ДИСФУНКЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕПСИСА

В. К. Козлов, Л. И. Винницкий

Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург;
Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого;
Научный центр хирургии РАМН, Москва

Role of Immune System Dysfunction in the Pathogenesis of Sepsis: Diagnostic Potentialities

V. K. Kozlov, L. I. Vinnitsky

Medical Academy of Postgraduate Training, Saint Petersburg;
Yaroslav Mudryi Novgorod State University;
Surgery Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Обзор посвящен одной из важнейших проблем реаниматологии — изучению этиологии, патогенеза, лабораторно-клинических особенностей, лечения и профилактики сепсиса. Обсуждаются вопросы международной терминологии, механизмы развития дисфункции иммунной системы, полиорганной недостаточности и приводится определение сепсиса.

The review deals with a most important problem in reanimatology, namely, the study of the etiology, pathogenesis, laboratory and clinical features, treatment, and prevention of sepsis. It discusses the issues of international terminology, gives the definition of sepsis, outlines the mechanisms responsible for the development of immune system dysfunction in sepsis, and shows the development of multiple organ dysfunction.

Актуальность проблемы. Несмотря на достижения современной медицины и достигнутые к настоящему времени успехи в борьбе с гнойно-воспалительными заболеваниями, сепсис остаётся одной из наиболее сложных и недостаточно изученных клинических проблем, имеющих общемедицинское значение. Сегодня около 30% всех случаев диагностированного сепсиса заканчиваются летальным исходом. Подобная статистика летальности [1—9] характерна для всех технологически развитых стран Европы и Северной Америки, где при лечении септических больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии широко используются современные антибиотики. В структуре всех разновидностей сепсиса [1—13] доминирует хирургический сепсис, который возникает в случае генерализации инфекции у пострадавших от ранений и травм, как осложнение острого деструктивного панкреатита, как осложнение родов и абортов, а также как послеоперационное осложнение, в том числе при выполнении операций на сердце и сосудах. Тяжелый сепсис и септический шок — самые частые причины летальных исходов у хирургических больных. При анализе полученных в разные годы эпидемиологических данных по структуре тяжелых септических осложнений констатируется [1—9, 14—16] постоянно высокий уровень летальности при септическом шоке (от 40 до 80—90%). На высокий уровень смертности у данной категории пациентов мало влияют достижения антибактериальной химиотерапии и мероприятия по санации очагов инфекции [1, 2, 17, 18]. Надежды на снижение беспрецедентно высокой смертности среди пациентов с тяжелыми формами гнойно-септической патологии, прежде всего связаны с уточнением патогенеза сепсиса и роли дисфункции основных органных систем жизнеобеспечения в генезе его наиболее тяжелых форм, с совершенствованием методов ранней диагностики сепсиса и использованием современных медицинских технологий, основанных на принципах опережающей этиопатогенетической терапии.

Международная терминология [19] принята конференцией по консенсусу Американской коллегии торакальных хирургов и Общества специалистов интенсивной терапии (ACCP/SCCM Consensus Conference Committee, США, Чикаго, 1991). В основу концепции сепсиса, предложенной по итогам работы данной конференции [16, 19—21], были положены представления о системном воспалительном ответе и роли цитокинов в генерализации воспаления. Введение этого нового для того времени понятия знаменовало собой определенный прорыв в концептуальных представлениях о патофизиологии и патогенезе генерализованных форм инфекции, что подвело итог работам

R. C. Bone и W. Ertel и соавт., которые ранее [20, 22, 23] сформулировали необходимую теоретическую базу, основанную на фундаментальных исследованиях таких предшественников современной концепции сепсиса, как H. Schotmüller, И. В. Давыдовский, В. Г. Бочоришвили [11, 24, 25].

В настоящее время рекомендации данного консенсуса признаны слишком широкими и недостаточно специфичными, а последняя конференция по выработке нового подхода к определению сепсиса (Вашингтон, 2001) [26, 27] пришла к необходимости признания отсутствия полной идентичности между системным воспалительным ответом и сепсисом. Было предложено для практического использования дополнительные критерии диагностики сепсиса, в основе которых лежит целый ряд новых дефиниций [2, 4, 26, 27]. Вызывает недоумение отсутствие в этих диагностических критериях прямых указаний на иммунные нарушения у септических больных. Без внимания оставлен вопрос о наличии взаимосвязи дисфункции иммунной системы с развитием полиорганной недостаточности, которая ассоциируется с тяжелым сепсисом.

Сегодня очевидно, что сепсис не должен расцениваться как следствие (или исход) исключительно воспалительного процесса. Патофизиология сепсиса многофакторна [1—4, 11, 16, 17, 20—22, 28, 30—32], и в развитии патологических процессов, сопутствующих сепсису, иммунная система принимает самое деятельное участие [1, 16, 23, 24, 33—49]. При этом на разных стадиях патогенеза иммунные факторы и механизмы выступают как в качестве генератора и исполнителя реакций повреждения, так и как основные составляющие защитных реакций организма. Следовательно, дисфункция иммунной системы может развиваться и углубляться в процессе реализации любой неадекватной стратегии реагирования организма на воздействие инфекционного возбудителя. Наличие у пациентов исходной иммунокомпрометации или длительно текущего соматического заболевания, а также полученная тяжелая травма и реализуемые в процессе лечения ятрогенные воздействия (в том числе, оперативные вмешательства и инвазивные диагностические процедуры) оказываются факторами, требующими максимально напряженных режимов функционирования защитных сил организма, что также способствует риску возникновения сепсиса [1, 10, 13, 35, 37, 43, 50-53]. Далее приводятся основные определения, в формулировке которых максимально учтены рекомендации международных конференций и отражена собственная позиция авторов.

Сепсис — особая форма ответа организма на инфекционные этиопатогены. Для обоснованного заключения о развитии у пациента сепсиса необходимы: наличие признаков системного воспалительного ответа (2 и более признака/критерия SIRS — systemic inflammatory response syndrome, ССВО — синдром системного воспалительного ответа), бактериемия (тест положительной гемокультуры) и/или инфекционный очаг [1—4, 11, 17—19, 21, 26]. Обобщая опыт лечения нескольких тысяч тяжелых септических больных по результатам многолетнего исследования проблемы сепсиса в Санкт-Петербургском НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе в одной из лучших монографий по хирургическому сепсису [1], авторы подчеркивают, характеризуя сепсис как клиническое состояние, «что специфических симптомов сепсиса нет, за исключением образования вторичных гнойных очагов, однако есть совокупность клинических и лабораторных признаков, которые манифестируются как результат ответной реакции организма на генерализованную инфекцию в условиях иммунодефицита». Отсюда очевидно, что недостаточность противоинфекционных защитных механизмов, как обеспечиваемых факторами конституционного иммунитета, так и связанных с механизмами приобретенного (адаптивного) иммунитета, — обязательное условие развития сепсиса.

Обычно сепсис развивается только по нарастающей (ациклично). Следовательно, клиническое понимание сепсиса подразумевает утрату организмом способности локализовывать и подавлять возбудителей инфекций за пределами инфекционного очага и невозможность самостоятельного выздоровления. На подобной трактовке настаивал В. Г. Бочоришвили [11, 24] — выдающийся советский ученый и клиницист, широко известный своими исследованиями проблемы сепсиса. При характеристике сепсиса по тяжести патологических проявлений крайне важны признаки органно-системной дисфункции [1, 2, 4, 12, 17, 19, 26, 27, 29, 54, 55]. Появление этих признаков констатирует факт распространения инфекционно-воспалительной реакции за пределы первичного очага инфекции с вовлечением в патологический процесс органов-мишеней, что определяет прогноз состояния пациента и диктует выбор тактики лечения. Очевидно, что клиническое определение сепсиса наиболее точно отражает биологическую сущность этого жизнеугрожающего патологического состояния.

Системный воспалительный ответ — стадийная активация клеток (нейтрофилы, моноциты/макрофаги, лимфоциты, тромбоциты, эндотелиоциты), продуцирующих как цитокины, так и другие медиаторы и формирующих «цитокиновую сеть». При чрезмерной активации это приводит к генерализации воспаления с утратой защитной функции локального воспалительного очага и нарастанием эффектов системной альте-

рации [1, 2, 4, 22, 26, 37, 56, 57, 60]. СВО клинически проявляется синдромом системного воспалительного ответа (ССВО — «SIRS») и имеет дополнительные лабораторные диагностические признаки (повышение концентрации прокальцитонина (>2 нг/мл), белков — реактантов острой фазы воспаления (CRP, фибронектин, другие белки-адаптогены) и цитокинов (IL-6, IL-8) [2, 4, 19, 37, 55, 68]. В то время как сепсис является генерализованной внутрисосудистой инфекцией, на начальных стадиях СВО в структуре основных событий патогенеза инфекционный компонент может отсутствовать, а генез данного симптомокомплекса может иметь неинфекционную природу. Симптомы ССВО отмечены при травматических повреждениях различной этиологии, при деструктивном панкреатите, при тяжелых ишемиях тканей жизненно важных органов, при геморрагическом шоке, при альтерации тканей с участием иммунных факторов в процессах ауто- и гиперсенсибилизации [2, 4, 10, 13, 37, 43, 52, 53, 55—57]. При наличии ССВО очевидна высокая предрасположенность организма к возникновению сепсиса.

Полиорганная недостаточность (ПОН) — патологическое состояние, которое формируется и прогрессирует в результате тяжелой неспецифической реакции организма на повреждение или инфекцию и сопровождается несостоятельностью двух органно-функциональных систем и более. ПОН оценивается [1, 2, 4, 12, 17—19, 27, 29, 55] критериями синдрома полиорганной дисфункции (СПОД) (шкала SOFA-Sepsis-related Organ Failure Assessment). Для ПОН характерно поражение всех органов и тканей организма агрессивными медиаторами с временным преобладанием симптомов той или иной органной дисфункции — легочной, сердечной, почечной и других органных систем. Без адекватного лечения ПОН неуклонно прогрессирует и становится фатальной. Уровень летальности при формировании ПОН колеблется от 35 до 75 % и более. В определении уровня летальности в качестве важнейшего прогностического признака выступает количество задействованных в формирование ПОН органно-функциональных систем. А.В. Руднов приводит [17] следующие данные по статистике летальности. При наличии у пациентов дисфункции по одной системе регистрировали летальность на уровне 15%, по двум — 32%, по трем — 59, 4%, а по четырем и более — 91, 4%. Следовательно, вовлечение в ПОН новой органной системы повышает для пациента риск смертельного исхода в 2 раза. Своевременное выявление признаков органной дисфункции по всем основным системам жизнеобеспечения является кардинальным вопросом диагностики ПОН. Выявлены некоторые «маркеры выживаемости» пациентов с ПОН. К этим критериям обычно относят [1, 2, 4, 15, 54]: 1) уровень лактата в артериальной крови, 2) уровни билирубина и креатинина в сыворотке крови, 3) значение коэффициента оксигенации (PaO_2/FiO_2) — основного критерия степени повреждения лёгких. Выявление маркеров ПОН по другим органным системам, вовлекаемым в патогенез этого состояния, и определение их прогностической ценности по-прежнему остаётся актуальной задачей диагностики [1, 2, 4, 27].

Молекулярно-структурные компоненты и факторы вирулентности инфекционных возбудителей, компоненты СВО, продукты метаболизма, регуляторные и клеточные факторы мобилизации иммунореактивности, а также клетки-эффекторы иммунитета способны оказывать прямое повреждающее воздействие на клетки и ткани. Факторами повреждения при СВО и ПОН выступают [1, 2, 4, 13, 15, 16, 22, 23, 28, 30, 32, 37, 43, 46, 52, 53, 56-59]: 1) секретируемые факторы вирулентности этиопатогенов (экзотоксины грампозитивных микроорганизмов); 2) структурные антигены микроорганизмов (эндотоксины липополисахаридной природы грамнегативных бактерий, пептидогликаны различных возбудителей), а также их суперантигены; 3) компоненты сторожевой полисистемы плазмы крови, 4) медиаторы арахидонового каскада и другие эйкозаноиды; 5) цитокины; 6) лейкокинины; 7) лизосомальные и другие внутриклеточные ферменты; 8) продукты клеточного аутолиза (пептиды средней массы); 9) активные формы кислорода и другие свободные радикалы; 10) оксид азота; 11)цитотоксические, тучные и эндотелиальные клетки, чрезмерно активированные медиаторами.

Классические «провоспалительные» цитокины (TNFα, IL-1β) в избыточных концентрациях за счёт системных эффектов также участвуют в формировании полиорганной дисфункции и могут считаться медиаторами ПОН [20, 22, 29, 37, 57, 60, 61]. Следующие эффекты данных цитокинов необходимо расценивать как системные: 1) вазодилятацию, сопровождаемую гипотонией и развитием коллаптоидных реакций; 2) увеличение проницаемости сосудов с экстравазацией плазмы и возникновением интерстициальных отеков; 3) коагулопатию потребления, ДВС-синдром и кровоточивость; 4) нарушения перфузии почек, печени, сердца и легких; 5) гипертермию как следствие активации гипоталамуса; 6) гипогликемию и формирование состояния дисметаболизма головного мозга; 7) повсеместную активацию эндотелиальной выстилки сосудов; 8) существенную потерю массы тела и развитие состояния кахексии. Системные эффекты классических «провоспалительных» цитокинов (прежде всего цитокинов, относящихся к семейству фактора некроза опухолей) являются ведущими в патогенезе септического шока.

Общая иммунодепрессия клинически проявляется нарастанием признаков ауто(эндо)токсикоза, возникновением вторичных септических очагов или развитием висцеральных инфекционных осложнений (нозокомиальная пневмония). Лабораторными признаками общей иммунодепрессии являются: панцитопения, лейкопения, нейтропения, лимфопения, возрастание лейкоцитарного индекса интоксикации и увеличение в плазме крови концентрации пептидов средней массы, увеличение концентрации в плазме «противовоспалительных» цитокинов и других иммуносупрессорных факторов (глюкокортикоиды, PGE_2, $TGF\beta_1$, IL-1Ra, IL-6, IL-10) [1, 16, 28, 29, 35—37, 40, 42, 45—50, 57, 60, 62—65]. В условиях общей иммунодепрессии инвазия возбудителей становится неконтролируемой.

Дисфункция иммунной системы при сепсисе. Неадекватное функционирование противоинфекционных защитных механизмов, обеспечиваемых факторами врожденного (конституционного) иммунитета и механизмами приобретенного (адаптивного) иммунитета, — неотъемлемая составляющая сепсиса. Неадекватность может проявляться избыточностью защитных реакций организма (СВО) и/или их недостаточностью (общая иммунодепрессия).

Элементы универсальной воспалительной реакции и специфической (адресной) иммунореактивности органично вовлечены в реализацию защитной программы организма и кооперативно задействованы в патологических процессах при сепсисе. Дисфункция иммунной системы начинает формироваться на этапе доиммунного воспаления. Реализация простого фагоцитоза нейтрофилами и макрофагами, увеличение синтеза лизоцима активированными нейтрофилами и моноцитами, лизис бактерий и запуск фрагментами бактериальной деградации альтернативного пути активации комплемента (обычно манифестируется снижением концентрации в плазме крови С3-компонента комплемента); выброс клетками PGE, лейкотриенов, тромбоксанов, других производных арахидоновой кислоты, кислородный взрыв в фагоцитах с повышением продукции активных форм кислорода, других свободных радикалов и оксида азота, что сопровождается повышением проницаемости сосудов; начало секреции «провоспалительных» (IL-1β) интерлейкинов и широкого репертуара хемокинов, а затем привлечение лейкоцитов и моноцитов в локальный очаг воспаления из кровотока — таков далеко не полный перечень основных событий на этапе доиммунного воспаления [1, 13, 22, 37, 56—58, 60]. При неадекватной реализации этой программы активации уже возможно развитие иммунных расстройств.

Несоответствие возможностей фагоцитарной системы микробной нагрузке с последующим прорывом барьерных возможностей локального воспалительного очага, очевидно как при избыточной микробной нагрузке, так и при высокой вирулентности инфекционного возбудителя. Ишемия и гипоксия также способствуют нарушению естественных защитных барьеров, приводя к транслокации микроорганизмов и их токсинов с реализацией их системных токсических эффектов [4, 12, 28, 54]. Например, гипоксия клеток кишечника ведёт к активации макрофагов печени и последующему массированному высвобождению медиаторов воспаления. Пациенты с травмой и геморрагическим шоком страдают от ишемии вследствие нарушения рециркуляции в тех органах, которые хуже снабжались кровью в шоковый период [13, 43, 54]. Низкое содержание АТФ в тканях из-за ишемии вносит свой вклад и в нарушение функций кишечного эпителиального барьера. Нарушение рециркуляции отмечают и как следствие патобиохимических реакций деградации АТФ в гипоксантин и ксантин оксидазной системы, что приводит к генерации активных форм кислорода [37, 57]. В этих условиях клетки эндотелия и слизистого эпителия могут разрушаться активными метаболитами кислорода и другими свободными радикалами по механизму перекисного окисления липидов.

При реализации СВО, который может рассматриваться как избыточный ответ острой фазы, активация клеток Купфера (макрофаги венозных синусов печени), тканевых и резидентных макрофагов, моноцитов крови LPS грамотрицательных бактерий, а также другими бактериальными токсинами, бактериальной ДНК и IL-1β; синтез положительных глобулинов ответа острой фазы и других белков-адаптогенов; высвобождение широкого спектра «провоспалительных» цитокинов (TNF, IL-8, IL-12, IL-17), IL-6 (мультифункциональный цитокин на ранних этапах активации ответа острой фазы, а позднее — иммуносупрессорный фактор) и других медиаторов; фагоцитоз, презентация и процессинг антигенов; активация лимфоцитов монокинами (в частности, Th1 под влиянием IL-1β); независимая от активации антигеном экспрессия на клетках рецепторов IL-2 и последующая пролиферация Т-лимфоцитов; секреция IL-12 и выработка IFNγ с дополнительной активацией макрофагов; активация В-лимфоцитов под влиянием IL-6; запуск классического пути активации комплемента (обычно манифестируется повышением концентрации С4а-компонента комплемента) — основные составляющие ответа острой фазы, которые избыточно реализуются в процессе СВО [22, 37, 54, 56, 57, 60]. Активация широкого круга клеток и эндотелия сосудов при избыточной продукции классических «провоспалительных» цитокинов, а также других медиаторов воспаления [29, 37] сопровождается генерали-

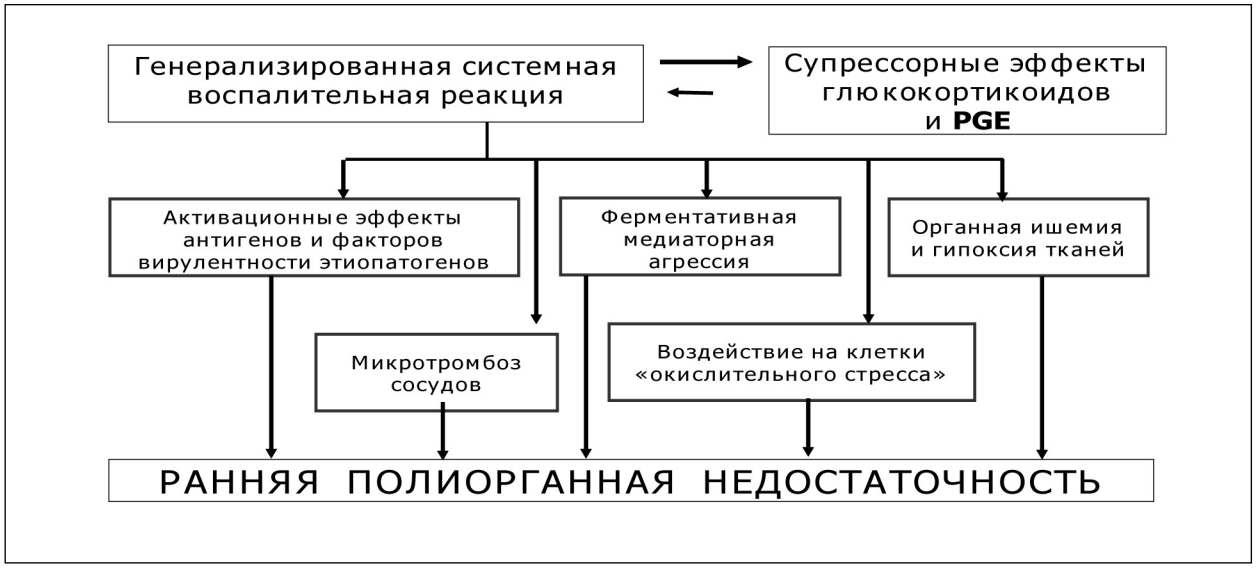

Рис. 1. Основные патогенетические составляющие ранней ПОН.

зацией системного воспаления по сценарию «цитокинового пожара» с гипотонией, шоком и развитием ранней ПОН (рис. 1). Очевидно, что иммунная система вовлечена в реализацию СВО и при его развитии наблюдаются её дисфункция активационного типа [37, 56]. Мобилизация иммунореактивности по сценарию ответа острой фазы («преиммунный» ответ) одновременно является подготовительным этапом адаптивного (зависимого от антигенной стимуляции) иммунного ответа, поэтому неадекватность ответа острой фазы является серьёзной предпосылкой формирования иммунных дисфункций в процессе реализации адаптивного ответа.

Издержками функционирования иммунной системы при реализации программы адаптивного иммунитета являются: 1) ошибочная стратегия мобилизации с активацией иммунной памяти по отношению к предшествующим контактам с другими инфекционными возбудителями; 2) активация процессов гипер- и аутосенсибилизации; 3) хронизация воспаления по механизму гиперчувствительности замедленного типа с образованием специфических гранулём. Очень важным компонентом дисфункции иммунной системы, который всегда сопутствует сепсису, без сомнения оказывается также многофакторная иммунодепрессия, которая на поздних этапах патологического процесса по значимости превосходит активационную роль СВО [36, 52] и во многом предопределяет формирование поздней (инфекционной или септической) ПОН (рис. 2). ПОН этого типа обычно формируется после латентного периода относительного благополучия и может рассматриваться как вариант классической вторичной органной недостаточности.

Таким образом, можно заключить, что предпосылками развития дисфункции иммунной системы при сепсисе оказываются: 1) исходная иммунокомпрометация; 2) нарушение естественных барьеров с транслокацией микроорганизмов и их токсинов; 3) шок и гипоксия; 4) чрезмерная микробная нагрузка и высокая вирулентность возбудителя; 5) наличие в антигеном спектре возбудителя суперантигенов; 6) воздействие факторов и механизмов СВО; 7) дисбаланс цитокиновой регуляции процессов иммунореактивности; 8) неспецифическая и специфическая иммуносупрессия; 9) значимые ятрогенные воздействия. Усугубление сопутствующих сепсису иммунных расстройств также является следствием нескольких основных причин и реализуется при кооперативном взаимодействии следующих процессов. Во-первых, прогрессивно уменьшается количество клеток, необходимых для осуществления адекватной работы защитных систем иммунитета из-за некробиотических воздействий и при интенсификации процесса самоликвидации клеток. В частности, известно, что при сепсисе резко возрастает интенсивность гибели лимфоцитов механизмом апоптоза [38, 40, 42, 49, 65, 66]. Изменения процессов апоптоза описаны также для моноцитов и нейтрофилов [60, 66]. Во-вторых, дисфункция иммунной системы оказывается следствием регуляторного (цитокинового) и субпопуляционного (фенотипического) дисбаланса клеточных компонентов и молекулярных факторов иммунореактивности [1, 16, 20, 23, 36, 37, 41, 42, 44, 56, 67]. В-третьих, развивается функциональная несостоятельность (анергия) клеток как по функциям распознавания и презентации антигенов, так и по другим эффекторным, а также регуляторным функциям [1, 36, 38, 45, 46, 49, 59, 64].

Несостоятельность иммунной системы при сепсисе. На основании патогенетического принципа классификации иммунных расстройств, очевидно, что дисфункция иммунной системы при тяжелом сепсисе формируется и углубляется

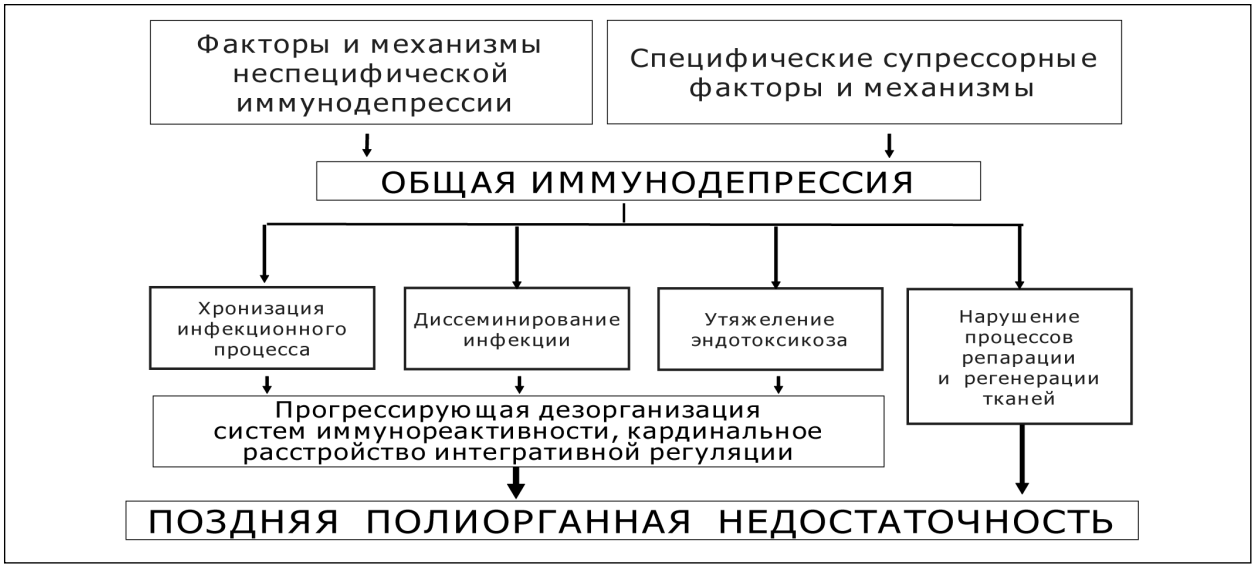

Рис. 2. Основные патогенетические составляющие поздней (инфекционной) ПОН.

преимущественно в клеточном звене иммунной системы. Наблюдаемые у септических больных нарушения иммунореактивности можно классифицировать как комбинированный структурно-функциональный Т-лимфоцитарно-моноцитарный иммунодефицит [34—36]. Нарушения в Т-клеточном звене системы иммунитета полноценно не компенсируются активацией фагоцитарной составляющей и гуморального иммунитета [1]. Если же подобная компенсация имеет место, то она непродолжительна и быстро сменяется декомпенсацией. Выраженность вторичного иммунодефицита данного типа является тем прогностическим фактором, который определяет выживаемость пациентов [1, 34, 52].

Иммунные дефекты носят как функциональный, так и морфологический (структурный) характер. При сепсисе выявлены и имеют наибольшее патогенетическое значение следующие иммунные расстройства: 1) лимфопения (проявляется уменьшением абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови на фоне лейкоцитоза и сдвига в лейкоцитарной формуле влево); 2) нарушения функции презентации антигенов (манифестируются снижением уровня экспрессии активационного маркера HLA-DR на моноцитах/макрофагах и уменьшением относительного количества клеток, активно экспрессирующих этот маркер); 3) нарушения процессов пролиферации лимфоцитов, последующие расстройства клеточной кооперации, недостаточность основных функций клеточных компонентов иммунореактивности и дефекты иммунорегуляции (проявляются лимфопенией, снижением доли зрелых Т-лимфоцитов /CD3-позитивные клетки/, Т-хелперов /CD4-позитивные клетки/, активированных лимфоцитов /CD25-позитивные клетки/, уменьшением пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на митоген и угнетением продукции IL-2 в условиях *in vitro*, а также цитокиновым дисбалансом /например, отношение IL-1Ra/TNFα>10/).

Отдельного внимания в качестве патогенетически значимого компонента дисфункции иммунной системы у пациентов с сепсисом, осложненным ПОН, требует выраженность общей иммунодепрессии. Очевидным признаком общей иммунодепрессии, без сомнения, является лимфопения. Наблюдение в динамике за пациентами с риском развития сепсиса показало [1, 37], что у больных с неблагоприятным течением инфекционного процесса общее число лимфоцитов в периферической крови прогрессивно уменьшается, и при достижении определенного («порогового») значения по всем признакам можно диагностировать сепсис.

Существенной особенностью дисфункции иммунной системы у тяжелых хирургических больных оказалась также зависимость общей иммунодепрессии, цитокинового дисбаланса и уровня IL-2 (один из основных мобилизационных цитокинов адаптивного иммунитета) от манифестации признаков SIRS. При нарастании проявлений генерализованной воспалительной реакции (определялась по количеству манифестируемых признаков SIRS) у септических пациентов возрастала частота встречаемости проявлений общей иммунодепрессии (диагностировалась по иммунодепрессивной активности сыворотки больного (индекс супрессорной активности сыворотки<0, 8) в отношении митоген-индуцированной пролиферации донорских мононуклеаров *in vitro*), а также цитокинового дисбаланса (определялся по отношению концентраций IL-1Ra/TNF$\alpha\geqslant$10). Это сопровождалось одновременным уменьшением концентрации IL-2 в сыворотке крови пациентов. Наиболее часто (у 80 % септических больных) как глубокая иммунодепрессия, так и цитокиновый дисбаланс диагностировались у пациентов с ПОН. Сдвиг баланса

в сторону иммуносупрессорных воздействий, регистрируемый как по уровню суммарной биологической активности сыворотки, так и обеспечиваемый возрастанием в плазме концентрации «противовоспалительных» (иммуносупрессорных) цитокинов: IL-1Ra, IL-10 (по общей концентрации в плазме), IL-6, MIP-1β, оказался наибольшим у пациентов в состоянии септического шока [42]. При этом между концентрацией в сыворотке пациентов иммуносупрессорных цитокинов и тяжестью их состояния (оценка по шкале SOFA) имелась прямая корреляционная связь [42, 47].

Таким образом, описанные выше иммунные расстройства формируются на фоне выраженного дисбаланса основных цитокинов, принадлежащих к различным функциональным группам, что в конечном итоге приводит к регуляторной и структурно-функциональной дезинтеграции иммунной системы, а также к её функциональной несостоятельности. Многофакторная иммунодепрессия совместно с СВО предопределяет формирование ПОН. Проявлением ПОН у септических больных является не только снижение витальных функций, но и развитие глубокой иммунодепрессии. Можно полагать, что тяжелая дисфункция иммунной системы оказывается не просто ранним и надежным признаком развивающейся ПОН, но во многом обеспечивает формирование и прогрессирование этого жизнеугрожающего состояния. Развитие тяжелого сепсиса без иммунной несостоятельности невозможно.

Иммунопатогенез сепсиса. Основными составляющими иммунопатогенеза сепсиса следует считать: 1) прорыв защитных барьеров иммунитета; 2) антигенемию и эндотоксикоз; 3) дисбаланс цитокиновой регуляции; 4) неспецифическую иммуносупрессию; 5) клеточную ареактивность и специфическую иммуносупрессию.

Основной причиной прорыва защитных барьеров иммунитета является несоответствие этиопатогенной нагрузки барьерным возможностям факторов и механизмов естественной резистентности покровных тканей (кожа, эпителиальные барьеры), анатомических образований иммунной системы на органном и региональном уровнях, а также защитным функциям системного ответа острой фазы воспаления. Кишечная ишемия/рециркуляция (reperfusion) (например, при гипоксии после травмы и геморрагического шока) могут также активировать лёгочные макрофаги, приводя (за счёт освобождения свободных радикалов кислорода и TNFα) к повреждению легких и острому респираторному дистресс-синдрому взрослых (ARDS). В страдающих от гипоксии клетках синтезируются белки теплового шока, которые также способны нарушать функции Т-лимфоцитов.

Причины антигенемии и ауто(эндо)токсикоза. В роли антигенов, способных запускать, а при избыточной антигенемии блокировать гуморальные и клеточные составляющие адаптивного иммунитета, обычно выступают: 1) секретируемые и структурные антигены микроорганизмов (экзоантигены); 2) аутоантигены, модифицированные при воздействии факторов вирулентности этиопатогенов и продуктов ферментативно-медиаторной агрессии, а также свободных радикалов, которые в избытке образуются при микротромбозе сосудов, ишемии и гипоксии органов и тканей.

Суперантигены: бактериальные и вирусные белки, способные вызывать одновременную активацию более 20 % клеток, составляющих популяцию Т-лимфоцитов, посредством взаимодействия с их антиген-связывающим рецептором, которое осуществляется вне зоны комплементарности обычного пептидного антигена [29, 36, 37, 59]. Одновременное высвобождение множеством лимфоидных клонов избыточного количества IL-2 чрезмерно активирует цитокиновую сеть и моноциты/макрофаги. Высвобождение клетками воспалительных медиаторов в токсических концентрациях, которое следует вслед за этим, является причиной фулминантного воспаления после контакта с суперантигенами. При этом главным эффекторным медиатором последующих клеточных и тканевых повреждений выступает TNFα [29]. Неизбежным следствием чрезмерной активации лимфоцитов в отдаленные сроки после взаимодействия с суперантигенами оказывается их глубокая анергия, которая характерна для Т- и В-лимфоцитов. Из циркуляции исчезают также специфические иммуноглобулины широкого репертуара специфичностей, которые связываются суперантигенами, продуктами аутолиза тканей и другими токсическими субстанциями. Примерами бактериальных суперантигенов являются стрептококковый суперантиген (streptococcal superantigen — SSA) *Streptococcus pyogenes*, энтеротоксин некоторых штаммов *Clostridium perfringens,* стафилококковый энтеротоксин В (staphylococcal enterotoxin B — SEB) и токсин-1 стафилококкового токсического шокового синдрома (staphylococcal toxic shock syndrome toxin-1 — TSST-1). Нейтрализация суперантигенов в основном осуществляется белками со свойствами естественных и специфических опсонинов. В этом качестве наиболее активны иммуноглобулины и С-реактивный белок.

Дисбаланс цитокиновой регуляции может наблюдаться по отношению к цитокинам всех функциональных групп (медиаторы доиммунного воспаления; регуляторы активации, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов; регуляторы иммунного воспаления; факторы роста клеток — предшественников гемопоэза), а не только затрагивать цитокины с про- и противовоспалительными эффектами.

ОСНОВНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ ОБЩЕЙ ДЕПРЕССИИ СИСТЕМ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ ПРИ СЕПСИСЕ

Специфическая иммунодепрессия	Неспецифическая иммунодепрессия
— блокада антигенраспознающих структур иммунокомпетентных клеток избытком антигенов («иммунопаралич») — уменьшение количества клеток с фенотипом субпопуляций Т- и В- лимфоцитов при прямом повреждении (некробиоз) и механизмом программированной клеточной гибели (апоптоз) — иммуносупрессия после активации (для Т-клеток) и блокада (для В-клеток и иммуноглобулинов) бактериальными суперантигенами — ареактивность зрелых эффекторных лимфоцитов — супрессорные эффекты регуляторных Т-лимфоцитов хелперов, противовоспалительных цитокинов и специфических супрессорных факторов в отношении специфичных к антигенам лимфоидных клонов	— супрессорные эффекты неспецифических регуляторных факторов общей активации (глюкокортикоиды, катехоламины, простагландины) — супрессорные эффекты факторов компенсаторного противовоспалительного ответа (противовоспалительные цитокины, растворимые антагонисты провоспалительных цитокинов, растворимые формы их рецепторов), направленные на различные клетки иммунореактивности — иммуносупрессия, противодействующая поликлональной активации лимфоцитов — эндотоксиновая толерантность мононуклеарных фагоцитов.

Общая депрессия иммунной системы при сепсисе является результирующей двух равноценных патогенетических составляющих: неспецифической иммунодепрессии и специфической иммунодепрессии. Иммуносупрессорные факторы и механизмы, формирующие состояние общей иммунодепрессии, воздействуют как на систему естественной резистентности организма (эндотоксиновая толерантность моноцитов, анергия других фагоцитирующих клеток), так и на систему адаптивного иммунитета («иммунопаралич» В-лимфоцитов, анергия Т-клеток). В роли факторов иммуносупрессии могут выступать как специфические (избыток антигена, супрессорные факторы специфичных лимфоидных клонов), так и неспецифические регуляторные молекулы (глюкокортикоиды, простагландины, TGFβ, IL-1Ra), цитокины (IL-4, IL-6, IL-10), а также клетки (В- и Т-лимфоциты с функциональной активностью клеток-супрессоров) (см. табл.).

Диагностика иммунной недостаточности у больных с тяжелой гнойно-септической патологией. При решении вопроса о диагностических возможностях использования тех или иных параметров иммунореактивности у септических больных ключевым моментом является патогенетическая значимость наблюдаемых отклонений от условной нормы. Простое определение в периферической крови пациентов с сепсисом относительного и абсолютного количества субпопуляций лимфоцитов по экспрессии фенотипических маркеров (CD-молекул) [1, 34, 36, 42—44, 62, 67] обладает малой информативностью, поэтому желательно тестировать функциональные параметры иммунной системы.

Наиболее информативна оценка функциональных характеристик клеточного звена иммунитета: 1) способности моноцитов/макрофагов к презентации антигенов (по относительному количеству моноцитов периферической крови, экспрессирующих активационный маркер HLA-DR, и уровню экспрессии этого маркера индивидуальными циркулирующими моноцитами); 2) пролиферативной активности лимфоцитов и интенсивности выработки ими IL-2 — ростового фактора Т-лимфоцитов. Значительное снижение именно этих параметров функционирования иммунной системы характерно для большинства больных с тяжелой гнойно-септической патологией. Например, уменьшение относительного количества циркулирующих моноцитов, экспрессирующих активационный маркер HLA-DR, до $\leqslant$ 30% определяется у 96%, а нарушение конковалининдуцированной продукции IL-2 бласттрансформирующимися мононуклеарами периферической крови у 86% септических больных [36, 41, 62]. 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 сдвига в лейкоцитарной формуле влево [1, 34, 37, 52, 62]. Одновременно уменьшается относительное и абсолютное количество в периферической крови и наиболее функционально значимой лимфоидной субпопуляции — Т-лимфоцитов (CD3-позитивные клетки) [1, 34—37, 39, 41, 43, 44, 62, 67]. Крайне интересным является также то обстоятельство, что явные проявления иммуносупрессорных процессов лабораторно определяли у больных, клинически манифестировавших 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 [42].

На основании анализа вышеописанных изменений параметров иммунного статуса септических больных и дополнительного рассмотре-

ния данных литературы по иммунным нарушениям при развитии гнойно-септических осложнений [1, 29, 36, 37, 42, 52, 67] возможна формулировка клинико-лабораторных критериев, которые информативны с целевой установкой диагностики иммунных дисфункций при сепсисе. Эти критерии условно разделены на 2 группы показателей: основные и уточняющие. В основную группу включались только максимально просто определяемые признаки. Определение уточняющих критериев иммунных дисфункций выполнимо только в условиях специализированной диагностической лаборатории, располагающей возможностью постановки реакции бласттрансформации мононуклеаров и методики проточной цитофлюориметрии. Сложность лабораторного обеспечения естественно ограничивает широкое практическое использование уточняющих критериев.

В группу основных признаков наличия у септических больных тяжелой дисфункции иммунной системы включены [34—36] 3 показателя: 1) клинические проявления инфекционного синдрома (наличие двух и более критериев SIRS); 2) лимфопения (снижение / $\leqslant 1{,}2\times10^9$/л / абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови); 3) снижение ($\leqslant$ 40%) относительного количества CD3-позитивных лимфоцитов в периферической крови.

Наличие у пациента с предположительным диагнозом «сепсис» двух и более из вышеперечисленных основных диагностических критериев позволяет констатировать проявления выраженной вторичной иммунной недостаточности, что одновременно является абсолютным показанием обязательного назначения подобным больным иммуноактивных препаратов, преимущественно заместительного типа действия.

Уточняющие критерии дисфункции иммунной системы требуют применения более чувствительных лабораторных методов анализа. Определение параметров иммунореактивности, которые перечисляются ниже, позволяет не только с высокой чувствительностью констатировать факт наличия у септических больных существенных нарушений иммунитета, а также даёт возможность оценки патогенетической структуры иммунных дисфункций с выяснением конкретного звена функционально-структурной дефектности (неадекватности) иммунной системы, а тестирование данных параметров в динамике позволяет осуществлять мониторинг состояния больных.

К практическому использованию рекомендуются следующие уточняющие иммунологические параметры: 1) определение субпопуляционного дисбаланса Т-лимфоцитов посредством оценки абсолютного количества клеток в субпопуляциях с фенотипическими маркерами CD4- и CD8-позитивных клеток и вычислением иммунорегуляторного индекса (отношение: $CD4^+/CD8^+$ Т-лимфоцитов) (при сепсисе количество клеток в субпопуляциях снижается, что сопровождается уменьшением ($< 1{,}0$) иммунорегуляторного индекса); 2) оценка уровня в крови суррогатных маркеров септического воспаления (С-реактивный белок, IL-6, прокальцитонин). При сепсисе содержание в плазме крови данных маркеров повышается (CRP и прокальцитонин > 2 стандартных отклонений от нормальных значений) [2, 27, 37, 68]; 3) оценка бактерицидности и способности к фагоцитозу полиморфноядерных и мононуклеарных лейкоцитов периферической крови (на более поздних стадиях септического процесса значения обоих названных функциональных параметров существенно снижены) [1, 37, 52]; 4) оценка пролиферативной и другой функциональной активности мононуклеаров периферической крови (митогениндуцированная пролиферация лимфоцитов, продукция IL-2 в культуре мононуклеарных клеток в ответ на митоген, уровень экспрессии HLA-DR циркулирующими моноцитами и относительное количество в периферической крови моноцитов, экспрессирующих активационный маркер HLA-DR) (при сепсисе все названные функциональные характеристики существенно снижены) [1, 36, 37, 41, 42, 46, 49, 62—64]; определение количества апоптотических лимфоцитов в периферической крови и оценка уровня спонтанного и митогениндуцированного апоптоза лимфоцитов *in vitro* (при сепсисе существенно возрастает количество апоптотических лимфоцитов в периферической крови и значительно увеличивается уровень активационного апоптоза лимфоцитов в культуре клеток) [36, 42, 65, 66].

Изложенная выше методология оценки выраженности иммунных расстройств рекомендуется для практического использования у больных с гнойно-септической патологией. Эти же показатели иммунного статуса могут с успехом применяться при мониторировании эффективности проводимой терапии. Наиболее чувствительным и патогенетически обоснованным лабораторным тестом, позволяющим осуществлять раннюю диагностику дисфункции иммунной системы, которая при последующем углублении неизбежно будет проявляться нарушениями в различных звеньях иммунореактивности, является оценка интенсивности процессов апоптоза. Выраженность процессов апоптоза необходимо оценивать для основных популяций лейкоцитов: нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов.

Вероятно, именно показатели апоптоза лимфоцитов (как количество апоптотических клеток, так и интенсивность активационного апоптоза лимфоцитов *in vitro*) можно рассматривать

в качестве критериев дисфункции иммунной системы с перспективами включения в существующие системы оценки выраженности полиорганной дисфункции.

Широко используемая при различных патологических состояниях для характеристики дисбаланса в системе иммунореактивности оценка уровня циркулирующих цитокинов не выявила у больных с тяжелом сепсисом обычно постулируемого «цитокинового пожара» [16, 20, 22, 23, 60] с резким увеличением концентрации «провоспалительных» цитокинов. Как оказалось [1, 42], у больных с тяжелым сепсисом уровень классических «провоспалительных» цитокинов IL-1β и TNFα не повышен, а существенно снижен — соответственно, более чем в 2 и 4 раза (по данным Bio-Plex-анализа) [42]. Напротив, тенденция к резкому увеличению концентрации в плазме крови характерна по отношению к цитокинам с «противовоспалительной» (иммуносупрессивной) активностью: IL-1Ra, IL-6, IL-10 и MIP-1β, а также к колониестимулирующим факторам: G-CSF и GM-CSF [42]. Трудность трактовки большого объёма информации и разнонаправленность тенденций в зависимости от фазовых характеристик патологического процесса и тяжести состояния септических пациентов затрудняет широкое практическое использование лабораторного мониторинга по паттернам цитокинов.

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. Наличие прямой корреляционной связи между степенью ауто(эндо)токсикоза и общей иммунодепрессией также несомненно, поэтому в качестве косвенных диагностических признаков общей иммунодепрессии могут использоваться лабораторные маркеры ауто(эндо)токсикоза: 1) возникновение токсической зернистости в нейтрофилах; 2) увеличение значений лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), который в совокупности с клиническими признаками позволяет достаточно точно определять степень тяжести эндотоксикоза — средняя (ЛИИ менее 3, 0), тяжелая (ЛИИ 3,0—6,0), крайне тяжелая (ЛИИ более 6, 0) — и нарастание в плазме крови концентрации пептидов средней массы.

При гнойно-септической патологии описаны также прямые лабораторные маркеры состояния иммунодепрессии [36, 40, 42, 62]. Прямыми маркерами общей иммунодепрессии у больных с гнойно-септической патологией являются следующие лабораторные показатели: 1) абсолютная лимфопения с содержанием лимфоцитов в периферической крови менее

$1{,}2\times10^9$/л; 2) относительное содержание в периферической крови моноцитов, с высокой экспрессией активационного маркера HLA-DR менее 30%; 3) содержание апоптотических лимфоцитов более 10 %; 4) содержание апоптотических нейтрофилов более 18 %. А. А. Останин и соавт. [40, 41] предложили способ определения *in vitro* выраженности общей иммунодепрессии у больных с гнойно-септическими осложнениями посредством оценки биологической (супрессорной или воспалительной) активности тестируемой сыворотки в отношении митогениндуцированной пролиферации донорских мононуклеаров в культуре бласттрансформирующихся лимфоцитов. Использование этой методологии у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком позволило установить, что около 70% тяжелых септических больных характеризуются преобладанием в сыворотке факторов, проявляющих иммуносупрессорную активность (расчетный индекс иммуносупрессорной активности сыворотки $\leqslant$ 0, 8), над «провоспалительными» факторами. Для этих больных характерен и цитокиновый дисбаланс с многократным преобладанием «противовоспалительных» (иммуносупрессорных) цитокинов над «провоспалительными» (например, отношение IL-1Ra/ TNFα у подобных больных обычно $\geqslant$ 10) [40—42]. Существенный цитокиновый дисбаланс со значительным преобладанием иммуносупрессорных цитокинов также может рассматриваться как дополнительный критерий общей иммунодепрессии [34, 36, 42].

Для надежной диагностики у септических больных состояния общей иммунодепрессии достаточно определить один из перечисленных критериев. Данные критерии отличаются высокой информативностью, но при отсутствии у септических больных лимфопении необходимо лабораторное обеспечение на уровне современного иммунологического анализа с использованием культурального метода бласттрансформирующихся мононуклеарных клеток, иммуноферментных методов определения содержания цитокинов в сыворотке и проточной лазерной цитофлюориметрии, которые позволяют оценивать цитокиновый дисбаланс и уровень апоптоза циркулирующих клеток крови. Выраженная лимфопения, оцениваемая по абсолютному количеству лимфоцитов в периферической крови, на фоне лейкоцитоза и сдвига лейкоцитарной формулы влево, — абсолютно надежный критерий тяжелой иммунодепрессии у больных с гнойно-септической патологией, свидетельствующий о развитии угрожающей жизни несостоятельности иммунной системы.

Заключение

Таким образом, вторичная иммунная недостаточность, в том числе недостаточность, напрямую зависимая от дефицита продукции эндогенного IL-2, характерна для большинства пациентов с тяжелыми формами гнойно-септической патологии. Дисфункция иммунной системы у пациентов с тяжелым сепсисом 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. Этот принципиально важный момент обычно не учитывается большинством специалистов, занимающихся проблемой интенсивной терапии инфекционных больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком. В перечень признаков ПОН, который рекомендован [2, 4, 12, 26, 27, 29, 55] для практического использования, ни один из критериев иммунной недостаточности не включен. В действительности, тяжелая дисфункция иммунной системы является не просто ранним и надежным признаком развивающейся ПОН, а во многом обеспечивает её 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), и отвечающих на эти медиаторы клеток. Другой важный момент, имеющий непосредственное практическое значение, ибо с ним связано развитие последующих гнойно-септических осложнений, — это общая иммунодепрессия как компонент дисфункции иммунной системы. Достаточно надежным и легко определяемым признаком общей иммунодепрессии у больных с тяжелыми гнойно-септическими осложнениями можно считать устойчивую лимфопению, ассоциированную с одновременным уменьшением относительного количества CD3-позитивных лимфоцитов в периферической крови.

Литература

1. *Гринёв М. В., Громов М. И., Комраков В. Е.* Хирургический сепсис. СПб. — М.; 2001.
2. *Ефименко Н. А., Гучев И. А., Сидоренко С. В., Руднов В. А.* Сепсис и тяжелые инфекции. В кн.: Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика. Смоленск; 2004. 182—218.
3. *Костюченко А. Л., Бельский А. Н., Тулупов А. Н.* Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса. СПб.: Изд-во Фолиант; 2000.
4. *Мальцева Л. А., Усенко Л. В., Мосенцев Н. Ф.* Сепсис: эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия / под общей ред. чл.-корр. НАН и АМН Украины проф. Л. В. Усенко. Днепропетровск: АРТ-ПРЕСС; 2004.
5. *Руднов В. А., Ложкин С. Н., Галлеев Ф. С. и др.* Фармакоэпидемиологический анализ лечения сепсиса в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Клинич. микробиол. антимикробн. химиотер. 2003; 2: 144—152.
6. *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; 28(2): 108—121.
7. *Friedman G., Silva E., Vincent J-L.* Has the mortality of septic shock changed with time? Crit. Care Med. 1998; 26: 2078—2086.
8. *Martin G. S., Mannino D. M., Eaton S., Moss M.* The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N. Engl. J. Med. 2003; 348 (16): 1546—1554.
9. *Shoenberg M. H., Weiss M., Radermacher P.* Outcome of patients with sepsis and septic shock after ICU treatment. Langenbecks Arch. Surg. 1998; 383: 44—48.
10. *Алексеев А. А.* Ожоговый сепсис: диагностика, профилактика, лечение: дис... д-ра мед. наук. М.; 1993.
11. *Бочоришвили В. Г.* Сепсисология с основами инфекционной патологии. Тбилиси: Мецниереба; 1988.
12. *Гельфанд Е. Б., Гологорский В. А., Гельфанд Б. Р.* Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции. Анестезиология и реаниматология 2000; 3: 29—33.
13. Лебедев В. Ф., Козлов В. К., Гаврилин С. В. Иммунопатогенез тяжелых ранений и травм: возможности иммунокоррекции. Вестн. хирургии 2002; 161(4): 85-90.
14. *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; 168 (2): 165—172.
15. *Leibovici L., Drucker M., Konigsberger H., et al.* Septic shock in bacteremic patients: risk factors, features and prognosis. Scand. J. Infect. Dis. 1997; 29: 71—75.
16. *Van der Poll T., Van Deventer S. J. H.* Bacterial sepsis and septic shock. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. Inf. Dis. Clinics of North America 1999; 13 (2): 413—426.
17. *Руднов В. А.* Сепсис: терминология, патогенез, оценка тяжести и интенсивная терапия. Вестн. интенс. тер. 1997; 3: 33—36.
18. *Balk R. A.* (Ed.). Advances in the diagnosis and management of the patients with sever sepsis. The trinity Worcester Press; 2002.
19. *Bone R. S., Balk R. A., Cerra F. B. et al.* ACCP/SCCM concensus conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest. 1992; 101: 1644—1655.
20. *Bone R. S., Godzin C. J., Balk R. A.* Sepsis: a new Hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest 1997; 112: 235—243.
21. *Knaus W. A., Sun X., Nystrom P. -O., Wagner D. P.* Evaluation of definitions for sepsis. Chest 1992; 101: 1656—1662.
22. *Bone R. S.* The pathogenesis of sepsis. Ann. Intern. Med. 1991; 115: 457—468.
23. Ertel W., Morrison M. H., Wang P. et al. The complex pattern of cytokines in sepsis. Ann. Surg. 1991; 214: 141—148.
24. *Бочоришвили В. Г., Бочоришвили Т. В.* Новая иммунологическая концепция сепсиса и её клиническое значение. Int. J. Immunorehabilitation. 1997; 6: 20—26.
25. *Schotmuller H., Bingold K.* Die septischen Erkrankungen: Handbuch der inneren Medizin. — Berlin: Springer Verlag.; 1925; 1: 776—954.
26. *Matof J., Sprung C. L.* Definition of sepsis. In: Summary of recommendation. Int. Care Med. 2001; 27: 128.
27. *Levy M. M., Fink M. P., Marshal J. C. et al.* 2001 SCCM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. Crit. Care Med. 2003; 31 (4): 1250—1256.
28. *Ерюхин И. А., Шашков Б. В.* Эндотоксикоз в хирургической клинике. СПб.; 1995.
29. Сепсис: клинико-патофизиологические аспекты интенсивной терапии: Рук-во для врачей / В. В. Мороз, В. Н. Лукач, Е. М. Шифман и др. — Петрозаводск: ИнтелТек; 2004.
30. *Opal S. M., Cohen J.* Critical gram-positive sepsis: does it fundamentally differ from gram-negative bacterial sepsis? Crit. Care Med. 1999; 27: 1608—1616.
31. *Ramsay G., Gerlach H., Levy M. M. et al.* An international sepsis survey: a study of doctor,s knowledge and perception about sepsis. Crit. Care Med. 2003; 31: 300—305.
32. *Schumann R. R., Rietchel E. T.* Endotoxin — structure, recognition, cellular response and septic shock. Antiinfective Drugs and Chemoteraphy 1995; 13: 115—124.
33. *Белецкий С. М., Карлов В. А., Кристин О. Л. и др.* Общая иммунология сепсиса. Вестн. АМН СССР. 1983; 8: 34—39.
34. *Козлов В. К.* Ронколейкин®: биологическая эффективность, иммунокорригирующая и клиническая эффективность. СПб: Изд-во С.-Петерб. ун-та; 2002.

35. *Козлов В. К.* Цитокинотерапия в комплексном лечении тяжелой хирургической и инфекционной патологии. В кн.: Успехи клинической иммунологии и аллергологии /под ред. А. В. Караулова. — М.: Из-во Региональное отделение РАЕН; 2002; 3. 242—262.

36. *Козлов В. К.* Иммунопатогенез и цитокинотерапия хирургического сепсиса: Пособие для врачей. СПб.: Изд-во Ясный свет; 2002.

37. *Костюченко А. Л.* Иммунный ответ организма на хирургическую инфекцию. В кн.: Хирургические инфекции: руководство /под ред. Ерюхина И. А., Гельфанда Б. Р., Шляпникова С. А. СПб.: Питер; 2003. 114—130.

38. *Норкин М. Н., Леплина О. Ю. , Тихонова М. А. и др.* Роль апоптоза и анергии Т-клеток в патогенезе гнойно-септических заболеваний. Мед. иммунология 2000; 2 (1): 35—42.

39. *Останин А. А.* Иммунопатогенетические аспекты и цитокинотерапия хирургических инфекций: автореф. дис... д-ра мед. наук. Новосибирск; 1999.

40. *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; 1 (1): 38—44.

41. *Останин А. А., Леплина О. Ю., Тихонова М. А. и др.* Хирургический сепсис. Часть1. Иммунологические маркеры системной воспалительной реакции. Вестн. хирургии 2002; 161 (3):101—107.

42. *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; 3 (1): 20—27.

43. *Пивоварова Л. П.* Нарушения функций иммунной системы при механической шокогенной травме, принципы и методы их коррекции: автореф. дис... д-ра мед. наук. СПб.; 1999.

44. *Пинегин Б. В., Андронова Т. М., Юдина Т. И.* Иммунодиагностика и иммунотерапия хирургических инфекций. Int. J. Immunorehabil. 1998; 10: 86—99.

45. *Docke W. D. et al.* Immunoparalysis in sepsis — from phenomenon to treatment strategies. Transplantationsmedizin 1997; 9: 55—56.

46. *Docke W. D., Randow F., Syrbe U. et al.* Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN — gamma treatment. Nature Med. 1997; 3: 678—681.

47. *Van Dissel J. T., van Langevelde P., Westendorp R. G. W. et al.* Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patient. Lancet 1998; 351: 950—953.

48. *Yeh F. L., Lin W. L., Shen H. D.* Changes in circulating levels of an anti-inflammatory cytokine interleukin 10 in burned patients. Burns 2000; 26 (5): 454—459.

49. *Zelder S., Bone R. S., Baue A. E. et al.* T-cell reactivity and its predictive role in immunosupression after burns. Crit. Care Med. 1999; 27 (1): 66—73.

50. *Ефименко Н. А., Гучев И. А., Сидоренко С. В.* Инфекции на фоне иммунодепрессии. В кн.: Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика. Смоленск; 2004. 218—237.

51. *Климко Н. Н., Богомолова Т. С., Колб З. К. и др.* Кандидемия у пациентов в стационарах Санкт-Петербурга. Клин. микробиол. антимикробн. химиотер. 2002; 4 (1): 15—21.

52. Лечение перипанкреатического инфильтрата при остром деструктивном панкреатите. Пособие для врачей /Авторы-составители: Толстой А. Д., Андреев М. И., Супатошвили С. Г. и др. СПб.: Изд-во С. -Петерб. ун-та; 2002.

53. *Нечаев Э. А., Ревской А. К.* Огнестрельный сепсис. Хирургия 1993; 3: 27—31.

54. *Костюченко А. Л., Гуревич К. Я., Лыткин М. И.* Интенсивная терапия послеоперационных осложнений: Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит; 2000.

55. *Baue A. E.* Multiple organ failure, multiple organ dysfunction syndrome, and systemic inflammatory response syndrome — Why no magic bullets? Arch. Surg. 1997; 132: 703—707.

56. *Гусев Е. Ю., Осипенко А. В.* Иммунология системного воспаления. Иммунология Урала 2001; 1: 4—8.

57. *Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П.* Основы общей патологии. Часть 1. Основы общей патофизиологии: (Учебное пособие для студентов мед-ВУЗов). СПБ.: ЭЛБИ; 1999.

58. Forum in immunology: Signalling of macrophages / dendritic cells by microbial products. Microbes and Infection 2002; 4 (9): 883—1025.

59. *Fraser J., Arcus V., Baker E., Proft T.* Superantigens — powerful modifiers of the immune system. Mol. Med. Today. 2000; 6 (2): 125—132.

60. *Черешнев В. А., Гусев Е. Ю.* Иммунология воспаления: роль цитокинов. Мед. иммунология 2001; 3 (3): 361—368

61. *Abraham E., Anzueto A., Gutierrez G., et al.* Double-blind randomized controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. NORASEPT II Study Group. Lancet 1998; 351: 929—933.

62. Эффективность цитокинотерапии Ронколейкином в комплексном лечении хирургических инфекций: Пособие для врачей (Авторы-составители: Останин А. А., Черных Е. Р.). СПб.: Изд-во С. -Петерб. ун-та; 2002.

63. *Faist E., Mewes A., Baker C. C. et al.* Prostaglandin E2 dependent suppression of interleukin 2 (IL-2) production in patients with major trauma. J. Trauma 1987; 27: 837—849.

64. *Faist E., Kupper T. S., Baker C. C. et al.* Depression of cellular immunity after major injury. Arch. Surg. 1988; 121: 1000—1005.

65. *Kirsch A. H., Mahmood A. A., Endres J. et al.* Apoptosis of human T- cell: induction by glucocorticoids or surface receptor ligation *in vitro* and *ex vivo*. J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 1999; 13 (2): 80—89.

66. *Hotchkiss R. C., Swanson P. E., Freeman B. D.* Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock and multiple organ dysfunction. Crit. Care Med. 1999; 27: 1230—1250.

67. *Винницкий Л. И., Бунятян К. А., Инвияева Е. В.* Отечественные иммунокорректоры в комплексном лечении гнойно-септических осложнений у хирургических больных. В кн.: Успехи клинической иммунологии и аллергологии /под ред. А. В. Караулова. М.; 2002: 3. 301—316.

68. *Meisner M.* Procalcitonin (PCT) — indications for a new diagnostic parameter of severe bacterial infection and sepsis of transplantation, immunosuppresion and cardiac assist devices. Cardiovascular Engineering 1996; 1: 67—76.

Поступила 10.03.05