 16, № 4. P. 152–154. Doi: 10.1186/cc11467.
38. Гусев Е. Ю., Юрченко Л. Н., Черешнев В. А. и др. Варианты развития острого системного воспаления // Цитокины и воспаление. 2008. Т. 7, № 2. С. 9–17.
39. Xing Y. B., Dai L. M., Zhao Z. H. et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin and common inflammatory markers combining SOFA score in patients with sepsis in early stage // Zhongguo Wei Zhong Bing JiJu Yi Xue. 2008. Vol. 20, № 1. P. 23–28.
40. Bernard G. R., Vincent J. L., Laterre P. F. et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 344, № 10. P. 699–709. Doi: 10.1056/NEJM200103083441001.
41. Хавинсон В. Х., Витковский Ю. А., Кузник Б. И. и др. Влияние тиматина на иммунитет и содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при переломах длинных трубчатых костей, осложненных остеомиелитом // Иммунология. 2001. № 1. С. 22–25.
42. Черешнев В. А., Гусев Е. И. Иммунология воспаления : роль цитокинов // Мед. иммунология. 2001. Т. 3, № 3. С. 361–368.
43. Bennet A. M., Maarle van M. C., Hallqvist J. et al. Association of TNF-alpha serum levels and TNF-alpha promoter polymorphisms with risk of myocardial infarction // Atherosclerosis. 2006. № 187. P. 408–414. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.09.022.
44. Lekkou A., Karakantzta M., Mouzaki A. et al. Cytokine production and monocyte HLA-DR expression as predictors of outcome for patients with community-acquired severe infections // Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2004. Vol. 11, № 1. P. 161–167. Doi: 10.1128/CDLI.11.1.161-167.2004.
45. Wunder C., Eichelbronner O., Roewer N. Are IL-6, IL-10 and PCT plasma concentrations reliable for prediction in severe sepsis? A comparison with APACHE II SAPS II // Inflamm. Res. 2004. Vol. 53, № 3. P. 158–163.
46. Козлов В. К. Сепсис, тяжелый сепсис, септический шок : патогенетическое обоснование диагноза, клиническая интерпретация, принципы и методология диагностики // Клинико-лаборатор. консилиум. 2014. № 2. С. 20–40.
47. Levi M., Poll T., B Her H. R. Bidirectional Relation Between Inflammation and Coagulation // Circulation. 2004. Vol. 109. P. 2698–2704. Doi: 10.1161/01.CIR.0000131660.51520.9A.
48. Oldstone M. B. A. Molecular Mimicity : infection inducing autoimmune disease. Berlin : Springer, 2005. 166 p.
49. Ortell T. L. Acquired thrombotic risk factors in the critical care setting // Crit. Care Med. 2010. Vol. 38. P. 43–50. Doi: 10.1097/CCM.0b013e3181c9ccc8.
50. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction / N. Semeraro, C. T. Ammollo, F. Semeraro, M. Colucci // Thromb. Res. 2012. Vol. 129, № 3. P. 290–295. Doi: 10.1016/j.thromres.2011.10.013.
51. Surviving sepsis campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock : 2012 // Crit. Care Med. J. 2013. Vol. 41, № 2. P. 580–637. Doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
52. Shankar-Hari M., Bertolini G., Brunkhorst F. M. et al. Judging quality of current septic shock definitions and criteria // Crit Care. 2015. Vol. 19, № 1. P. 445. Doi: 10.1186/s13054-015-1164-6.
53. Shankar-Hari M., Deutschman C. S., Singer M. Do we need a new definition of sepsis? // Intensive Care Med. 2015. Vol. 41, № 5. P. 909–911. Doi: 10.1007/s00134-015-3680-x.
54. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. 2016. Vol. 315, № 8. P. 801–810. Doi: 10.1001/jama.2016.0287.
55. Сепсис : классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / под ред. акад. РАН Б. Р. Гельфанд. 4-е изд., доп. и перераб. М. : Мед. информ. агентство, 2017. 408 с.
- in high surgical risk patients: percutaneous cholecystostomy or emergency cholecystectomy?. Am J Surg. 2012;204(1):54–59. Doi: 10.1016/j.amjsurg.2011.05.013.
4. Halpin V. Acute cholecystitis. BMJ clinical evidence. Clin Evid. 2014;8:411.
5. Song S. H., Kwon C. I., Jin S. M., Park H. J., Chung C. W., Kwon S. W. et al. Clinical characteristics of acute cholecystitis with elevated liver enzymes not associated with choledocholithiasis. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2014;(26):452. Doi: 10.1097/MEG.0000000000000053.
6. Ansaloni L., Pisano M., Coccolini F. et al. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis. World Journal of Emergency Surgery. 2016;(11):25. Doi: 10.1186/s13017-016-0082-5.
7. Gal'perin E. I. Rukovodstvo po khirurgii zhelchnykh putei. 2-e izd. Ed. by E. I. Gal'perin, P. S. Vetshev. Moscow, Vidar-M, 2009:568. (In Russ.).
8. Gal'perin E. I., Momunova O. N. Klassifikatsiya tyazhesti mekhanicheskoi zheltukhi. Khirurgiya: Zhurnal im. N. I. Pirogova. 2014;(1):5–9. (In Russ.).
9. Gal'perin E. I., Tatishvili T. T., Akhaladze G. G. et al. Novye kriterii otsenki tyazhesti mekhanicheskoi zheltukhi i gnoinogo kholangita. Mekhanicheskaya zheltukha: Tezisy dokladov mezhrayonal'noi konferentsii khirurgov. Moscow, 1993:19–20. (In Russ.).
10. Sepsis v nachale XXI veka. Klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontsepsiya i lechenie. Patologoanatomicheskaya diagnostika: prakticheskoe rukovodstvo. Ed. by V. S. Savel'ev, B. R. Gel'fand. Moscow, Litterra, 2006:176. (In Russ.).
11. Takada T. et al. TG13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013;20(1):1–7. Doi: 10.1007/s00534-012-0566-y.
12. Solomkin J. S., Mazuski J. E., Bradley J. S., Rodvold K. A., Goldstein E. J., Baron E. J. et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Surg Infect. 2010;11(1):79–109. Doi: 10.1086/649554.
13. Gadzhiev Dzh. N., Tagiev E. G., Gadzhiev N. Dzh. Sravnitel'naya otsenka nekotorykh tsitokinov v syvorotke krovi i zhelchi u bol'nykh ostrym kal'kuleznym kholetsistitom. Khirurgiya Ukrainsk. 2013;(1):62–65. (In Russ.).
14. Zhurikhin A. V., Kutukov V. E. Sistemnaya vospalitel'naya reaktsiya pri raznykh variantakh techeniya ostrogo kal'kuleznogo kholetsistita. Tsitokiny i vospalenie. 2011;(2):28–31. (In Russ.).
15. Hajiyev J. N., Quliyev M. R., Huseynaliyev A. B. Changes in T- and B-immunity in the surgical treatment of acute calculous cholecystitis. Cərrahiyə. 2011;2:84–88.
16. Kellum J. A., Kong L., Fink M. P., Weissfeld L. A., Yealy D. M., Pinsky M. R., Fine J., Krichevsky A., Delude R. L., Angus D. C. GenIMS Investigators. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. Arch. Intern. Med. 2007;167(15):1655–1663. Doi: 10.1001/archinte.167.15.1655.
17. Frink M., van Griensven M., Kobbe P. et al. IL-6 predicts organ dysfunction and mortality in patients with multiple injuries. Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med. 2009;17(1):49–56. Doi: 10.1186/1757-7241-17-49.
18. Lutsevich O. E., Urbanovich A. S., Amirkhanov A. A. Posleoperatsionnye oslozhneniya pri ostrom kholetsistite i ego oslozhnennykh formakh u bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Moskovskii khirurgicheskii zhurnal. 2012;(6):17–23. (In Russ.).
19. Avdeeva M. G., Shubich M. T. Patogeneticheskie mekhanizmy sindroma sistemnogo vospalitel'nogo otveta (obzor literature). Klinicheskaya labatornaya diagnostika. 2003;(6):3–10. (In Russ.).
20. Gusev E. Yu., Chereshnev V. A., Yurchenko L. N. Sistemnoe vospalenie s pozitsii teorii tipovogo patologicheskogo protessa. Tsitokiny i vospalenie. 2007;6(4):9–21. (In Russ.).
21. Sartelli M., Kluger Y., Ansaloni L. et al. Raising concerns about the Sepsis-3 definitions. World J. Emerg. Surg. 2018;(13):6. Doi: 10.1186/s13017-018-0165-6.
22. Kozlov V. K. Immunopatogenezi i tsitokinoterapiya khirurgicheskogo sepsisa. St. Petersburg, Yasnyi svet, 2002:48. (In Russ.).
23. Kerlin B. A., Yan S. B., Isermann B. H., Brandt J. T., Sood R., Basson B. R., Joyce D. E., Weiler H., Dhainaut J. F. Survival advantage associated with heterozygous factor V Leiden mutation in patients with severe sepsis and in mouse endotoxemia. Blood. 2003;102(9):3085–3092. Doi: 10.1182/blood-2003-06-1789.

REFERENCES

- Prudkov M. I. Ekspress-diagnostika gnino-destruktivnykh form ostrogo kal'kuleznogo kholetsistita. Khirurgiya. 2005;(5):32–34. (In Russ.).
- Kortram K., van Ramshorst B., Bollen T. L., Besselink M. G., Gouma D. J., Karstens T. et al. Acute cholecystitis in high risk surgical patients: percutaneous cholecystostomy versus laparoscopic cholecystectomy (CHOCOLATE trial): Study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2012;(13):7. Doi: 10.1186/1745-6215-13-7.
- Rodríguez-Sanjuán J. C., Arruabarrena A., Sánchez-Moreno L., González-Sánchez F., Herrera L. A., Gómez-Fleitas M. Acute cholecystitis

24. Martin G. S., Mannino D. M., Eaton S., Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N. Engl. J. Med.* 2003;348(16):1546–1554. Doi: 10.1056/NEJMoa022139.
25. Bucala R. Series introduction: molecular and cellular basis of septic shock. *J. Leukoc. Biol.* 2004;75(75):398–402. Doi: 10.1189/jlb.1003486.
26. Turgeon A. F., Hutton B., Ferguson D. A., McIntyre L., Tinmouth A. A., Cameron D. W., Hébert P. C. Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann. Intern. Med.* 2007;146(3):193–203. Doi: 10.7326/0003-4819-146-3-200702060-00009.
27. Dhainaut J. F., Yan S. B., Joyce D. E., Pettilä V., Basson B., Brandt J. T., Sundin D. P., Levi M. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2004;2(11):1924–3354. Doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00955.x.
28. Bhatia M. Acute pancreatitis as a model of SIRS. *Front. Biosci.* 2009; (14):2042–2050. Doi: 10.2741/3362.
29. Sartelli M., Catena F., Di Saverio S., Ansaloni L., Malangoni M., Moore E. E. et al. Current concept of abdominal sepsis: WSES position paper. *World J Emerg Surg.* 2014;9(1):22. Doi: 10.1186/1749-7922-9-22.
30. Sartelli M., Abu-Zidan F. M., Ansaloni L., Bala M., Beltrán M. A., Biffl W. L. et al. The role of the open abdomen procedure in managing severe abdominal sepsis: WSES position paper. *World J Emerg Surg.* 2015;10(10):35. Doi: 10.1186/s13017-015-0032-7.
31. Simbirtsev A. S. Tsitokiny: klassifikatsiya i biologicheskie funktsii. Tsitokiny i vospalenie. 2004;3(2):16–21. (In Russ.).
32. Kettliniskii S. A., Simbirtsev A. S. Tsitokiny. St. Petersburg, Foliant, 2008: 33. (In Russ.).
33. Band R. A., Gaieski D. F., Hylton J. H. et al. Arriving by emergency medical services improves time to treatment endpoints for patients with severe sepsis or septic shock. *Acad. Emerg. Med.* 2011;18(9):934–940. Doi: 10.1111/j.1553-2712.2011.01145.x.
34. Golovkin A. S., Matveeva V. G., Khutornaya M. V. et al. Rol' syvorotchnykh tsitokinov v patogeneze sistemnogo vospalitel'nogo otveta posle aortokoronarnogo shuntirovaniya v usloviyah iskusstvennogo krovoobrashcheniya. Tsitokiny i vospalenie. 2015;(2):58–64. (In Russ.).
35. Biswas S., Ghoshal P. K., Mandal S. C., Mandal N. J. Relation of anti-to pro-inflammatory cytokine ratios with acute myocardial infarction. *Korean J Intern Med.* 2010;25(1):44–50. Doi: 10.3904/kjim.2010.25.1.44.
36. Vignoli A., Marchetti M., Baldacci D., Barbui T., Falanga A. Differential effect of the low-molecular-weight heparin, dalteparin, and unfractionated heparin on microvascular endothelial cell hemostatic properties. *Haematologica.* 2006;91(2):207–214.
37. Andri R. P., Becher U. M., Frommold R., Tiyerili V., Schrickel J. W., Nickenig G., Schwab J. O. Interleukin-6 is the strongest predictor of 30-day mortality in patients with cardiogenic shock due to myocardial infarction. *Critical Care.* 2012;16(4):152–154. Doi: 10.1186/cc11467.
38. Gusev E. Yu., Yurchenko L. N., Chereshnev V. A., Zotova N. V., Zhuravleva Yu. A., Zubova T. E., Rudnov V. A., Kuz'min V. V., Makarova N. P., Leiderman I. N., Levit D. A., Sukhanov V. A., Sipachev A. S., Brazhnikov A. Yu., Reshetnikova S. Yu., Zasorin A. A. Varianty razvitiya ostrogo sistemnogo vospaleniya. Tsitokiny i vospalenie. 2008;7(2):9–17. (In Russ.).
39. Xing Y. B., Dai L. M., Zhao Z. H. et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin and common inflammatory markers combining SOFA score in patients with sepsis in early stage. *Zhongguo Wei Zhong Bing JiJiu Yi Xue.* 2008;20(1):23–28.
40. Bernard G. R., Vincent J. L., Laterre P. F., LaRosa S. P., Dhainaut J. F., Lopez-Rodriguez A., Steingrub J. S., Garber G. E., Helterbrand J. D., Ely E. W., Fisher C. J. Jr. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2001;344(10):699–709. Doi: 10.1056/NEJM200103083441001.
41. Khavinson V. Kh., Vitkovskii Yu. A., Kuznik B. I. i dr. Vliyanie timalina na immunitet i soderzhanie provospalitel'nykh i protivovospalitel'nykh tsitokinov pri perelomakh dlinnnykh trubchatykh kostei, oslozhnennykh osteomielitom. *Immunologiya.* 2001;(1):22–25. (In Russ.).
42. Chereshnev V. A., Gusev E. I. Immunologiya vospaleniya: rol' tsitokinov. *Meditinskaya immunologiya.* 2001;3(3):361–368. (In Russ.).
43. Bennet A. M., van Maarele M. C., Hallqvist J. et al. Association of TNF-alpha serum levels and TNF-alpha promoter polymorphisms with risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2006;187:408–414. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.09.022.
44. Lekkou A., Karakantzta M., Mouzaki A. et al. Cytokine production and monocyte HLA-DR expression as predictors of outcome for patients with community-acquired severe infections. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2004;11(1):161–167. Doi: 10.1128/CDLI.11.1.161-167.2004.
45. Wunder C., Eichelbronner O., Roewer N. Are IL-6, IL-10 and PCT plasma concentrations reliable for prediction in severe sepsis? A comparison with APACHE II SAPS II. *Inflamm. Res.* 2004;53(3):158–163.
46. Kozlov V. K. Sepsis, tyazheliy sepsis, septicheskii shok: patogeneticheskoe obosnovanie diagnoza, klinicheskaya interpretatsiya, printsipy i metodologiya diagnostiki. *Kliniko-laboratornyi konsilium.* 2014;(2):20–40. (In Russ.).
47. Levi M., Poll T., B Her H. R. Bidirectional Relation Between Inflammation and Coagulation. *Circulation.* 2004;109(2698–2704). Doi: 10.1161/01.CIR.0000131660.51520.9A.
48. Oldstone M. B. A. Molecular Mimicity: infection inducing autoimmune disease. Springer, Germany, 2005:166.
49. Ortell T. L. Acquired thrombotic risk factors in the critical care setting. *Crit. Care Med.* 2010;38:43–50. Doi: 10.1097/CCM.0b013e3181c9ccc8.
50. Semeraro N., Ammolto C. T., Semeraro F., Colucci M. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction. *Thromb. Res.* 2012;129(3):290–295. Doi: 10.1016/j.thromres.2011.10.013.
51. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit. Care Med.* 2013;41(2):580–637. Doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
52. Shankar-Hari M., Bertolini G., Brunkhorst F. M. et al. Judging quality of current septic shock definitions and criteria. *Crit Care.* 2015;19(1):445. Doi: 10.1186/s13054-015-1164-6.
53. Shankar-Hari M., Deutschman C. S., Singer M. Do we need a new definition of sepsis? *Intensive Care Med.* 2015;41(5):909–911. Doi: 10.1007/s00134-015-3680-x.
54. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–810. Doi: 10.1001/jama.2016.0287.
55. Sepsis: klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontsepsiya i lechenie. Ed. by B. R. Gel'fand. 4th ed. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2017:408. (In Russ.).

Информация об авторах:

Федоров Владимир Эдуардович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии и онкологии, Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского (г. Саратов, Россия), ORCID: 0000-0002-4586-6591; **Захарова Наталья Борисовна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского (г. Саратов, Россия); **Логвина Оксана Евгеньевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова (г. Нальчик, Россия), ORCID: 0000-0001-7462-9993.

Information about authors:

Fedorov Vladimir E., Dr. of Sci. (Med), Professor, Professor of the Department of Surgery and Oncology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky (Saratov, Russia), ORCID: 0000-0002-4586-6591; **Zakharova Nataliya B.**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky (Saratov, Russia); **Logvina Oksana E.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov (Nalchik, Russia), ORCID: 0000-0001-7462-9993.