Санкт-Петербургский государственный университет,
Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого,
Россия

В.К. Козлов

ПРИНЦИП, МЕТОДОЛОГИЯ И АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА ПО КРИТЕРИЯМ ДИСФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДХОДОВ И СРЕДСТВ ИММУНОТЕРАПИИ

Пособие для врачей

Санкт-Петербург
СИНЭЛ
2026

УДК 616.94-07+615.37
ББК 55.14+53.53
К59

Козлов, Виктор Константинович (д-р мед. наук, профессор).
Принцип, методология и алгоритмы диагностики сепсиса по критериям дисфункции иммунной системы. Эффективность подходов и средств иммунотерапии : пособие для врачей / В. К. Козлов ; Санкт-Петербургский государственный университет, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого. – Санкт-Петербург : СИНЭЛ, 2026. – 52 с.

ISBN 978-5-6056392-0-6.
Текст (визуальный) : непосредственный.

Пособие для врачей подготовлено по материалам научных докладов, прочитанных профессором кафедр: челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Санкт-Петербургского государственного университета; микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого доктором медицинских наук, профессором Козловым Виктором Константиновичем на IX конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (23-25 июня 2023 года, С.-Петербург, Россия), на «ОБЪЕДИНЕННОМ НАУЧНОМ ФОРУМЕ-2024», включавшим в себя VII Съезд Российского научного общества иммунологов (РНОИ), IX Конференцию Российского цитокинового общества (РЦО), X Конференцию по иммунологии репродукции, Международную конференцию по первичным иммунодефицитам J Project, школу по проточной цитометрии (29 июня-5 июля 2024 года, Пушкинские горы, Россия).

Пособие посвящено иммунопатогенезу сепсиса, принципам, методологии и алгоритмам диагностики сепсиса по критериям дисфункции иммунной системы, а также анализу эффективности подходов и средств иммунотерапии в комплексном лечении септических пациентов. Применению современных подходов и лекарственных средств современной активационной иммунотерапии, в частности рекомбинантных препаратов цитокинов, в качестве медикаментозных средств патогенетической направленности при комплексном лечении пациентов с генерализованными формами госпитальных инфекций уделено особое внимание. Подробно описаны наиболее перспективные области применения дрожжевого отечественного рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (препарат Ронколейкин®) в клинической практике. В свою очередь генерализованные бактериальные инфекции сопровождаются развитием полиорганной дисфункции, и если они вызваны компонентами оппортунистической микрофлоры, то инфекционный процесс развертывается в условиях иммунодепрессии, что приводит к тяжелому сепсису. Для демонстрации возможностей рекомбинантных цитокинов как лекарственных препаратов в пособии описаны показания к назначению Ронколейкина® и достигнутая клиническая эффективность данного биотехнологического препарата по критерию снижения летальности у септических пациентов.

Перечисленные вопросы должны заинтересовать как практикующих врачей – врачей медицины критических состояний и врачей-инфекционистов, так и студентов медицинских ВУЗов, изучающих инфекционные болезни, реаниматологию, клиническую иммунологию. Издание содержит значительный объем справочной информации и может быть использовано в качестве учебного пособия для врачей и студентов медицинских ВУЗов.

Рецензенты:

Бубнова Наталья Алексеевна,
д-р мед. наук, профессор кафедры общей хирургии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Дегтярева Марина Васильевна,
д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неонатологии ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

УДК 616.94-07+615.37
ББК 55.14+53.53

ISBN 978-5-6056392-0-6.

© Козлов В.К., 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

СОКРАЩЕНИЯ 4

ВВЕДЕНИЕ 8

МЕТОДОЛОГИЯ ДИАГНОСТИКИ И РОЛЬ ТЕХНОЛОГИЙ ЛАБОРАТОРНОГО АНАЛИЗА ПРИ ДИАГНОСТИКЕ СЕПСИСА 11

ПРИНЦИП ДИАГНОСТИКИ ПРИ СЕПСИСЕ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ОТ ПОИСКА ДЕФЕКТНОГО ЗВЕНА В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ К ОЦЕНКЕ ИММУННОГО ДИСБАЛАНСА И ВЫРАЖЕННОСТИ ОБЩЕЙ ИММУНОДЕПРЕССИИ 15

ИММУННЫЙ СТАТУС ТЯЖЕЛЫХ БОЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ КАК ИНТЕГРАЛЬНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ДИСФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СЕПСИСЕ: ИНФОРМАТИВНОСТЬ ПАРАМЕТРОВ ИММУННОГО СТАТУСА 17

КРИТЕРИИ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ ИММУННЫХ РАССТРОЙСТВ У СЕПТИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ 20

ПЕРСПЕКТИВЫ ОЦЕНКИ ПРИ СЕПСИСЕ ИММУННЫХ РАССТРОЙСТВ КАК КОМПОНЕНТА ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ 25

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ИММУНОДЕПРЕССИИ У СЕПТИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ 28

ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА СРЕДСТВ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИММУНООРИЕНТИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СЕПСИСА 33

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 40

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ: 43

СОКРАЩЕНИЯ

АЛТ – аланинаминотрансфераза, является эндогенным ферментом из группы трансаминаз, повышение в крови свидетельствует о повреждении клеток печени

АСТ – аспартатаминотрансфераза, фермент, находящийся во всех клетках организма (главным образом в клетках сердца и печени), повышение в крови свидетельствует о повреждении клеток данных органов

ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

ИФА – иммуноферментный анализ

ИСА – индекс супрессорной активности сыворотки (отражает суммарную иммуносупрессорную активность всех содержащихся в сыворотке пациента супрессорных факторов в отношении бласттрансформирующихся in vitro мононуклеаров здоровых доноров)

КФК-МВ – креатинкиназа, является внутриклеточным ферментом, представляющим собой специфичный и чувствительный индикатор повреждения миокарда

ЛДГ – лактатдегидрогеназа, является цитоплазматическим цинксодержащим ферментом, катализирующим обратимую реакцию окисления L-лактата в пируват как компонент гликолиза

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

ЛПС – липополисахарид грамотрицательных микроорганизмов (проявляет биологическую активность эндотоксина)

МФ – мононуклеарные фагоциты (макрофаги)

НСТ-тест – тест на бактерицидную активность фагоцитов

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПОН – полиорганная недостаточность, поздняя (развившаяся) фаза полиорганной дисфункции

РТМЛ – реакция торможения миграции лейкоцитов

СВО – системный воспалительный ответ при генерализованной инфекции

ФГА – фитогемагглютинин, активный клеточный митоген

ЦТ – цитокинотерапия одним или несколькими препаратами рекомбинантных цитокинов

APACH-II – шкала оценки тяжести состояния больных, широко используемая в критической медицине

BTLA – мембранный белок лимфоцитов, выполняющий функцию лимфоцитарного рецептора, ингибирующего участие лимфоцитов в иммунореактивности

CARS-ответ – так называемый компенсаторный противовоспалительный ответ, является компонентом общей (системной) иммунодепрессии

CD – дифференцировочные антигены лейкоцитов (кластеры клеточной дифференцировки лейкоцитов)

CD3 – фенотипический маркер зрелых Т-лимфоцитов

CD4 – фенотипический маркер Т-лимфоцитов хелперов

CD8 – фенотипический маркер цитотоксических Т-лимфоцитов

CD16 – фенотипический маркер NK-клеток

CD25 – маркер активированных Т- и В-лимфоцитов, моноцитов (маркер готовности клеток к пролиферации, α-субъединица рецептора IL-2)

CD95 – рецептор к Fas-лиганду (Fas-маркер готовности клеток к апоптозу)

CD3+CD4+ / CD3+CD8+ – иммунорегуляторный индекс

CRP – С-реактивный белок (протеин) сыворотки периферической крови (положительный реактант острой фазы воспаления)

CSF – колониестимулирующие факторы

CTL – цитотоксические Т-лимфоциты (специфические Т-киллеры)

DC – дендритные клетки, являются основными клетками, презентирующими антигены при реализации адаптивного иммунного ответа

Fas – один из рецепторов инициации клеточной гибели путем апоптоза, CD95 маркер

FasL – Fas-лиганд, один из инициирующих апоптоз молекулярных компонентов

G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

GM-CSF – гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор

HLA-DR – сублокус главного комплекса антигенов гистосовместимости человека (маркер активации антигенпрезентирующих клеток, включая моноциты периферической крови)

IFNα/β – эндогенные интерфероны I типа

IFNγ – эндогенный интерферон II типа

rIFNγ – генноинженерный аналог эндогенного интерферона гамма (рекомбинантный интерферон гамма)
Ig – иммуноглобулины сыворотки крови человека A, E, G, M - классов
IL – эндогенные интерлейкины
IL-1β – эндогенный интерлейкин-1бета, один из основных провоспалительных цитокинов
IL-1Ra – эндогенный растворимый рецепторный антагонист интерлейкина-1, один из основных «иммуносупрессорных» факторов, работающий по отношению к активационной фазе дисфункции иммунной системы
IL-2 – эндогенный интерлейкин-2 с функцией интегративно-регуляторного цитокина
rIL-2 – генноинженерный аналог эндогенного интерлейкина-2 (рекомбинантный интерлейкин-2)
IL-4 – эндогенный интерлейкин-4, ключевой цитокин мобилизации гуморальной составляющей адаптивного иммунитета, «иммуносупрессорный» цитокин по отношению к клеточному иммунитету
IL-6 – эндогенный интерлейкин-6, один из провоспалительных цитокинов
IL-7 – эндогенный интерлейкин-7, стимулирует пролиферацию лимфоцитов и ингибирует их апоптоз
IL-8 – эндогенный интерлейкин-8, один из провоспалительных цитокинов
IL-10 – эндогенный интерлейкин-10, важнейший фактор регуляторной иммуносупрессии
IL-12 – эндогенный интерлейкин-12, активатор специфических Т-лимфоцитов-киллеров (CTL клетки) и К-клеток
IL-37 – эндогенный интерлейкин-37, важный фактор регуляторной иммуносупрессии
LPS – липополисахарид бактериальных этиопатогенов
MDSC – иммуносупрессорные клетки миелоидного происхождения
MHC – главный комплекс гистосовместимости
MIP-1β – макрофагальный белок воспаления
NF-κB – транскрипционный ядерный фактор, представитель семейства транскрипционных факторов, играющих ведущую роль в патогенезе хронических воспалительных процессов
NK – естественные (натуральные) киллеры
NO-радикалы – нитроксильные органические радикалы, содержащие нитроксильную группу N-O

PD-1 – отрицательная костимулирующая молекула, которая располагается на клеточной поверхности клеток иммунореактивности и участвует в подавлении иммунной системы, стимуляция клеток через эту молекулу способствует их гибели

PD-1L – отрицательная костимулирующая молекула, лиганд инициирующий гибель клетки путем взаимодействия с рецептором клеточной гибели – молекулой PD-1

PGE2 – природный простагландин, обладающий иммуносупрессорной активностью по отношению к иммунореактивным клеткам

SCF – фактор роста стволовых клеток

SOFA – одна из известных шкал оценки состояния пациентов, широко используемая в критической медицине (Sepsis-related Organ Failure Assessments Score)

SIRS-ответ – системный (генерализованный) воспалительный ответ

TGFβ – трансформирующий фактор роста бета, цитокин обладающий универсальной иммуносупрессорной активностью

TIM-3 – молекула, эксперессированная на клетках иммунореактивности врожденного и приобртенного иммунитета, участвует в подавлении клеточной иммунореактивности

TLR – семейство консервативных трансмембранных белков (Toll-like рецепторы), предназначенных для восприятия клетками активационных сигналов от микроорганизмов-возбудителей инфекций

TNFα – фактор некроза опухолей альфа (кахексин)

Th1 – Т-лимфоциты хелперы 1 типа

Th2 – Т- лимфоциты хелперы 2 типа

Treg – регуляторные (супрессорные) Т-лимфоциты

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на все меры эпидемиологического режима и использование современных антибиотиков, вызываемые нозокомиальными возбудителями генерализованные госпитальные инфекции продолжают быть одной из основных причин летальных исходов у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Эти инфекции диагностируют у пациентов хирургического, терапевтического, акушерско-гинекологического и других медицинских профилей. Частота осложненного полиорганной недостаточностью сепсиса (сепсис/ПОН – тяжёлый сепсис) в ОРИТ повсеместно составляет около 18 %, а септического шока – 3-4 % [1]. В настоящее время этот показатель заболеваемости не имеет тенденции к уменьшению, то есть заболеваемость генерализованными формами госпитальных инфекций из года в год постоянна. В настоящее время (в эру антибиотиков) летальность от тяжелых септических осложнений фактически сравнима с той, которая была отмечена в эру, когда вообще не было антибиотиков. Сегодня летальность при тяжёлом сепсисе составляет 19-40 %, а при септическом шоке – 70 % [2-5]. Показательно, что на протяжении последних двух десятилетий смертность при генерализованных формах госпитальных инфекций – тяжелом сепсисе и септическом шоке – устойчиво не снижается. Это наблюдается при наличии вроде бы работоспособных гносеологических концепций сепсиса (концепция системного воспалительного ответа /Sepsis-1, 1991 год/, концепция дисрегуляторного ответа организма на инфекцию /Sepsis-3/, 2016 год) [6], критериев диагностики его наиболее тяжелых клинических форм /Sepsis-2, 2001 год) [7] и современных достаточно эффективных антибиотиков как средств консервативной терапии.

После принятия на Американской ассоциации анестезиологов и реаниматологов (Чикаго, 1991) гносеологической концепции системного воспалительного ответа при сепсисе прослеживалась тенденция к увеличению летальности у септических больных (по оценкам В.Г. Бочоришвили и Т.В. Бочоришвили (1997) [8] и Ж.А. Ребенка (2007) [9] летальность от сепсиса за годы после формулировки консенсуса /Sepsis-1/ на Чикагской согласительной конференции возросла, как минимум, в три раза). В 2017 г. во всем

мире было зарегистрировано в общей сложности 48,9 млн. случаев сепсиса с уровнем смертности 22,5 %, что составляет 20 % от случаев всех смертей при различных заболеваниях [10]. Среди взрослых, госпитализированных в семи странах с высоким уровнем дохода, ежегодно было зарегистрировано 19,4 млн. случаев сепсиса и 5,3 млн. смертей от сепсиса (смертность – 27,3%) [11].

В настоящее время доступные оценки глобальной заболеваемости сепсисом и смертности от сепсиса в зависимости от вызвавшей сепсис основной причины отсутствуют. Однако общеизвестно, что в ОРИТ не кардиологического профиля сепсис и сегодня является основной причиной смерти пациентов [1], что придает проблеме сепсиса особую актуальность.

Инфекционный процесс, при котором развивается то патологическое состояние, которое идентифицируется как сепсис, характеризует ряд особенностей. При сепсисе патологический процесс, инициированный инфекционным очагом в силу неадекватности защитных сил организма (прежде всего систем естественной /неспецифической/ резистентности), проявляется генерализованной диссеминацией инфекционного начала в условиях нарастающей общей иммунодепрессии, что и приводит в дальнейшем к развитию и углублению полиорганной несостоятельности – развивается тяжелый сепсис [12-17]. Исходом может быть и септический шок.

В генезе сепсиса наиболее важно то обстоятельство, что организм больного утрачивает способность к локализации и подавлению инфекционных возбудителей и/или нейтрализации их экзо- и эндотоксинов. Одновременно с неадекватностью функционирования механизмов противодействия инфекции и развитием несостоятельности этих механизмов возникают условия для постоянного или периодического (повторного) прорыва возбудителей и их токсинов из естественных резервуаров и/или инфекционных очагов в общий кровоток с развитием системной ответной реакции организма, сопровождаемой генерализацией воспаления. Затем присоединяются прямые (вызванные эйкозаноидами), а также опосредованные формирующейся полиорганной дисфункцией повреждения жизненно важных органов. Именно с этого момента сепсис становится тяжелым. Тяжесть состояния подобных пациентов определяется темпом развития полиорган-

ной дисфункции [13, 18-25], прежде всего количеством вовлеченных в формирование этого состояния органо-функциональных систем. Прогрессирование этих процессов крайне опасно и существенно повышает риск летального исхода.

Развитие полиорганной дисфункции – узловая точка патогенеза генерализованных форм инфекционных осложнений, знаменующая принципиальную трансформацию клинического состояния больного. При формировании и развитии полиорганной дисфункции, в зависимости от исходного состояния организма (уровня его иммунологической компрометации, особенностей организации систем естественной резистентности, а более широко – биологической реактивности организма), а также от вирулентности возбудителей, происходит выбор принципиально новых алгоритмов биологических программ ответа на складывающуюся экстраординарную ситуацию [13, 26, 27]. Если стратегия ответа неадекватна, то факторы и механизмы защиты становятся агентами повреждения, а состояние пациента должно оцениваться как критическое.

Основной целью написания данного пособия являлось привлечение внимания заинтересованных специалистов к характеристике сепсиса как особой формы ответа организма на инфекцию, условиям развития сепсиса и предрасполагающим факторам. В пособии также детально рассмотрены совокупность клинических диагностических признаков сепсиса и современная система клинико-лабораторным показателей, лежащая в основе алгоритмов оценки тяжести сепсиса при последовательных стадиях развития инфекционного процесса, начиная от местной воспалительной реакции в первичном очаге, и до формирования синдрома полиорганной несостоятельности. Охарактеризована методология определения и трактовки стадийности развития системного воспалительного ответа и полиорганной дисфункции, а также роль системной иммунодепрессии в патогенезе сепсиса.

В плане обоснования принципов диагностики, а также методологии мониторирования тяжести состояния пациентов и прогноза исходов при тяжелом сепсисе и септическом шоке детальному анализу подвергнут вклад системного воспалительного ответа и общей иммунодепрессии в качестве факторов и механизмов патогенетической прогрессии, которые определяют трансформацию сепсиса до тя-

желых клинических форм. В настоящее время очевидно, что познание природы сепсиса без иммунологического контекста невозможно [13-15, 26, 28, 29], следовательно, в перечень критериев диагностики сепсиса должны входить параметры иммунного статуса септических больных. В пособии обоснованы принцип, методология и алгоритм диагностики сепсиса/ПОН – тяжелого сепсиса по критериям дисфункции иммунной системы. Перечисленные позиции сформулированы, исходя из анализа звеньев иммунопатогенеза сепсиса [13-15, 30, 31], и отражают убежденность автора в том, что дисфункция иммунной системы является значимой составляющей полиорганной дисфункции (недостаточности) – атрибутивного признака тяжелого сепсиса [13, 14, 31-34]. Обсуждаемые в пособии подходы диагностики основаны на признании ключевой роли в патогенезе сепсиса системной (общей) иммунодепрессии и ранжированы по возможностям практического использования технологий лабораторного анализа – от относительно простых к более сложным.

Отмеченное в современной научной литературе по проблеме патогенеза сепсиса значение системной иммунодепрессии также является основанием для использования подходов и средств активационной иммунокоррекции в современной стратегии комплексного лечения септических пациентов.

МЕТОДОЛОГИЯ ДИАГНОСТИКИ И РОЛЬ ТЕХНОЛОГИЙ ЛАБОРАТОРНОГО АНАЛИЗА ПРИ ДИАГНОСТИКЕ СЕПСИСА

Общая методология диагностики сепсиса с перечнем большинства рекомендуемых клинико-лабораторных показателей, характеризующих стадии развития септического процесса, достаточно полно изложена ранее [7, 12, 13, 15, 17, 18, 23, 28, 31, 35-38]. При комментировании данной проблемы необходимо акцентировать то обстоятельство, что в основе методологии диагностики при сепсисе лежит поликритериальная оценка с использованием специальных шкал – SOFA, SAPS, APACH-II,III, MEDS.

Шкала SOFA (Sepsis organ failure assessment) позволяет определять в количественном выражении тяжесть органо-системных нарушений. Нулевое значение по шкале SOFA указывает на отсутствие полиорганной дисфункции. Шкала SOFA имеет на сегодня наиболее

полноценное научное подтверждение её информационной значимости (при минимуме составляющих параметров), что делает возможным использование шкалы в большинстве российских стационаров. В связи с тем, что популяция пациентов с сепсисом является гетерогенной не только по характеру и выраженности нарушений гомеостаза, а также по возрасту и наличию у конкретного септического пациента сопутствующей хронической патологии с особенностями течения патологического процесса, необходимо описание общей тяжести состояния пациентов по шкалам APACHE-II, III; MEDS, SAPS.

У септических пациентов лабораторные технологии дополняют и порой определяют общую стратегию диагностики сепсиса. Методология диагностики с привлечением различных технологий лабораторного анализа основывается на выявлении этиопатогенетических и клинико-патогенетических критериев протекающего септического процесса. При этом используемые технологии ориентированы на выявление типовых синдромов патогенеза сепсиса. Лабораторная диагностика должна быть выполнена в режиме экспресс-анализа (быстро) и максимально автоматизировано. Лабораторная диагностика у пациентов, находящихся в критическом состоянии, служит целям: уточнения диагноза, мониторирования состояния пациента, прогноза вероятности развития осложнений и неблагоприятного исхода.

При диагностике сопутствующих сепсису иммунных нарушений обычно превалирующей была идеологическая установка на наличие при сепсисе активационной дисфункции иммунной системы – общего реактивного воспаления (или системного воспалительного ответа /СВО/), в то время как иммунной дисфункции противоположной направленности – общей иммунодепрессии – раннее должное внимание обычно не уделялось [15,39]. Очевидно также, что для задач диагностики большое значение имеет адекватная оценка степени выраженности полиорганной дисфункции в ее стадийном развитии – от дисфункции отдельных органных систем к развитию полной полиорганной несостоятельности. Однако, как уже подчеркивалось, вызывает недоумение отсутствие в перечне критериев ПОН иммунологических показателей. В этой связи уместно вспомнить, что еще R. Bone (1996) [40] трактовал ПОН как «иммунный диссонанс» и очень образно определил это состояние как CHAOS, выделяя в этой

английской аббревиатуре (смысл которой сохраняется и в русскоязычном прочтении) супрессию (депрессию) иммунной системы в качестве одного из основных патогенетических компонентов.

Со всей очевидностью закономерен вопрос: нашел ли этот принципиально важный момент отражение в методологии диагностики тяжелого сепсиса? Ответ также очевиден: к сожалению, не нашел. Тем не менее, следует заметить, что уже в перечне SIRS-критериев была зафиксирована возможность разнонаправленной общей реакции иммунной системы (гипер- или гипотермия, лейкоцитоз или лейкопения). В современном перечне диагностических признаков сепсиса, существенно расширенном в сравнении со скрининговыми SIRS-критериями как по количеству учитываемых параметров, так и по необходимости привлечения для их определения лабораторных технологий [7, 18, 41, 42], манифестирующая воспаление разнонаправленная температурная реакция организма отнесена к группе общих признаков, в то время как разнонаправленный ответ на инфекцию лейкоцитарного ростка клеток крови включен в группу критериев воспаления наряду с такими параметрами, как увеличение концентрации в крови гуморальных факторов – С-реактивного белка (CRP), прокальцитонина и пресепсина [5, 36, 42-46].

В современной методологии мультипараметрической диагностики тяжелого сепсиса технологиям лабораторного анализа отводится значительная роль и с их использованием связаны большие надежды на увеличение эффективности диагностики, включая поиск молекулярных, биохимических и клеточных показателей, ассоциированных с септическим процессом при сепсисе, – биомаркеров сепсиса. При этом основные усилия сосредоточены на поиске новых молекулярных критериев факта наличия альтерационного потенциала генерализованной воспалительной реакции и полиорганной дисфункции (например, таких инициирующих генерализованное воспаление факторов, как LPS и его рецепторы, белок жгутиковых бактерий – флагеллин; манифестирующих системный воспалительный ответ критериев: накопление внутриклеточного фактора NF-κB, увеличение степени экспрессии toll-like рецепторов на иммунореактивных клетках, уровень продукции клетками цитокинов и роль спектра продуцируемых цитокиновых медиаторов, признаки

активации нейтрофилов, макрофагов и других клеток /уровень экспрессии молекул клеточной адгезии и генов основных цитокинов, концентрация в сыворотке белка пресепсина – маркера активации фагоцитов/, увеличение уровней в крови различных цитокинов /TNFα, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-37, IFNγ/, эластазы и других протеаз, изменение соотношения оксидантов/антиоксидантов, рост уровня NO-радикалов, накопление антиоксидантов – каталазы, гипоксантина, липидов, супероксиддисмутазы, церулоплазмина, трансферрина, глутатионредуктазы, а также таких определяющих гемостаз компонентов как фактор Виллебранда, компоненты системы протеина C+S и эндотелин, развитие гиперферментемии /креатинфосфокиназа [КФК-МВ], АЛТ, АСТ, ЛДГ/, гипокальциемии, наличие резко увеличенного содержания миоглобина в моче и других диагностических критериев) [28, 35, 41, 44, 45, 47-70, 97, 99]. В настоящее время лучшими биомаркерами сепсиса считают прокальцитонин и пресепсин [42, 43, 63, 70-74, 97].

Не отрицая смысла поиска новых диагностических признаков наличия септического процесса по критериям активационной дисфункции иммунной системы, хотелось бы обратить внимание заинтересованных специалистов на диагностические возможности, которые скрыты в оценке функционального состояния обеспечивающих иммунореактивность клеток крови. Утрата клетками иммунореактивности функциональных возможностей на ранних этапах развития общей иммунодепрессии затем неизбежно трансформируется в уменьшение их количества, а это – уже очевидный признак структурной дефектности иммунной системы [13, 31, 37, 38, 88, 89]. Именно поэтому для целей диагностики столь важна методология оценки иммунодепрессии, которую необходимо осуществлять вне зависимости от того является ли иммунодепрессия последовательной системной реакцией на генерализованное воспаление (так называемый «CARS-синдром») или же сопутствует (то есть развивается параллельно) с активационной дисфункцией иммунной системы [13, 30, 75]. Еще одна заслуживающая внимание тенденция диагностики сводится к попыткам выработки интегративных диагностических алгоритмов на основе количественной оценки вклада различных патологических процессов в формирующееся критическое состояние пациентов [28].

ПРИНЦИП ДИАГНОСТИКИ ПРИ СЕПСИСЕ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ОТ ПОИСКА ДЕФЕКТНОГО ЗВЕНА В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ К ОЦЕНКЕ ИММУННОГО ДИСБАЛАНСА И ВЫРАЖЕННОСТИ ОБЩЕЙ ИММУНОДЕПРЕССИИ

В методологии оценки иммунного статуса господствует установка на необходимость выявления дефектного звена иммунной системы [76-78]. Если такое звено выявляется, то считается, что диагноз вторичного иммунодефицита правомочен. Именно поэтому при поиске диагностических алгоритмов (в том числе при сепсисе [35, 58, 62, 65, 67, 80]) стремятся к неоправданному расширению тестируемых параметров иммунореактивности, относящихся как к конституционному, так и к адаптивному иммунитету. Нам представляется, что дальнейший прогресс в методологии диагностики вторичных иммунных расстройств невозможен без отказа от этого ошибочного утверждения, так как клинически значимые иммунные нарушения могут вовсе не сопровождаться наличием структурно-морфологического дефекта в иммунной системе (представления об иммунодефиците требуют наличия именно структурно-морфологического дефекта). При вторичных иммунных нарушениях, те патогенетические проявления, которые могут трактоваться как феномены дефицитности (недостаточности), развиваются постепенно, или же момент их острой манифестации чётко взаимосвязан с перенесенным тяжелым инфекционным заболеванием (например, внутрисосудистой инфекцией – сепсисом), оперативным вмешательством или воздействием такого экстраординарного фактора как тяжелая травма. Следовательно, вторичные иммунные нарушения отличаются от первичных иммунодефицитов отсутствием генетической предопределенности и обусловленностью факта их возникновения воздействием того или иного причинного (этиологического) фактора. Подобные состояния иммунной системы значительно более оправдано обозначать термином вторичная дисфункция, а не вторичный иммунодефицит [13,15,81]. В этом случае по отношению к иммунной системе используется терминология, которая давно стала традици-

онной в медицине критических состояний при описании нарушений в других органо-функциональных системах: нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой, выделительной.

При вторичных нарушениях иммунореактивности – вторичной дисфункции иммунной системы – «дефективность работы иммунной системы» может характеризоваться функционально-морфологической недостаточностью ее компонентов, однако даже эти проявления в большей степени являются следствием прогрессирующих расстройств регуляции, а не результатом прямого повреждающего воздействия неблагоприятного фактора. На этапе формирования иммунных расстройств нарушения в ее эффекторных звеньях имеют лишь функциональный характер («функциональные дефекты») или же проявляются уменьшением абсолютного и/или относительного количества соответствующих клеток и молекулярных факторов иммунореактивности («относительные структурно-морфологические дефекты» [15]. Именно поэтому, термин «вторичный иммунодефицит» с точки зрения терминологической и смысловой точности неудачен, так как искажает суть явления. Этот термин для характеристики всей группы иммунопатологических состояний и заболеваний вторичного генеза использоваться не может, а должен применяться только в тех случаях, когда налицо непосредственное поражение тем или иным этиологическим фактором компонентов иммунной системы (например, при ВИЧ-инфекции или при вирусных гепатитах, вызываемых гемоконтактными вирусами – В и С, при воздействии иммунотоксичных ксенобиотиков или полей высоких энергий).

При решении вопроса о диагностической ценности тех или иных параметров иммунореактивности у септических больных ключевым моментом оказывается патогенетическая обоснованность выбора диагностического критерия (так называемый патогенетический принцип при оценке иммунного статуса [82]). Другой важный момент – это способность того или иного параметра, выбранного в качестве диагностического критерия, характеризовать наиболее значимое иммунное звено патогенеза сепсиса – системную иммунодепрессию [13,15,30,83]. Простое определение в периферической крови септических пациентов относительного и абсолютного количества

субпопуляций лимфоцитов по экспрессии фенотипических маркеров (CD-молекул) обладает малой информативностью, поэтому необходимо тестировать функциональные параметры клеточных компонентов иммунной системы, а также оценивать степень дисбаланса ее звеньев и выраженность общей иммунодепрессии. Достаточно информативно и использование любых методов, позволяющих оценивать интенсивность апоптоза клеток [60, 68, 84-86], которые участвуют в обеспечении феноменов и механизмов иммунореактивности, так как на ранних этапах развития иммунных расстройств тенденция количественного уменьшения ниже нормативного диапазона обеспечивающих иммунореактивность клеток будет определяться именно интенсификацией процессов их апоптоза.

ИММУННЫЙ СТАТУС ТЯЖЕЛЫХ БОЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ КАК ИНТЕГРАЛЬНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ДИСФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СЕПСИСЕ: ИНФОРМАТИВНОСТЬ ПАРАМЕТРОВ ИММУННОГО СТАТУСА

Из многочисленных попыток изучения дисфункции иммунной системы только по совокупности тестов оценки иммунного статуса пациентов 1 уровня (клинический анализ крови, распределение лимфоцитов на их субпопуляции по фенотипическим маркерам, оценка бактерицидности нейтрофилов и их участия в фагоцитозе) следует, что подобная методология малоинформативна и не позволяет выявлять атрибутивные для сепсиса иммунные расстройства. Как оказалось, использование подобной методологии [87] не приводит к получению клинически значимых результатов. Очевидно, что у септических больных наиболее информативной будет оценка функциональных характеристик клеточного звена иммунитета по совокупности тех иммунных процессов, которые имеют наибольшее патогенетическое значение [13, 15, 88, 89]. Должны оцениваться следующие функционально-морфологические составляющие клеточной иммунореактивности:

• способность моноцитов/макрофагов к презентации антигенов (определяется по относительному количеству моноцитов периферической крови, экспрессирующих активационный маркер HLA-DR, и уровню экспрессии этого маркера индивидуальными циркулирующими моноцитами);

• функциональная активность лимфоцитов (например, по их способности к пролиферации или же по способности продуцировать IL-2 – ростовой фактор Т-лимфоцитов – и другие цитокины, по способности лимфоцитов к кооперативным взаимодействиям при реализации адаптивной иммунореактивности).

Значительное снижение именно этих параметров функционирования иммунной системы характерно для большинства больных с тяжелой гнойно-септической патологией [90]. Например, уменьшение относительного количества циркулирующих моноцитов, экспрессирующих активационный маркер HLA-DR, до уровня ≤ 30% таких клеток определяется у 96%, а нарушение конковалин-индуцированной продукции IL-2 бласттрансформирующимися мононуклеарами периферической крови – у 86% септических больных. У больных с сепсисом также снижено (в 2,5 раза по отношению к норме) абсолютное количество циркулирующих активированных лимфоцитов (определяется по экспрессии лимфоцитами периферической крови субъединицы рецептора IL-2 – CD25 маркера) и значительно уменьшена (не менее, чем в 2 раза) выраженность реакции торможения миграции лейкоцитов в ответ на митогены [12,91], что косвенно свидетельствует об уменьшении секреции Т-хелперами фактора ингибирования миграции лейкоцитов. Эти данные позволяют констатировать у септических больных несостоятельность эффекторных функций лимфоцитов и дефектность механизмов накопления лейкоцитов в септических очагах [13].

При утяжелении иммунных расстройств, в частности при углублении иммунодепрессии и эндо(ауто)токсикоза, начинает проявляться морфологический эквивалент иммунных дисфункций – прогрессивно уменьшается общее количество циркулирующих лимфоцитов. Абсолютная лимфопения обычно нарастает на фоне лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига в лейкоцитарной формуле [12, 13]. Одновременно в периферической крови уменьшается относительное

и абсолютное количество наиболее функционально значимой лимфоидной субпопуляции – Т-лимфоцитов (CD3-позитивные клетки). Падает абсолютное количество Т-лимфоцитов хелперов (CD4-позитивные клетки). Септические больные обычно имеют низкие (менее 1,0) значения иммунорегуляторного индекса (отношение CD3+CD4+ / CD3+CD8+ субпопуляций Т-лимфоцитов) [13,87].

Развитие абсолютной лимфопении у септических больных – явного признака системной иммунодепрессии – крайне негативно сказывается на выживаемости пациентов. Так, в российском многоцентровом «плацебо» контролируемом клиническом исследовании эффективности при тяжелом сепсисе дрожжевого рекомбинантного IL-2 (препарат Ронколейкин®) [92] обязательным критерием для включения пациентов в протокол исследования являлось наличие у больных абсолютной лимфопении. Оценку тяжести состояния у включаемых в исследование пациентов и прогноз вероятности летального исхода проводили с использованием шкалы SOFA, в расчет параметров которой, как известно, критерии дисфункции иммунной системы не включены. Крайне интересным оказалось то обстоятельство, что фактическая летальность у больных контрольной группы в два раза (!!) превысила прогнозируемую летальность. Очевидно, что прогноз летального исхода осуществлялся без учета факта наличия критических иммунных расстройств. На деле же критерий включения «абсолютная лимфопения» означал наличие иммунной дисфункции в качестве дисфункции еще одной (дополнительной к уже существующим органным дисфункциям) органо-функциональной системы, что, как известно, увеличивает риск летального исхода при формировании ПОН в два раза. Именно такой рост показателя летальности и был зафиксирован в проведенном клиническом исследовании.

Крайне любопытным является также тот факт, что явные (на основании лабораторных данных) проявления иммуносупрессорных тенденций обычно определяются у пациентов, клинически имеющих признаки SIRS. Так, у трети септических пациентов выраженная иммунодепрессия имела место на пике клинических манифестаций генерализованного воспаления, а проявления общей иммунодепрессии были максимально выражены у больных в состоянии септического шока [12, 13, 93, 97].

КРИТЕРИИ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ ИММУННЫХ РАССТРОЙСТВ У СЕПТИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

На основании анализа вышеописанных изменений параметров иммунного статуса септических больных и дополнительного рассмотрения литературных данных по иммунным нарушениям при развитии гнойно-септических осложнений [12, 13, 15, 31, 35, 37-39, 50, 67, 79, 80, 83, 88-91, 93-97] возможна формулировка клинико-лабораторных критериев, пригодных для диагностики иммунных дисфункций при сепсисе. Эти критерии условно можно разделить на две группы показателей: основные и уточняющие. В основную группу включаются только максимально просто определяемые признаки. Определение уточняющих критериев иммунных дисфункций выполнимо только в условиях специализированной диагностической лаборатории, располагающей возможностью постановки реакции бласттрансформации мононуклеаров и методикой проточной цитофлюориметрии. Сложность лабораторного обеспечения ограничивает широкое использование в обычной клинической практике уточняющих критериев.

Основные признаки значимой дисфункции иммунной системы.

В группу основных признаков наличия у септических больных тяжелой дисфункции иммунной системы могут быть включены следующие показатели (таблица 1).

Таблица 1.

Основные признаки выраженной иммунной дисфункции при сепсисе

Показатель	Диагностический критерий (тенденция и/или значение)
Клинические проявления инфекционного синдрома	≥ 2 критерия SIRS
Общая лимфопения	Уменьшение абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови ($\leq 1{,}2 \cdot 10^9$/л)
Лимфопения по Т-лимфоцитам (субпопуляционная лимфопения)	Уменьшение относительного количества Т-лимфоцитов (CD3+ лимфоцитов) в периферической крови (≤ 20%).

Определение у пациента с предположительным диагнозом «сепсис» двух и более из вышеперечисленных основных диагностических критериев позволяет констатировать выраженную вторичную иммунную недостаточность, что является показанием к обязательному назначению таким пациентам иммуноактивных лекарственных препаратов заместительного типа действия.

Уточняющие критерии дисфункции иммунной системы.

Уточняющие критерии дисфункции иммунной системы требуют применения более чувствительных лабораторных методов анализа. Возможность определения дополнительных критериев дисфункции иммунной системы (таблица 2) не только увеличивает вероятность и достоверность диагностики у септических больных значимых нарушений иммунитета, но и создает возможность оценки патогенетической структуры иммунных нарушений, а, следовательно, позволяет определить конкретное звено функционально-структурной дефектности (неадекватности функционирования) иммунной системы.

Таблица 2.

Алгоритм и дополнительные лабораторные критерии диагностики дисфункции иммунной системы при сепсисе

Показатель	Диагностический критерий (тенденция и/или значение)
Суррогатные маркеры септического воспаления: С-реактивный белок (CRP), IL-6, прокальцитонин	Повышение уровня суррогатных маркеров в крови (концентрация CRP и прокальцитонина > 2 стандартных отклонений от нормальных значений)
Субпопуляционный дисбаланс Т- лимфоцитов	Уменьшение иммунорегуляторного индекса (значение отношения CD3+CD4+/ CD3+CD8+ Т-лимфоцитов < 0,8)
Общая бактерицидность крови и способность клеток к фагоцитозу	Снижение бактерицидности (НСТ-тест) и способности к фагоцитозу полиморфноядерных и мононуклеарных фагоцитов
Пролиферативная активность и другие функциональные параметры мононуклеаров	• Снижение пролиферативной активности мононуклеаров периферической крови, • нарушение интенсивности экспрессии на мононуклеарах активационных маркеров CD25 и HLA-DR; • Уменьшение продукции IL-2 и IFNγ мононуклеарами in vitro, • уменьшение количества в периферической крови мононуклеаров, экспрессирующих фрагмент рецептора IL-2 (CD25) и HLA-DR (относительное количество моноцитов крови, экспрессирующих HLA-DR ≤ 30%)
Апоптоз клеток крови	Нарушение процессов апоптоза клеток крови: • количество апоптотических лимфоцитов в периферической крови > 10%, • резкое увеличение (в 1,5-2 раза) интенсивности спонтанного и активационного апоптоза мононуклеаров в культуре in vitro

Тестирование этих параметров в динамике также позволяет осуществлять лабораторный мониторинг состояния больных. В практической деятельности можно рекомендовать ориентироваться на следующие показатели дисфункции иммунной системы и руководствоваться перечисленными алгоритмами их определения, которые представлены ниже:

1) диагностика общего реактивного воспаления по увеличению в крови концентрации суррогатных маркеров септического воспаления: С-реактивного белка, IL-6, прокальцитонина (при сепсисе содержание в плазме крови данных маркеров повышается /CRP и прокальцитонин > 2 стандартных отклонений от нормальных значений [прокальцитонин > 2 нг/мл]/);

2) диагностика субпопуляционного дисбаланса Т-лимфоцитов посредством оценки абсолютного количества клеток в субпопуляциях с фенотипическими маркерами CD4- и CD8-позитивных клеток и вычислением классического иммунорегуляторного индекса (отношение – CD3+CD4+ / CD3+CD8+ Т-лимфоцитов) (при сепсисе количество клеток обозначенных субпопуляций снижается /субпопуляционная лимфопения/, что сопровождается уменьшением /≤ 0,8/ иммунорегуляторного индекса);

3) диагностика функциональной неполноценности клеток конституционного иммунитета – клеточной анергии – посредством оценки бактерицидного потенциала и способности к фагоцитозу полиморфноядерных и мононуклеарных лейкоцитов периферической крови (на более поздних стадиях септического процесса обозначенные выше /и увеличенные при общем реактивном воспалении/ параметры функциональной активности клеток конституционного иммунитета существенно снижены в сравнении с их значениями в норме);

4) диагностика анергии клеток адаптивного иммунитета посредством оценки пролиферативной и другой функциональной активности мононуклеаров периферической крови (рекомендуемые для оценки параметры клеточной активности: митоген-индуцированная пролиферация мононуклеаров, продукция IL-2 и IFNγ в культуре мононуклеарных клеток в ответ на митоген, уровень экспрессии маркера HLA-DR циркулирующими моноцитами крови и определение относительного количества в периферической крови моноцитов с вы-

соким уровнем экспрессии активационного маркера HLA-DR) (при сепсисе обозначенные функциональные характеристики клеток, обеспечивающих реакции адаптивного иммунитета, существенно снижены в сравнении с их значениями в норме);

5) определение количества апоптотических лимфоцитов в периферической крови и оценка уровня спонтанного и митоген-индуцированного апоптоза лимфоцитов in vitro (при сепсисе существенно возрастает количество апоптотических лимфоцитов в периферической крови и значительно увеличивается уровень активационного апоптоза лимфоцитов в культуре клеток in vitro);

6) диагностика выраженности регуляторной иммуносупрессии путем оценки влияния избыточных концентраций в системной циркуляции противовоспалительных («иммуносупрессорных») цитокинов (IL–1Ra, IL-4, IL-10, IL-37) на продукцию провоспалительных цитокинов иммунореактивными клетками.

Изложенная выше методология оценки иммунных нарушений показала свою эффективность у больных с тяжелой гнойно-септической патологией, поэтому она рекомендуется для практического использования у хирургических больных с генерализованными инфекционными осложнениями, включая сепсис/ПОН [13-15, 33, 34, 37-39, 83, 88, 89, 95, 97]. По этим же показателям иммунного статуса можно с успехом мониторировать эффективность проводимой иммуноориентированной терапии.

Наиболее чувствительным и патогенетически обоснованным лабораторным тестом, позволяющим осуществлять раннюю диагностику дисфункции иммунной системы при критических состояниях, которая при последующем углублении неизбежно будет проявляться нарушениями в различных звеньях иммунореактивности, вероятно, следует считать комплексную оценку процессов апоптоза иммунореактивных клеток [68, 85, 86, 89], что подразумевает определение апоптотических клеток различного типа в периферической крови, а также оценку интенсивности апоптоза нейтрофилов и мононуклеаров в культуре лейкоцитов in vitro. Выраженность процессов апоптоза у пациентов с сепсисом/ПОН необходимо оценивать для основных популяций лейкоцитов: нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ОЦЕНКИ ПРИ СЕПСИСЕ ИММУННЫХ РАССТРОЙСТВ КАК КОМПОНЕНТА ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ

Пациенты с сепсисом, как клиническая группа, чрезвычайно гетерогенны по стадии заболевания, что определяется разной направленностью и выраженностью иммунных расстройств как иммуноактивационных, так и иммунодепрессивных. В иммунопатогенезе сепсиса, в особенности при его утяжелении (при расстройстве интегративной регуляции жизнеобеспечения организма путем развития полиорганной дисфункции), формируется иммунный диссонанс [100]. Обе фазы сепсиса – активационная и депрессивная – динамичны, чередуются или существуют одновременно.

Пациенты с сепсисом могут умереть из-за раннего чрезмерно выраженного системного воспаления, вызванного первичной инфекцией или же вследствие иммуносупрессии, которая может развиваться как компенсаторный ответ иммунной системы на генерализованную воспалительную реакцию или же самостоятельно вне зависимости от активационной дисфункции иммунной системы. Сегодня понимание патологической роли сепсис-индуцированной иммуносупрессии имеет решающее значение для профилактики и лечения заболевания, и возникновение иммуносупрессии все чаще признается критическим фактором смертности при сепсисе (особенно в поздние сроки) [89]. На ранней стадии развития активационной дисфункции иммунной системы быстро уничтожаются вызвавшие сепсис патогены, при этом иммунный баланс может быть восстановлен. Если возбудители вовремя не удаляются, дисбаланс иммунной регуляции нарастает, и в этом случае пациенты склонны к вторичным инфекциям, что приводит к длительной депрессии иммунной системы и развитию иммунного коллапса.

Рассматривая возможность использования различных критериев наличия иммунных расстройств, можно предположить, что наиболее вероятно использование показателей апоптоза лимфоцитов (как количество апоптотических клеток, так и интенсивность активационного апоптоза лимфоцитов in vitro) в качестве критериев дисфункции иммунной системы при тяжелом сепсисе с перспективами включе-

ния в существующие системы оценки выраженности полиорганной дисфункции. Возможность использования этого показателя, как критерия ПОН, имеет глубокое патогенетическое обоснование, так как повышенная интенсивность апоптоза лимфоцитов в условиях метаболической иммунодепрессии, обусловленной избытком продукции глюкокортикоидов и катехоламинов, является одним из ведущих механизмов развития лимфопении у септических больных. Этот механизм снижения количества лимфоцитов начинает действовать уже на ранних фазах септического процесса в условиях разгара генерализованной воспалительной реакции. С этим механизмом связано развитие любых вариантов лимфопении (абсолютной, относительной, субпопуляционной). Процесс стадийного нарастания выраженности у септических больных абсолютной лимфопении достаточно просто адаптировать под любые шкалы оценок, в которых применяется принцип подсчета баллов. Другой вероятный критерий характеристики иммунной дисфункции как компонента ПОН – это относительное количество в периферической крови моноцитов с высокой степенью экспрессии HLA-DR антигенов.

Определение уровня циркулирующих цитокинов в крови больных представляет собой исследовательскую методологию, которая в настоящее время широко используется при различных патологических состояниях [28, 55-57, 62, 65, 69, 75]. Эта методология позволяет характеризовать функциональный (точнее регуляторный) дисбаланс иммунной системы. При этом оказалось, что оценка концентраций наиболее важных цитокинов в системной циркуляции тяжелых септических больных не выявила поголовного наличия обычно постулируемого «цитокинового пожара», в условиях которого должны резко возрастать и сохраняться на уровне высоких концентраций в крови основные провоспалительные цитокины.

Резкое увеличение уровня TNFα в системной циркуляции действительно описано (например, у больных с тяжелыми формами разлитого перитонита [94]) как вариант дисбаланса цитокиновой регуляции в раннюю фазу развития тяжелого абдоминального сепсиса). У таких пациентов на фоне клинических проявлений септического шока содержание TNFα в сыворотке превышало его уровень в крови условно здоровых доноров в 8 раз, а в перитонеальном экссудате –

в 4 раза. У тех же больных уровень другого цитокина с провоспалительной активностью – IL-1β – был также повышен: в крови в 3 раза, в перитонеальном экссудате – в 2 раза [94]. По данным же других авторов [93], исследовавших уровень классических провоспалительных цитокинов IL-1β и TNFα, а также других медиаторов цитокиновой природы в динамике тяжелого сепсиса, концентрация этих провоспалительных цитокинов оказалась не повышенной, а существенно сниженной – соответственно более чем в 2 и 4 раза (по данным Bio-Plex-анализа).

Напротив, тенденция к резкому увеличению концентрации в плазме крови была характерной для цитокинов с противовоспалительной («иммуносупрессивной») активностью – IL-1Ra, IL-4, IL-10 и MIP-1β. Резко увеличенной по отношению к норме оказалась также концентрация факторов активации процессов кроветворения – G-CSF и GM-CSF [93, 98]. Аналогичные данные были получены также у пациентов с неонатальным сепсисом [99].

Трудность трактовки большого объёма информации и разнонаправленность тенденций в зависимости от фазовых характеристик патологического процесса и тяжести состояния септических пациентов [13,95] – те обстоятельства, которые затрудняют широкое практическое использование лабораторного мониторинга по паттернам цитокинов. Тем более, когда имеются веские основания сомневаться в правомочности тезиса о «медиаторном пожаре» в разгар клинических проявлений септического процесса у всех больных с сепсисом, даже применительно к классическим провоспалительным цитокинам. Использование термина «цитокиновая дезрегуляция» [13-15, 31, 33, 37, 38, 75] с констатацией возможной гетерогенности тенденций преобладания цитокинов различных функциональных групп у разных септических пациентов более обосновано для характеристики расстройств цитокиновой регуляции при тяжелых формах сепсиса, чем применение термина «цитокиновая буря».

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ИММУНОДЕПРЕССИИ У СЕПТИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

В настоящее время считается, что пациенты с сепсисом, как клиническая группа, чрезвычайно гетерогенны по выраженности компонентов дисфункции иммунной системы, которые сопутствуют сепсису и во многом определяют разные стадии заболевания. Обе фазы сепсиса по выраженности активационных и депрессивных иммунных расстройств динамичны и могут чередоваться или же присутствовать одновременно.

Пациенты с сепсисом могут умереть из-за иммуносупрессии или же раннего генерализованного воспаления, вызванного первичной инфекцией, или же поздней системной иммунодепрессии, в условиях которой возможно появление вторичной инфекции. Сегодня понимание патологической роли сепсис-индуцированной иммуносупрессии имеет решающее значение для профилактики и лечения заболевания, а развитие системной иммунодепрессии (особенно в поздние сроки) все чаще признается критическим фактором смертности от сепсиса [88,89].

В западной специальной научной литературе сформулированы представления о механизмах сепсис индуцированной общей (системной) иммунодепрессии, суть которых заключается в следующем [89]:

• увеличение высвобождения иммунореактивными клетками противовоспалительных («иммуносупрессорных») цитокинов – IL-1Ra, IL-4, IL-10, IL-37 приводит к их избытку в циркуляции, что сопровождается дисбалансом цитокиновой регуляции с развитием выраженной регуляторной иммуносупрессии;

• резкое уменьшение числа иммунных эффекторных клеток по причине их интенсивной гибели при реализации механизмов некробиоза, апоптоза, пироптоза, аутофагии, ферроптоза;

• увеличение количества и активация в условиях цитокинового дисбаланса регуляторных клеток, обладающих супрессорной активностью (Treg – регуляторные /супрессорные/ Т-лимфоциты, иммуносупрессорные клетки миелоидного происхождения /MDSC/);

• снижение на антигенпрезентирующих клетках экспрессии HLA-DR и уменьшение в системной циркуляции моноцитов, экспрессирующих данный маркер.

Комментируя нарушения иммунного гомеостаза, развивающиеся при сепсисе и характеризуемые выраженным дисбалансом цитокиновой регуляции с активным высвобождением противовоспалительных цитокинов, аномальной гибелью иммунных эффекторных клеток, гиперпролиферацией иммунных супрессорных клеток и активной экспрессией иммунных контрольных точек на клетках иммунореактивности, необходимо подчеркнуть роль выраженного дисбаланса основных регуляторных и активационных цитокинов, что усугубляет общую тенденцию дезинтеграции (хаоса) иммунной системы.

Совместно с иммунодепрессией различной природы иммунный дисбаланс является неотъемлемой патогенетической составляющей полиорганной несостоятельности организма. Так, известно, что IL-4 может индуцировать дифференцировку CD3+CD4+ Т-клеток в клетки Th2 и способствовать аутокринной передаче сигналов тучных клеток посредством положительной обратной связи. Посредством активирования Th1 клеток IL-4 может стимулировать высвобождение других противовоспалительных цитокинов и таким образом ингибировать высвобождение интеграционно-регуляторных цитокинов, таких как IL-2 и IFNγ [101,102,110]. ИЛ-10 может усугублять иммуносупрессию, уменьшая высвобождение провоспалительных цитокинов, включая TNFα, IL-1β, IL-6, IL-8, G-CSF и GM-CSF моноцитами и макрофагами и ингибируя экспрессию этими клетками молекул межклеточных взаимодействий, которые необходимы для презентации антигенов. IL-10 также ингибирует пролиферацию CD3+CD4+ Т-клеток и способствует дифференцировке CD3+CD4+ Т-клеток в Treg, а также способствует пролиферации иммуносупрессорных клеток миелоидного происхождения (MDSC) [103]. Продукция IL-37 и уровень этого цитокина в крови у пациентов с сепсисом значительно повышены, что тесно связано с тяжестью сепсис-индуцированной регуляторной иммуносупрессии по причине возможности подавления этим цитокином высвобождения провоспалительных цитокинов из моноцитов и нейтрофилов [105]. IL-37 продуцируется иммуноцитами и может ингибировать высвобождение провоспалительных цитокинов клетками иммунореактивности и нарушать презентацию ими антигенов возбудителей сепсиса [104]. Следовательно, IL-37

обычно уменьшает врожденное воспаление и адаптивные иммунные реакции, тем самым активно участвует в формировании регуляторной иммуносупрессии при сепсисе.

В контексте роли системной иммунодепрессии в патогенезе иммунной дисфункции при сепсисе следует подчеркнуть то обстоятельство, что нами, начиная с периода явной гипертрофии в специальной научной литературе роли активационной дисфункции иммунной системы при описании иммунопатогенеза сепсиса, активно продвигалось ведущее значение системной иммунодепрессии [106-110].

Очевидным клиническим признаком состояния общей иммунодепрессии является появление у больных с гнойно-септическими осложнениями (после адекватно выполненной хирургической санации и на фоне проведения антибиотикотерапии) вторичных септических очагов и/или развитие нозокомиальной пневмонии. Возможна диагностика состояния иммунодепрессии простыми методами лабораторного анализа. Так, несомненно наличие прямой корреляционной связи между степенью эндо(ауто)токсикоза и выраженностью общей иммунодепрессией, поэтому в качестве косвенных диагностических признаков общей иммунодепрессии могут использоваться лабораторные маркеры ауто(эндо)токсикоза, в особенности касающиеся изменения морфологии иммунореактивных клеток: появление токсической зернистости в нейтрофилах, увеличение значений лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) [12, 51, 53, 90, 91, 111, 112], нарастание в плазме крови концентрации молекул (пептидов) средней массы. Данные критерии, определяемые методами лабораторного анализа, в совокупности с клиническими признаками позволяют достаточно точно характеризовать степень тяжести эндотоксикоза. Так, средняя тяжесть эндотоксикоза имеет место при ЛИИ менее 3.0, тяжелая – при ЛИИ от 3.0 до 6.0 и крайне тяжелая – при ЛИИ более 6.0.

При гнойно-септической патологии также описаны [13, 15, 83, 90, 93] прямые лабораторные маркеры иммунодепрессии (таблица 3), которые можно рекомендовать для практического использования.

Таблица 3.

Лабораторные критерии диагностики общей иммунодепрессии при тяжелом сепсисе

Показатель	Диагностический критерий (тенденция и/или значение)
Общая лимфопения	• Абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови ≤ $1{,}2 \cdot 10^9$
Субпопуляционные лимфопении	• Относительное количество Т-лимфоцитов (CD3+) в периферической крови ≤ 20%.
Субпопуляционная моноцитопения	• Относительное количество HLA-DR+ моноцитов в периферической крови ≤ 30%.
Преобладающая иммуносупрессорная активность крови больных (по наличию в периферической крови больных сепсисом преимущественно иммуносупрессорных факторов)	• Индекс супрессорной активности сыворотки больных в отношении митоген-индуцированной бласттрансформации донорских мононуклеаров ≤ 0,8.
Регуляторная иммуносупрессия (цитокиновый дисбаланс с преобладанием в системной циркуляции у больных сепсисом «иммуносупрессорных» цитокинов)	• Отношение концентраций в периферической крови оппозитных цитокинов (IL-1Ra / TNFα ≥10; IL-10 / IFNγ ≥ 2).
Разнонаправленная интенсивность апоптоза клеток крови (иммуносупрессорно-активационный дисбаланс лимфоцитов и нейтрофилов)	• Содержание в периферической крови апоптотических лимфоцитов ≥10%, • содержание в периферической крови апоптотических нейтрофилов ≤ 5%.

А.А. Останиным и соавт. (2002) [83] предложен способ определения выраженности общей иммунодепрессии у больных с гнойно-септическими осложнениями, основанный на оценке биологической (воспалительной или супрессорной) активности сыворотки больного, по

результатам ее воздействия на культуру бласттрансформирующихся донорских мононуклеаров в условиях in vitro. В частности, наличие иммуносупрессорной активности сыворотки у септического больного можно определить по её способности препятствовать митоген-индуцированной пролиферации мононуклеарных клеток доноров в тесте бласт-трансформации in vitro. Использование этого достаточно простого метода оценки выраженности общей иммунодепрессии у больных с тяжелым сепсисом и сепсисом, осложненным септическим шоком, позволило установить, что у 70% тяжелых септических больных в сыворотке преобладают факторы, проявляющие иммуносупрессорную активность (расчетный индекс иммуносупрессорной активности сыворотки $\leq 0{,}8$), а не провоспалительные факторы [83]. Эта тенденция оказалась наиболее выраженной у больных с септическим шоком.

У тяжелых септических больных выявляли и сопутствующий цитокиновый дисбаланс с многократным преобладанием противовоспалительных («иммуносупрессорных») цитокинов над провоспалительными. Например, отношение IL-1Ra/TNFα у подобных больных обычно ≥ 10 [93]. Очевидно, что цитокиновый дисбаланс со значительным преобладанием иммуносупрессорных цитокинов также может рассматриваться как дополнительный критерий общей иммунодепрессии. Для надёжной диагностики у септических больных состояния общей иммунодепрессии достаточно определить один из перечисленных выше критериев.

Лабораторные критерии общей иммунодепрессии можно отнести к высокоинформативным признакам наличия у хирургических больных такого грозного инфекционного осложнения как тяжелый сепсис. Однако надо заметить, что, если у септических больных отсутствует лимфопения (наличие которой можно легко определить по клиническому анализу крови), то для проведения надежной диагностики необходимо лабораторное обеспечение на уровне современного иммунологического анализа, предусматривающее обязательное использование: культурального метода бласт-трансформирующихся мононуклеарных клеток, иммуноферментных методов определения содержания цитокинов в сыворотке и культуральной среде, методологии проточной лазерной цитофлюориметрии для определения фенотипа иммунореактивных клеток.

В совокупности эти методы позволяют оценивать процессы клеточной пролиферации, продукцию цитокинов клетками, выраженность цитокинового дисбаланса, а также процессы апоптоза в клетках, обеспечивающих механизмы иммунореактивности. По таким функциональным критериям системной иммунодепрессии как уменьшение числа мононуклеарных клеток, экспрессирующих активационный маркер HLA-DR, и снижение Кон А-индуцированной продукции IL-2 в культуре мононуклеарных клеток, частота встречаемости подобных иммунных дисфункций у септических больных превышает 85 % [110]. По другим параметрам иммунореактивности депрессивной направленности – практически никогда не бывает ниже 50 %.

Выраженная лимфопения, оцениваемая по абсолютному количеству лимфоцитов в периферической крови ($\leq 1{,}0 \cdot 10^9$/л), развивающаяся на фоне лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига лейкоцитарной формулы – абсолютно надежный лабораторный признак тяжелой иммунодепрессии у больных с гнойно-септической патологией, свидетельствующий о развитии у септических пациентов угрожающей жизни несостоятельности иммунной системы.

ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА СРЕДСТВ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИММУНООРИЕНТИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СЕПСИСА

Лечение септических пациентов должно быть комплексным с хирургической санацией очагов инфекции и проведением адекватной этиопатогенетической терапии [5, 12, 13, 18, 19, 41, 46]. Критерием высокой эффективности проводимого лечения септических пациентов с сепсисом/ПОН является снижение летальности у подобных пациентов, а также коррекция проявлений полиорганной дисфункции по соответствующим органным системам [18]. Патогенетически обоснованные составляющие эффективности используемых при лечении пациентов с сепсисом лекарственных средств этиопатогенетической терапии необходимо принимать во внимание при анализе клинических результатов проводимого лечения и оценке влияния проводимой иммунокорригирующей терапии на тяжелую дисфункцию иммунной системы, закономерно развивающуюся у септических пациентов [13, 34, 89].

Превалирование в западной специальной научной литературе в настоящее время мнения о ведущей роли многофакторной общей иммунодепрессии в патогенезе сопутствующей сепсису/ПОН дисфункции иммунной системы объясняет переключение внимания специалистов в области иммуноориентированных лекарственных средств, используемых в патогенетической терапии пациентов с сепсисом/ПОН, на иммуноактивационные лекарственные препараты: средства заместительной иммунокоррекции (донорские иммуноглобулиновые препараты), активационные рекомбинантные цитокины (rIL-2, rIFNγ, rGM-CSF, rIL-7), рекомбинантный гормон тимуса (rThymosin α1); средства, направленные на отрицательные костимулирующие молекулы на клетках иммунореактивности и ингибиторы контрольных точек (рисунок 1) [89].

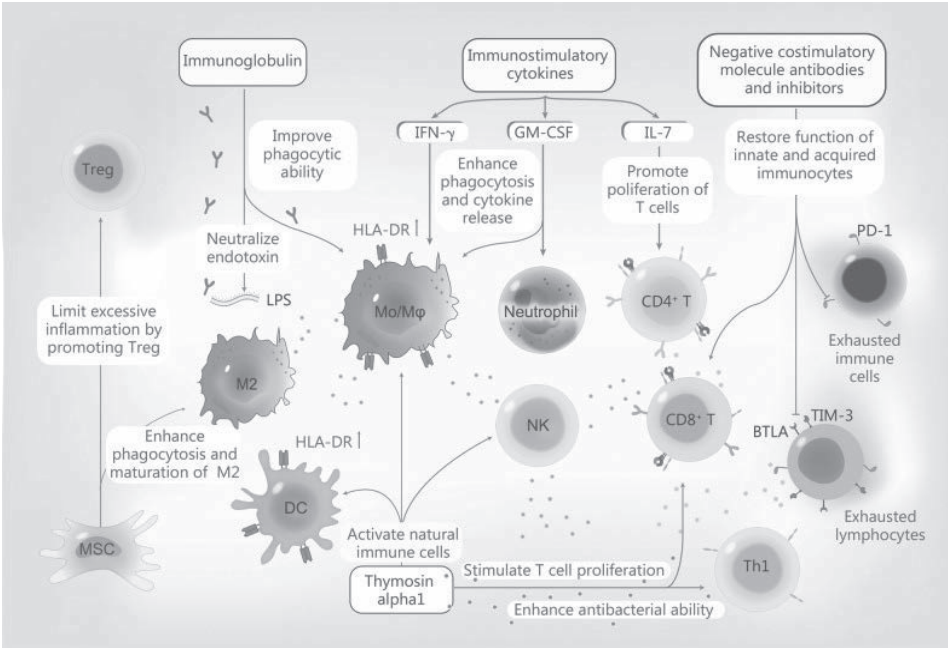

Рисунок 1. **Возможные направления и подходы современной иммуноориентированной терапии при разработке лекарственных средств адекватной коррекции иммунной дисфункции при сепсисе/ПОН – тяжелом сепсисе.**

Совершенно очевидно, что выраженные иммунные расстройства, которые можно классифицировать как Т-лимфоцитарно-моноцитарный структурно-функциональный вторичный иммунодефицит с многофакторной иммунодепрессией, и которые наблюдаются при тяжелой хирургической патологии и травматических поражениях, осложненных развитием генерализованной инфекции, необходимо предупреждать и при их развитии адекватно лечить иммунотропными препаратами соответствующего спектра фармокодинамической активности.

Обязательным компонентом потенциально адекватного иммунокорректора иммунных расстройств при гнойно-септической патологии является лимфотропность, обеспечиваемая наличием специализированных рецепторов на функционально активных лимфоцитах. Только в этом случае возможны прямые активационные эффекты в отношении соответствующих лимфоидных клеток. При декомпенсированной иммунной недостаточности, обозначенной выше патогенетической структуры, применение любых иммунокорректоров не прямого, а индуктивного типа действия как средств патогенетической терапии бесполезно [13].

Патогенетическая структура иммунных нарушений при тяжелой патологии, в частности при тяжелом хирургическом сепсисе, определяет алгоритм выбора конкретного иммунокорректора среди множества возможных средств иммуноориентированной терапии. Глубина иммунных нарушений и сопутствующие патологические процессы (шок, потери крови и плазмы, микроциркуляторные расстройства, гипоксия), которые ещё более усугубляют дисфункцию иммунной системы при сепсисе, требуют использования препаратов соответствующей мощности и способных воздействовать на различные звенья патогенеза иммунных расстройств. Иммунокоррекция будет эффективной только в том случае, если спектр фармакодинамической активности используемых лекарственных средств совпадает с патогенетической структурой иммунных дисфункций. Лекарственные средства при совместном использовании могут воздействовать на иммунную систему синергично, и их иммунокорригирующее воздействие характеризуется достаточной мощностью.

Основные целевые установки применения при сепсисе средств иммуноориентированной терапии сводятся к следующему [13, 88, 89, 109, 110]:

• мобилизация систем естественной резистентности и адаптивного иммунитета;

• восстановление цитокинового баланса регуляции системного воспалительного ответа;

• обеспечение абортивного течения инфекции в местных септических очагах и асептическая секвестрация очагов некроза;

• активация процессов репарации и регенерации поврежденных в ходе септического процесса тканей.

Перечисленные выше принципы в особенности важны при использовании иммуноактивных препаратов на фоне уже сформировавшихся иммунных расстройств. При применении иммуноактивных препаратов с целью неспецифической профилактики гнойно-септических осложнений требования к их мощности менее жесткие.

Иммунокорригирующая терапия активационного типа действия включает лекарства для повышения иммунитета, а иммунная стимуляция в сочетании с противовоспалительными подходами может значительно улучшить исход тяжелого сепсиса. В патогенетической структуре сопутствующего сепсису иммунодефицита преобладают компоненты общей IL-2 и IFNγ-зависимой иммунодепрессии.

Этими компонентами являются:

• анергия Т-лимфоцитов и недостаточность эффекторных функций мононуклеарных фагоцитов, специфических (CTL-клетки) и естественных (NK-клетки) киллеров;

• дисбаланс регуляции цитокинами процессов клеточной кооперации;

• уменьшение экспрессии маркеров клеточной активации (CD-25 на лимфоцитах и HLA-DR на антиген-презентирующих моноцитах/макрофагах и дендритных /DC/ клетках);

• нарушение процессов антиген- и митоген-зависимой пролиферации мононуклеаров;

• увеличение интенсивности гибели лимфоцитов и моноцитов механизмом апоптоза (включая механизм гибели мононуклеаров опосредованный FasL-Fas взаимодействием).

Как уже отмечалось, признаки подобного иммунодефицита адекватно характеризуют дисфункцию иммунной системы при критических состояниях, и этот иммунодефицит должен рассматриваться как полноправный компонент ПОН. Многогранность биологической активности IL-2 объясняет, почему в условиях его недостаточной эндогенной продукции развиваются разнообразные иммунные нарушения, а также формируются расстройства на уровне интегративной регуляторной системы организма. Очевидно, что эти нарушения оказываются и одним из существенных звеньев патогенеза дисфункции иммунной системы при тяжелом сепсисе, и именно эти нарушения адекватно корректируются при использовании rIL-2 в качестве активационного лекарственного средства патогенетической иммунотерапии как компонента лечения септических больных (рисунок 2).

Рисунок 2. **Основные компоненты иммунопатогенеза сепсиса. Точки приложения и позитивные эффекты активационной цитокинотерапии дрожжевым рекомбинантным IL-2.**

IL-2, IFNγ, GM-CSF и IL-7 являются иммуностимулирующими цитокинами, которые, как было доказано, активируют ранние иммунные клетки при сепсисе. IFNγ и GM-CSF могут активировать врожденные иммунные клетки для усиления фагоцитоза в дополнение к высвобождению провоспалительных цитокинов и экспрессии

mHLA-DR на антигенпрезентирующих клетках, необходимых для запуска адаптивного иммунитета. IL-7 может увеличивать количество лимфоцитов, стимулируя пролиферацию и ингибируя их апоптоз.

Иммуноглобулин – природный белок, нейтрализующий эндотоксины в организме и повышающий фагоцитарную способность моноцитов и макрофагов. Иммуноглобулиновая терапия может быть полезной для улучшения прогноза септических пациентов с бактериальными инфекциями с множественной лекарственной устойчивостью.

Тимозин альфа-1 может активировать клетки врожденного иммунитета, такие как DC и NK-клетки, а макрофаги стимулируют пролиферацию Т-клеток и усиливают антибактериальный эффект клеток Th1. Мезенхимальные стволовые клетки могут способствовать созреванию макрофагов М2 и регуляторных Т-клеток, тем самым способствуя клиренсу бактерий и ограничивая чрезмерное воспаление. При этом может снижаться выраженность апоптоза клеток, что уменьшает повреждение органов и, в конечном итоге, снижается смертность от сепсиса. Коингибирующие молекулы антител и антагонистов, нацеленные на TIM-3, PD-1, BTLA, могут восстанавливать функцию приобретенных иммуноцитов и иммунореактивных клеток врожденного иммунитета, обращая вспять состояние иммунного истощения [89].

В настоящее время в Российской Федерации (РФ) имеются результаты многочисленных клинических испытаний дрожжевого рекомбинантного IL-2 человека (rIL-2 /генноинженерный цитокиновый препарат Ронколейкин®/) в качестве средства патогенетической иммунотерапии при сепсисе. С момента регистрации препарата в 1995 г. проведено более 20 клинических исследований современного уровня (рандомизированные сравнительные исследования, двойные слепые исследования с плацебо контролем) в различных научно-исследовательских и клинических центрах РФ, в которых приняло участие 2247 взрослых пациента и 239 детей. При лечении сепсиса, включая сепсис/ПОН (тяжелый сепсис) rIL-2 применяют в виде 1-3 в/в или п/к введений данного биотехнологического лекарственного препарата по 0,5-1,0 мг (0,5-1,0 млн. МЕ) у взрослых и в возрастных дозировках у детей.

Продемонстрирована высокая эффективность препарата в лечении сепсиса различной этиологии – хирургического, посттравмати-

ческого, ожогового, панкреатогенного, акушерско-гинекологического и неонатального. Показано, что цитокинотерапия дрожжевым rIL-2 характеризуется достоверным клиническим эффектом, детоксикационным и иммунокорригирующим эффектами. Клинический эффект дрожжевого rIL-2 заключается в снижении уровня 28-дневной летальности при тяжелом сепсисе у взрослых пациентов на 10-31%, а у детей при неонатальном сепсисе – на 11-22 % [91, 93, 113-117].

Высокая клиническая эффективность препарата при гнойно-септической патологии в хирургии связана с ярко выраженным детоксикационным и иммунокорригирующим воздействием проводимой цитокинотерапии, что существенно увеличивает возможности противоинфекционной защиты. Именно поэтому дрожжевой rIL-2 – это действенное средство профилактики и терапии инфекционных осложнений у больных хирургического профиля, а также обязательный компонент адекватного лечения тяжелого хирургического сепсиса. При комплексном лечении хирургических больных с включением цитокинотерапии дрожжевым rIL-2 существенно снижается летальность пациентов от полиорганной несостоятельности в ранние сроки развития септического процесса и от последствий глубокой общей иммунодепрессии в отдаленные сроки.

При тяжелой механической травме и остром деструктивном панкреатите включение цитокинотерапии дрожжевым rIL-2 в состав комплексной опережающей интенсивной терапии оказывается средством профилактики развития инфекционных осложнений, включая их генерализованные формы – посттравматический и панкреатогенный сепсис.

Клиническая эффективность цитокинотерапии дрожжевым rIL-2 является следствием патогенетической направленности препарата (рисунок 2) [13, 110]: на восстановление баланса цитокиновой регуляции системного воспалительного ответа, на уменьшение антигенемии при инвазии этиопатогенов и развивающегося эндотоксикоза, на снижение выраженности общей и специфической иммунодепрессии, развивающейся в результате интенсификации апоптоза иммуноцитов, а также на регуляцию процессов репарации и регенерации тканей.

При проведении иммунокорригирующей терапии дрожжевым rIL-2 при лечении септических пациентов резко возрастает и общая эффективность проводимого лечения. Те клинические возможно-

сти, которые продемонстрированы при проведении цитокинотерапии дрожжевым rIL-2 обосновывают общие перспективы внедрения в медицинскую практику рекомбинантных цитокиновых препаратов активационного типа действия при лечении септических пациентов.

В настоящее время иммунотерапия препаратами рекомбинантных цитокинов активационного типа действия (rIL-2, rIFNγ, rGM-CSF) – необходимый компонент современного комплексного этиопатогенетического лечения пациентов хирургических стационаров. Цитокинотерапия при её применении с целью неспецифической профилактики позволяет предохранять (протектировать) иммунную систему от возможности развития острой иммунной дисфункции, и поэтому этот вариант использования может быть определен как цитокиновая иммунопротекция.

При использовании дрожжевого rIL-2 в составе комплексного лечения септических больных на фоне уже развившейся вторичной иммунной недостаточности препарат, за счёт разнообразных эффектов в отношении клеточных составляющих иммунореактивности, реализует свои потенциальные возможности как мощный иммунокорректор патогенетической направленности. При курсовом применении данного препарата возможно достижение иммунореставрационного эффекта в отношении клеток иммунореактивности и иммунной системы в целом [117].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для большинства пациентов с сепсисом/ПОН (тяжелым сепсисом) и септическим шоком характерна дисфункция иммунной системы в форме комбинированного структурно-функционального Т-лимфоцитарно-моноцитарного вторичного иммунодефицита, которая может быть диагностирована при исследовании иммунного статуса таких пациентов. Патогенетическая структура вторичной иммунной недостаточности данного типа свидетельствует о ее прямой зависимости от нарушения продукции мононуклеарными клетками интеграционно-активационных цитокинов, в первую очередь IL-2 – одного из важнейших факторов адекватности активации иммунореактивности в ее адаптивной составляющей, ростового фактора Т-лимфоцитов и

своеобразного дирижера ансамбля клеток, кооперативно функционирующих при реализации комплекса процессов иммунореактивности.

У пациентов с тяжелым сепсисом дисфункция иммунной системы наблюдается чаще, чем несостоятельность любой другой органной системы, а проявлением ПОН у больных сепсисом является не только снижение витальных функций, но и развитие глубокой иммунодепрессии. Она нарастает параллельно с манифестацией признаков общего реактивного воспаления, и синдром системного воспалительного ответа (SIRS) клинически может маскировать факт формирования и углубления общей иммунодепрессии.

В перечне признаков ПОН, который сегодня рекомендован для практического использования, отсутствуют критерии дисфункции иммунной системы, в то время как тяжелая дисфункция иммунной системы является не просто ранним и надежным признаком развивающейся ПОН, а во многом обеспечивает ее возникновение и последующее прогрессирование. В наибольшей степени это связано с неадекватным функционированием гуморальных полипептидных медиаторных систем, активирующихся путем каскадного протеолиза (сторожевая полисистема плазмы крови, цитокины, лейкокинины, лизосомальные ферменты), а также с отвечающими на эти медиаторы клетками. Другой важный компонент дисфункции иммунной системы, имеющий непосредственное практическое значение, ибо с ним связано развитие последующих гнойно-септических осложнений – это общая (системная) иммунодепрессия. Отсутствие действенного иммунитета к условно-патогенным возбудителям при развитии таких тяжелых инфекционных осложнений, как сепсис, тяжелый сепсис и септический шок, у больных различного профиля подтверждается самим фактом генерализации инфекции.

Достаточно надежным и легко определяемым признаком общей иммунодепрессии у больных с тяжелыми гнойно-септическими осложнениями можно считать устойчивую абсолютную лимфопению, ассоциированную с одновременным уменьшением относительного количества CD3+ лимфоцитов в периферической крови. Эти показатели патогенетически значимой дисфункции иммунной системы, а также относительное количество в периферической крови мононуклеаров, экспрессирующих активационный маркер HLA-DR,

можно рекомендовать как критерии лабораторной диагностики для практического использования при решении вопроса о необходимости назначения средств патогенетической иммуноориентированной терапии заместительного типа действия. У септических больных критическим следует считать уровень абсолютной лимфопении $\leq 1{,}0 \cdot 10^9$ / л. Септическим пациентам иммуноактивные препараты заместительного типа действия должны назначаться в обязательном порядке по жизненным показаниям. В качестве косвенных показателей глубины общей иммунодепрессии могут быть использованы клеточные критерии выраженности эндотоксикоза (например, лейкоцитарный индекс интоксикации), которые имеет прямую корреляционную связь с иммунодепрессией.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Gavelli F., Castello L..M, Avanzi G.C. Management of sepsis and septic shock in the emergency department // Intern. Emerg. Med. – 2021. – V.16, N 6. – P. 1649 – 1661. doi: 10.1007/s11739-021-02735-7.
2. Alberti C., Brun-Buisson Ch., Burchardi H. et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study // Intensive Care Med. – 2002. – V.28, N 2. – P. 108 – 121. doi: 10.1007/s00134-001-1143-z.
3. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care // Crit. Care Med. – 2001. – V. 29, N 7. – P. 1303 – 1310. doi: 10.1097/00003246-200107000-00002.
4. Annane D., Aegerter P., Jars-Guincestre M.C., Guidet B. Current Epidemiology of Septic Shock: The CUB-Rea Network // Amer. J. Respir. Care Med. – 2003. – V.168, N2. – P. 165 – 172. doi: 10.1164/rccm.2201087.
5. Якубцевич Р.Э. Сепсис в интенсивной терапии: современные аспекты диагностики // Журн. Гродненского мед. университета. – 2016. – N 1. – С. 11-16.
6. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // JAMA. – 2016. – V. 315, N 8. – P. 801 – 810. doi:10.1001/jama.2016.0287.
7. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference // Crit. Care Med. – 2003. – V. 31, N 4. – P. 1250 – 1256. doi: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.
8. Бочоришвили В.Г., Бочоришвили Т.В. Новая иммунологическая концепция сепсиса и её клиническое значение // Int. J. Immunorehabilitation – 1997. – N 6. – С. 20 – 26.
9. Ребенок Ж.А. Сепсис: современные проблемы. – Минск: Четыре четверти, 2007. – 280 с.
10. Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M., Shackelford K.A., Tsoi D., Kievlan D.R. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study // Lancet – 2020. – V. 395 (10219). – P. 200 – 211. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
11. Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N.K.J. et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2016. – V. 193, N 3. – P. 253 – 272. doi: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
12. Гринёв М.В., Громов М.И., Комраков В.Е. Хирургический сепсис. – СПб.–М., 2001. – 350 с.
13. Козлов В.К. Сепсис: Этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. – СПб.: Диалект, 2006. – 304 с.
14. Козлов В.К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе посттравматического сепсиса // В кн.: Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы, современная стратегия лечения / под ред. Е.К. Гуманенко и В.К. Козлова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 253 – 312.
15. Козлов В.К., Винницкий Л.И. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса // Общая реаниматология. – 2005. – Т.1, N 4. – С. 65 – 76.

16. Bone R.S., Godzin C.J., Balk R.A. Sepsis: a new Hypothesis for pathogenesis of the disease process // Chest. – 1997. – V. 112, N 1. – P. 235 – 243. doi: 10.1378/chest.112.1.235.
17. Fink M.P. Infection, sepsis, and septic shock // In: Sepsis and multiple organ dysfunction / Eds. E.A. Deitch, J.-L. Vincent, A.Windsor. – W.B. Suanders, 2002. – P. 49 – 62.
18. Сепсис. Классификация, клинико-диагностическая концепция, лечение / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. 2-е изд. доп. и перераб. – М.: Медицинское информационное агентство, 2011. – 352 с.
19. Хирургические инфекции: практическое руководство. Изд. 2-е, перераб и доп. / под ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. – М.: Изд-во «Литтерра», 2006. – 736 с.
20. Шанин В.Ю. Патофизиология критических состояний. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2003. – 436 с.
21. Balk R.A. (Ed.). Advances in the diagnosis and management of the patients with severe sepsis. The trinity Worcester Press. – 2002. – 118 p.
22. Baue A. E. Multiple organ failure, multiple organ dysfunction syndrome, and systemic inflammatory response syndrome – Why no magic bullets? // Arch. Surg. – 1997. – V. 132, N 7. – P. 703 – 707. doi: 10.1001/archsurg.1997.01430310017002.
23. Baue A.E., Durham R., Faist E. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), multiple organ failure (MOF): are we winning the battle? // Shock. – 1998. – V.10, N 2. – P.79 – 89. doi: 10.1097/00024382-199808000-00001.
24. Fry D.E. Multiple organ dysfunction syndrome: past, present and future // Surgical Infections. – 2000. – V. 1, N 3. – P. 155 – 163. doi: 10.1089/109629600750018088.
25. Poole G.V. MODS in the septic/inflammatory patient // In: Sepsis and multiple organ dys¬function / Eds. E.A. Deitch, J.-L. Vincent, A. Windsor. – W.B. Suanders, 2002. – P. 35 – 45.
26. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, N 4. – С. 9 – 21.
27. Сускова В.С., Емец В.И., Ермакова Л.П. и др. Ранняя диагностика иммунных нарушений и их коррекция в лечении полиорганной недостаточности и септических осложнений после операций с искусственным и вспомогательным кровообращением // Вестн. трансплант. и искусственных органов. – 2009. – Т. 11, N 4. – С. 57 – 64.
28. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В. Методология изучения системного воспаления // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, N 1. – С. 15 – 23.
29. Зотова Н.В., Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. и др. Патогенетическое значение определенных уровней системной воспалительной реакции при сепсисе / Вестн. Урал. мед. акад. науки. – 2006. – N 3 (1). – С. 71 – 74.
30. Козлов В.К. Иммунопатогенез и цитокинотерапия хирургического сепсиса // Вестн. Росс. воен.- мед. акад. – 2002. – N 2(8). – С. 12 – 22.
31. Козлов В.К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса: возможности диагностики // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т.5, N 2. – С. 15 – 29.

32. Козлов В.К. Лебедев В.Ф., Гуманенко Е.К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе полиорганной недостаточности при тяжелых травмах груди // Сб. тезисов Межд. конгресса «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии». – СПб., 2009. – С. 53 – 54.
33. Козлов В.К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе полиорганной дисфункции при сепсисе: критерии диагностики // Медицинская лабораторная диагностика: будущее и новации: Мат. Всеросс. научн. конф., посвящ. 110-летию со дня рождения И.И. Иванова. – СПб.: ВМедА, 2014. – С. 32 – 33.
34. Козлов В.К., Рудь А.А. Критерии диагностики дисфункции иммунной системы и возможности иммунотерапии при развитии полиорганной дисфункции/недостаточности у пострадавших с политравмой // Джанелидзевские чтения-2023. Сб. научн. трудов научн.-практ. конф. Санкт-Петербург, 2023. – С. 77 – 79.
35. Чурляев Ю.А., Григорьев Е.В., Шерстобитов А.В. и др. Характеристика некоторых компонентов системной воспалительной реакции у больных с распространенным перитонитом // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – N 2. – С. 31 – 33.
36. Дымова О.В., Еременко А.А., Никода В.В., Васильева О.Н., Бондаренко А.В., Богомолова Н.С., Михайлов Ю.Е. Диагностическая значимость параметров системы гомеостаза при выявлении септических состояний у пациентов с инфекционно-воспалительными осложнениями в послеоперационном периоде // Анестезиология и реаниматология. – 2016. –Т.61, N 3. – С. 196 – 201. doi: 10.18821/0201-7563-2016-3-196-201.
37. Козлов В.К. Сепсис, тяжелый сепсис, септический шок: патогенетическое обоснование диагноза, клиническая интерпретация, принципы и методы диагностики // Клинико-лабораторный консилиум. – 2014. – N 2 (49). – С. 20 – 40.
38. Козлов В.К. Принцип, методология и алгоритм диагностики тяжелого сепсиса по критериям дисфункции иммунной системы // Актуальные вопросы современной инфектологии: мат. конф. / редкол.: Г.С. Архипов, В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Н.Г. Абрамова; НовГУ – Великий Новгород, 2014. – С. 114 – 131.
39. Козлов В.К. Сепсис: патогенез тяжелого сепсиса. Роль дисфункции иммунной системы // Клінічна імунологія Алергологія Інфектологія. – 2008. – N 6 (17). – С. 16 – 22.
40. Bone R.S. Immunologic dissonance a continuing evolution our understanding of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) and the Multiple Organ Disfunction Syndrome (MODS) // Ann. Intern. Med. – 1996. – V.125, N 8. – P. 680 – 687. doi: 10.7326/0003-4819-125-8-199610150-00009.
41. Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф. Сепсис: этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 176 с.
42. Wicher J., Bienvenu J., Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker // Ann. Clin. Biochem. – 2001. – V. 38 (Pt 5). – P. 483 – 493. doi: 10.1177/000456320103800505.
43. Ugarte H., Silva E., Mercan D., De Mendonca A., Vincent J.F. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit // Crit Care Med. – 1999. – V. 27, N3. – P. 498 – 504. doi: 10.1097/00003246-199903000-00024.

44. Oberhoffer M., Vogelsang H., Jager E., Reinhart K. Katacalcin and calcitonin immunoreactivity in different types of leukocytes indicate intracellular procalcitonin content // J. Crit. Care – 1999. – V. 14, N 1. – P. 29 – 33. doi: 10.1016/s0883-9441(99)90005-9.
45. Assicot M., Gendrel D., Carsin H. et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection // Lancet. – 1993. – V. 341, N 8844. – P. 515 – 518. doi: 10.1016/0140-6736(93)90277-n.
46. Учваткин Г.В., Гайворонский Е.А., Слесаревская М.Н. Уросепсис. Патогенез, диагностика и лечение // Урологические ведомости. – 2020. – Т. 10, N 1. – С. 81 – 91.
47. Белова Л.А., Оглоблина О.Г., Саталкин А.А. и др. Дисбаланс протеиназно-ингибиторной системы при акушерском сепсисе и септическом шоке // Клин. лаб. диагностика. – 2003. – N 7. – С. 13 – 16.
48. Миронов П.И., Альес В.Ф. Молекулярные аспекты системного воспалительного ответа при сепсисе // Новости науки и техники. Информ. сб. Сер. Медицина. Вып. Реаниматол. и интенсив. терапия. Анестезиол. / ВИНИТИ. – 2000. – N 4. – С. 1 – 9.
49. Молчанова Л.В., Мороз В.В. Молекулярные аспекты полиорганной недостаточности: Молекулы адгезии (Обзор литературы) // Новости науки и техники. Информ. сб. Сер. Медицина. Вып. Реаниматол. и интенсив. терапия. Анестезиол. / ВИНИТИ. – 1999. – N 2. – С. 10 – 17.
50. Останин А.А., Леплина О.Ю., Тихонова М.А. и др. Хирургический сепсис. Часть I: Иммунологические маркеры системной воспалительной реакции // Вест. хирургии. – 2002. – Т. 161, N 3. – С. 101 – 107.
51. Пятаев Н.А., Котлов И.С., Бояринов Г.А., Кузин В.В. Диагностическое и прогностическое значение различных маркеров эндогенной интоксикации при перитоните // Эфферентная терапия. – 2002. – Т.8, N 2. – С. 49 – 52.
52. Рябов Г.А., Азизов Ю.М. Роль оксида азота как регулятора клеточных процессов при формировании полиорганной недостаточности // Анестезиология и реаниматология. – 2001. – N 1. – С. 8 – 13.
53. Рябов Г.А., Азизов Ю.М., Пасечник И.Н. и др. Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у больных в критических состояниях // Вест. интенсивной терапии. – 2002. – N 4. – С. 4 – 7.
54. Черний В.И., Нестеренко А.Н., Шано В.П. и др. Перспективные направления в анестезиологии и интенсивной терапии // Анестезиология: В 5 т.: Авт. пер. с укр. / под ред. В.И. Черния, Р.И. Новиковой. – К.: Здоров'я, 2004. – Т. 5. – С. 64 – 116, 132 – 214.
55. Cabioglu N., Bilgic S., Deniz G. et al. Decreased cytokine expression in peripheral blood leukocytes of patients with severe sepsis // Arch. Surg. – 2002. – V. 137, N 9. – P. 1037 – 1043. doi: 10.1001/archsurg.137.9.1037.
56. Cavaillon J.M., Munoz C., Fitting C. et al. Circulating cytokines: the tip of the iceberg? // Circ. Shock. – 1992. – V. 38, N 2. – P. 145 – 152.
57. Fumeaux T., Pugin J. Role of interleukin-10 in the intracellular sequestration of human leukocyte antigen-DR in monocytes during septic shock // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – V. 166, N 11. – P. 1475 – 1482. doi: 10.1164/rccm.200203-217OC.
58. Hawiger J. Innate immunity and inflammation: a transcriptional paradigm // Immunol. Res. – 2001. – V. 23, N 2-3. – P. 99 – 109. doi: 10.1385/IR:23:2-3:099.

59. Hobbs A. Nitric oxide metabolism linked to sepsis // J. Biol. Chemistry. – 2005. – V. 18, N 3. – P. 721 – 729.
60. Liles W.C., Dale D.C., Klebanoff S.J. Glucocorticoids inhibit apoptosis of human neutrophils // Blood. – 1995. – V. 86, N 8. – P. 3181 – 3188.
61. Muller Kobold A.C., Tulleken J.E., Zijlstra J.G. et al. Leukocyte activation in sepsis: correlations with disease state and mortality // Intensive Care Med. – 2000. – V. 26, N 7. – P. 883 – 892. doi: 10.1007/s001340051277.
62. Oberhoffer M., Karzai W., Meier-Hellmann A. et al. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis // Crit. Care Med. – 1999. – V. 27, N 9. – P. 1814 – 1818. doi: 10.1097/00003246-199909000-00018.
63. Okamura Y., Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (scD14-ST) // Clin. Chim. Acta. – 2011. – V. 412 (23–24). – P. 2157 – 2161. doi: 10.1016/j.cca.2011.07.024.
64. Opal S.M., Cohen J. Critical gram-positive sepsis: does it fundamentally differ from gram-negative bacterial sepsis? // Crit. Care Med. – 1999. – V. 27, N 8. – P. 1608 – 1616. doi: 10.1097/00003246-199908000-00039.
65. O'Sullivan S.T., Lederer J.A., Horgan A.F. et al. Major injury leads to predominance of the T helper-2 lymphocyte phenotype and diminished interleukin-12 production associated with decreased resistance to infection // Ann. Surg. – 1995. – V. 222, N 4. – P. 482 – 490. doi: 10.1097/00000658-199522240-00006.
66. Russwurm S., Vickers J., Meier-Hellmann A. et al. Platelet and leukocyte activation correlate with the severity of septic organ dysfunction // Shock. – 2002. – V. 17, N 4. – P. 263 – 268. doi: 10.1097/00024382-200204000-00004.
67. Saenz J.J., Izura J.J., Manrique A. et al. Early prognosis in severe sepsis via analyzing the monocyte immunophenotype // Intensive Care Med. – 2001. – V. 27, N 6. – P. 970 – 977. doi: 10.1007/s001340100962.
68. Schroeder S., Lindermann C., Decker D. et al. Increased susceptibility to apoptosis in circulating lymphocytes of critically ill patients // Langenbecks Arch. Surg. – 2001. – V. 386. – P. 42 – 46.
69. Sfeir T., Saha D.C., Astiz M., Rackow E.C. Role of interleukin-10 in monocyte hyporesponsiveness associated with septic shock // Crit. Care Med. – 2001. – V. 29, N 1. – P.129 – 133. doi: 10.1097/00003246-200101000-00026.
70. Shozushima T., Takahashi G., Matsumoto N. et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome // J. Infect. Chemother. – 2011. – V. 17, N 6. – P. 764 – 769.
71. Agilli M., Sener I., Yesildal F. A new marker for the diagnosis of sepsis: Presepsin // J. Investig Biochem. – 2012. – V.1, N 1. – P. 55 – 57.
72. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть 1 // Клинико-лабораторный консилиум. – 2008. – N 6 (25). – С. 46 – 52.
73. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть 2 // Клинико-лабораторный консилиум. – 2009. – N 1 (26). – С. 34 – 48.
74. Вельков В.В. Пресепсин – новый высокоэффективный биомаркер сепсиса // Клинико-лабораторный консилиум. – 2012. – N 2 (42). – С. 56 – 62.

75. Jedynak M., Siemiatkowski A. The role of monocytes/macrophages and their cytokines in the development of immunosuppression after severe injury // Pol. Merkuriusz Lek. – 2002. – V. 13, N 75. – P. 238 – 241.
76. Иммунология и аллергология (цветной атлас): учебное пособие для студентов медицинских вузов / под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова, А.В. Караулова – М.: Практическая медицина, 2006. – 288 с.
77. Ковальчук Л.В. Первичные и вторичные иммунодефициты у человека // Итоги науки и техники. Серия «Иммунология». – М.: ВИНИТИ, 1979. – N 8. – С. 36 – 69.
78. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии // Иммунология. – 2001. – N 4. – С. 4 – 6.
79. Черний В.И., Нестеренко А.Н. Нарушения иммунитета при критических состояниях. Особенности диагностики // Внутренняя медицина. – 2007. – N 2, N 3, N 4.
80. Payen D., Faivre V., Lukaszewicz A.C., Losser M.R. Assessment of immunological status in the critically ill // Minerva Anestesiol. – 2000. – V.66, N5. – P. 351 – 357.
81. Козлов В.К. Иммунные дисфункции при инфекционных болезнях и принципы их коррекции // Тез. докладов конгресса «XXI век новые и старые инфекции». Матер. XI межд. выставки «МЕДИЦИНА+». – Нижний Новгород, 2002. – С. 94 – 95.
82. Чередеев А.Н., Ковальчук Л.В. Патогенетический принцип оценки иммунной системы человека: современное состояние проблемы // Сб. трудов I нац. конф. РААКИ. – М., 1997. – С. 74 – 80.
83. Останин А.А., Леплина О.Ю., Тихонова М.А. и др. Цитокин-опосредованные механизмы развития системной иммуносупрессии у больных с гнойно-хирургической патологией // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, N 1. – С. 38 – 44.
84. Семенов В.Н., Пасечник И.Н. Апоптоз и его роль в патогенезе критических состояний // Вест. интенсивной терапии. – 2004. – N 1. – С. 3 – 7.
85. Чередеев А.Н., Ковальчук Л.В. Апоптоз как важный этап оценки иммунной системы по патогенетическому принципу // Клин. лаб. диагностика. – 1997. – N 7. – С. 31 – 35.
86. Oberholzer C., Oberholzer A., Clare-Salzer M., Moldawer L.L. Apoptosis in sepsis: new target for therapeutic exploration // FASEB J. – 2001. – V. 15, N 6. – P. 879 – 892. doi: 10.1096/fj.00-058rev.
87. Бунятян А.А., Инвияева Е.В., Никода В.В., Винницкий Л.И. Иммунокорректоры в комплексном лечении послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у хирургических больных и мониторинг иммунологических показателей // Анестезиология и реаниматология. – 2004. – N 5. – С. 79 – 83.
88. Bhan C. Dipankar P., Chakraborty P., Sarangi P.P. Role of cellular events in the pathophysiology of sepsis // Inflamm. Res. – 2016. – Vol. 65(11). – P. 853 – 868. doi: 10.1007/s00011-016-0970-x.
89. Liu D., Huang S.Y., Sun J.H., Zhang H.C., Cai Q.L., Gao C., Li L., Cao J., Xu F., Zhou Y., Guan C.X., Jin S.W., Deng J., Fang XM., Jiang J.X., Zeng L. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options // Mil. Med. Res. – 2022. – Vol. 9(1). – Article number 56. doi: 10.1186/s40779-022-00422-y.

90. Останин А.А., Черных Е.Р. Эффективность цитокинотерапии Ронколейкином в комплексном лечении хирургических инфекций: Пособие для врачей. – СПб.: Изд-во СПб ун-та, 2001. – 28 с.
91. Толстой А.Д., Панов В.П., Краснорогов В.Б. и др. Парапанкреатит. Этиология, патогенез, диагностика, лечение. – СПб.: Изд-во «Ясный свет», 2003. – 256 с.
92. Отчет о результатах многоцентрового проспективного контролируемого исследования «Оценка эффективности Ронколейкина в комплексной интенсивной терапии тяжелого сепсиса» / ООО «Биотех», автор-составитель отчета В.Ф. Лебедев. – СПб.: Новая альтернативная полиграфия, 2007. – 52 с.
93. Останин А.А., Леплина О.Ю., Шевела Е.Я. и др. Оценка цитокинового профиля у больных с тяжелым сепсисом методом проточной флюориметрии (Bio-Plex анализа) // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, N 1. – С. 20 – 27.
94. Кулибаба Д.М. Токсико-септический шок при перитоните: Автореф. дисс. докт….мед. наук. – СПб. – 1998. – 43 с.
95. Черных Е.Р., Курганова Е.В., Сенюков В.В. и др. Цитокин-зависимые механизмы Т-клеточных дисфункций при хирургическом сепсисе // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, N 2. – С. 45 – 53.
96. Martin G.S. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes // Expert Rev. Anti Infect. Ther. – 2012. – V. 10, N 6. – P. 701 – 706. doi: 10.1586/eri.12.50.
97. Reinhart K., Bauer M., Riedemann N.C., Hartog C.S. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers // Clin. Microbiol. Rev. – 2012. – V. 25, N 4. – P. 609 – 634. doi: 10.1128/CMR.00016-12.
98. Bo L., Wang F., Zhu J, Li J, Deng X. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for sepsis: a meta-analysis // Crit. Care. – 2011. – V. 15, R 58. doi: 10.1186/cc10031.
99. Berner R., Niemeyer C.M., Leititis J.U. et al. Plasma levels and gene expression of granulocyte colony-stimulating factor, tumor necrosis factor-alpha, interleukin (IL)-1beta, IL-6, IL-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in neonatal early onset sepsis // Pediatr. Res. – 1998. – V. 44, N 4. – P. 469 – 477. doi: 10.1203/00006450-199810000-00002.
100. Козлов В.К. Феномен иммунного диссонанса и современная концепция сепсиса: практические следствия // Мат. Всеросс. научн. конф. «Лабораторная диагностика в фундаментальной и клинической медицине». – СПб., 2013. – С. 38 – 39.
101. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy // Nat. Rev. Immunol. – 2013. – V. 13, N 12. – P. 862 – 874. doi: 10.1038/nri3552.
102. Song G.Y., Chung C.S, Chaudry I.H., Ayala A. IL-4-induced activation of the Stat6 pathway contributes to the suppression of cell-mediated immunity and death in sepsis // Surgery. – 2000. – V. 128, N 2. – P. 133 – 138. doi: 10.1067/msy.2000.107282.
103. Neumann C., Scheffold A., Rutz S. Functions and regulation of T cell-derived interleukin-10 // Seminars in Immunology. – 2019. – V. 44. – 101344. doi: 10.1016/j.smim.2019.101344.
104. Cavalli G, Dinarello CA. Suppression of inflammation and acquired immunity by IL-37 // Immunol. Rev. – 2018. – V. 281, N 1. – P. 179 – 190. doi: 10.1111/imr.12605.
105. Wang Y.C., Weng G.P., Liu J.P., Li L., Cheng Q.H. Elevated serum IL-37

concentrations in patients with sepsis // Medicine (Baltimore). – 2019. – V. 98, N 10. – e14756. doi: 10.1097/MD.0000000000014756.
106. Козлов В.К., Смирнов М.Н., Егорова В.Н. и др. Коррекция иммунореактивности рекомбинантным IL–2: Пособие для врачей. – СПб: Изд-во С.-Петерб. ун-та, 2001. – 24 с.
107. Козлов В.К. Современная иммунотерапия при инфекционной патологии. Опыт клинического применения препарата Ронколейкин®. – СПб.: Изд-во С.-Петерб. Ун-та, 2001. – 24 с.
108. Козлов В.К., Лебедев В.Ф., Гаврилин С.В., Толстой А.Д. Рекомбинантный IL-2 в профилактике и лечении сепсиса // Тез. докладов VIII Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. – Омск, 2002. – С. 193.
109. Козлов В.К. Ронколейкин®: биологическая активность, иммунокорригирующая эффективность и клиническое применение // В кн.: Справочник по иммунотерапии для практического врача. – СПб.: Изд-во «Диалог», 2002. – С. 166 – 196.
110. Козлов В.К. Иммунопатогенез и цитокинотерапия хирургического сепсиса: Пособие для врачей. – СПб.: Издательство «Ясный Свет», 2002. – 48 с.
111. Кальф Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении // Врачебное дело. – 1941. – N 1. – С. 31 – 36.
112. Островский В.К., Мащенко А.В., Янголенко Д.В., Макаров С.В. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях // Клин. лаб. диагностика. – 2006. – N 6. – С. 50 – 53.
113. Останин А.А., Зайнутдинов Ю.Г., Стрельцова Е.И. и др. Хирургический сепсис. Часть II: Эффективность иммунотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 // Вест. хирургии. – 2002. – Т.161, N 4. – С. 79-84.
114. Солдатова И.Г., Дегтярёва М.В., Володин Н.Н. и др. Применение Ронколейкина в комплексной терапии неонатального сепсиса // Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. – 2003. – Т. 2, N 1. – С. 62-65.
115. Оценка эффективности и безопасности иммунотерапии Ронколейкином® детей, больных гнойно-септическими заболеваниями. Отчёт о результатах многоцентрового исследования клинических испытаний 3 фазы / Составитель: И.В. Бабаченко. // ООО «Биотех». – Санкт-Петербург: Новая альтернативная полиграфия, 2007.– 41 с.
116. Ашиткова Н.В., Володин Н.Н., Дегтярёва М.В., Солдатова И.Г. и др. Эффективность препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека в терапии неонатального сепсиса и тяжёлых неонатальных инфекций // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, N 3. – С. 80-86.
117. Козлов В.К. Цитокинотерапия: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность: Руководство для врачей. – СПб.: Альтер Эго, 2010. – 148 с.

Санкт-Петербургский государственный университет,
Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого,
Россия

В.К. Козлов

ПРИНЦИП, МЕТОДОЛОГИЯ И АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА ПО КРИТЕРИЯМ ДИСФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДХОДОВ И СРЕДСТВ ИММУНОТЕРАПИИ

Пособие для врачей

Подписано в печать 05.05.26.
Формат 60x90/16. Бумага офсетная. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 3,25. Гарнитура Times New Roman
Тираж 500 экз. Заказ №121540

Общество с ограниченной ответственностью «СИНЭЛ»
Отпечатано в типографии «СИНЭЛ»
197375, г. Санкт-Петербург, ул. Маршала Новикова, д. 28Е