

# ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СЕПСИСА (ОБЗОР ИНОСТРАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ)

**Г.В. Булава**

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы, Москва, Россия

## IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF SEPSIS (REVIEW OF FOREIGN LITERATURE)

**G.V. Bulava**

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Health Department of Moscow, Moscow, Russia

### РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены результаты исследования зарубежных ученых за последние 15 лет, посвященных оценке диагностической и прогностической значимости иммунологических параметров, которые ассоциируются с риском развития сепсиса и его исходами после обширных полостных операций или операций по поводу сочетанной травмы и острой кровопотери.

### Ключевые слова:

сепсис, иммунологические маркеры.

### ABSTRACT

This review presents results of the study of foreign scientists in the last 15 years, dedicated to the assessment of diagnostic and prognostic significance of the immunological parameters that are associated with a risk of developing sepsis and its outcomes after extensive abdominal operations or operations concerning concomitant injury and acute blood loss.

### Keywords:

sepsis, immunological markers

ГОб — грамотрицательные бактерии  
ГПБ — грамположительные бактерии  
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт  
ИВЛ — искусственная вентиляция легких  
ИЛ — интерлейкин  
ИФН — интерферон  
ЛПС — липополисахариды  
ЛБС — липополисахарид-связывающий белок

МИГ — миграция макрофагов  
ПКТ — прокальцитонин  
ПОН — полиорганная недостаточность  
СВР — системная воспалительная реакция  
ССВО — синдром системного воспалительного ответа  
ФНО — фактор некроза опухоли  
СРБ — С-реактивный белок

Сепсис остается одной из наиболее сложных и недостаточно изученных общемедицинских проблем. Несмотря на использование мощных антибиотиков и химиотерапевтических препаратов, а также современных технологий интенсивной терапии, тяжелый сепсис и септический шок — самые частые причины смерти у больных в отделениях реанимации.

Согласно последним оценкам, во всем мире ежегодно фиксируется более 18 млн случаев сепсиса и, по крайней мере, до 2/3 этих случаев сопровождается развитием тяжелого сепсиса или септического шока. Ощутимый прогресс в понимании многих механизмов развития сепсиса не изменил частоту септических осложнений, которая остается высокой, особенно у пациентов после тяжелой сочетанной травмы, обширных полостных оперативных вмешательств, острой кровопотери и колеблется, по данным разных авторов, от 9 до 35%, а летальность достигает 50–80% [1–5].

Не вызывает сомнения, что это патологическое состояние имеет инфекционную природу, и что тяже-

лые инфекционные осложнения у хирургических и тяжело пострадавших больных развиваются в условиях несостоятельности противоинфекционного иммунитета. В то же время, несмотря на множество научных публикаций, посвященных исследованию клинических и иммунологических параметров, которые могут отразить риск смертельного исхода при послеоперационных инфекционных осложнениях, окончательной ясности в вопросах, касающихся иммунологии сепсиса, до сих пор нет. Сложность проблемы связана со значительным разбросом мнений как о клинической оценке, так и о первопричине сепсиса и основных звеньях его патогенеза.

Несмотря на существование общих критериев, разработанных согласительными конференциями по сепсису 1991 и 2001 гг., по-прежнему в разных медицинских учреждениях отсутствует единое мнение относительно определения начала сепсиса и классификации его тяжести. Неоднородность септических пациентов, когда в одну группу включают пациен-

тов с сепсисом, развившимся при разных патологических состояниях, таких как пневмония, перитонит, инфекции мягких тканей, ожоговая или механическая травма, не позволяет выделить и унифицировать значимые прогностические и диагностические критерии сепсиса. Однако патогенез сепсиса у пациентов этих групп может отличаться как вследствие различных причин инфекции и спектра патогенов, так и вследствие различия вида сопутствующей патологии или других характеристик пациентов.

Поэтому актуален поиск прогностических, в том числе иммунологических маркеров, которые могут иметь решающее значение для выявления больных с высоким риском развития септических осложнений и для обеспечения соответствующей терапии.

Настоящий обзор посвящен оценке изменений иммунологических параметров по данным научной иностранной литературы за последние 15 лет, которые ассоциируются с предрасположенностью к развитию сепсиса, помогают поставить диагноз сепсиса и прогнозировать смертельный исход после обширных полостных операций или операций по поводу тяжелой сочетанной травмы и острой кровопотери.

#### ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ – ПРЕДВЕСТНИКИ СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ, РАЗВИТИЯ СЕПСИСА И ЕГО ИСХОДОВ

Объективные трудности диагностики сепсиса часто препятствуют раннему началу лечебных мероприятий, когда вмешательство может быть наиболее эффективным. В то же время доказано, что раннее обнаружение и лечение местных инфекций может предотвратить их системное распространение, а каждый час задержки лечения сопровождается увеличением вероятности развития септического шока и смертельного исхода на 7,6% [6]. Не выделяя единственного, окончательного диагностического теста, ясно, что для постановки диагноза клиницисты должны опираться на сочетание лабораторной и клинической информации.

Самым большим препятствием к своевременному выставлению диагноза «сепсис» являются трудности, связанные с отличием сепсиса от системной воспалительной реакции (СВР) и с определением вероятности развития сепсиса у пациентов с СВР или локализованными очагами инфекции.

Для оценки тяжести болезни было предложено несколько моделей, однако наиболее связанные с сепсисом изменения иммунологических параметров обычно не проявляются до тех пор, пока сепсис не перешел в стадию септического шока. Поэтому прежде чем рекомендовать интересующий маркер для широкого использования, он должен иметь изученные характеристики, быть хорошо стандартизованным и точным, обладать специфичностью (т.е. быть неотъемлемой частью развития болезни и иметь клинические конечные точки приложения) и выдержать проверку временем [7].

Понятие «биомаркер» определяется как «характеристика, объективно измеряющая и оценивающая как нормальные биологические, так и патологические процессы или фармакологические ответы на терапевтическое вмешательство» [8]. Недавно созданная согласительная группа определила важные различия между критериями сепсиса, его маркерами и медиаторами ответа организма на септический процесс для удовлетворения потребности в более систематическом подходе к клиническим исследованиям [9]. Те показа-

тели, которые значимо меняются с течением 2–3 сут от начала клинических проявлений сепсиса можно рассматривать в качестве прогностических маркеров.

В настоящее время научная литература перенасыщена множеством данных об иммунологических критериях и маркерах, изучаемых на разных стадиях доклинических, переходных и клинических исследований. Однако размеры выборок остаются небольшими, результаты анализов и диагностические пороги разнообразны, а обследованные популяции пациентов различаются. Тем не менее ряд показателей можно рассматривать в качестве предвестников или биомаркеров сепсиса.

В исследованиях 90-х гг. было показано, что после серьезной операции или травмы нарушаются механизмы пролиферации *T*-лимфоцитов и секреции ими цитокинов, гиперчувствительности замедленного типа по результатам кожного теста, меняется секреция многих цитокинов моноцитами, изменяется экспрессия антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса, нарушаются такие функции нейтрофилов, как хемотаксис, фагоцитоз, продукция активных кислородных метаболитов [10–14]. Другие исследования демонстрируют, что тяжесть хирургической травмы прямо коррелирует со степенью выраженности послеоперационной иммунной несостоятельности, которая может проявляться изменением соотношения *T*-хелперов 1-го и 2-го типов и сопровождаться нарушением регуляции продукции антител и баланса активности про- и противовоспалительных реакций [15–18].

Подтверждением того, что подавление иммунных механизмов противоинфекционной защиты после серьезной операции или травмы может повысить восприимчивость к инфекции и привести к развитию сепсиса, являются результаты ряда исследований, в которых показана связь между тяжестью сепсиса, смертельным исходом и такими изменениями показателей, как полная неотвечаемость на антигены по результатам кожных проб и снижение экспрессии *HLA-DR* на моноцитах, регистрируемая с 1-х суток послеоперационного или посттравматического периода [19, 20].

В ряде исследований последнего десятилетия представлены доказательства того, что определение генотипа генов иммунного ответа может быть полезным для оценки рисков развития сепсиса. Так, пациенты, гомозиготные по аллелю фактора некроза опухоли бета ( $\text{ФНО-}\beta$ )  $\text{ФНО } B_2$  ( $B_2/B_2$ ), демонстрируют более высокую смертность, чем пациенты с гетерозиготным  $B_1/B_2$  или гомозиготным  $B_1/B_1$  генотипами. Кроме того, гомозиготность по аллелю  $\text{ФНО } B_2$  была связана с повышенным уровнем циркулирующего  $\text{ФНО-}\alpha$  и более высокими баллами по шкале оценки полиорганной недостаточности (ПОН) у пациентов с сепсисом. Развитие осложнений было связано со снижением способности секретировать  $\text{ФНО-}\alpha$  после операции. Тем не менее, у больных без осложнений полиморфизм  $\text{ФНО-}\beta$  не был связан с различным уровнем продукции  $\text{ФНО-}\alpha$  [21]. В исследовании, выполненном *V. Kahlke et al.*, при обследовании пациентов после обширных абдоминальных операций показано, что с высоким риском развития осложнений связан гетерозиготный генотип  $\text{ФНО-}\beta$  ( $B_1/B_2$ ). Однако, если у больных с гомозиготным генотипом  $\text{ФНО-}\beta$  ( $B_2/B_2$ ) развивались осложнения, то относительный риск их более тяжелого течения и смертельного исхода увеличивался [22–25].

Интерес к определению концентрации липополисахаридов (ЛПС) и провоспалительных цитокинов для диагностики сепсиса подтвержден тем, что инфекционный процесс можно имитировать, введя животным живые бактерии, ЛПС, интерлейкин-1 (ИЛ-1) или ФНО, и тем, что для пациентов с сепсисом характерны бактериемия, значительное повышение концентрации ЛПС и провоспалительных цитокинов в крови. Несмотря на то, что результаты исследований по изучению эффективности экстракорпоральной сорбции эндотоксина [26] по нейтрализации специфическими антителами ФНО- $\alpha$  [27] или использованию антагонистов рецепторов ИЛ-1 [28] при сепсисе не продемонстрировали ожидаемого клинического эффекта, это не уменьшило диагностическую и прогностическую значимость этих параметров при сепсисе.

В последние годы внимание многих исследователей привлекает одновременное измерение ИЛ-6 и липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ). Интерес обусловлен тем, что активный синтез ИЛ-6 начинается сразу после воздействия на клетки иммунной системы бактерий, вирусов, митогенов, различных медиаторов. Быстрая и выраженная реакция на всю эту многообразную группу эндогенных и экзогенных веществ указывает на то, что данный цитокин относится к категории ранних медиаторов. Период полувыведения у ИЛ-6 — 45 мин, поэтому, измеряя его содержание в сыворотке крови в динамике, можно контролировать развитие острого воспалительного ответа на хирургическую агрессию, травму или инфекции. В зависимости от того, развивается эта реакция быстро или медленно, можно прогнозировать степень риска развития септического осложнения и его прогноз [29–31], в том числе — вероятность развития септического шока [5]. Показано, что увеличение концентрации ИЛ-6 при повышении температуры тела может помочь предсказать инфекционную природу осложнения прежде, чем будут получены результаты микробиологического исследования культуры [32] и предупредить врача о том, что у пациента имеется большой риск развития сепсиса раньше, чем проявят себя другие маркеры и симптомы [33].

ЛСБ — это хорошо изученное соединение, являющееся одним из медиаторов иммунной системы. Синтез ЛСБ индуцируется в пределах нескольких часов после контакта с грамположительными (ГПБ) и грамотрицательными (ГОб) бактериями, а также при инфицировании грибами [34]. Повышение концентрации ЛСБ над уровнем нормы может предупредить клинициста о начале острого местного воспаления инфекционной природы, системной бактериальной или грибковой инфекции или септицемии [35]. Более того, показано, что самые высокие концентрации ЛСБ выявлены при тяжелом сепсисе и септическом шоке, развитию которых способствовало подавление активности моноцитов в ответ на ЛПС [36]. Мониторинг ЛСБ может помочь также в определении этиологии воспалительного процесса, так как его концентрация различается при бактериальных или грибковых инфекциях и при воспалительных реакциях, обусловленных другими возбудителями или патологическими процессами, например, вирусами, паразитами или развившимися вследствие травмы и панкреатита [37]. Кроме того, считают, что определение ЛСБ может быть полезным для дифференцировки между пневмонией и бронхитом в отделениях интенсивной терапии,

особенно в сочетании с определением С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена [38]. Показано, что ЛСБ может подтверждать наличие инфекции и у пациентов с нейтропенией, что особенно важно с учетом сниженной реактивности у этой категории больных, сопровождаемой нарушением синтеза цитокинов [39].

Высокие уровни ЛСБ являются предикторами неблагоприятного исхода, включая респираторный дистресс-синдром и смерть, поэтому измерения его концентрации в динамике может своевременно выявить пациентов, которые нуждаются в бдительном наблюдении для своевременного лечебного вмешательства [40].

Таким образом, одновременное определение ИЛ-6 и ЛСБ может помочь в оценке иммунореактивности пациентов после хирургических вмешательств или в посттравматическом периоде, так как они сигнализируют об опасности раньше, чем другие клинические симптомы развития инфекционного осложнения станут явными.

Анализ результатов исследования функционального потенциала мононуклеарных фагоцитов также поддерживает концепцию, включающую мнение о том, что нарушение их функции после серьезной операции или травмы подавляет иммунные механизмы противoinфекционной защиты и может способствовать развитию сепсиса. Было установлено, что продукция в предоперационном периоде ИЛ-12 моноцитами, индуцированными ЛПС, была заметно снижена у пациентов с развившимся послеоперационным сепсисом, и выраженность этого функционального недостатка напрямую коррелирует с тяжестью сепсиса [41]. Важно отметить, что нарушение перед операцией продукции моноцитами ИЛ-12 было выявлено в ходе многомерного анализа как независимый прогностический фактор риска развития смертельного исхода послеоперационного сепсиса. На модели полимикробного септического перитонита и индуцированного *Escherichia coli* перитонеального сепсиса установлено, что противoinфекционная резистентность макроорганизма зависит от ИЛ-12 и регулирующего его продукцию цитокина-интерферона  $\gamma$  (ИФН  $\gamma$ ) [42, 43].

Исследование продукции цитокинов у 1113 пациентов, перенесших обширные полостные операции, показало, что перед операцией моноциты пациентов с сепсисом, развившимся после операции, по сравнению с моноцитами пациентов с гладким течением послеоперационного периода хуже продуцировали только ИЛ-10, но не другие цитокины. Однако когда результаты исследования септических пациентов ранжировали в соответствии с исходами, было установлено, что моноциты пациентов, умерших в результате сепсиса, также значительно хуже, чем клетки выживших больных, продуцировали и ИЛ-12 [44].

При оценке прогностической и диагностической значимости различных цитокинов и медиаторов иммунного ответа следует учитывать тот факт, что развитие сепсиса и синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) связано с активацией производства как про-, так и противовоспалительных медиаторов, которые главным образом синтезируются в тканях. Хотя это системный процесс, патофизиологические события, развивающиеся в разных органах и периферической крови, отличаются между собой, что ведет к разобщенности при трактовке результатов исследований. Характер повреждений (ожог, кровопо-

теря, травма, перитонит), клеточный состав каждой анатомической области (фагоциты, природа эндотелиальных клеток) и ее микроокружение (например, местное присутствие гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора в легких, низкий уровень аргинина в печени, поступление эндотоксина из кишечника) и пролиферация лейкоцитов играют важную роль при локальном воспалении повреждении тканей. Высокий уровень не только провоспалительных медиаторов ИЛ-1, ФНО, но и ИФН- $\gamma$ , группы белков высокой мобильности-1 (*HMGB1*), фактора, тормозящего миграцию макрофагов (МИФ), продуцируемых местно и попадающих в кровотоки, инициируют развитие повреждений в удаленных областях вследствие наличия перекрестных связей органов [45].

Оценивая значимость прогностических иммунологических маркеров, следует учитывать то факт, что на иммунный статус больных, полностью соответствующих критериям сепсиса, влияют как характер самого патологического процесса, так и множество ключевых параметров, свойственных тяжелой инфекции. Изучив результаты исследования иммунологических параметров у большого количества пациентов с сепсисом, греческая исследовательская группа особо отметила, что характер бактериальной инфекции, ее происхождение («уличные» или госпитальные штаммы, их сообщество или только нозокомиальные), локализация очага инфекции и его обширность по-разному влияют на иммунную систему и оказывают на нее различные нагрузки [46].

В работе *C. Gogos et al.* (2010) [47] показано, что выраженность лимфопении, изменения количества субпопуляций мононуклеарных клеток, их апоптоз и активация *HLA-DR* на моноцитах различаются не только при разной локализации и обширности очагов бактериальной инфекции, но также при разной степени тяжести сепсиса (сепсис по сравнению с тяжелым сепсисом или септическим шоком). Эта же группа ранее сообщила, что продукция ФНО и ИЛ-6 моноцитами, стимулированными ЛПС, была ниже у септических больных с пневмонией, обусловленной искусственной вентиляцией легких, чем у больных с сепсисом, обусловленным другими источниками инфекций [48].

Исследование в ходе диагностики перечисленных выше иммунологических параметров позволяют врачам мониторировать иммунный статус больных с сепсисом, который в ходе своего развития претерпевает многочисленные изменения, в том числе и те, что собраны под термином «синдром компенсаторного противовоспалительного ответа» [49].

Как было отмечено, отличительной особенностью сепсиса является лимфопения. Она затрагивает большинство популяций лимфоцитов, хотя представленные в литературе данные о степени выраженности изменений лимфоцитарного звена у разных авторов различаются [50–52]. Важно отметить, что лимфопения сопровождается изменениями относительного количества и соотношения  $CD4^+/CD8^+$  субпопуляций, повышением относительного количества регуляторных *T*-клеток (*T-reg*) [53] и натуральных киллеров (*NK*-клеток) [46]. Лимфопения всегда ассоциируется с бактериемией и бывает более выраженной у пациентов с грампозитивной, чем у пациентов с грамотрицательной инфекцией [50], а также имеет обратную связь с исходом [54].

Механизмы, которые ведут к лимфопении, главным образом проявляются перераспределением активированных клеток, которые уходят из кровеносного русла, мигрируя к ткани, особенно — в лимфатические ткани, а также активацией апоптоза.

Апоптоз — заложенная природой в каждой клетке млекопитающих программа самоуничтожения, активируется в условиях лавинообразно нарастающей интоксикации и митохондриального дистресса. Это — обратимый до определенного момента процесс, позволяющий биологически целесообразно контролировать количество и качество клеток различных тканей: нейтрофилов, лимфо-, эндотелио-, гепато-, энтеро-, миокардиоцитов и даже безъядерных эритроцитов, тем самым обеспечивая сбалансированное соотношение этих клеток, необходимое для нормально функционирующего иммунного ответа. По мнению многих исследователей, изучение процессов апоптоза при сепсисе позволит оптимизировать диагностическую и лечебную тактику [55–57].

Усиление процесса апоптоза и связанная с этим потеря иммунных клеток, очевидно, играют важную роль в развивающейся после травмы и сепсиса иммуносупрессии [58]. Существенная потеря *B*-клеток, *T*-клеток-хелперов ( $CD4^+$ ), фолликулярных дендритных клеток и эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при сепсисе происходит за счет апоптоза, в отличие от цитотоксических *T*-клеток  $CD8$ , *NK*-клеток и макрофагов, популяция которых, по мнению ряда авторов, не уменьшается [59]. Позднее *R.S. Hotchkiss et al.* уточнили, что апоптоз затрагивает не только лимфоциты, в том числе  $CD4^+$ - и  $CD8^+$ -клетки, но также циркулирующие *NK*-клетки [60]. *Y. Le Tulzo et al.* показали, что апоптоз циркулирующих лимфоцитов был значительно ниже у больных с сепсисом, чем у больных с септическим шоком [61].

Наиболее информативными маркерами апоптоза при сепсисе считают «белок клеточной смерти» *Fas/Apo-1* и его лиганд *Fas/FasL*, а также рецептор 1 к фактору некроза опухоли *TNFR1* [62].

Потенциальное значение истощения пула лимфоцитов иллюстрируется исследованиями, показывающими, что предупреждение апоптоза лимфоцитов или эпителия ЖКТ посредством трансгенной экспрессии *Bcl-2*<sup>1</sup> улучшает показатели выживаемости после экспериментального сепсиса [63]. Поэтому определение этого белка в ходе развития септического процесса может помочь в диагностике тяжелого сепсиса и его исходов.

Уменьшение экспрессии *HLA-DR* на  $CD14^+$ -моноцитах является еще одним значимым прогностическим маркером сепсиса и ССВО [19, 64, 65]. Показано также, что основными посредниками, которые снижают экспрессию *HLA-DR*, являются ИЛ-10 и глюкокортикоиды, хотя они действуют по-разному на субпопуляции моноцитов, несущих на поверхности антигены  $CD14^{HIGH}CD16^{NEG}$  и  $CD14^{LOW}CD16^{POS}$  [66]. В последние годы появились работы, авторы которых считают

<sup>1</sup> Белок *Bcl-2* — один из основных регуляторов апоптоза, может останавливать апоптоз, опосредуемый белком *p53* или иными механизмами. *Bcl-2* белок, локализован в митохондриях, эндоплазматическом ретикулуме и перинуклеарной мембране. Он подавляет естественно происходящую клеточную гибель предположительно путем регуляции тока кальция в клетке. Считается, что *Bcl-2* блокирует программированную клеточную смерть в *B*-клетках и поддерживает способность к иммунному ответу (*Nunez et al.*, 1991).

потенциальными биомаркерами, представляющими интерес при диагностике сепсиса и его исходов, поверхностные клеточные рецепторы: антиген II класса гистосовместимости *CD13-HLADR* [67], *HLA-G5* — человеческий лейкоцитарный антиген *G5* [68].

Результаты приведенных выше исследований свидетельствуют о том, что сочетание таких признаков, как гомозиготность ФНО  $B_2$ , нарушение продукции моноцитами ИЛ-12, высокие уровни ЛСБ и ИЛ-6 на фоне лимфопении с нарушением соотношения *T*-хелперов 1-го и 2-го типов и со снижением экспрессии *HLA-DR* на мононуклеарах, активация апоптоза, а также нарушение таких функций нейтрофилов, как хемотаксис, фагоцитоз, продукция активных кислородных метаболитов, являются факторами риска развития тяжелых осложнений и смертельного сепсиса после обширных хирургических вмешательств и тяжелой травмы. Тем не менее, в будущих исследованиях еще предстоит оценить преимущества для клинической практики методов оценки в предоперационном периоде рисков развития сепсиса, основанных на генотипе и мониторинге функций иммунных клеток.

Анализ публикаций последних лет убеждает в необходимости весьма осторожно трактовать результаты различных исследований, если в изучаемую группу включены больные с разными заболеваниями, приводящими к развитию сепсиса. Однако в целом различия в направленности изменений перечисленных выше параметров при сепсисе у больных пиелонефритом, внебольничной пневмонией или с интраабдоминальной инфекцией у разных авторов были минимальными. Различия касались только тяжелого сепсиса или септического шока вследствие внебольничной пневмонии, когда количество *NK*-клеток было существенно выше, чем у пациентов других групп, и сепсиса вследствие интраабдоминальных инфекций, когда существенно возрастало количество *CD8<sup>+</sup>* клеток, в том числе апоптотических *CD8<sup>+</sup>* клеток. И, наконец, экспрессия *HLA-DR* на моноцитах особенно снижалась также у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком, развившимся вследствие пиелонефрита или интраабдоминальной инфекции, обусловленной, главным образом, *Kl. pneumoniae* или *Acinetobacter baumannii*. В целом, в обзоре *J.-M. Cavaillon* и *M. Adib-Conquy* (2010) отмечено, что между изменениями иммунологических показателей больных разных групп с сепсисом больше сходства, чем различий [69].

Большое количество исследований, посвященных оценке иммунных функций при сепсисе, продемонстрировали взаимосвязь количественных изменений иммунологических параметров с развитием и исходом сепсиса. В их число вошли: нуклеарный фактор каппа *B* (*NF-κB*), ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18, растворимый сывороточный *L*-селектин и прокальцитонин (ПКТ). Однако только несколько групп авторов рассматривали вопрос о том, являются ли эти изменения отражением начала сепсиса, или, в соответствии с результатами многоцентрового анализа, они представляют собой независимые предикторы смертельного исхода [70, 71].

*F. Arnalich et al.* показали, что измерение в ранние сроки активности ядерного фактора —  $\kappa B$  (*NF-κB*), регулятора транскрипции провоспалительных цитокинов одновременно с обнаружением высоких концентраций медиаторов системного воспалительного ответа в ходе сепсиса может помочь в прогнозе его исхода, так как уровень активности *NF-κB* был значительно выше

у умерших и сильно коррелировал с тяжестью течения сепсиса у обследованных пациентов по балльной оценке с помощью шкалы *APACHE II* [72].

Выявить корреляцию между концентрацией в плазме медиаторов иммунных реакций и исходом сепсиса достаточно сложно из-за неоднозначности представленных в научной литературе результатов. Например, *S. Ikuta et al.* продемонстрировали, что уровни ИЛ-18 и ИЛ-10 в перитонеальной жидкости пациентов с лабораторно подтвержденным бактериальным перитонитом были увеличены, что отражает степень тяжести перитонита [73]. Результаты динамического исследования концентрации регуляторных цитокинов ИЛ-12 и ИЛ-18 в ходе обследования 66 пациентов с послеоперационным сепсисом показали, что уровни ИЛ-12 были значительно ниже у пациентов с сепсисом по сравнению с показателями хирургических больных без сепсиса и незначительно отличались у выживших и умерших больных. Напротив, концентрации в сыворотке ИЛ-18 значительно увеличивались у пациентов со смертельным исходом сепсиса по сравнению с выжившими больными, перенесшими сепсис, в сопоставимые сроки исследования, начиная с 1 сут. В частности, статистический анализ показал, что высокие сывороточные концентрации ИЛ-18 в 1-е или 2-е сут от начала сепсиса представляют собой ранний прогностический фактор смертельного исхода послеоперационного сепсиса. Эти исследования согласуются с концепцией, утверждающей, что ИЛ-12 способствует развитию защитной иммунной реакции в ходе сепсиса, в то время как ИЛ-18 преимущественно является активатором органных дисфункций и летального шока [74, 75].

Интерес к гликопротеину прокальцитонину (ПКТ) как предшественнику (прогормону) гормона кальцитонина, открытому в 1984 г., не ослабевает до сих пор. Несмотря на многочисленные исследования, остается неясным, какую полезную функцию выполняет (или не выполняет) ПКТ. С практической точки зрения важным было указание на связь высокой концентрации ПКТ с системным воспалительным ответом в ответ на разного рода повреждающие воздействия и инфекционную агрессию. Наиболее сильными стимуляторами продукции ПКТ и его выхода в кровоток являются микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности, в том числе — эндотоксины. Однако показано, что синтез мРНК, кодирующей ПКТ в мононуклеарных клетках, стимулирует провоспалительные цитокины ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , уровень которых повышается и при асептических воспалительных процессах [76, 77].

С учетом того, что повышение уровня ПКТ происходит также после введения антител к *T*-клеткам, моноклональных антител к *CD52*, после профилактической трансфузии донорских гранулоцитов, при остром отторжении трансплантата, авторы полагают, что ПКТ не может быть стопроцентным маркером инфекции [78].

Более детальное исследование динамики ПКТ у пострадавших с травмой нескольких анатомических областей выявило существенные различия его уровней в зависимости от обширности повреждений. У пострадавших с множественной травмой в зависимости от наличия или отсутствия повреждения мозга исследование в течение 132 ч ПКТ и неоптерина показало, что только в первые 3 ч уровень ПКТ был нормальным, но в течение 24 ч существенно повышался (медиана 3 нг/

мл). Получена значительная положительная корреляция между тяжестью травмы и уровнем ПКТ только у пострадавших с травмой живота и конечностей, но не у пострадавших с травмой головы и груди. Влияние травмы мозга на уровень неоптерина было значимым только в первые 108 ч. Повреждение мозга индуцировало продукцию ПКТ и неоптерина, но этот эффект в меньшей степени проявлялся при интра-, чем при экстракраниальных повреждениях, что обусловлено, вероятнее всего, более обширными и травматичными хирургическими вмешательствами при повреждениях органов живота и конечностей [79]. Сходные результаты были получены при исследовании динамики ПКТ у пострадавших с сочетанной травмой, включавшей повреждение органов брюшной полости. У этой группы пострадавших значительное повышение уровня ПКТ происходило в течение 2 первых сут после травмы (в среднем, до 3,5 нг/мл), что существенно выше, чем у пострадавших с аналогичной травмой, но без повреждения органов брюшной полости, у которых концентрация ПКТ составила в среднем, 0,6 нг/мл. При этом значимых различий концентраций ИЛ-6 и СРБ в зависимости от наличия или отсутствия внутрибрюшных повреждений в течение первых 2 сут после травм не выявлено. Значимое повышение уровня ПКТ выявлено также у пострадавших с повреждением печени и селезенки в комбинации с торакальной травмой (9,37±2,71 нг/мл). Таким образом, повышение уровня ПКТ сразу после травмы более вероятно является маркером тяжести повреждений, а не индикатором септического статуса, так как на концентрацию ПКТ оказывают влияние множество факторов, в том числе — обширность и локализация повреждений, объем хирургического вмешательства, а также интенсивная трансфузионная терапия [80].

Тем не менее, имеется большой интерес к определению ПКТ как параметра для диагностики сепсиса или как предиктора смертельного исхода. В. Resh *et al.* продемонстрировали, что ПКТ является чувствительным ранним диагностическим показателем для сепсиса новорожденных [81]. С. Wunder *et al.* изучили уровни ПКТ в сыворотке и параллельно оценили тяжесть состояния по шкале APACHE II у 33 пациентов с тяжелым сепсисом. Многофакторный анализ данных показал, что имеется значимая положительная корреляция между баллами по шкале APACHE II, ПКТ и исходом сепсиса [71]. Другими авторами также установлено, что в 1-е сут диагностики сепсиса уровень ПКТ и баллы по шкале APACHE II являются независимыми ранними прогностическими маркерами и с высокой чувствительностью обеспечивают ранний прогноз развития сепсиса и летальности [82].

Что касается СРБ, то его уровень в диапазоне до 10 мг/л повышается, как правило, по причинам, не связанным с инфекциями (окисление Х-ЛПНП, сопровождающееся вялотекущим воспалением в эндотелии; ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, гемодиализ) [83].

Сравнительный анализ результатов исследования, включавшего 97 случаев граммотрицательной (ГОб) и 52 случая грамположительной бактериемии (ГПБ), показали, что у больных в критическом состоянии более высокие уровни ПКТ независимо от тяжести заболевания выявлены при ГОб, чем при ГПБ [84]. При этом не выявлено различий между уровнями СРБ у пациентов сравниваемых групп.

Измерение уровня ПКТ и СРБ у больных с ССВО без инфекции, больных с сепсисом и больных с септическим шоком показало, что ПКТ является хорошим индикатором тяжести инфекции и полиорганной недостаточности у пациентов с сепсисом и коррелирует с выживаемостью [85], тогда как СРБ не может играть роль индикатора сепсиса и его тяжести [86]. Несмотря на то, что самые высокие уровни ПКТ и СРБ были зарегистрированы у пациентов с септическим шоком, однократное исследование не позволяет прогнозировать исход. Только ежедневное определение уровней этих белков позволило заключить, что динамика ПКТ имеет хорошую корреляцию с тяжестью инфекции и дисфункцией органов в отличие от СРБ. У выживших пациентов снижение уровня ПКТ происходило в течение 48 ч, а СРБ — в течение 120 ч [87]. Поэтому считают, что ПКТ должен быть включен в протокол диагностики сепсиса и в клиническую практику отделений интенсивной терапии в качестве прогностического маркера развития сепсиса у пострадавших с множественной травмой [88, 89].

В целом высокая эффективность сочетанного измерения уровня ПКТ и СРБ для прогнозирования и диагностики сепсиса при критических состояниях твердо установлена многими исследованиями и позволяет проводить раннюю дифференциальную диагностику инфекционных и неинфекционных воспалительных процессов, прогнозировать их развитие, тяжесть течения и исход.

Значимость для диагностики сепсиса изменения уровней системных нейропептидов была изучена у 61 пациента с сепсисом после обширных полостных операций и у 23 сопоставимых пациентов без сепсиса. Послеоперационный сепсис был связан с существенным увеличением концентрации в сыворотке кальцитонин ген-связанного пептида (CGRP). Системные уровни CGRP были значительно выше у умерших, чем у выживших уже в 1-е сут сепсиса и оставались значительно повышенными у умерших на протяжении всего периода наблюдения. Уровень субстанции P<sup>2</sup> был также более высоким у пациентов с сепсисом по сравнению с пациентами группы сравнения, но существенные различия между показателями выживших и умерших были отмечены только на финальной стадии сепсиса. Таким образом, высокий уровень системного CGRP и субстанции P можно считать ранними и поздними прогностическими маркерами сепсиса и летальности соответственно [90].

Суммируя вышесказанное, можно заключить, что при развернутой клинической картине сепсиса наиболее значимыми, по мнению ряда авторов, оказались такие параметры, как подсчет баллов по шкалам APACHE II и SAPS II [91], определение ИЛ-18, NF-kB и ПКТ [71, 72, 75].

<sup>2</sup> Вещество P (субстанция P) — регуляторный пептид с широким спектром биологической активности: оказывает сосудорасширяющее действие, способствует дегрануляции тучных клеток, является хемоаттрактантом для лейкоцитов, активирует синтез и высвобождение медиаторов воспаления. Вызывает изменение артериального давления крови, капиллярной проницаемости, сокращение гладкой мускулатуры, секретогенное действие, высвобождение пролактина и пищеварительных гормонов. Изучается роль вещества P и его аналогов в регуляции центральных процессов, в том числе — устойчивости к стрессу. Показано, что снижение концентрации вещества P в синовиальной жидкости уменьшает тяжесть экспериментального воспалительного процесса.

## ПЕРСПЕКТИВЫ

Хотя улучшение диагностики и оценки рисков может помочь оптимизировать стандартные схемы лечения при сепсисе, конечной целью является модуляция иммунного ответа таким образом, чтобы укрепить механизмы противомикробной иммунной защиты и уменьшить проявления иммунной недостаточности. Последние исследования в этой области дали интересные результаты, которые в конечном итоге могут привести к разработке новых терапевтических концепций.

Опубликованные ранее противовоспалительные стратегии адьювантной терапии сепсиса были нацелены на ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , динамика которых демонстрирует реализацию острой СВР [27]. Такая терапия, ориентированная на замедление кинетики процесса, может помочь обойти проблему развития неконтролируемого системного воспалительного ответа. Недавняя работа выявила высокую мобильность группы *vox 1* (*HMGB1*<sup>3</sup>) и фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (МИФ), как конечных медиаторов, индуцирующих летальность при сепсисе. МИФ продуцируется T-клетками, макрофагами, моноцитами и клетками гипофиза. Он стимулирует производство провоспалительных цитокинов макрофагами и способствует активации T-клеток [92, 93]. В эксперименте показано, что блокада МИФ после индукции сепсиса сопровождается снижением смертности мышей, в то время как применение МИФ ведет к увеличению смертности на моделях сепсиса, индуцированного ЛПС ГОБ [94, 95]. *HMGB1* стимулирует продукцию ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1 моноцитами человека и продукцию макрофагальных воспалительных белков [96].

На модели сепсиса грызунов показано, что блокада *HMGB1* в позднее время после аппликации ЛПС или индукции инфекционного перитонита значительно повышала выживаемость. Инфузия *HMGB1*, однако, вела к смертельному исходу, подтвердив его патогенный потенциал [95, 97]. Эти исследования показывают, что МИФ и *HMGB1* представляют собой потенциально новые цели для будущей терапевтической стратегии.

В научной литературе активно обсуждается возможность использовать определение белков семейства *IRAK*<sup>4</sup> для диагностики сепсиса. *IRAK-M* экспрессируется несколькими иммунными и эпителиальными типами клеток, и посредством ингибирования продукции провоспалительных цитокинов *IRAK-M* может регулировать иммунный гомеостаз и неотвечаемость на некоторые инфекционные и неинфекционные заболевания. Экспрессия *IRAK-M* обычно индуцируется

посредством сигналов Toll-подобных рецепторов в ответ на различные эндогенные и экзогенные растворимые факторы, такие, как поверхностные клеточные и внутриклеточные сигнальные молекулы. В обзоре *L.L.N. Hubbard, B.B. Moore* (2010) [98] представлены клинические данные, подтверждающие полезность определения *IRAK-M* как при раннем сепсисе, так и при таких ситуациях, когда экспрессия *IRAK-M* вредна организму, например, при раке и после трансплантации костного мозга. И если *IRAK-M* продуцируется преимущественно моноцитами/миелоидными клетками, то другой белок этого семейства — *IRAK2* секретируется повсеместно. Высказано предположение, что *IRAK-M* является главным регулятором для сигналов, опосредованных Толл-подобными рецепторами, тогда как *IRAK2* является главным регулятором для сигналов, опосредованных рецепторами к ИЛ-1 [99, 100]. Открытая в 2002 г. *IRAK4* — еще одна важная функциональная киназа своей группы [101], не заменяемая другими киназами и участвующая во время иммунного ответа в активации пролиферации T-клеток через T-клеточный рецептор. *IRAK4* участвует в активации генов, находящихся под контролем фактора транскрипции *NF- $\kappa$ B*, в ответ на проникновение в организм инфекции. Основной угрозой для больных с недостаточностью *IRAK4* является инфицирование ГОБ (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*). Выработка *IRAK4* в достаточном количестве может ограничить синтез провоспалительных цитокинов в ответ на бактериальный ЛПС.

Показано, что мононуклеарные клетки, полученные от пациентов с иммунной недостаточностью и септическими процессами, не были способны после стимуляции ЛПС к полноценной продукции ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8 и трансферина. Это сопровождалось снижением уровня в крови *IRAK1* и повышением уровня *IRAK-M* и мРНК, регулирующей продукцию *IRAK-M*, что коррелировало со смертностью. Несмотря на то, казалось бы, веские доказательства значимости этих киназ при развитии септического процесса, необходимо жесткое логическое обоснование клинического преимущества использования *IRAK-M* в терапевтических целях, для чего требуется проведение дальнейших исследований в направлении лучшего понимания регуляции транскрипции соответствующего гена.

Другие целевые структуры для диагностики и терапевтических стратегий при сепсисе могут представлять компонент комплемента *C5a* и его рецептор *C5aR*. *C5a* является мощным хемоаттрактантом и имеет ряд провоспалительных эффектов. Чрезмерное производство *C5a* в ходе сепсиса может привести к нарушению регуляции и активации провоспалительных механизмов, что сопровождается тканевыми повреждениями и развитием ПОН. Блокада компонента комплемента *C5a*, рецептора к этому компоненту *C5aR*, или обоих сопровождается увеличением выживаемости при экспериментальном сепсисе. В дополнение к этому показано, что *C5a* также содействует деактивации нейтрофилов, что снижает бактерицидную активность этих клеток. Нейтрализация *C5a* на моделях сепсиса животных заметно улучшила фагоцитоз, производство метаболитов кислорода и хемотаксис нейтрофилов. Таким образом, исследование активности компонентов комплемента и терапевтическое вмешательство в активность *C5a* может помочь в диагностике и достижении

<sup>3</sup> *HMGB1* (англ. *high-mobility group protein B1*), или амфотерин, — белок из группы ядерных негистоновых белков *HMG*. *HMGB1*, взаимодействует с ДНК ядра клетки, секретируется активированными макрофагами и моноцитами как цитокиновый медиатор. Будучи ядерным белком, *HMGB1* может высвобождаться при некрозе клеток и тканей. После высвобождения из клеток белок связывается с рецептором врожденного иммунитета *TLR4*, что приводит к секреции цитокинов макрофагами и последующей воспалительной реакции. Из-за высокой токсичности при высвобождении из клеток при значительном повреждении тканей белок *HMGB1* рассматривается как одна из возможных терапевтических мишеней при сепсисе.

<sup>4</sup> *IRAK* (англ. *interleukin-1 receptor-associated kinase*) — семейство белков, состоящее из 4 цитозольных сигнальных киназ. Участвуют в передаче сигнала от рецептора интерлейкина-1 (тип I) и некоторых Толл-подобных рецепторов. Отсутствие или их недостаточность приводит к нарушению иммунного ответа на бактериальные инфекции.

благоприятного баланса иммунного ответа во время сепсиса [95, 102, 103].

В качестве индикаторов прогноза исхода сепсиса предлагают также определять, полиморфизм гена ФНО- $\beta$  [22], полиморфизм гена ИЛ-1 [104], а также такие растворимые клеточные рецепторы, концентрация которых в сыворотке крови существенно увеличивается при тяжелом течении инфекционного процесса. К их числу относят: растворимый рецептор к ИЛ-2 (*sIL-2R*), макрофагальный рецептор *sCD163*, растворимый рецептор к фактору некроза опухоли альфа (*sTNF-R*), рецептор к фактору некроза опухоли *p55* (*TNF-R p55*) [106–108]. Перспективными маркерами сепсиса, наряду с перечисленными выше, считают также некоторые белки острой фазы воспаления, например, эндотелин-1 (ЕТ-1), пентраксин-3 (РТХ3) [109, 110].

Одним из важных моментов при решении вопроса о целесообразности включения в комплекс диагностических методов новых иммунологических тестов, помимо их специфичности, чувствительности и адекватности поставленным задачам, является удорожание стоимости лечения. Это не всегда так, что демонстрируют результаты, представленные *M. Frink et al.* в 2009 г. Их расчеты показали, что одновременное ежедневное исследование ИЛ-6 и ЛСВ у 100 пациентов в течение 17 сут стоило бы не менее €50.000 в год, что соответствует менее чем 1,5% от общих затрат для лечения септического пациента в настоящее время. Предполагается, что мониторинг инфекции и иммунной функции сопровождается положительными результатами лечения. Даже уменьшение среднего времени пребывания больного на лечении от 17 до 16 сут (минимальный ожидаемый результат) будет сопровождаться уменьшением общих расходов на 6%, и почти в 5 раз — расходов на лабораторную диагностику. Контроль инфекций и иммунной функции, однако, предполагает намного больше, чем только финансово-хозяйственные преимущества, а именно, позволяет в более ранние сроки распознать развитие постхирургических и посттравматических осложнений и рисков. Это, в свою очередь, ведет к раннему выявлению местной инфекции (которая может быть ключевым фактором в развитии сепсиса) и раннему выявлению системной инфекции. Быстрое получение результатов исследования (от 1 до 2 сут) дает клини-

цистам возможность в кратчайшие сроки обеспечить эффективное лечение пациента. Выполнение обоснованных диагностических и лечебных манипуляций в ранние сроки ведет, как правило, к уменьшению стоимости лечения за счет: более раннего бактериологического исследования возбудителей (выращивание на питательных средах) с их идентификацией; более ранней хирургической обработки очагов местной инфекции и назначения антибиотика; более ранней верификации успешности антибактериального лечения. Раннее выявление и санация очага инфекции могут предотвратить развитие тяжелого сепсиса или септического шока, что в конечном итоге ведет не только к снижению стоимости лечения, но и улучшает качество жизни, особенно важное для пациента [96].

В то время как ученые всего мира ищут биомаркер типа «Святого Грааля», клиницисты у койки больного остаются под грузом необходимости сложной диагностики и оценки рисков при сепсисе. В этом обзоре представлено очень краткое описание текущей литературы о биомаркерах и критическая оценка тех из них, которые, скорее всего, окажутся полезными в клинической практике. Как показал анализ опубликованных данных, на сегодняшний день не существует идеальных биомаркеров, являющихся точными, доступными и специфичными, способствующими повышению клинической оценки состояния пациента и помогающими в процессе принятия решений для оптимальной помощи пациентам. Основной трудностью является то, что первая линия обороны против инфекции — врожденный иммунитет, может быть обоюдоострым мечом, так как одни и те же клетки, молекулы и механизмы, участвующие в защитном процессе, могут также участвовать в патологических воспалительных процессах. Поэтому при диагностике требуется найти тонкие различия между СВР и сепсисом, а при его лечении — сохранять баланс между адекватным иммунным ответом и воспалительной реакцией, что позволит эффективно бороться с патогенами, ограничивая воспаление, которое может нанести ущерб организму [111]. Остается надежда на то, что результаты последующих научных исследований иммунных механизмов откроют новые пути эффективной диагностики сепсиса и его лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

- Antonopoulou A., Giamarellos-Bourboulis E.J. Immunomodulation in sepsis: state of the art and future perspective // *Immunotherapy*. – 2011. – Vol. 3, N. 1. – P. 117–128.
- Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATLS/SIS International Sepsis Definitions Conference // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31, N. 4. – P. 1250–1256.
- Vogel T.R., Dombrovskiy V.Y., Carson J.L. et al. Postoperative Sepsis in the United States // *Ann. Surg.* – 2010. – Vol. 252, N. 6. – P. 1065–1071.
- Vincent J.L., Sakr Y., Sprung C.L. et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 34, N. 2. – P. 344–353.
- Wafaisade A., Lefering R., Bouillon B. et al. Epidemiology and Risk Factors of Sepsis after Multiple Trauma. An Analysis of 29,829 Patients From the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery // *Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 39, N. 4. – P. 621–628.
- Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 // *Int. Care Med.* – 2008. – Vol. 36, N. 1. – P. 296–327.
- Wagner J.A., Williams S.A., Webster C.J. Biomarkers and surrogate end points for fit-for-purpose development and regulatory evaluation of new drugs // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 81. – P. 104–107.
- The Biomarker Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2001. – Vol. 69. – P. 89–95.
- Marshall J.C., Vincent J.L., Fink M.P. et al. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis: a report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25–26, 2000 // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31. – P. 1560–1567.
- Faist E. The mechanisms of host defense dysfunction following shock and trauma // *Pathology of Septic Shock* / E.T. Rietschel, H. Wagner-Heidelberg: Springer-Verlag, 1996. – P. 259–274.
- Guillou P.J. Biological variation in the development of sepsis after surgery or trauma // *Surgery*. – 1993. – Vol. 342. – P. 217–220.
- Hensler T., Hecker H., Heeg K. et al. Distinct mechanisms of immunosuppression as a consequence of major surgery // *Int. Immunol.* – 1997. – Vol. 65. – P. 2283–2291.
- Wakefield C.H., Carey P.D., Foulds S. et al. Changes in major histocompatibility complex class II expression in monocytes and T cells of patients developing infection after surgery // *Br. J. Surg.* – 1993. – Vol. 80. – P. 205–209.
- Windzor A.C., Klava A., Somers S.S. et al. Manipulation of local and systemic host defence in the prevention of perioperative sepsis // *Br. J. Surg.* – 1995. – Vol. 82. – P. 1460–1467.
- Brune I.B., Wilke W., Hensler T. et al. Down-regulation of Th1 immune response and altered pro- and anti-inflammatory T cell cytokine balance following conventional, but not laparoscopic, surgery // *Am. J. Surg.* – 1999. – Vol. 177. – P. 55–60.



16. Carlei F., Schietroma M., Cianca G. et al. Effects of laparoscopic and conventional (open) cholecystectomy on human leukocyte antigen-DR expression peripheral blood monocytes: correlations with immunologic status // *World J. Surg.* – 1999. – Vol. 23. – P. 18–22.
17. Decker D., Schondorf M., Bidlingmaier F. et al. Surgical stress induces a shift in the type-1/type-2 T-helper cell balance, suggesting down-regulation of cell-mediated and up-regulation of antibody-mediated immunity commensurate to the trauma // *Surgery.* – 1996. – Vol. 119. – P. 316–325.
18. Von Dossow V., Rotard K., Redlich U. et al. Circulating immune parameters predicting the progression from hospital-acquired pneumonia to septic shock in surgical patients // *Crit. Care.* – 2005. – Vol. 9, N. 6. – R662–R669.
19. Hershman M.J., Cheadle W.G., Wellhausen S.R. et al. Monocyte HLA-DR antigen expression characterizes clinical outcome in the trauma patients // *Br. J. Surg.* – 1990. – Vol. 77. – P. 204–207.
20. Monneret G., Lepape A., Voirin N. et al. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock // *Intensive Care Med.* – 2006. – Vol. 32. – P. 1175–1183.
21. Riese J., Warner K., Zimmermann P. et al. Association of a TNFbeta gene polymorphism with complications after major abdominal operations // *Shock* 2003. – Vol. 19. – P. 1–4.
22. Kahlke V., Schafmayer C., Schniewind B. et al. Are postoperative complications genetically determined by TNF-? Ncol gene polymorphism? // *Surgery.* – 2004. – Vol. 135. – P. 365–373.
23. Majetschak M., Flohè S., Obertacke U. et al. Relation of a TNF gene polymorphism to severe sepsis in trauma patients // *Ann. Surg.* – 1999. – Vol. 230. – P. 207–214.
24. Mira J.P., Cariou A., Grall F. et al. Association of TNF2, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study // *JAMA.* – 1999. – Vol. 282. – P. 561–568.
25. Stuber F., Petersen M., Bokelmann F., Schade U. A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor-alpha concentrations and outcome of patients with severe sepsis // *Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 24. – P. 381–384.
26. Reinhart K., Meier-Hellmann A., Beale R. et al. Open randomized phase II trial of an extracorporeal endotoxin absorber in suspected Gram-negative sepsis // *Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 32. – P. 1662–1668.
27. Abraham E., Anzueto A., Gutierrez G. et al. Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. NORASEPT II Study Group // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 929–935.
28. Opal S.M., Fisher C.J., Dhainaut J.F. et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group // *Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 25. – P. 1115–1124.
29. Kellum J.A., Kong L., Fink M.P. et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 167, N. 15. – P. 1655–1663.
30. Kinawitz G.T., Yan S.B., Basson B. et al. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism // *Crit. Care.* – 2004. – Vol. 8, N. 2. – R82–R90.
31. Oberholzer A., Souza S.M., Tschoeke S.K. et al. Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis // *Shock.* – 2005. – Vol. 23, N. 6. – P. 488–493.
32. Groeneveld A.B., Bossink A.W., van Mierlo G.J., Hack C.E. Circulating inflammatory mediators in patients with fever: predicting bloodstream infection // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 2001. – Vol. 8, N. 6. – P. 1189–1195.
33. Mokart D., Merlin M., Sannini A. et al. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery // *Brit. J. Anaes.* – 2005. – Vol. 94, N. 6. – P. 767–773.
34. Zweigner J., Schumann R., Weber J.R. The role of lipopolysaccharide-binding protein in modulating the innate immune response // *Microbes Infect.* – 2006. – Vol. 8, N. 3. – P. 946–952.
35. Kaden J., Zwerenz P., Lambrecht H.G., Dostatni R. Lipopolysaccharide-binding protein as a new and reliable infection marker after kidney transplantation // *Transpl. Int.* – 2002. – Vol. 15, N. 4. – P. 163–172.
36. Zweigner J., Gramm H.J., Singer O.C. et al. High concentrations of lipopolysaccharide-binding protein in serum of patients with severe sepsis or septic shock inhibit the lipopolysaccharide response in human monocytes // *Blood.* – 2001. – Vol. 98, N. 13. – P. 3800–3808.
37. Blairon L., Wittebole X., Laterre P.F. Lipopolysaccharide-binding protein serum levels in patients with severe sepsis due to gram-positive and fungal infections // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 187, N. 2. – P. 287–291.
38. Hopstaken R.M., Cals J.W.L., Dinant G.J. Accuracy of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and fibrinogen compared to C-reactive protein (CRP) in differentiating pneumonia from acute bronchitis in primary care // *Prim. Care Respir J.* – 2009. – Vol. 18, N. 3. – P. 227–230.
39. Oude Nijhuis C.S., Vellenga E., Daenen S.M. et al. Lipopolysaccharide-binding protein: a possible diagnostic marker for Gram-negative bacteremia in neutropenic cancer patients // *Int. Care Med.* – 2003. – Vol. 29, N. 12. – P. 2157–2161.
40. Villar J., Perez-Mendez L., Espinosa E. et al. Serum lipopolysaccharide binding protein levels predict severity of lung injury and mortality in patients with severe sepsis // *PLoS One.* – 2009. – Vol. 4, N. 8. – P. e6818.
41. Hensler T., Heidecke C.D., Hecker H. et al. Increased susceptibility to postoperative sepsis in patients with impaired monocyte IL-12 production // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 161, N. 5. – P. 2655–2659.
42. Steinhilber M.L., Hogaboam C.M., Lukacs N., et al. Multiple roles for IL-12 in a model of acute septic peritonitis // *J. Immunol.* – 1999. – Vol. 162, N. 9. – P. 5437–5443.
43. Zisman D.A., Kunkel S.L., Strieter R.M. et al. Anti-interleukin-12 therapy protects mice in lethal endotoxemia but impairs clearance in murine *Escherichia coli* peritoneal sepsis // *Shock.* – 1997. – Vol. 8, N. 5. – P. 349–356.
44. Weighardt H., Heidecke C.D., Westerholt A. et al. Impaired monocyte IL-12 production before surgery as a predictive factor for the lethal outcome of postoperative sepsis // *Ann. Surg.* – 2002. – Vol. 235, N. 4. – P. 560–567.
45. Cavaillon J.M., Annane D. Compartmentalization of the inflammatory response in sepsis and SIRS // *J. Endotoxin. Res.* – 2006. – Vol. 12, N. 3. – P. 151–170.
46. Giamarellos-Bourboulis E.J., Tsaganos T., Spyridaki E. et al. Early changes of CD4-positive lymphocytes and NK cells in patients with severe Gram-negative sepsis // *Crit. Care.* – 2006. – Vol. 10, N. 6. – P. R166.
47. Gogos C., Kotsaki A., Pelekanou A. et al. Early alterations of the innate and adaptive immune statuses in sepsis according to the type of underlying infection // *Crit. Care.* – 2010. – Vol. 14, N. 3. – P. R96.
48. Pelekanou A., Tsangaris I., Kotsaki A. et al. Decrease of CD4-lymphocytes and apoptosis of CD14-monocytes are characteristic alterations in sepsis caused by ventilator-associated pneumonia: results from an observational study // *Crit. Care.* – 2009. – Vol. 13, N. 6. – P. R172.
49. Adib-Conquy M., Cavaillon J.M. Compensatory anti-inflammatory response syndrome // *Thromb. Haemost.* – 2009. – Vol. 101, N. 1. – P. 36–47.
50. Holub M., Kluckova Z., Helcl M. et al. Lymphocyte subset numbers depend on the bacterial origin of sepsis // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2003. – Vol. 9, N. 3. – P. 202–211.
51. Roth G., Moser B., Krenn C. et al. Susceptibility to programmed cell death in T-lymphocytes from septic patients: a mechanism for lymphopenia and Th2 predominance // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2003. – Vol. 308, N. 4. – P. 840–846.
52. Venet F., Davin F., Guignant C. et al. Early assessment of leukocyte alterations at diagnosis of septic shock // *Shock.* – 2010. – Vol. 34, N. 4. – P. 358–363.
53. Monneret G., Debarb A.L., Venet F. et al. Marked elevation of human circulating CD4+CD25+ regulatory T cells in sepsis-induced immunoparalysis // *Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 31, N. 7. – P. 2068–2071.
54. Tschaikowsky K., Hedwig-Geissing M., Schiele A. et al. Coincidence of pro- and anti-inflammatory responses in the early phase of severe sepsis: longitudinal study of mononuclear histocompatibility leukocyte antigen-DR expression, procalcitonin, C-reactive protein, and changes in T-cell subsets in septic and postoperative patients // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 30, N. 5. – P. 1015–1023.
55. Remick D.G. Pathophysiology of Sepsis // *Am J. Pathol.* – 2007. – Vol. 170, N. 5. – P. 1435–1444.
56. Shimaoka M., Park E.J. Advances in understanding sepsis // *Eur. J. Anaesthesiol. Suppl.* – 2008. – Vol. 42. – P. 146–155.
57. Wesche-Soldato D.E., Lomas-Neira J.L., Perl M. et al. The role and regulation of apoptosis in sepsis // *J. Endotoxin. Res.* – 2005. – Vol. 11, N. 6. – P. 375–382.
58. Chung C.S., Chaudry I.H., Ayala A. The apoptotic response of the lymphoid immune system to trauma, shock and sepsis // *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine / J.L. Vincent.* – Berlin: Springer-Verlag, 2000. – P. 27–40.
59. Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Swanson P.E. et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 166, N. 11. – P. 6952–6963.
60. Hotchkiss R.S., Osmon S.B., Chang K.C. et al. Accelerated lymphocyte death in sepsis occurs by both the death receptor and mitochondrial pathways // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174, N. 8. – P. 5110–5118.
61. Le Tulzo Y., Pangault C., Gacouin A. et al. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome // *Shock.* – 2002. – Vol. 18, N. 6. – P. 487–494.
62. De Freitas I., Fernandez-Somoza M., Essensfeld-Sekler E., Cardier J.E. Serum levels of the apoptosis-associated molecules, tumor necrosis factor- $\alpha$ /tumor necrosis factor type-I receptor and Fas/FasL, in sepsis // *Chest.* – 2004. – Vol. 125, N. 6. – P. 2238–2246.
63. Hotchkiss R.S., Swanson P.E., Knudson C.M. et al. Overexpression of Bcl-2 in transgenic mice decreases apoptosis and improves survival in sepsis // *J. Immunol.* – 1999. – Vol. 162, N. 7. – P. 4148–4156.
64. Lekkou A., Karakantza M., Mouzaki A. et al. Cytokine production and monocyte HLA-DR expression as predictors of outcome for patients with community-acquired severe infections // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 2004. – Vol. 11, N. 1. – P. 161–167.
65. Oczenski W., Krenn H., Ilch R. et al. HLA-DR as a marker for increased risk for systemic inflammation and septic complications after cardiac surgery // *Intensive Care Med.* – 2003. – Vol. 29, N. 8. – P. 1253–1257.

66. Kim O.Y., Monsel A., Bertrand M. et al. Differential down-regulation of HLA-DR on monocyte subpopulations during systemic inflammation // *Crit. Care*. – 2010. – Vol. 14, N. 2. – P. R61–73.
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. – Vol. 27, N. 9. – P. 970–977.
68. Monneret G., Voirin N., Krawice-Radanne I. et al. Soluble human leukocyte antigen-G5 in septic shock: marked and persisting elevation as a predictor of survival // *Crit. Care Med*. – 2007. – Vol. 35, N. 8. – P. 1942–1947.
69. Cavaillon J.M., Adib-Conquy M. Immune status in sepsis: the bug, the site of infection and the severity can make the difference // *Crit. Care*. – 2010. – Vol. 14, N. 3. – P. 167.
70. Seidelin J.B., Nielsen C.H., Strøm J. Soluble L-selectin levels predict survival in sepsis // *Intensive Care Med*. – 2002. – Vol. 28, N. 11. – P. 1613–1618.
71. Wunder C., Eichelbronner O., Roewer N. Are IL-6, IL-10 and PCT plasma concentrations reliable for prediction in severe sepsis? A comparison with APACHE II SAPS II // *Inflamm. Res*. – 2004. – Vol. 53, N. 3. – P. 158–163.
72. Arnalich F., Garcia-Palomero E., Lopez J. et al. Predictive value of nuclear factor kappaB activity and plasma cytokine levels in patients with sepsis // *Infect. Immun*. – 2000. – Vol. 68, N. 4. – P. 1942–1945.
73. Ikuta S., Ono S., Kinoshita M. et al. Interleukin-18 concentration in the peritoneal fluid correlates severity of peritonitis // *Am J Surg*. – 2003. – Vol. 185, N. 6. – P. 550–555.
74. Akira S. The role of IL-18 in innate immunity // *Curr. Opin. Immunol.* – 2000. – Vol. 12, N. 1. – P. 59–63.
75. Emmanuilidis K., Weighardt H., Matevossian E. et al. Differential regulation of systemic IL-18 and IL-12 release during postoperative sepsis: high serum IL-18 as an early predictive indicator of lethal outcome // *Shock*. – 2002. – Vol. 18, N. 4. – P. 301–305.
76. Dandona P., Nix D., Wilson M.F. et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects // *J. Clin. Endocrin. Metab*. – 1994. – Vol. 79, N. 6. – P. 1605–1658.
77. Oberhoffer M., Stonans I., Russwurm S. et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro // *J. Lab. Clin. Med*. – 1999. – Vol. 134, N. 1. – P. 49–55.
78. Dornbusch H.J., Strenger V., Sovinz P. et al. Non-infectious causes of elevated procalcitonin and C-reactive protein serum levels in pediatric patients with hematologic and oncologic disorders // *Support Care Cancer*. – 2008. – Vol. 16, N. 9. – P. 1035–1040.
79. Sauerland S., Hensler Th., Bouillon B. et al. Plasma levels of procalcitonin and neopterin in multiple trauma patients with or without brain injury // *J. Neurotrauma*. – 2003. – Vol. 20, N. 10. – P. 953–960.
80. Maier M., Wutzler S., Lehnert M. et al. Serum procalcitonin levels in patients with multiple injuries including visceral trauma // *J. Trauma*. – 2009. – Vol. 66, N. 1. – P. 243–249.
81. Resch B., Gusenleitner W., Muller W.D. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate // *Acta. Paediatr.* – 2003. – Vol. 92, N. 2. – P. 243–245.
82. Tschakowsky K., Hedwig-Geissing M., Braun G.G., Radespiel-Troeger M. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis // *J. Crit. Care*. – 2011. – Vol. 26, N. 1. – P. 54–64.
83. Tsirpanlis G. Inflammation in Atherosclerosis and Other Conditions: A Response to Danger // *Kidney Blood Press. Res*. – 2005. – Vol. 28, N. 4. – P. 211–217.
84. Charles R.E., Ladoire S., Aho S. et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria // *BMC Infect Dis*. – 2008. – Vol. 8. – P. 38.
85. Yukioka H., Yoshida G., Kurita S., Kato N. Plasma procalcitonin in sepsis and organ failure // *Ann. Acad. Med. Singapore*. – 2001. – Vol. 30, N. 5. – P. 528–531.
86. Luzzani A., Polati E., Dorizzi R. et al. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein markers of sepsis // *Crit. Care Med*. – 2003. – Vol. 31, N. 6. – P. 1737–1741.
87. Claeys R., Vinken S., Spapen H. et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates // *Crit. Care Med*. – 2002. – Vol. 30, N. 4. – P. 757–762.
88. Meisner M., Adina H., Schmidt J. Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients // *Crit. Care*. – 2006. – Vol. 10, N. 1. – P. R1.
89. Uzzan B., Cohen R., Nicolas P. et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis // *Crit. Care Med*. – 2006. – Vol. 34, N. 7. – P. 1996–2003.
90. Beer S., Weighardt H., Emmanuilidis K. et al. Systemic neuropeptide levels as predictive indicators for lethal outcome in patients with postoperative sepsis // *Crit. Care Med*. – 2002. – Vol. 30, N. 8. – P. 1794–1798.
91. McNelis J., Marini C., Kalimi R. et al. A comparison of predictive outcomes of APACHE II and SAPS II in a surgical intensive care unit // *Am. J. Med. Qual*. – 2001. – Vol. 16, N. 5. – P. 161–165.
92. Bernhagen J., Calandra T., Mitchell R.A. et al. MIF is a pituitary-derived cytokine that potentiates lethal endotoxaemia // *Nature*. – 1993. – Vol. 365. – P. 756–759.
93. Calandra T., Bernhagen J., Mitchell R.A., Bucala R. The macrophage is an important and previously unrecognized source of macrophage migration inhibitory factor // *J. Exp. Med*. – 1994. – Vol. 179, N. 6. – P. 1895–1902.
94. Calandra T., Echtenacher B., Roy D.L. et al. Protection from septic shock by neutralization of macrophage migration inhibitory factor // *Nat Med*. – 2000. – Vol. 6, N. 2. – P. 164–170.
95. Riedemann N.C., Guo R.F., Ward P.A. Novel strategies for the treatment of sepsis // *Nat. Med*. – 2003. – Vol. 9, N. 5. – P. 517–524.
96. Frink M., van Griensven M., Kobbe P. et al. IL-6 predicts organ dysfunction and mortality in patients with multiple injuries // *Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med*. – 2009. – Vol. 17. – P. 49.
97. Fiuza C., Bustin M., Talwar S. et al. Inflammation-promoting activity of HMGB1 on human microvascular endothelial cells // *Blood*. – 2003. – Vol. 101, N. 7. – P. 2652–2660.
98. Hubbard L.L., Moore B.B. IRAK-M regulation and function in host defense and immune homeostasis // *Infect. Dis. Rep*. – 2010. – Vol. 2, N. 1. – P. e9.
99. Muzio M., Bosisio D., Polentarutti N. et al. Differential expression and regulation of toll-like receptors (TLR) in human leukocytes: selective expression of TLR3 in dendritic cells // *J. Immunol*. – 2000. – Vol. 164, N. 1. – P. 5998–6004.
100. Wesche H., Gao X., Li X. et al. IRAK-M is a novel member of the Pelle/interleukin-1 receptor-associated kinase (IRAK) family // *J. Biol. Chem*. – 1999. – Vol. 274, N. 27. – P. 19403–19410.
101. Li S., Strelow A., Fontana E.J., Wesche H. IRAK-4: a novel member of the IRAK family with the properties of an IRAK-kinase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2002. – Vol. 99, N. 8. – P. 5567–5572.
102. Huber-Lang M., Sarma V.J., Lu K.T. et al. Role of C5a in multiorgan failure during sepsis // *J. Immunol*. – 2001. – Vol. 166, N. 2. – P. 1193–1199.
103. Riedemann N.C., Neff T.A., Guo R.F. et al. Protective effects of IL-6 blockade in sepsis are linked to reduced C5a receptor expression // *J. Immunol*. – 2003. – Vol. 170, N. 1. – P. 503–507.
104. Fang X.M., Schroder S., Hoeft A., Stuber F. Comparison of two polymorphisms of the interleukin-1 gene family: interleukin-1 receptor antagonist polymorphism contributes to susceptibility to severe sepsis // *Crit. Care Med*. – 1999. – Vol. 27, N. 7. – P. 1330–1334.
105. Moller H.J., Moestrup S.K., Weis N. et al. Macrophage serum markers in pneumococcal bacteremia: prediction of survival by soluble CD163 // *Crit. Care Med*. – 2006. – Vol. 34, N. 10. – P. 2561–2566.
106. Aalto H., Takala A., Kautiainen H., Repo H. Laboratory markers of systemic inflammation as predictors of bloodstream infection in acutely ill patients admitted to hospital in medical emergency // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. – 2004. – Vol. 23, N. 9. – P. 699–704.
107. Pilz G., Fraunberger P., Appel R. et al. Early prediction of outcome in score-identified, post-cardiac surgical patients at high risk for sepsis, using soluble tumor necrosis factor receptor-55 concentrations // *Crit. Care Med*. – 1996. – Vol. 24, N. 4. – P. 596–600.
108. Iglesias J., Marik P.E., Levine J.S. et al. Elevated serum levels of the type I and type II receptors for tumor necrosis factor-alpha as predictive factors for ARF in patients with septic shock // *Am. J. Kidney Dis*. – 2003. – Vol. 41, N. 1. – P. 62–75.
109. Brauner J.S., Rohde L.E., Clausell N. Circulating endothelin-1 and tumor necrosis factor: early predictors of mortality in patients with septic shock // *Intensive Care Med*. – 2000. – Vol. 26, N. 3. – P. 305–313.
110. Muller B., Peri G., Doni A. et al. Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients // *Crit. Care Med*. – 2001. – Vol. 29, N. 7. – P. 1404–1407.
111. Si-Tahar M., Touqui L., Chignard M. Innate immunity and inflammation – two facets of the same anti-infectious reaction // *Clin. Exp. Immunol*. – 2009. – Vol. 156, N. 2. – P. 194–198.

Поступила 01.02.2013

Контактная информация:

**Булава Галина Владимировна,**  
д.м.н. ведущий научный сотрудник лаборатории  
клинической иммунологии НИИ СП им.  
Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы  
e-mail: gbulava@mail.ru