https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-3-2388

OPEN ACCESS (cc) BY

Мониторинг иммунной системы у пациентов в критическом состоянии (обзор)

А. В. Степанов*, К. Г. Шаповалов

Читинская государственная медицинская академия Минздрава России,
Россия, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а

Для цитирования: *А. В. Степанов, К. Г. Шаповалов.* Мониторинг иммунной системы у пациентов в критическом состоянии (обзор). *Общая реаниматология.* 2024; 20 (3): 42–52. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-3-2388 [На русск. и англ.]

***Адрес для корреспонденции:** Степанов Александр Валентинович, avstep@rambler.ru

Резюме

У большинства пациентов в критических состояниях, независимо от их причины, происходит активация врожденного и адаптивного иммунитета. Это зачастую является эпикритическим процессом и приводит к дисфункции органов.

Цель обзора: систематизировать для врачей различных специальностей (анестезиологов-реаниматологов, хирургов, терапевтов, акушеров-гинекологов) информацию о возможностях мониторинга иммунной системы при критических состояниях.

В обзор включили сведения из 83 современных отечественных и зарубежных публикаций (в основном работы 2023 г.), размещенных в свободном доступе и обнаруженных по ключевым словам.

Обобщили современные представления о взаимоотношениях инфекций и иммунной системы человека, клинического применения традиционных маркеров иммунного статуса. Привели данные о новых перспективных маркерах оценки состояния иммунитета у пациентов при различной патологии.

Ограничения исследований связаны с необходимостью дальнейших масштабных клинических испытаний даже самых многообещающих маркеров, а также систематизации данных о них. Кроме того, иммунный мониторинг, вероятно, увеличит стоимость лечения пациентов, в связи с чем должны развиваться менее затратные по сравнению с ним методы исследований.

Заключение. Почти все патологические нарушения организма пациентов в критических состояниях приводят к изменению иммунитета. Ведение пациентов в соответствии с их иммунным профилем ставит задачу: определить персонализированные тактики иммунной стимуляции, лечения, профилактики инфекций. Углубленный мониторинг функции иммунной системы будет способствовать персонализации медицины, а постоянный прогресс современных биологических технологий позволит усовершенствовать его методы.

Ключевые слова: мониторинг иммунной системы; критическое состояние; биомаркеры; иммунитет; сепсис; полиорганная недостаточность

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Monitoring the Immune System in Critically Ill Patients (Review)

Alexander V. Stepanov*, Konstantin G. Shapovalov

Chita State Medical Academy, Ministry of Health of the Russia,
39a Gorky Str., 672000 Chita, Russia

Summary

Most patients with critical illness, regardless of the cause, develop activation of innate and adaptive immunity. This is often a critical process leading to organ dysfunction.

The aim of the review is to systematize information on monitoring the immune system in critical illness for physicians of different specialties (anesthesiology and intensive care, surgery, general practice, obstetrics and gynecology).

The review includes information from 83 recent national and international publications (mostly from 2023), available in the public domain and found by keyword search.

We have summarized the current understanding of the relationship between infections and the human immune system, as well as the clinical application of traditional markers of immune status. We provided data on novel promising markers for the assessment of immunity in patients with various diseases.

Limitations of the studies reviewed include the need for additional large-scale clinical trials of even the most promising markers, as well as a synthesis of the evidence for their performance. In addition, immune monitoring is likely to increase the cost of patient care, necessitating the development of more affordable research methods.

Conclusion. Almost all disorders in critically ill patients are associated with changes in the immune system. Management of patients based on their immune profile requires determination of a personalized strategy for

immune modulation, treatment, and prevention of infection. Advanced monitoring of immune system functions will contribute to the personalization of medicine, and the continuous development of biological technologies will allow to improve its methods.

Keywords: immune system monitoring; critical illness; biomarkers; immunity; sepsis; multiple organ failure

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Состояние иммунной системы имеет существенное значение при жизнеопасных заболеваниях. Независимо от того, были ли они вызваны инфекцией, травмой или другим повреждением тканей, у большинства пациентов, поступивших в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), происходит активация врожденного и адаптивного иммунитета. Это зачастую является эпикритическим процессом и приводит к дисфункции органов. Кроме того, ответные терапевтические меры, направленные на восстановление гомеостаза также могут быть альтерирующими и способствовать прогрессированию хронических заболеваний.

Наиболее частым признаком «разбалансировки» иммунной системы являются вторичные инфекции. Они являются ведущими причинами летальности в ОРИТ во всем мире, а лечение при их развитии сопряжено с существенным финансовыми затратами [1, 2].

Патогенез тяжелой инфекции характеризуется неконтролируемым иммунным ответом, приводящим к чрезмерному высвобождению медиаторов воспаления и последующей иммунной дисфункции, которая может длительно сохраняться даже после лечения [3].

В последние годы ряд исследователей переключают свое внимание на вызванные инфекцией иммунные нарушения из-за их роли в развитии сепсиса и прогнозе исхода [4, 5]. Следовательно, выявление биомаркеров мониторинга иммунного статуса организма может дать ценную информацию, которая поможет ранней диагностике, эффективной профилактике и лечению при септических осложнениях. Тем не менее, углубленный мониторинг иммунной системы пациентов в критических состояниях так и не стал обычной практикой, несмотря на обширные исследования по этой теме за последние годы.

Тяжелые повреждения тканей и органов являются отличительной чертой критических состояний. Врачи интенсивисты хорошо знакомы с мониторингом состояния мозга, сердца, легких, желудочно-кишечного тракта и почек, но в меньшей степени — с иммунным мониторингом и с тем, как он отражает адекватность иммунологической функции.

Цель обзор — систематизировать для врачей различных специальностей (анестезиологов-реаниматологов, хирургов, терапевтов, акушеров-гинекологов) сведения о возможностях мониторинга иммунной системы при критических состояниях.

Состояние иммунной системы и инфекции

Иммунная дисфункция играет центральную роль в развитии септических осложнений. Рецепторы распознавания образов (PRR) напрямую определяют молекулярные структуры на поверхности патогенов, апоптотических клеток-хозяев и поврежденных стареющих клеток. Благодаря распознаванию и связыванию PRR могут оказывать неспецифическое противоинфекционное и другое иммунозащитное действие. Посредством PRR иммунные клетки распознают молекулы, связанные с патогенами (PAMP) и с повреждением (DAMP). PAMP представляют собой специфические и высококонсервативные молекулярные структуры, присущие одним и тем же патогенным микроорганизмам. PAMP необходимы для выживания патогенов и часто обладают уникальными молекулярными или субклеточными характеристиками, не встречающимися в клетках хозяев. Клетки врожденного иммунитета могут распознавать PAMP посредством PRR, различать «свои» и «чужие» структуры, реагировать на патогены и их продукты. PRR также может распознавать DAMP и активировать естественный иммунитет. Связывание PRR с PAMP или DAMP напрямую приводит к фагоцитозу патогенных микроорганизмов собственными иммунными клетками. Активация воспалительной реакции повышает способность организма уничтожать вторгшиеся патогены. Иммунные клетки, такие как естественные клетки-киллеры, макрофаги и дендритные клетки, а также паренхиматозные клетки, как эпителиальные так и эндотелиальные, участвуют в раннем местном иммунном ответе на патогены. Эти клетки активируются посредством взаимодействия PAMP и PRR, запускают внутриклеточные сигнальные пути, которые активируют ключевые факторы и координируют воспалительный процесс [6, 7].

В большинстве случаев иммунная система эффективно устраняет вторжение патогенов посредством сочетания провоспалительных реакций и механизмов восстановления. Провоспалительная реакция направлена на уничтожение патогенов путем высвобождения цитокинов и хемокинов, привлечение фагоцитов и

локальную активацию систем комплемента и свертывания крови. Одновременно противовоспалительный механизм восстанавливает гомеостаз. Однако при тяжелом сепсисе иммунная система не может уничтожить патогены из-за нарушения динамического баланса и регуляции физиологических процессов, что приводит к чрезмерному воспалению и иммуносупрессии. Тяжесть этих иммунных дисфункций широко варьирует у разных людей [8].

Сепсис проявляется как сложное состояние иммунной дисфункции, характеризующееся постоянным высвобождением медиаторов воспаления. Характерной воспалительной реакцией на инфекцию является активация сосудистого эндотелия, комплемента, системы свертывания крови, внеклеточных ловушек нейтрофилов. Развивается эндотелиальная дисфункция, активация тромбоцитов и В-клеток, функции которых тесно взаимосвязаны и перекрестно регулируются. Стойкая иммунная стимуляция при тяжелом сепсисе объясняется не только проникновением патогенов, но и высвобождением DAMP, которые активируют PRR. Эти PRR часто также обнаруживают PAMP, тем самым запуская пагубный цикл устойчивой активации и дисфункции иммунной системы. Системная активация врожденной иммунной системы с помощью PAMP и DAMP приводит к тяжелой и стойкой воспалительной реакции, известной под общим названием «цитокиновый шторм», характеризующейся чрезмерным высвобождением воспалительных цитокинов, таких как IL-1, TNF и IL-17 [9, 10].

Чрезмерная воспалительная реакция приводит к повреждению клеток и тканей, молекулярной дисрегуляции и, в конечном итоге, к дисфункции органов, включая полиорганную недостаточность. Пациенты с сепсисом, пережившие начальную гипервоспалительную фазу, переходят в последующую иммуносупрессивную фазу. Взаимосвязь между чрезмерным воспалением и иммуносупрессией сложна и они, вопреки более ранним представлениям, не всегда происходят последовательно. Иммуносупрессия может сосуществовать с чрезмерным воспалением, особенно в случаях вирусных инфекций, характеризуется истощением лимфоцитов и перепрограммированием антигенпрезентирующих клеток (АПК) [11, 12].

Иммуносупрессия, наблюдаемая при сепсисе, тесно связана со значительным истощением ключевых популяций иммунных клеток, включая CD4+ и CD8+ Т-клетки, дендридные клетки (ДК) и В-клетки. Потеря лимфоцитов существенно подрывает способность иммунной системы эффективно бороться и уничтожать патогены [13, 14].

Сепсис вызывает замедленный апоптоз нейтрофилов (который коррелирует с тяжестью состояния) и быстрое повышение уровня нейтрофилов. Хотя апоптоз нейтрофилов задерживается, ускоренный апоптоз других иммунных клеток может подорвать иммунную систему хозяина, индуцируя дефосфорилирование эпителиальной каспазы-8. По мере прогрессирования системного воспаления стойкая дисфункция нейтрофилов в сочетании с высвобождением незрелых нейтрофилов в итоге приводит к дефициту нейтрофилов [15, 16].

Вызванное апоптозом снижение количества и функции ДК, которые представляют собой высокоэффективные АПК, может привести к нарушению врожденных и адаптивных иммунных реакций. Это включает дезактивацию экспрессии HLA-DR, индукцию толерантности к эндотоксинам и снижение продукции цитокинов, что в совокупности ухудшает способность АПК стимулировать лимфоциты и управлять иммунной функцией. Таким образом, апоптоз усугубляет вызванную сепсисом иммуносупрессию как врожденной, так и адаптивной иммунной системы. Следовательно, изучение потенциальных терапевтических мишеней для ингибирования апоптоза иммунных клеток имеет значительные перспективы обращения вспять иммуносупрессии, вызванной сепсисом [17–19].

Другим феноменом, усугубляющим состояние пациента, является аутофагия иммунных клеток. Она наблюдается почти во всех типах клеток, участвующих в адаптивном иммунитете: лимфоцитах, АПК и миелоидных клетках. Аутофагия является важным механизмом уничтожения внутриклеточных бактерий, действующих на Т- и В-клетки. Влияние аутофагии иммунных клеток на организм представляет собой сложный процесс, и если иммунные клетки могут инициировать запрограммированную смерть, это уменьшает воспаление в организме. Однако если аутофагия чрезмерно усилена, вредные последствия могут перевесить ее защитные эффекты [20, 21].

Также на способности борьбы с инфекцией сказываются особенности эпигенома пациента. Показано, что посттрансляционные модификации гистонов и метилирование ДНК могут изменить фенотип иммунных клеток [22, 23].

Новая информация по традиционным маркерам состояния иммунной системы

Мониторинг воспалительной реакции в настоящее время осуществляется с помощью универсальных тестов, которые не позволяют

Таблица. Маркеры иммунного статуса, представленные в обзоре.

Маркеры	
Традиционные	**Многообещающие**
Лейкограмма	Маркеры функции нейтрофилов: CD64, CD88, CD64, TREM-1, NET
С-реактивный белок	Экспрессия HLA-DR
Прокальцитонин	MDSC
Цитокины и хемокины	Анализ дендритных клеток
	Комплексный анализ Т и В лимфоцитов
	Анализ иммунных «контрольных точек»: PD-1 and PD-L1, Tim-3, CTLA-4, LAG-3, BTLA
	Анализ изменений апоптоза и аутофагии иммунных клеток

различить тип реакции или этиологию воспаления (табл.).

Лейкограмма наиболее используемый тест оценки реакции иммунной системы, который часто недооценивается. После активации острой воспалительной реакции и выброса адреналина уменьшается время нахождения лейкоцитов в легких или селезенке, что способствует быстрому увеличению их количества в крови. Этот ответ кратковременен и неспецифичен для инфекции, однако он является чувствительным маркером воспалительной реакции.

В дополнение к абсолютному и относительному количеству нейтрофилов, прогностическая ценность соотношения нейтрофилов и лимфоцитов была показана во многих исследованиях и может быть включена в клиническую практику. Фактически, нейтрофилия обычно сопровождается резким снижением количества лимфоцитов во время критического состояния и увеличением летальности [24–26]. Потенциально существует множество причин подобной лимфопении — усиление апоптоза после быстрого увеличения концентрации провоспалительных цитокинов, массивная миграция лимфоцитов в ткани, снижение лимфопоэза как острая реакция на патогенные стимулы, однако объединяющий все факторы патофизиологический механизм еще не описан.

Растворимые маркеры, такие как С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин, используются в прикроватном мониторинге и помогают принимать клинические решения. Однако их роль в иммунном ответе часто упускается из виду.

СРБ в основном вырабатывается в печени, а также гладкомышечными клетками, макрофагами, эндотелиальными клетками, лимфоцитами и адипоцитами в ответ на выброс IL-6. Таким образом, в любой клинической ситуации при высокой концентрации IL-6 может также наблюдаться высокая концентрация СРБ, циркулирующего в кровотоке. СРБ связывается с молекулами комплемента, способствуя опсонизации микроорганизмов, активации нейтрофилов и моноцитов, а также стимуляции или ингибированию воспалительной реакции в зависимости от формы, в которой он представлен (мономерной или пентамерной) [27, 28].

Большинство инфекционных заболеваний вызывают общий иммунный ответ, поэтому для диагностических целей ценность СРБ низка, и его использование не рекомендуется при принятии решения о применении антибиотиков. Напротив, мониторинг СРБ может быть полезен для оценки реакции на патологические агенты. Для пациентов с внебольничной или внутрибольничной пневмонией снижение вдвое значения СРБ через 72 ч после начала использования антибиотиков было связано с лучшим прогнозом и эффективностью ответа на антимикробную терапию. С другой стороны, следует подчеркнуть, что существующие исследования очень разнородны, часть из них имеют методологические пробелы, что не позволяет сделать однозначные выводы по этой теме [29, 30].

Прокальцитонин представляет собой молекулу, вырабатываемую как паращитовидной железой, так и жировой тканью. В первом случае его секреция в виде кальцитонина зависит от содержания кальция и витамина D, а во втором — он высвобождается в виде прокальцитонина в ответ на воспалительные стимулы, такие как IL-1 или IL-6. Экспрессия прокальцитонина в жировой ткани ингибируется IFNγ (основной цитокин, участвующий в противовирусном ответе) и IL-17, который активно высвобождается во время инфекций. Прокальцитонин чаще следует использовать в качестве теста, контролирующего реакцию организма пациента на лечение и способствующего более раннему прекращению антибиотикотерапии [31, 32].

В одном из последних мета-анализов, включающем оценку 99 биомаркеров у 15681 пациентов, было показано, что исходное изолированное измерение прокальцитонина, СРБ, IL-6 и sCD14 не помогает прогнозировать летальность у пациентов в критическом состоянии с сепсисом [33].

Таким образом, ни один из представленных растворимых маркеров не помогает определить выраженность иммунной дисфункции и не отражает общую реакцию организма хозяина на инфекцию.

В этом отношении количественная оценка цитокинов и хемокинов может быть более точной для определения характера иммунного от-

вета. Количественное определение сывороточных цитокинов позволило создать эндотипы для множества проявлений критических состояний при ОРДС или сепсисе [34, 35].

Увеличение доступности тестов для количественного определения этих молекул может в будущем помочь интегрировать их в протоколы клинических решений, направленных на диагностику инфекций и иммунной дисфункции. Некоторые сывороточные цитокины уже используются как маркеры в клинической практике. У пациентов в критическом состоянии измерение концентрации IL-6 использовалось во время пандемии и помогло определить показания для применения тоцилизумаба [36].

Считается, что содержание цитокинов связано с развитием и тяжестью сепсиса, поэтому они являются его надежными биомаркерами. Например — провоспалительные цитокины, такие как интерферон-β (IFN-β) и интерлейкины (IL-1β, IL-3, IL-6 и IL-7) [37].

Один из последних мета-анализов включал 145 исследований, в которых сообщалось о 26 иммунологических, 11 гематологических, 5 воспалительных, 4 коагуляционных и 10 биохимических переменных. Определялись: цитокины (IL-1β, IL-1Ra, IL-2R, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF-α, IFN-γ, IgA, IgG) и CD4+ T/CD8, СРБ, ферритин, D-димер, сывороточный амилоидный белок А и ЛДГ. Эти показатели были значительно повышены у тяжелобольных пациентов или у тех, кто не выжил. Кроме того, у пациентов, не страдающих тяжелыми заболеваниями, или у выживших было значительно более высокое количество лимфоцитов, моноцитов, соотношение лимфоцитов к моноцитам, эозинофилов, CD3+ T, CD4+T и CD8+T-клеток, B-клеток и NK-клеток. Нарушение врожденных и адаптивных иммунных реакций, отражающееся в снижении количества эозинофилов, лимфоцитов, моноцитов, B-клеток, NK-клеток, T-клеток и их подтипов CD4+ и CD8+ T-клеток, а также нарушение свертываемости крови и повреждение легких, были характерными чертами пациентов с плохим прогнозом [38].

Об этом же свидетельствуют работы, проведенные российскими исследователями. Воспалительный послеоперационный стресс-ответ оценивали по динамике СРБ, IL 1-β, IL-6. Выявили корреляционную зависимость между содержанием провоспалительных цитокинов и выраженностью боли [39]. Содержание маркеров системного воспалительного ответа (IL-6, СРБ) не влияло на выживаемость и сроки госпитализации. Гемоперфузия у пациентов с тяжелым течением COVID-19 обеспечивала снижение содержания СРБ в 1-е сут после применения. При раннем начале способствовала значимому увеличению выживаемости, уменьшению продолжительности лечения [40]. Были определены цитокиновые профили активированных B-лимфоцитов и их субпопуляций. Полученные результаты показывают, что продукция цитокинов B-клетками в значительной степени зависит от активации и дифференцировки B-лимфоцитов [41]. Ряд цитокинов (IL-25, IL-33 и TSLP) участвуют в механизме развития аллергических заболеваний [42]. Полученные данные об изменении уровней цитокинов семейства IL-10 и IFN III типа свидетельствуют о нарушении взаимодействия систем врожденного и адаптивного иммунитета при воспалительном дерматозе с ранним субклиническим формированием воспалительной реакции тяжелого течения [43]. Вышеперечисленные работы фрагментарно описывают изменения иммунитета, а достаточно полная картина состояния иммунной системы все же не представлена.

Наиболее многообещающие маркеры, связанные с иммунными клетками

Оценка воспалительного ответа, несомненно, является неполной, если она основана только на растворимых маркерах и не учитывает клеточный фенотип и экспрессию биомаркеров в клетках. Эти показатели отражают специфические иммунные изменения и способствуют лучшей характеристике иммунного профиля (табл.).

Мониторинг функции нейтрофилов. Снижение бактерицидной активности нейтрофилов коррелирует с тяжестью иммуносупрессии, вызванной сепсисом, особенно у пациентов с плохим прогнозом. Распространенными маркерами функции нейтрофилов являются CD64, миелоцит-1 (TREM-1) и CD88 [44, 45]. CD64 и TREM-1 представляют собой нейтрофильные белки, активация которых влияет на функцию нейтрофилов. Снижение экспрессии CD88 на нейтрофилах тесно связано с увеличением частоты развития последующих вторичных инфекций и является сильным предиктором иммуносупрессии [46]. Нейтрофилы выделяют внеклеточные ловушки (NET) для улавливания патогенных микроорганизмов. NET участвуют в воспалительной реакции, уничтожении и выведении бактерий. Однако их чрезмерная активация может привести к «воспалительной буре» в организме и к повреждению тканей и органов [47].

Мониторинг функции моноцитов/макрофагов. Моноциты представляют собой антигенпрезентующие клетки, которые модулируют адаптивный и врожденный иммунит, и влияют на тип Т-клеточного ответа. Презентация антигена зависит от количества молекул HLA-DR.

Экспрессия HLA-DR является надежным маркером антигенпрезентирующей способности моноцитов. Плохое восстановление mHLA-DR может служить ранним ориентиром для клиницистов при оценке прогноза пациентов с сепсисом [48]. Снижение риска повторного заражения коррелирует с повышенной экспрессией mHLA-DR в моноцитах периферической крови у таких пациентов [49]. Периодический мониторинг экспрессии mHLA-DR вместе с СРБ может помочь выявить пациентов с повышенным риском развития сепсиса в ОРИТ [50].

Мониторинг функции супрессорных клеток миелоидного происхождения. Миелоидные супрессорные клетки (MDSC) были первоначально идентифицированы у мышей и людей с раком. Они глубоко подавляют противоопухолевый иммунитет, опосредованный Т- и NK-клетками. Воспаление является центральным признаком как многих патологий, так и нормальных физиологических состояний и является доминирующей движущей силой накопления и функционирования MDSC. Хотя MDSC вредны при раке, они полезны в условиях, когда клеточный иммунитет гиперактивен. Поскольку MDSC могут генерироваться *ex vivo*, их используют в качестве терапевтических средств для снижения степени повреждения клеточного иммунитета. Они играют важную роль в ингибировании врожденных и адаптивных иммунных реакций и являются частью иммунного ответа при сепсисе. Показано, что число MDSC устойчиво велико у пациентов с сепсисом и увеличено при любой внутрибольничной инфекции [51].

Мониторинг функции NK-клеток. Вклад макрофагов, нейтрофилов и ДК в развитие сепсиса доказан, тогда как роль естественных киллеров (NK-клеток) остается неясной. С одной стороны, активация NK-клеток рассматривается как фактор риска, приводящий к серьезному повреждению органов или смерти. В противоположность этому, другие исследования показали, что активация NK-клеток способствует улучшению течения сепсиса [52]. Связь между CD8+ Т-клетками и 28-дневной летальностью при сепсисе зависит от количества NK-клеток [53]. Существует тесная корреляция между экспрессией Tim-3 и функциональным статусом NK-клеток. Повышенная экспрессия Tim-3 способствовала активации и апоптозу NKT-клеток на ранней стадии сепсиса, что было связано с усугублением тяжести заболевания и худшим прогнозом у пациентов. Блокада сигнальной оси Тим-3/Галектин-9 с использованием α-лактозы ингибировала апоптоз *in vitro* NKT-клеток, выделенных от септических пациентов. Нарушение активности Tim-3 защитило мышей от септического заражения [54].

NK-клетки оказывают цитотоксическое действие посредством продукции различных цитокинов, наиболее типичным из которых является IFN-γ. Сывороточные концентрации IFN-γ отражают функцию NK-клеток [55].

Анализ дендритных клеток (ДК). ДК являются основными АПК, которые играют решающую роль в регуляции как врожденных, так и приобретенных иммунных ответов. При сепсисе количество ДК снижается с ингибированием антигенпрезентирующей способности, а также сопровождается аномальной секрецией цитокинов, что приводит к нарушению активации Т-лимфоцитов. Истощение и дисфункция ДК являются основными причинами развития иммуносупрессии, вызванной сепсисом. На основании характерных изменений ДК при сепсисе предложена новая стратегия иммуномодуляции, направленная на апоптоз, дифференцировку и дисфункцию ДК для профилактики и лечения тяжелых ожогов и травм, осложненных сепсисом [56]. Активация каннабиноидного рецептора 2 при остром повреждении легких, связанном с сепсисом может улучшить течение заболевания путем модуляции созревания ДК [57]. Киназа 1, индуцированная PTEN (фосфатаза с двойной субстратной специфичностью, продукт гена PTEN) защищает от дисфункции ДК во время сепсиса посредством регуляции контроля работы митохондрий [58]. IL-3 улучшает противовирусный иммунитет за счет усиления рекрутирования и функции циркулирующих ДК [59]. В работе T. Zhang и соавт. [60] у части исследуемых обнаружены новые анергические подтипы ДК, характеризующиеся низкой экспрессией главного комплекса гистосовместимости класса II. Эти анергические подтипы ДК значительно чаще встречались у пациентов с сепсисом.

Тяжесть сепсиса коррелировала со сверхэкспрессией лиганда запрограммированной смерти 1 на антигенпрезентирующих клетках. Сочетанный анализ показателей SOFA или APACHE II и содержания лиганда запрограммированной смерти 1 в моноцитах и ДК может улучшить качество прогноза летальности [61]. Пептидогликан клеточной стенки, выделявшийся во время репликации бактерий, активировал ДК человека, о чем свидетельствовала повышенная экспрессия поверхностного HLA-DR, CD83, костимулирующих молекул Т-клеток CD40 и CD86 и хемокинового рецептора CCR7. Пептидогликан клеточной стенки повышал продукцию IL-23, IL-6 и IL-1β. Стимулированные пептидогликаном клеточной стенки ДК индуцировали дифференцировку аллогенных CD4+ Т-клеток в Т-хелперные клетки, продуцирующие IL-17 и IL-21 [62]. Геморрагический шок, посредством нарушения функции и созревания

ДК, ингибировал выработку цитокинов, играя важную роль в иммуносупрессии [63].

Т-лимфоциты. Мониторинг секреции цитокинов является одним из наиболее важных показателей функции и дифференцировки Т-клеток. Острое воспаление часто характеризуется лимфопенией [64]. Хотя механизмы до конца не изучены, вполне вероятно, что этому способствует IL-7. Активность рецепторов к IL-7 и CD127 связана с летальностью. Она особенно снижена при септическом шоке [65].

Помимо нормализации количества Т-клеток, для полного возврата к гомеостазу имеет значение сохранение разнообразного репертуара Т-клеток и количественного баланса каждого фенотипа клеток. Во время посттравматического сепсиса происходит «сдвиг» ответа Т-клеток в сторону TH2-типа, с утратой ответа TH1-типа. Соотношение TH17/Treg демонстрирует очень сильную положительную корреляцию с оценкой по SOFA и позволяет предположить, что чем выше соотношение TH17/Treg, тем хуже прогноз у пациента [66].

В другом исследовании проводился анализ у 2570 пациентов с сепсисом по 25 работам. Измеряли концентрации цитокинов до и после лечения в ОРИТ. Этот метаанализ показал, что снижение содержания IL-6 и TNF-α после лечения сепсиса может быть показателем лучшего прогноза и выживаемости пациентов с сепсисом [67]. Цитокины могут выполнять двойную роль: обладать про- и противовоспалительными свойствами. Сложные взаимодействия между цитокинами, сосудистыми клетками и иммунными клетками приводят к «цитокиновому шторму» и полиорганной недостаточности, ответственны за тяжесть состояния пациента [68].

Биомаркеры, в соответствии с патобиологией сепсиса, можно сгруппировать для интерпретации биологических данных 4 патофизиологических процессов: нарушения иммунной регуляции, повреждения эндотелия и коагулопатии, клеточного повреждения и повреждения органов. Однако, крупные и многоцентровые исследования, подтверждающие надежность рутинного использования циркулирующих белков для диагностики или прогноза при сепсисе отсутствуют [69].

В-лимфоциты. Концентрации IgG, IgA и IgM в сыворотке напрямую отражают статус и активность В-клеток [70]. Септический шок связан с недостаточностью В-лимфоцитов и лимфопенией. Большинство исследований были сосредоточены на изменениях ряда иммунных клеток во время сепсиса, игнорируя при этом В-клетки. Оказалось, что В-клетки играют более важную роль при сепсисе, чем считалось ранее. Как выведение патогенов, так и выживаемость были снижены у мышей с сепсисом, сопровождаемом дефицитом В-клеток, а дополнительные В-клетки улучшили показатели выживаемости мышей с дефицитом Rag1. В-клетки при встрече с антигенами дифференцируются в клетки, секретирующие антитела и В-клетки памяти. В большинстве исследований сообщается об истощении количества циркулирующих В-клеток у пациентов с сепсисом и неблагоприятным прогнозом. Их общее истощение может быть связано с нарушениями апоптоза и созревания. Сепсис также нарушает функции В-клеток [71, 72].

Помимо уменьшения количества В-клеток у пациентов с сепсисом развивается их значительная дисфункция. Повышенная экспрессия CD80 и CD95 на поверхности В-лимфоцитов связана с повышенным риском смерти у пациентов с сепсисом [73, 74].

Воздействие на иммунные «контрольные точки». «Контрольные точки» располагаются на поверхности различных клеток и могут отражать состояние иммунной системы. Наиболее изученными являются белок PD-1 (Programmed cell Death-1) и лиганд программированной клеточной смерти 1 (PD-L1). Исследования показали, что PD-1 и PD-L1 тесно связаны с прогрессированием рака у человека и являются многообещающими агентами при терапии. Более того, взаимодействие PD-1 и PD-L1 является одним из механизмов, с помощью которых клетки опухоли человека ускользают от действия иммунитета. Несколько препаратов, нацеленных на ингибиторы «контрольных точек», включая PD-1 и PD-L1, были разработаны и одобрены для лечения при различных видах рака [75]. В доклинических исследованиях с направленной иммуносупрессией, особенно с помощью ингибиторов иммунных контрольных точек, было продемонстрировано обращение вспять дисфункций иммуноцитов и установление устойчивости хозяина к инфекции [76]. Ингибирование PD-1 с помощью ниволумаба является перспективным методом лечения пациентов с иммуносупрессией. При этом происходит реактивация функции Т-лимфоцитов и восстановление иммунитета для борьбы с инфекцией [77].

Из других молекул иммунных «контрольных точек» наиболее интересными являются: цитотоксический антиген Т-лимфоцитов-4 — cytotoxic T-lymphocytes antigen-4 (CTLA-4), Т-клеточный мембранный белок-3 — T-cell membrane-3 (TIM-3), ген активации лимфоцитов-3 — Lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3) и рецептор аттенюатор В- и Т-лимфоцитов — B- and T-lymphocyte attenuator (BTLA).

Цитотоксический CTLA-4 представляет собой молекулу иммунного контроля, которая в основном экспрессируется на активированных

Т-клетках и регуляторных Т-клетках (Treg), ингибирует активацию Т-клеток и регулирует иммунный гомеостаз. Из-за решающих функций CTLA-4 в биологии Т-клеток были разработаны методы иммунотерапии, нацеленные на CTLA-4 для лечения при аутоиммунных заболеваниях и раке [78].

TIM-3 идентифицирован на поверхности Т-хелперов 1 (Th1), на цитотоксических лимфоцитах, моноцитах, макрофагах, естественных клетках-киллерах и дендритных клетках. TIM-3 играет ключевую роль в иммунорегуляции. Ингибирующая контрольная точка TIM-3 экспрессируется на поверхности клеток в большинстве случаев рака, при хронических аутоиммунных заболеваниях, воспалительных желудочно-кишечных заболеваниях, некоторых вирусных и паразитарных заболеваниях [79].

LAG-3 (CD223) выполняет регуляторную роль, сравнимую с PD-L1 и CTLA-4, которая заключается в ингибировании иммунной функции, пролиферации клеток, поддержании гомеостаза и секреции цитокинов. LAG-3 экспрессируется на клетках Treg, естественных киллерах, инвариантных NK-Т-клетках, активированных CD4+ Т-хелперах и цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитах, В-клетках и плазмацитоидных дендритных клетках после стимуляции антигеном. Высокая экспрессия LAG-3 была обнаружена при широком спектре различных опухолей. Экспрессия его в основном была связана с плохими исходами, включая прогрессирование опухоли, резистентность к лечению и метастазирование. Выявленная взаимосвязь поднимает вопрос о возможности тестирования новых биомаркеров [80].

Недавнее внедрение моноклональных антител, воздействующих на иммунные «контрольные точки» для противоопухолевого иммунитета, произвело революцию в лечении при опухолях. Успех терапии на основе блокады иммунных «контрольных точек» в основном зависит от блокады PD-1/PD-L1 и CTLA-4. Однако, отсутствие надежных прогностических биомаркеров ограниченного общего ответа пациента является основным фактором, сдерживающим успех иммунотерапии. Возможно, новой мишенью для иммунотерапии при раке станет BTLA. Нарушение регуляции BTLA встречается часто и связано с плохим прогнозом при солидных и гематологических злокачественных новообразованиях. Связывание рецептора BTLA с лигандом HVEM (медиатор входа герпес вируса) на поверхности Т-клеток приводит к снижению активации клеток, продукции цитокинов и пролиферации [81].

В последние годы были достигнуты значительные успехи в разработке подходов, ориентированных главным образом на иммунотерапию, направленную на блокирование молекул, участвующих в уклонении от иммунной системы. Однако, по-прежнему существуют проблемы с прогнозированием их эффективности из-за большой гетерогенности клинических ответов. Таким образом, существует необходимость в разработке новых стратегий, как при раке, так и при других заболеваниях [82].

Доклинические и начальные клинические исследования показали, что содержание цитотоксического антигена PD-1, PD-L1 CTLA-4, TIM-3, LAG-3 и BTLA увеличивается на иммунных клетках во время сепсиса. Это, предположительно, является одним из основных факторов, вызывающих дисфункцию иммунных клеток. Данные ингибирующие регуляторы препятствуют иммунным реакциям, необходимым для уничтожения вторгшихся патогенов. Показано, что их взаимодействие с различными иммунными клетками ингибирует функции врожденного иммунитета (например, фагоцитоз, выработку цитокинов и выведение патогенов), а также приводит к нарушению компетентности Т-клеток [83].

Большое значение для оценки общей картины нарушений иммунной системы имеют анализ эпигенетических особенностей [22, 23], изменения апоптоза [17–19] и аутофагии иммунных клеток [20, 21].

В настоящее время в ОРИТ для стабилизации гемодинамического профиля используется намного более одной переменной. В связи с этим следует ожидать, что для создания надежного эндотипа, отражающего функцию иммунных органов, потребуется более одного маркера.

Заключение

Почти все патологические нарушения организма пациентов в критических состояниях приводят к изменению состояния иммунитета. Для индивидуализации лечения требуется углубленный контроль функции иммунной системы.

В настоящее время остается существенный пробел в знаниях о траекториях иммунного ответа и определении маркеров эффективного иммунного мониторинга. Все еще необходимы клинические испытания даже самых многообещающих маркеров, таких как экспрессия HLA-DR моноцитами.

Кроме того, иммунный мониторинг, вероятно, увеличит стоимость лечения пациентов в ОРИТ, в связи с чем должны развиваться альтернативные методы исследований.

Ведение пациентов в соответствии с их иммунным профилем ставит задачу: определить персонализированные тактики иммунной стимуляции, лечения, профилактики инфекций.

Успешная реализация персонализированных вмешательств требует выявления дополнительных биомаркеров для точной оценки иммунного статуса. Несмотря на то, что некоторые биомаркеры все еще находятся на экспериментальной стадии изучения, они обладают многообещающим потенциалом для будущего клинического применения. Ожидается, что постоянный прогресс современных биотехнологических технологий позволит усовершенствовать методы мониторинга иммунного статуса.

Литература

1. *Costabella F., Patel K.B., Adepoju A.V., Singh P., Mahmoud H.A.H., Zafar A., Patel T.*, et al. Healthcare cost and outcomes associated with surgical site infection and patient outcomes in low- and middle-income countries. *Cureus*. 2023; 15 (7): e42493. DOI: 10.7759/cureus.42493.
2. *Charalampous P., Haagsma J.A., Jakobsen L.S.. Gorasso V., Noguer I., Padron-Monedero A., Sarmiento R., et al.* Burden of infectious disease studies in Europe and the United Kingdom: a review of methodological design choices. *Epidemiol Infect*. 2023; 151: e19. DOI: 10.1017/S0950268823000031. PMID: 36621004.
3. *Afzal M.S., Chennuri R.N., Naveed H., Bai B.R., Hanif R., Shahzad Z., Umer M., et al.* Comparison of clinical outcomes between culture-positive and culture-negative sepsis and septic shock patients: a meta-analysis. *Cureus*. 2023; 15 (2): e35416. DOI: 10.7759/cureus.35416. PMID: 36987463.
4. *Wang W., Liu C.F.* Sepsis heterogeneity. *World J Pediatr*. 2023; 19 (10): 919–927. DOI: 10.1007/s12519-023-00689-8. PMID: 36735197.
5. *Batool M., Galloway-Peña J.* Clinical metagenomics-challenges and future prospects. *Front Microbiol*. 2023; 14: 1186424. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1186424. PMID: 37448579.
6. *Remick B.C., Gaidt M.M., Vance R.E.* Effector-triggered immunity. *Annu Rev Immunol*. 2023; 41: 453–481. DOI: 10.1146/annurev-immunol-101721-031732. PMID: 36750319.
7. *Martins Y.C., Ribeiro-Gomes F.L., Daniel-Ribeiro C.T.* A short history of innate immunity. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2023; 118: e230023. DOI: 10.1590/0074-02760230023. PMID: 37162063.
8. *Belizaire R., Wong W.J., Robinette M.L., Ebert B.L.* Clonal haematopoiesis and dysregulation of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2023; 23 (9): 595–610. DOI: 10.1038/s41577-023-00843-3. PMID: 36941354.
9. *Cron R.Q., Goyal G., Chatham W.W.* Cytokine storm syndrome. *Annu Rev Med*. 2023; 74: 321–337. DOI: 10.1146/annurev-med-042921-112837. PMID: 36228171.
10. *Silva E.E., Skon-Hegg C., Badovinac V.P., Griffith T.S.* The calm after the storm: implications of sepsis immunoparalysis on host immunity. *J Immunol*. 2023; 211 (5): 711–719. DOI: 10.4049/jimmunol.2300171. PMID: 37603859.
11. *Nasrollahi H., Talepoor A.G., Saleh Z., Vakili M.A., Heydarinezhad O., Karami N., Noroozi M., et al.* Immune responses in mildly versus critically ill COVID-19 patients. *Front Immunol*. 2023; 14: 1077236. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1077236. PMID: 36793739.
12. *Li J., Zhang K., Zhang Y., Gu Z., Huang C.* Neutrophils in COVID-19: recent insights and advances. *Virol J*. 2023; 20 (1): 169. DOI: 10.1186/s12985-023-02116-w. PMID: 37533131.
13. *Fu X., Liu Z., Wang Y.* Advances in the study of immunosuppressive mechanisms in sepsis. *J Inflamm Res*. 2023; 16: 3967–3981. DOI: 10.2147/JIR.S426007. PMID: 37706064.
14. *Zhang W., Fang X., Gao C., Song C., He Y., Zhou T., Yang X., et al.* MDSCs in sepsis-induced immunosuppression and its potential therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2023; 69: 90–103. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2022.07.007. PMID: 35927154.
15. *Kobayashi S.D., DeLeo F.R., Quinn M.T.* Microbes and the fate of neutrophils. *Immunol Rev*. 2023; 314 (1): 210–228. DOI: 10.1111/imr.13163. PMID: 36345955.
16. *Liu S., Duan C., Xie J., Zhang J., Luo X., Wang Q., Liang X., et al.* Peripheral immune cell death in sepsis based on bulk RNA and single-cell RNA sequencing. *Heliyon*. 2023; 9 (7): e17764. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e17764. PMID: 37455967.
17. *Wu H., Tang T., Deng H., Chen D., Zhang C., Luo J., Chen S., et al.* Immune checkpoint molecule Tim-3 promotes NKT cell apoptosis and predicts poorer prognosis in sepsis. *Clin Immunol*. 2023; 254: 109249. DOI: 10.1016/j.clim.2023.109249. PMID: 36736642.
18. *Huang L., Zhang X., Fan J., Liu X., Luo S., Cao D., Liu Y., et al.* EGFR promotes the apoptosis of $CD4^+$ T lymphocytes through TBK1/Glut1 induced Warburg effect in sepsis. *J Adv Res*. 2023; 44: 39–51. DOI: 10.1016/j.jare.2022.04.010. PMID: 35618635.
19. *Chao Y., Huang W., Xu Z., Li P., Gu S.* Effect of RUNX1/FOXP3 axis on apoptosis of T and B lymphocytes and immunosuppression in sepsis. *Open Med* (Wars). 2023; 18 (1): 20230728. DOI: 10.1515/med-2023-0728. PMID: 37636994.
20. *Yu D., Xie Y., Li X.* Based on the Hippo signaling pathway to explore the mechanism of autophagy in lung injury of acute respiratory distress syndrome induced by sepsis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2023; 35 (8): 884–888. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220705-00633. PMID: 37593872.
21. *Yang L., Zhou L., Li F., Chen X., Li T., Zou Z., Zhi Y., et al.* Diagnostic and prognostic value of autophagy-related key genes in sepsis and potential correlation with immune cell signatures. *Front Cell Dev Biol*. 2023; 11: 1218379. DOI: 10.3389/fcell.2023.1218379. PMID: 37701780.
22. *Di C., Du Y., Zhang R. Zhang L., Wang S.* Identification of autophagy-related genes and immune cell infiltration characteristics in sepsis via bioinformatic analysis. *J Thorac Dis*. 2023; 15 (4): 1770–1784. DOI: 10.21037/jtd-23-312. PMID: 37197531.
23. *Yang Y.S., Zheng W.J., Liu C.Y., Chen W.-C., Xie W.-Z., He H.-F.* Mitophagy-related genes could facilitate the development of septic shock during immune infiltration. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102 (42): e35154. DOI: 10.1097/MD.0000000000035154. PMID: 37861563.
24. *Mangalesh S., Dudani S., Malik A.* The systemic immune-inflammation index in predicting sepsis mortality. *Postgrad Med*. 2023; 135 (4): 345–351. DOI: 10.1080/00325481.2022.2140535.PMID: 36287784.
25. *Kourilovitch M., Galarza-Maldonado C.* Could a simple biomarker as neutrophil-to-lymphocyte ratio reflect complex processes orchestrated by neutrophils? *J Transl Autoimmun*. 2022; 6: 100159. DOI: 10.1016/j.jtauto.2022.100159. PMID: 37396460.
26. *Zhao J., Dai R.S., Chen Y.Z., Zhuang Y.G.* Prognostic significance of lymphocyte subpopulations for ICU-acquired infections in patients with sepsis: a retrospective study. *J Hosp Infect*. 2023; 140: 40-45. DOI: 10.1016/j.jhin.2023.05.022. PMID: 37399906.
27. *Plebani M.* Why C-reactive protein is one of the most requested tests in clinical laboratories? *Clin Chem Lab Med*. 2023; 61 (9): 1540–1545. DOI: 10.1515/cclm-2023-0086. PMID: 36745137.
28. *Jiang X., Zhang C., Pan Y., Cheng X., Zhang W.* Effects of C-reactive protein trajectories of critically ill patients with sepsis on in-hospital mortality rate. *Sci Rep*. 2023; 13 (1): 15223. DOI: 10.1038/s41598-023-42352-2. PMID: 37709919.
29. *Ji S.-R., Zhang S.-H., Chang Y., Li H.-Y., Wang M.-Y., Zhu L., et al.* C-reactive protein: the most familiar stranger. *Immunol*. 2023; 210 (6): 699–707. DOI: 10.4049/jimmunol.2200831. PMID: 36881905.

30. *Plebani M.* Why C-reactive protein is one of the most requested tests in clinical laboratories? *Clin Chem Lab Med.* 2023; 61 (9): 1540–1545. DOI: 10.1515/cclm-2023-0086. PMID: 36745137.
31. *Saura O., Luyt C-.E.* Procalcitonin as a biomarker to guide treatments for patients with lower respiratory tract infections. *Expert Rev Respir Med*. 2023; 17 (8): 651–661. DOI: 10.1080/17476348.2023.2251394. PMID: 37639716.
32. *August B.A., Kale-Pradhan P.B., Giuliano C., Johnson L.B.* Biomarkers in the intensive care setting: a focus on using procalcitonin and C-reactive protein to optimize antimicrobial duration of therapy. *Pharmacotherapy*. 2023; 43 (9): 935–949. DOI: 10.1002/phar.2834. PMID: 37300522.
33. *Molano-Franco D., Arevalo-Rodriguez I., Muriel A., Del Campo-Albendea L., Fernández-García S., Alvarez-Méndez A., Simancas-Racines D., et al.*, SEPSIS-BIOMARKERS Collaborators. Basal procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, and presepsin for prediction of mortality in critically ill septic patients: a systematic review and meta-analysis.. *Diagn Progn Res.* 2023; 7 (1): 15. DOI: 10.1186/s41512-023-00152-2. PMID: 37537680.
34. *Long A., Kleiner A., Looney R.J.* Immune dysregulation. *J Allergy Clin Immunol*. 2023; 151 (1): 70–80. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.11.001. PMID: 36608984.
35. *Das U.N.* Infection, inflammation, and immunity in sepsis. *Biomolecules.* 2023; 13 (9): 1332. DOI: 10.3390/biom13091332. PMID: 37759732.
36. *Afshar Z.M., Barary M., Babazadeh A., Pirzaman A.T., Hosseinzadeh R., Alijanpour A., AllahgholipourA., et al.* The role of cytokines and their antagonists in the treatment of COVID-19 patients. *Rev Med Virol*. 2023; 33 (1): e2372. DOI: 10.1002/rmv.2372. PMID: 35621229.
37. *Chen Y., Dong P., Zhang X.* [Research advance on the role of pro-inflammatory cytokines in sepsis]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2023; 35 (2): 212–216. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220919-00846. PMID: 36916385.
38. *Qin R., He L., Yang Z., Jia N., Chen R., Xie J., Fu W., et al.* Identification of parameters representative of immune dysfunction in patients with severe and fatal COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023; 64 (1): 33–65. DOI: 10.1007/s12016-021-08908-8. PMID: 35040086.
39. *Яковенко М. П., Антипин Э. Э., Бочкарева Н. А., Королева Н.И., Дроботова Е.Ф., Недашковский Э.В.* Модифицированные блокады надключичного и грудных нервов при имплантации внутривенной портсистемы у онкологических пациентов. *Общая реаниматология.* 2023; 19 (3): 28–38. *Yakovenko M. P, Antipin E.E., Bochkareva N.A., Koroleva N.I., Drobotova E.F, Nedashkovsky E.V.* Modified supraclavicular and thoracic nerves blocks for implantation of intravenous port system in cancer patients. *General Reanimatology= Obshchaya Reanimatologya.* 2023; 19 (3): 28–38. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-3-28-38.
40. *Ратников В. А., Щеглов А. Н., Абрамовский С. В., Симутис И.С., Данилов М.С., Иванова Г.Г., Сыроватский А.А.* Предикторы клинической эффективности гемосорбции цитокинов при COVID-19. *Общая реаниматология.* 2023; 19 (1): 20–26. *Ratnikov V. A., Shcheglov A. N., Abramovsky S. V., Simutis I.S., Danilov M.S., Ivanova G.G., Syrovatsky A.A.* Predictors of clinical efficacy of cytokine hemoadsorption in COVID-19 (Clinical trial). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologya.* 2023; 19 (1): 20–26. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-1-2224.
41. *Румянцев А.Г., Демина О.М., Греченко В.В., Ганковская Л.В., Потекаев Н.Н.* Патогенетическое значение семейства ИЛ-10 при акне тяжелой степени. *Иммунология.* 2023; 44 (4): 463–470. *Rumyantsev A.G., Demina O.M., Grechenko V.V., Gankovskaya L.V., Potekaev N.N.* Pathogenetic significance of the IL-10 family in severe acne. *Immunology= Immunologiya*. 2023; 44 (4): 463–470. (in Russ.). DOI: 10.33029/0206-4952-2023-44-4-463-470.
42. *Порошина А.С., Шершакова Н.Н., Шиловский И.П., Кадушкин А.Г., Таганович А.Д., Гудима Г.О., Хаитов М.Р.* Роль ИЛ-25, ИЛ-33 и TSLP в развитии кортикостероидной резистентности. *Иммунология.* 2023; 44 (4): 500–510. *Poroshina A.S., Shershakova N.N., Shilovsky I.P., Kadushkin A.G., Tahanovich A.D., Gudima G.O., Khaitov M.R.* Role of IL-25, IL-33 and TSLP in the development of corticosteroid resistance. *Immunology = Immunologiya.* 2023; 44 (4): 500–510. (in Russ.). DOI: 10.33029/0206-4952-2023-44-4-500-510.
43. *Бязрова М.Г., Порошина А.С., Сухова М.М., Фролов Е.А., Шилкина А.Б., Латышева Е.А., Латышева Т.В., с соавт.* Продукция цитокинов наивными В-лимфоцитами и В-клетками памяти при стимуляции *in vitro*. *Иммунология.* 2023; 44 (5): 575-585. *Byazrova M.G., Poroshina A.S., Sukhova M.M., Frolov E.A., Shilkina A.B., Latysheva E.A., Latysheva T.V., et al.* Production of cytokines by *in vitro* stimulated naive B lymphocytes and memory B cells. *Immunology= Immunologiya.* 2023; 44 (5): 575–585. (in Russ.). DOI: 10.33029/0206-4952-2023-44-5-575-585.
44. *Pham H.M., Nguyen D.L.M., Duong M.C., Tran L.T., Pham T.T.N.* Diagnostic value of neutrophil CD64 in sepsis patients in the intensive care unit: a cross-sectional study. *Diagnostics (Basel).* 2023; 13 (8): 1427. DOI: 10.3390/diagnostics13081427. PMID: 37189528.
45. *Han J., Zhang Y., Ge P., Dakal T.C., Wen H., Tang S., Luo Y., et al.* Exosome-derived CIRP: an amplifier of inflammatory diseases. *Front Immunol*. 2023; 14: 1066721. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1066721. PMID: 36865547.
46. *Scott J., Trevi L., McNeil H., Ewen T., Mawson P., McDonald D., Filby A., et al.* Role of immunosuppression in an antibiotic stewardship intervention and its association with clinical outcomes and antibiotic use: protocol for an observational study (RISC-sepsis). *BMJ Open.* 2022; 12 (12): e068321. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-068321. PMID: 36600326.
47. *Zou S., Jie H., Han X., Wang J.* The role of neutrophil extracellular traps in sepsis and sepsis-related acute lung injury. *Int Immunopharmacol*. 2023; 124 (Pt A): 110436. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110436. PMID: 37688916.
48. *Ansari M.A., Das S., Rai G., Singh P.K., Lahan S., Tyagi A., Alamer E., et al.* Low monocytic HLA-DR expression in critically ill patients of sepsis: an indicator for antimicrobial and/or immunomodulatory intervention. *Transpl Immunol.* 2023; 81: 101942. DOI: 10.1016/j.trim.2023.101942. PMID: 37866671.
49. *Joshi I., Carney W.P., Rock E.P.* Utility of monocyte HLA-DR and rationale for therapeutic GM-CSF in sepsis immunoparalysis. *Front Immunol*. 2023; 14: 1130214. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1130214. PMID: 36825018.
50. *Quirant-Sánchez B., Plans-Galván O., Lucas E., Argudo E., Martinez-Cáceres E.M., Arméstar F.* HLA-DR expression on monocytes and sepsis index are useful in predicting sepsis. *Biomedicines.* 2023; 11 (7): 1836. DOI: 10.3390/biomedicines11071836. PMID: 37509475.
51. *Ostrand-Rosenberg S., Lamb T.J., Pawelec G.* Here, there, and everywhere: myeloid-derived suppressor cells in immunology. *J Immunol*. 2023; 210 (9): 1183–1197. DOI: 10.4049/jimmunol.2200914. PMID: 37068300.
52. *Wang F., Cui Y., He D., Gong L., Liang H.* Natural killer cells in sepsis: friends or foes? *Front Immunol.* 2023; 14: 1101918. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1101918. PMID: 36776839.
53. *Etemad B., Sun X., Li Y., Melberg M., Moisi D., Gottlieb R., Ahmed H., et al.* HIV post-treatment controllers have distinct immunological and virological features. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2023; 120 (11): e2218960120. DOI: 10.1073/pnas. 2218960120. PMID: 36877848.
54. *Wu H., Tang T., Deng H., Chen D., Zhang C., Luo J., Chen S., et al.* Immune checkpoint molecule Tim-3 promotes NKT cell apoptosis and predicts poorer prognosis in sepsis. *Clin Immunol.* 2023; 254: 109249. DOI: 10.1016/j.clim.2023.109249. PMID: 36736642.

55. *Sohn H., Cooper M.A.* Metabolic regulation of NK cell function: implications for immunotherapy. *Immunometabolism (Cobham)*. 2023; 5 (1): e00020. DOI: 10.1097/IN9.0000000000000020. PMID: 36710923.
56. *Yao Y.M., Zhang H., Wu Y.* [Novel strategy of sepsis immunomodulation targeting dendritic cells]. *Zhonghua Shao Shang Yu Chuang Mian Xiu Fu Za Zhi*. 2023; 39 (7): 606–611. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20230321-00087. PMID: 37805688.
57. *Zhao F.-Z., Gu W.-J., Li L.-Z., Qu Z.-K., Xu M.-Y., Liu K.,Zhang F, et al.* Cannabinoid receptor 2 alleviates sepsis-associated acute lung injury by modulating maturation of dendritic cells. *Int Immunopharmacol*. 2023; 123: 110771. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110771. PMID: 37582314.
58. *Wu Y., Chen L., Qiu Z., Zhang X., Zhao G., Lu Z.* PINK1 protects against dendritic cell dysfunction during sepsis through the regulation of mitochondrial quality control. *Mol Med*. 2023; 29 (1): 25. DOI: 10.1186/s10020-023-00618-5. PMID: 36809929.
59. *Bénard A., Hansen F.J., Uhle F., Klösch B., Czubayko F., Mittelstädt A., Jacobsen A., et al.* Interleukin-3 protects against viral pneumonia in sepsis by enhancing plasmacytoid dendritic cell recruitment into the lungs and T cell priming. *Front Immunol*. 2023; 14: 1140630. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1140630. PMID: 36911737.
60. *Zhang T., Lian G., Fang W., Tian L., Ma W., Zhang J., Meng Z., et al.* Comprehensive single-cell analysis reveals novel anergic antigen-presenting cell subtypes in human sepsis. *Front Immunol*. 2023; 14: 1257572 DOI: 10.3389/fimmu.2023.1257572. PMID: 37781404.
61. *Li J.-B., Xie M.-R., Duan M.-L., Yu Y.-N., Hang C.-C., Tang Z.-R., Li C.-S.* Over-expression of programmed death-ligand 1 and programmed death-1 on antigen-presenting cells as a predictor of organ dysfunction and mortality during early sepsis: a prospective cohort study. *World J Emerg Med*. 2023; 14 (3): 179–185. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2023.041. PMID: 37152526.
62. *Turner S., Raisley B., Roach K., Bajaña S., Munroe M.E., James J.A., Coggeshall K.M., et al.* Gram-positive bacteria cell wall peptidoglycan polymers activate human dendritic cells to produce IL-23 and IL-1β and promote T_H17 cell differentiation. *Microorganisms*. 2023; 11 (1): 173. DOI: 10.3390/microorganisms11010173. PMID: 36677464.
63. *Liu H., Li J.-F, Zhang L.-M., Wang H.-H., Wang X.-Q., Kiu G.-Q., Du H.-B., et al.* Posthemorrhagic shock mesenteric lymph impairs splenic dendritic cell function in mice. *Shock*. 2023; 59 (2): 256–266. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002056. PMID: 36427100.
64. *Finfer S., Venkatesh B., Hotchkiss R.S., Sasson S.C.* Lymphopenia in sepsis- an acquired immunodeficiency? *Immunol Cell Biol*. 2023; 101 (6): 535–544. DOI: 10.1111/imcb.12611. PMID: 36468797.
65. *Winer H., Rodrigues G.O.L, Hixon J.A., Aielo F.B., Hsu T.C., Wachter B.T., Li W., et al.* IL-7: comprehensive review. *Cytokine*. 2022; 160: 156049. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.156049. PMID: 36201890.
66. *Gao Y., Ya Y., Zhang X., Chen F, Meng X.-L., Chen X.-S., Wang C.-L., et al.* Regulatory T cells: angels or demons in the pathophysiology of sepsis? *Front. Immunol*. 2022; 13: 829210. DOI: 10.3389/fimmu.2022.829210. PMID: 35281010.
67. *Li X.-Y., Liu M., Fu Y-J., Jiang Y.-J., Zhang Z.-N.* Alterations in levels of cytokine following treatment to predict outcome of sepsis: a meta-analysis. *Cytokine*. 2023; 161: 156056. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.156056. PMID: 36240721.
68. *Wautier J.L., Wautier M.P.* Pro- and anti-Inflammatory prostaglandins and cytokines in humans: a mini review. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (11): 9647. DOI: 10.3390/ijms24119647. PMID: 37298597.
69. *Barber G., Tanic J., Leligdowicz A.* Circulating protein and lipid markers of early sepsis diagnosis and prognosis: a scoping review. *Curr Opin Lipidol*. 2023; 34 (2): 70–81. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000870. PMID: 36861948.
70. *Korzhenevich J., Janowska I., van der Burg M., Rizzi M.* Human and mouse early B cell development: So similar but so different. *Immunol Lett*. 2023; 261: 1–12. DOI: 10.1016/j.imlet.2023.07.004. PMID: 37442242.
71. *Dong X., Tu H., Qin S., Bai X., Yang F., Li Z.* Insights into the roles of B cells in patients with sepsis. *J Immunol Res*. 2023; 2023: 7408967. DOI: 10.1155/2023/7408967. PMID: 37128298.
72. *Pan B., Sun P., Pei R., Lin F., Cao H.* Efficacy of IVIG therapy for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med*. 2023; 21 (1): 765. DOI: 10.1186/s12967-023-04592-8. PMID: 37898763.
73. *Du K., Hao S., Luan H.* Retracted: expression of peripheral blood DCs CD86, CD80, and Th1/Th2 in sepsis patients and their value on survival prediction. *Comput Math Methods Med*. 2023; 2023: 9832093. DOI: 10.1155/2023/9832093. PMID: 37416269.
74. *Dong X., Tu H., Bai X., Qin S., Li Z.* Intrinsic/extrinsic apoptosis and pyroptosis contribute to the selective depletion of B cell subsets in septic shock patients. *Shock*. 2023; 60 (3): 345–353. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002174. PMID: 37477437.
75. *Sharma P., Goswami S., Raychaudhuri D., Siddiqui B.A., Singh P., Nagarajan A., Liu J.* Immune checkpoint therapy-current perspectives and future directions. *Cell*. 2023; 186 (8): 1652–1669. DOI: 10.1016/j.cell.2023.03.006. PMID: 37059068.
76. *Liu D., Huang S.Y., Sun J.H., Zhang H.-C., Cai Q.-L., Gao C., Li L.* Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options. *Mil Med Res*. 2022; 9 (1): 56. DOI: 10.1186/s40779-022-00422-y. PMID: 36209190.
77. *van den Haak D.A.C., Otten L.S., Koenen HJ.P.M., Smeets R.L., Piet B., Pickkers P., Kox M., et al.* Evidence-based rationale for low dose nivolumab in critically ill patients with sepsis-induced immunosuppression. *Clin Transl Sci*. 2023; 16 (6): 978–986. DOI: 10.1111/cts.13503. PMID: 37002646.
78. *Kim G.-R., Choi J.-M.* Current understanding of cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) signaling in T-cell biology and disease therapy. *Mol Cells*. 2022; 45 (8): 513–521. DOI: 10.14348/molcells.2022.2056. PMID: 35950451.
79. *Bailly C., Thuru X., Goossens L., Goossens J.-F.* Soluble TIM-3 as a biomarker of progression and therapeutic response in cancers and other of human diseases. *Biochem Pharmacol*. 2023; 209: 115445. DOI: 10.1016/j.bcp.2023.115445. PMID: 36739094.
80. *Ibrahim R., Saleh K., Chahine C., Khoury R., Khalife N., Cesne A.L.* LAG-3 Inhibitors: novel immune checkpoint inhibitors changing the landscape of immunotherapy. *Biomedicines*. 2023; 11 (7): 1878. DOI: 10.3390/ biomedicines11071878. PMID: 37509517.
81. *Sordo-Bahamonde C., Lorenzo-Herrero S., Granda-Díaz R., Martínez-Pérez A., Aguilar-García C., Rodrigo J.P, García-Pedrero J.M., et al.* Beyond the anti-PD-1/PD-L1 era: promising role of the BTLA/HVEM axis as a future target for cancer immunotherapy. *Mol Cancer*. 2023; 22 (1): 142. DOI: 10.1186/s12943-023-01845-4. PMID: 37649037.
82. *García Melián M.F., Moreno M., Cerecetto H., Calzada V.* Aptamer-based immunotheranostic strategies. *Cancer Biother Radiopharm*. 2023; 38 (4): 246–255. DOI: 10.1089/cbr.2022.0064. PMID: 36603108.
83. *Rienzo M., Skirecki T., Monneret G., Timsit J.-F.* Immune checkpoint inhibitors for the treatment of sepsis: insights from preclinical and clinical development. *Expert Opin Investig Drugs*. 2022; 31 (9): 885–894. DOI: 10.1080/13543784.2022.2102477. PMID: 35944174.

Поступила 15.11.2023
Принята 17.04.2024