

ПАТОЛОГИЯ СЕРДЦА ПРИ СЕПСИСЕ**^{1,2}Щеголев А.И., ¹Туманова У.Н., ²Мишнёв О.Д.**¹ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва;²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: ashegolev@oparina4.ru

Приведены данные литературы, посвященные изучению поражений сердца при сепсисе. Основными клиническими проявлениями является развитие систолической и/или диастолической дисфункции правого и/или левого желудочка. У ряда больных возникают нарушения ритма (фибрилляция предсердий и желудочковые аритмии). Подчеркнуто, что развитие сердечно-сосудистой недостаточности считается критическим этапом в формировании полиорганной недостаточности при сепсисе. В основе сепсис-индуцированного развития поражения сердца и формирования сердечно-сосудистой недостаточности лежит комплекс взаимно усугубляющих реакций и механизмов: воздействие циркулирующих микроорганизмов и продукты их распада, в частности липополисахарида, активация ядерного фактора-kB с последующей продукцией провоспалительных цитокинов, активация синтаз оксида азота и повышение продукции оксида азота, угнетение регуляции β -адренергических рецепторов, снижение реакции миофиламентов на изменения концентрации ионов Ca, повышение проницаемости мембран митохондрий и активация апоптоза клеток. При микроскопическом исследовании препаратов отмечаются некроз и повреждения кардиомиоцитов, нейтрофильная инфильтрация, субэндокардиальные кровоизлияния, отложения фибрина в микрососудах, интерстициальный и внутриклеточный отек, уменьшение содержания гликогена в клетках, выраженность и преимущественная локализация которых отражает особенности клинических проявлений дисфункции сердца при сепсисе и септическом шоке.

Ключевые слова: сердце, сепсис, септическая кардиомиопатия, сердечная дисфункция, полиорганная недостаточность

PATHOLOGY OF THE HEART IN SEPSIS**^{1,2}Shchegolev A.I., ¹Tumanova U.N., ²Mishnev O.D.**¹National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology
named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow;²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Ministry of Health of Russia, Moscow, e-mail: ashegolev@oparina4.ru

The literature data on the study of heart lesions in sepsis are presented. The main clinical manifestations are the development of systolic and/or diastolic dysfunction of the right and/or left ventricle. A number of patients experience rhythm disturbances (atrial fibrillation and ventricular arrhythmias). It is accentuated that the development of cardiovascular failure is considered a critical stage in the formation of multiple organ failure in sepsis. The basis of the development of heart damage, which is induced by sepsis, and the formation of cardiovascular insufficiency is a complex of mutually aggravating reactions and mechanisms: the effects of circulating microorganisms and their breakdown products, in particular lipopolysaccharide, activation of nuclear factor-kB with subsequent production of pro-inflammatory cytokines, activation of synthases nitric oxide and an increase in the production of nitric oxide, inhibition of regulation of β -adrenergic receptors, a decrease in the reaction of myofilaments to changes in the concentration of C ions a, increased permeability of mitochondrial membranes and activation of cell apoptosis. Necrosis and damage to cardiomyocytes, neutrophilic infiltration, subendocardial hemorrhages, fibrin deposits in microvessels, interstitial and intracellular edema, and a decrease in glycogen content in cells are detected by microscopic examination of the drugs. The severity and predominant localization of these changes reflects the features of the clinical manifestations of cardiac dysfunction in sepsis and septic shock.

Keywords: heart, sepsis, septic cardiomyopathy, cardiac dysfunction, multiple organ failure

Исторически сепсис рассматривается как инфекционный процесс в ответ на внедрение микроорганизмов с существенным изменением типичного компенсаторного характера воспаления. Именно формирование реакции системного (генерализованного) воспаления, инициированного инфекционным агентом, знаменует развитие сепсиса. Клиническая интерпретация подобного взгляда легла в основу определения синдрома системного воспалительно-го ответа, а также критериев диагностики

и классификации сепсиса, предложенных в 1991 г. согласительной конференцией Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины (ACCP/SCCM) [1]. Соответственно в 2004 г. в Калуге состоялась отечественная согласительная конференция по сепсису, итогом которой явилось издание практического руководства [2].

Дальнейшее активное выяснение факторов риска и причин развития, особенностей изменения лабораторных показа-

телей и клинической картины при сепсисе явилось основанием для регулярного обсуждения и выработки консенсуса по проблемам сепсиса как среди зарубежных исследователей [3], так и в нашей стране [4, 5]. В настоящее время общепринятыми считаются положения, предложенные в 2016 г. специальной комиссией SCCM/ESICM (Sepsis-3) [6], согласно которым сепсис характеризуется дисрегуляцией системного воспалительного ответа при микробной инвазии с развитием органной дисфункции (полиорганной недостаточности).

Среди основных органов-мишеней, поражаемых при сепсисе, особое место занимает сердце, обеспечивающее адекватное кровоснабжение органов и тканей, поражение которого считается важным звеном формирования синдрома полиорганной недостаточности и развития септического шока [7, 8].

Цель работы: анализ данных литературы о клинико-морфологических проявлениях поражения сердца при сепсисе.

Согласно положениям консенсуса Sepsis-3 [6], наличие и степень органной дисфункции рекомендуется оценивать по шкале SOFA (Sepsis-related (sequential) Organ Failure Assessment), где ноль баллов указывает на отсутствие органной дисфункции, а два и более баллов при наличии очага инфекции соответствуют сепсису. Степень поражения сердечно-сосудистой системы по шкале SOFA оценивается по наличию артериальной гипотензии и дозе вазопрессорных препаратов для ее коррекции.

По данным К.В. McConnell и М.К. Coopersmith [9] поражение сердечно-сосудистой системы отмечается примерно у половины пациентов с сепсисом. Считается, что дисфункция сердца при сепсисе может проявляться в виде левожелудочковых и/или правожелудочковых нарушений во время систолы или диастолы, неадекватного сердечного выброса и, соответственно, доставки кислорода, развития аритмий, а также прямого повреждения кардиомиоцитов [10].

При этом развитие сердечно-сосудистой недостаточности считается критическим этапом в формировании полиорганной недостаточности, поскольку наблюдается снижение общего объема циркулирующей крови, что усугубляет гипоксию тканей, повреждение митохондрий и нарушения метаболизма клеток всех без исключения органов [11]. По мнению J. Blanco с соавт. [12], именно сердечно-сосудистая недостаточность (коллапс) является «предпоследним шагом» до смерти от септического шока.

Примечательно, что при сепсисе примерно 90% осложнений со стороны сердца,

включая инфаркт, аритмии и сердечную недостаточность, происходит в первые семь дней, из которых более половины развивалось в первые 24 часа заболевания [13]. Более 60% больных сепсисом, поступавших в отделения интенсивной терапии, имели клинические признаки сердечной дисфункции, летальность для них составляла 70–90% в отличие от 20% у пациентов без поражения сердца [14].

Вместе с тем до настоящего времени отсутствуют согласованные мнения в отношении терминологии поражения сердца при сепсисе и его клинических проявлений. Некоторые авторы [15] предлагают использовать термин «септическая кардиомиопатия», обозначающий развитие сепсис-обусловленного синдрома острой сердечной дисфункции, не связанной с ишемией вследствие поражения венечных артерий и характеризующейся одним или более следующими признаками:

- дилатация левого желудочка с нормальным или низким давлением наполнения,
- снижение сократимости желудочков,
- дисфункция (систолическая или диастолическая) правого и/или левого желудочка со сниженным ответом на инфузионную терапию.

Действительно, у 29–67% пациентов, страдающих сепсисом или септическим шоком, при эхокардиографии выявляются признаки систолической дисфункции левого желудочка в виде снижения фракции выброса менее 45–55%, а около 15% больных имеют выраженную систолическую дисфункцию левого желудочка (фракция выброса менее 30%) [16].

При изучении гемодинамики или при радиоизотопном исследовании до 56% пациентов с сепсисом имеют признаки систолической дисфункции левого желудочка. Диастолическая дисфункция левого желудочка выявляется примерно с той же частотой: по данным В.А. Anderson и М.Е. Mikkelsen [16] – в 57% наблюдений сепсиса. При этом развитие диастолической дисфункции левого желудочка при сепсисе коррелирует с неблагоприятным исходом [16].

Изучению систолической дисфункции правого желудочка при сепсисе посвящено меньшее количество исследований, хотя развивается она обычно в сочетании с дисфункцией левого желудочка и может характеризоваться как увеличением, так и уменьшением фракции выброса. Частота развития систолической дисфункции правого желудочка составляет 32–52% [17]. У ряда пациентов отмечается развитие диастолической дисфункции правого желудочка. Примечательно, что у трети больных,

страдающих сепсисом, наблюдаются признаки систолической дисфункции обоих желудочков сердца [16]. Следует также отметить интересную особенность дисфункции сердца у больных с сепсисом: степень уменьшения фракции выброса выражена в большей степени у выживших больных по сравнению с погибшими [16].

Другим грозным осложнением со стороны сердца при сепсисе считается развитие нарушений ритма, частота которых достигает 12% у пациентов в критическом состоянии [18]. Наиболее часто, примерно у 6–8% больных с сепсисом, определяется фибрилляция предсердий. Развивается она, как правило, в течение первых трех дней заболевания [16]. При этом роль фибрилляции предсердий в развитии летального исхода при септическом шоке сопоставима с таковой от полиорганной недостаточности. Желудочковые аритмии встречаются реже (примерно в 2% наблюдений) [18].

В основе развития поражения сердца и формирования его дисфункции (сердечно-сосудистой недостаточности) лежит сложный комплекс различных взаимно усугубляющих реакций и механизмов. К первоначальным повреждающим агентам следует отнести циркулирующие микроорганизмы и продукты их распада, в частности липополисахарид, взаимодействующие с клетками различных органов и тканей, включая кардиомиоциты, и вызывающие активацию транскрипционного ядерного фактора- κB (NF- κB) с последующей продукцией провоспалительных цитокинов [19]. Еще 30 лет назад A.F. Suffredini с соавт. [20] показали, что у здоровых добровольцев через 3 ч после внутривенного введения липополисахарида в дозе 4 нг/кг наблюдалось повышение частоты сердечных сокращений, а также снижение фракции выброса и увеличение конечного диастолического объема в левом желудочке. Повышение продукции провоспалительных цитокинов также сопровождается нарушением функций сердца. Более того, введение фактора некроза опухоли (TNF) вызывало дозозависимый эффект угнетения функции левого желудочка [21].

Важно, что под действием липополисахарида происходит высвобождение из кардиомиоцитов и других клеток амфотерина (HMGB1) – белка группы ядерных негистоновых белков HMG, вызывающего выход кальция из эндоплазматического ретикулума и соответственно снижение сократимости кардиомиоцитов [22]. Помимо липополисахаридов другие компоненты клеточной стенки патогенных микроорганизмов, в частности липопроотеины, также

способны реагировать с различными толл-подобными рецепторами (–2, –5, –9) клеток сердца, приводя к развитию воспаления и дисфункции кардиомиоцитов [23].

Наряду с прямым и опосредованным эффектом патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) происходит высвобождение различных эндогенных лигандов / медиаторов, в частности опасность-ассоциированных молекул (DAMP), усугубляющих повреждение клеток и тканей. В свою очередь опасность-ассоциированные молекулы (DAMP) вызывают высвобождение гепаран сульфата из гликокаликса эндотелиоцитов, индуцирующего развитие воспалительного ответа и повреждение митохондрий в кардиомиоцитах [24].

Существенная роль в повреждении сердца при сепсисе принадлежит также оксиду азота (NO) и его синтазам (NOS). В кардиомиоцитах идентифицировано три изоформы синтазы оксида азота. Две из них, нейрональная и эндотелиальная синтазы оксиды азота, постоянно генерируют небольшое количество оксида азота, Индуцибельная же изоформа характеризуется выраженным повышением своей экспрессии и значительной продукцией оксида азота при воспалении. Именно поэтому индуцибельной синтазе оксида азота отводится важная роль в развитии поздней дисфункции сердца при сепсисе [21].

Основными звеньями такого поражения считаются угнетение регуляции β -адренергических рецепторов, снижение реакции миофиламентов на изменения ионов Ca , повышение проницаемости мембран митохондрий с нарушением их функций. Следует также отметить, что введение липополисахарида приводит к подавлению транскрипции гена белков митохондрий и соответственно к повреждению самих митохондрий, что в свою очередь сопровождается снижением продукции АТФ и в дальнейшем к активации процессов апоптоза клеток [21].

Важным моментом при изучении патогенеза сепсиса, механизмов развития органной дисфункции и недостаточности, а также эффективности проводимого лечения и танатогенеза больных, несомненно, является проведение полноценных клинико-патологоанатомических сопоставлений.

В этой связи заслуживает внимание работа австрийских исследователей [25], посвященная ретроспективному анализу макроскопических изменений органов больных, погибших от сепсиса. В исследованный период времени (1997–2006 гг.) в отделении интенсивной терапии клиники Университета Инсбрука находилось на ле-

чении 415 больных с сепсисом и 442 – с септическим шоком. Общая смертность составила 32,3% (n = 277), в том числе 11,8% (49) от сепсиса и 51,5% (228) от септического шока. Аутопсийное исследование было проведено в 92,4% (256) случаев. В результате вскрытия тел умерших в 76,6% (180) наблюдений были выявлены септические очаги: 34% (80) пациентов имели по одному очагу, 30,6% (72) – по два, 8,9% (21) – три и 3% (7) – четыре очага. Чаще всего (в 41,3% наблюдений) определялась пневмония, в 28,9% – трахеобронхит, в 23,4% – перитонит, в 9,1% – внутрибрюшные абсцессы и в 6% – пиелонефрит. При этом авторы указывают на отсутствие различий по частоте и характеру септических очагов у больных с рефрактерной полиорганной недостаточностью и септическим шоком. В качестве наиболее частой причины смерти, по данным С. Torgersen с соавт. [25], фигурировала патология сердечно-сосудистой системы, в том числе в трети наблюдений указана неокклюзионная ишемия миокарда. Авторы также указывают на более частое выявление при аутопсийном исследовании острой дилатации правого желудочка сердца по сравнению с дилатацией левого желудочка, что свидетельствует о преобладании правожелудочковой недостаточности в танатогенезе от сепсиса и септического шока. К сожалению, и на это указывают сами авторы, в работе были проанализированы только макроскопические характеристики.

Гистологическому изучению поражений сердца при сепсисе была посвящена другая работа этих же авторов [26]. Для анализа были взяты образцы ткани из левого и правого предсердия, межжелудочковой перегородки, передней стенки левого и правого желудочка, задней стенки левого и правого желудочка, верхушки и левой сосочковой мышцы 20 больных, погибших от сепсиса и септического шока. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином и трехцветной окраской по Массону. В результате проведенного исследования авторы представили распределение частоты различных микроскопических признаков поражения сердца при сепсисе [26]:

- миоцитоллиз – в 100% наблюдений,
- интерстициальный фиброз – 100%,
- участки контрактурного некроза – 95%,
- участки мононуклеарной инфильтрации – 90%,
- интерстициальный отек – 90%,
- участки кровоизлияний – 30%.

В наблюдениях же септикопиемии гнойные очаги значительно чаще отмечались в субэндокардиальных отделах правого желудочка.

Необходимо добавить, что выявляемые при гистологическом исследовании поражения миокарда характеризуются большой вариабельностью по степени выраженности и преимущественной локализации, что, видимо, отражает особенности клинических проявлений дисфункции сердца.

В результате анализа данных литературы о морфологическом изучении сердец экспериментальных животных после моделирования сепсиса M.R.N. Celes с соавт. [27] указывают на следующие изменения: некроз и повреждения кардиомиоцитов, нейтрофильная инфильтрация, субэндокардиальные кровоизлияния, отложения фибрина в микрососудах, интерстициальный и внутриклеточный отек, отек и набухание митохондрий, уменьшение содержания гликогена в клетках,

Наиболее перспективным, по нашему мнению, является проведение иммуногистохимических и молекулярно-биологических исследований. С одной стороны, использование люминесцирующих противомикробных сывороток позволяет не только выявлять на гистологических препаратах органов и тканей различные микроорганизмы (возбудители сепсиса), но и установить их вид. С другой стороны, иммуногистохимическое исследование способствует объективному выяснению звеньев патогенеза дисфункции сердца. Так, при иммуногистохимическом исследовании препаратов миокарда больных, погибших от сепсиса, в 56% наблюдений была выявлена положительная реакция с маркерами нейтрофилов (лактоферрином и CD15), преимущественно в периваскулярных участках, в контрольной группе реакция отсутствовала [28]. Примечательно, что на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, признаки воспалительной клеточной реакции отмечались лишь в 32% случаев. Использование маркера макрофагов – CD68 позволило показать увеличение почти в 15 раз количества и в 2,5 раза размеров макрофагов преимущественно в периваскулярных участках миокарда.

По данным М.А. Rossi с соавт. [29], при сепсисе практически во всех кардиомиоцитах, макрофагах и гладко-мышечных клетках интрамуральных сосудов сердца определяется выраженная положительная экспрессия индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS), что вызывает увеличение продукции оксида азота, обладающего отрицательным инотропным эффектом и вызывающего развитие цитолиза кардиомиоцитов.

В экспериментах по моделированию сепсиса у мышей М.А. Makara с со-

авт. [30] установили диффузные повреждения кардиомиоцитов межжелудочковой перегородки, левого и правого желудочков сердца. При этом в межжелудочковой перегородке практически отсутствовали CD45-положительные клетки (лейкоциты), но отмечалось увеличение экспрессии генов интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-8 (IL-8) и фактора некроза опухоли (TNF), что свидетельствует о прямом повреждающем эффекте провоспалительных цитокинов. Одновременно с этим авторы выявили увеличение апоптоза кардиомиоцитов, выраженное в большей степени в участках с воспалительной инфильтрацией [30]. Иммуногистохимическими методами также было показано увеличение количества клеток (макрофагов, кардиомиоцитов, гладкомышечных клеток и эндотелиоцитов) с положительной экспрессией фактора некроза опухоли (TNF) на препаратах сердца больных, погибших от сепсиса и септического шока [27].

Таким образом, на основании проведенного анализа литературных данных, можно заключить, что сердце занимает важную роль в патогенезе полиорганной недостаточности при сепсисе. Основными клиническими проявлениями сердечной дисфункции считаются левожелудочковая и/или правожелудочковая недостаточность, неадекватный сердечный выброс и развитие аритмий. В основе развития поражения сердца и формирования сердечно-сосудистой недостаточности лежит сложный комплекс различных взаимно усугубляющих реакций и механизмов: непосредственное действие микроорганизмов, активация провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с развитием системной воспалительной реакции, нарушения структуры и функции кардиомиоцитов. Перспективным методом изучения звеньев патогенеза сердечной недостаточности и танатогенеза больных с сепсисом является проведение клинико-морфологических сопоставлений.

Список литературы

1. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A., Schein R.M., Sibbald W.J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992. Vol. 101. № 6. P. 1644–1655. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644.
2. Гельфанд Б.Р., Руднов В.А., Проценко Д.Н. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика. М.: Издательство НЦССХ им А.Н. Бакулева РАМН, 2004. 130 с.
3. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J., Opal S.M., Vincent J.L., Ramsay G., SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003. Vol. 31. № 4. P. 1250–1256. DOI: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.
4. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Багненко С.Ф. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. 2-е изд. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. 352 с.
5. Багненко С.Ф., Байбарина Е.Н., Белобородов В.Б. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / Под ред. Б.Р. Гельфанда. 4-е изд. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. 408 с.
6. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016. Vol. 315. № 8. P. 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
7. Gonzalez M.A., Ochoa C.D. Multiorgan system failure in sepsis / Sepsis. Third Ed. Eds. G. Ortiz-Ruiz, C. Dueñas-Castell. N.Y.: Springer Science+Business Media LLC. 2018. P. 67–71.
8. Handbook of sepsis / Eds. W.J. Wiersinga, C.W. Seymour. Springer International Publishing AG, part of Springer Nature. 2018. 267 p. DOI: 10.1007/978-3-319-73506-1.
9. McConnell K.W., Cooper-Smith M.K. Pathophysiology of septic shock: from bench to bedside // *Presse Med*. 2016. Vol. 45. № 4 (Pt.2). P.e93-e98. DOI: 10.1016/j.lpm.2016.03.003.
10. Beesley S.J., Weber G., Sarge T., Nikravan S., Grisom C.K., Lanspa M.J., Shahul S., Brown S.M. Septic cardiomyopathy. *Crit Care Med*. 2018. Vol. 46. № 4. P. 625–634. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002851.
11. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Мишнев О.Д., Щеголев А.И. Хирургический сепсис: клинико-патологоанатомические аспекты // *Архив патологии*. 2007. № 4. С. 59–63.
12. Blanco J., Muriel-Bombín A., Sagredo V., Taboada F., Gandía F., Tamayo L., Collado J., García-Labattut A., Carriedo D., Valledor M., De Frutos M., López M.J., Caballero A., Guerra J., Alvarez B., Mayo A., Villar J., Grupo de estudios y análisis en cuidados intensivos. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: A Spanish multicentre study. *Crit Care*. 2008. Vol. 12. № 6. P. R158. DOI: 10.1186/cc7157.
13. Corrales-Medina V.F., Musher D.M., Wells G.A., Chirinos J.A., Chen L., Fine M.J. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality // *Circulation*. 2012. Vol. 125. № 6. P. 773–781. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040766.
14. Vieillard-Baron A., Caille V., Charron C., Belliard G., Page B., Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit. Care Med*. 2008. Vol. 36. № 6. P. 1701–1706. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318174db05.
15. Ehrman R.R., Sullivan A.N., Favot M.J., Sherwin R.L., Reynolds C.A., Abidov A., Levy P.D. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature. *Crit. Care*. 2018. Vol. 22. P. 112. DOI: 10.1186/s13054-018-2043-8.
16. Anderson B.J., Mikkelsen M.E. Organ dysfunction in sepsis: brain, neuromuscular, cardio-vascular, and gastrointestinal. Sepsis: definitions, pathophysiology and the challenge of bedside management / Eds. N.S. Ward, M.M. Levy. Springer International Publishing AG, 2017. P. 159–183.
17. Furian T., Aguiar C., Prado K., Ribeiro R.V., Becker L., Martinelli N., Clausell N., Rohde L.E., Biolo A. Ventricular dysfunction and dilation in severe sepsis and septic shock: relation to endothelial function and mortality. *J. Crit. Care*. 2012. Vol. 27. Iss. 3. P.319.e9–319.e15. DOI: 10.1016/j.jcrc.2011.06.017.
18. Balik M., Matousek V., Maly M., Brozek T. Management of arrhythmia in sepsis and septic shock. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2017. Vol. 49. P. 419–429. DOI: 10.5603/AIT.a2017.0061.
19. Kakihana Y., Ito T., Nakahara M., Yamaguchi K., Yasuda T. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology

- and management. *J. Intensive Care*. 2016. Vol. 4. № 22. P. 1–10. DOI: 10.1186/s40560-016-0148-1.
20. Suffredini A.F., Fromm R.E., Parker M.M., Brenner M., Kovacs J.A., Wesley R.A., Parrillo J.E. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N. Engl. J. Med.* 1989. Vol. 321. № 5. P. 280–287.
21. Martin L., Derwall M., Al Zoubi S., Zechendorf E., Reuter D.A., Thiemermann C., Schuerholz T. The septic heart: current understanding of molecular mechanisms and clinical implications. *Chest*. 2019. Vol. 155. № 2. P. 427–437. DOI: 10.1016/j.chest.2018.08.1037.
22. Zhang C., Mo M., Ding W., Liu W., Yan D., Deng J., Luo X., Liu J. High-mobility group box 1 (HMGB1) impaired cardiac excitation-contraction coupling by enhancing the sarcoplasmic reticulum (SR) Ca(2⁺) leak through TLR4-ROS signaling in cardiomyocytes. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2014. Vol. 74. P. 260–273. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.06.003.
23. Lohner R., Schwederski M., Narath C., Klein J., Durr G.D., Torno A., Knuefermann P., Hoeft A., Baumgarten G., Meyer R., Boehm O. Toll-like receptor 9 promotes cardiac inflammation and heart failure during polymicrobial sepsis. *Mediators Inflamm.* 2013. Vol. 2013. P. 261049. DOI: 10.1155/2013/261049.
24. Martin L., Peters C., Schmitz S., Moellmann J., Martincuks A., Heussen N., Lehrke M., Müller-Newen G., Marx G., Schuerholz T. Soluble heparan sulfate in serum of septic shock patients induces mitochondrial dysfunction in murine cardiomyocytes. *Shock*. 2015. Vol. 44. № 6. P. 569–577. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000462.
25. Torgersen C., Moser P., Luckner G., Mayr V., Jochberger S., Hasibeder W.R., Dünser M.W. Macroscopic postmortem findings in 235 surgical intensive care patients with sepsis. *Anesth Analg.* 2009. Vol. 108. № 6. P. 1841–1847. DOI: 10.1213/ane.0b013e318195e11d.
26. Schmittinger C.A., Dünser M.W., Torgersen C., Luckner G., Lorenz I., Schmid S., Joannidis M., Moser P., Hasibeder W.R., Halabi M., Steger C.M. Histologic pathologies of the myocardium in septic shock: a prospective observational study. *Shock*. 2013. Vol. 39. № 4. P. 329–335. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318289376b.
27. Celes M.R.N., Prado C.M., Rossi M.A. Sepsis: going to the heart of the matter. *Pathobiology*. 2013. Vol. 80. № 2. P. 70–86. DOI: 10.1159/000341640.
28. Galassi A., Turatello L., De Salvia A., Neri M., Turillazzi E., La Russa R., Viola R.V., Frati P., Fineschi V. Septic cardiomyopathy: The value of lactoferrin and CD15 as specific markers to corroborate a definitive diagnosis. *Int. J. Immunopathol Pharmacol.* 2018. Vol. 32. № 2058738418776526. P. 1–8. DOI: 10.1177/2058738418776526.
29. Rossi M.A., Celes M.R., Prado C.M., Saggioro F.P. Myocardial structural changes in long-term human severe sepsis/septic shock may be responsible for cardiac dysfunction. *Shock*. 2007. Vol. 27. № 1. P. 10–18. DOI: 10.1097/01.shk.0000235141.05528.47.
30. Makara M.A., Hoang K.V., Ganesan L.P., Crouser E.D., Gunn J.S., Turner J., Schlesinger L.S., Mohler P.J., Rajaram M.V. Cardiac electrical and structural changes during bacterial infection: An instructive model to study cardiac dysfunction in sepsis. *J. Am. Heart Assoc.* 2016. Vol. 5. № 9. № e003820. P. 1–16. DOI: 10.1161/JAHA.116.003820.