

## Состояние иммунной системы при абдоминальном сепсисе

Р.В. Кошелев, А.В. Ватазин, А.Б. Зулкарнаев, А.П. Фаенко

ГБУЗ МО «Московский областной научно-клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

### Резюме

Сепсис – тяжелое жизнеугрожающее состояние, характеризующееся комплексным нарушением функции внутренних органов и систем. В основе патогенеза сепсиса ведущую роль играет дисрегуляция иммунного ответа на инфекционный агент, в частности эндотоксина грамотрицательных бактерий, являющийся облигатным липополисахаридом бактериальной стенки.

**Цель исследования.** Оценить прогностическую ценность показателей цитокинового профиля, активности фагоцитоза, концентрации и активности эндотоксина в крови при грамотрицательном сепсисе.

**Материалы и методы.** В одноцентровое когортное исследование включено 78 пациентов с абдоминальным сепсисом, из них умерло 45. Всем пациентам производилась оценка концентрации циркулирующих цитокинов (фактор некроза опухоли- $\alpha$  – ФНО- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$  – ИНФ- $\gamma$ , интерлейкин-6 – ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), клеточных молекул (CD3, CD45RO, CD95 и HLA-DR), бактерицидная и фагоцитарная активность нейтрофилов и уровень эндотоксина (липополисахарида) в периферической крови.

**Результаты и обсуждение.** В целом у выживших больных концентрации всех цитокинов были несколько ниже. При этом значимые различия были отмечены для ФНО- $\alpha$  ( $p=0,001$ ), ИЛ-6 ( $p=0,001$ ), ИЛ-8 ( $p=0,007$ ). Экспрессия молекул HLA-DR была несколько выше ( $p=0,055$ ), а CD95 – ниже ( $p=0,146$ ) у выживших, чем у умерших. Тем не менее различия не достигли необходимого уровня статистической значимости. При этом показатели фагоцитарной ( $p<0,001$ ) и бактерицидной ( $p=0,002$  для стимулированного зимозаном восстановления нитросиногетразолия – НСТ<sub>спонт</sub>) активности нейтрофилов значительно различались. У выживших пациентов мы отметили большие значения НСТ<sub>инд</sub> и индекса переваривания, чем у умерших. Уровень НСТ<sub>спонт</sub> у выживших был ниже. У умерших впоследствии больных уровень эндотоксина был выше, чем у выживших больных: уровень концентрации липополисахаридов ( $p=0,002$ ), активности эндотоксина ( $p=0,032$ ) и активности нейтрофилов ( $p=0,028$ ).

**Заключение.** Оценка уровня цитокинов является информативной, но в связи с высоким разбросом показателей у разных пациентов должна проводиться в динамике. Наиболее информативными прогностическими показателями при сепсисе являются концентрация и активность липополисахаридов (эндотоксина), фагоцитарная и бактерицидная активность нейтрофилов. Оценка EAA (endotoxin activity assay) должна проводиться совместно с оценкой «response» нейтрофилов.

**Ключевые слова:** сепсис, цитотоксины, эндотоксины, активность нейтрофилов.

Для цитирования: Кошелев Р.В., Ватазин А.В., Зулкарнаев А.Б., Фаенко А.П. Состояние иммунной системы при абдоминальном сепсисе. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (2): 82–86. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000064

## The state of the immune system in abdominal sepsis

R.V. Koshelev, A.V. Vatazin, A.B. Zulkarnayev, A.P. Faenko

M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia

Sepsis is a serious condition characterized by a complex dysfunction of internal organs and systems. In the basis of the pathogenesis of sepsis, the leading role is played by the dysregulation of the immune response to the infectious agent, in particular endotoxin of gram-negative bacteria, which is an obligate lipopolysaccharide of the bacterial wall.

**Aim.** To evaluate the prognostic value of cytokine profile, phagocytosis activity indices, endotoxin concentration and activity in blood in gram-negative sepsis.

**Materials and methods.** 78 patients with abdominal sepsis were included in a one-center prospective cohort study, of them 45 died. All the patients were evaluated for the concentration of circulating cytokines (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-10), cellular molecules (CD3, CD45RO, CD95 and HLA-DR), bactericidal and phagocytic activity of neutrophils and endotoxin (lipopolysaccharide) level in peripheral blood.

**Results and discussion.** The concentrations of all cytokines were slightly lower in the survivors. Significant differences were noted for TNF- $\alpha$  ( $p=0.001$ ), IL-6 ( $p=0.001$ ), and IL-8 ( $p=0.007$ ). The expression of HLA-DR molecules was slightly higher ( $p=0.055$ ), and CD95 was lower ( $p=0.146$ ) in survivors than in the dead. However, the differences have not reached the required level of statistical significance. The phagocytic ( $p<0.001$ ) and bactericidal activity ( $p=0.002$  for stimulated activity and  $p=0.001$  for spontaneous activity) of neutrophils is significantly different. In survived patients, we noted large values of stimulated bactericidal activity and phagocytic index than the dead. Level of spontaneous activity in survivors was lower. In subsequently deceased patients, the level of endotoxin load was higher than in the surviving patients: level of lipopolysaccharide concentration ( $p=0.002$ ), endotoxin activity ( $p=0.032$ ) and neutrophils activity ( $p=0.028$ ).

**Conclusion.** Evaluation of cytokine levels is informative, but due to the high spread of indicators in different patients, should be carried out in the dynamics. The most informative prognostic parameters in sepsis are the concentration and activity of lipopolysaccharides (endotoxin), phagocytic and bactericidal activity of neutrophils. The EAA (endotoxin activity assay) assessment should be conducted in conjunction with the neutrophil "response" assessment.

**Keywords:** sepsis, cytotoxins, endotoxins, neutrophil activity.

For citation: Koshelev R.V., Vatazin A.V., Zulkarnayev A.B., Faenko A.P. The state of the immune system in abdominal sepsis. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (2): 82–86. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000064

ИЛ – интерлейкин  
ИП – индекс переваривания  
ЛПС – липополисахарид  
НСТ<sub>инд</sub> – стимулированное зимозаном восстановление нитросиногетразолия  
НСТ<sub>спонт</sub> – спонтанное восстановление нитросиногетразолия  
ФА – фагоцитарная активность

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$   
ФЧ – фагоцитарное число  
CARS – компенсаторный противовоспалительный ответ (compensatory anti-inflammatory response syndrome)  
SIRS – синдром системной воспалительной реакции (systemic inflammatory response syndrome)

Сепсис – тяжелый генерализованный процесс, сопровождающийся множественной дисфункцией органов и дисрегуляцией иммунного ответа пациента на инфекцию [1]. При этом доля грамотрицательных бактерий среди всех возбудителей сепсиса достигает 45% [2]. При этом летальность от грамотрицательного сепсиса значительно выше, чем от грамположительного [3]. Это обусловлено тем, что почти в 15–22% случаев грамотрицательные бактерии устойчивы практически ко всем цефалоспорином, карбопенемам, фторхинолонам, аминогликозидам [4, 5]. В нашей стране летальность от сепсиса в реанимационных отделениях также остается высокой и соответствует общемировым показателям [6, 7]. Несмотря на накопленный опыт и достижения современной науки, летальность при сепсисе остается стабильно высокой, при этом отмечается постоянный рост количества больных и стоимости лечения.

В последнее десятилетие произошла существенная трансформация представлений в патогенезе грамотрицательного сепсиса. Одним из главных факторов, запускающих системную воспалительную реакцию, является эндотоксин грамотрицательных бактерий, являющийся облигатным липополисахаридом бактериальной стенки [8]. Циркулирующий эндотоксин активирует множество биологических систем: систему коагуляции, комплемента, клетки крови – моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, а также эндотелиоциты с иницированием высвобождения медиаторов иммунного ответа [8, 9].

На фоне повреждения естественных барьеров, роста количества сапрофитных микроорганизмов, перекрестной устойчивости микрофлоры к антибиотикам и др. формируется сначала местная, а позднее генерализованная воспалительная реакция. Запускается каскадный механизм активации медиаторов (интерлейкин-1 – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли- $\alpha$  – ФНО- $\alpha$ , простагландины и др.), и формируется системная воспалительная реакция. Микробные токсины активируют систему комплемента, нейтрофилы, моноциты, макрофаги, эндотелиоциты и тромбоциты. У последних повышаются их адгезивные свойства, развиваются дегрануляция и выделение кислородных радикалов, протеаз. В результате происходит активация гуморальных и клеточных механизмов иммунной системы. Конечно, одновременно выделяются противовоспалительные медиаторы (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13), которые ограничивают воспалительную реакцию. Прогрессирование системной воспалительной реакции приводит к нарушению баланса про- и противовоспалительных цитокинов. Именно это приводит к срыву регуляции гомеостаза [1, 10–12]. R.C. Bone [13] ввел термин «компенсаторный противовоспалительный ответ» (compensatory anti-inflammatory response syndrome – CARS) с тремя клиническими вариантами: преобладание синдрома системной воспалительной реакции (systemic inflammatory response syndrome – SIRS); преобладание CARS («иммунный паралич», повышенная опасность инфекционной инвазии); сбалансированность SIRS и CARS как благоприятный вариант воспалительной реакции.

#### Сведения об авторах:

*Ватазин Андрей Владимирович* – д.м.н., проф., руководитель отд. трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции

*Зулькарнаев Алексей Батыргараевич* – д.м.н., гл.н.с. хирургического отделения трансплантологии и диализа

*Фаенко Александр Павлович* – ассистент курса клинической трансфузиологии при каф. анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей

Таким образом, в настоящее время общепризнано, что основная роль в патогенезе сепсиса принадлежит не инфекционному агенту, а чрезмерной и неадекватной воспалительной реакции, вызванной медиаторами, которые образуются под действием бактериальных токсинов. Возникающий порочный круг приводит к тому, что обменные процессы в организме направлены не на регенерацию, а в большей степени на деструкцию тканей [1, 7, 11, 12, 14].

**Цель** – оценить прогностическую ценность показателей цитокинового профиля, активности фагоцитоза, концентрации и активности эндотоксина в крови при грамотрицательном сепсисе.

## Материалы и методы

В исследование было включено 78 пациентов с гнойно-септическими осложнениями заболеваний органов брюшной полости. Медиана возраста больных составляла 45 лет, интерквартильный размах – от 34 до 55 лет (минимум – 23 года, максимум – 73 года). Все пациенты находились в МОНИКИ или стационарах Московской области. У всех пациентов был диагностирован сепсис на основании критериев «Сепсис-3» [1]. У данных больных среднее количество баллов по шкале SOFA [Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Score] составило  $6,8 \pm 0,8$  балла, а по шкале APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) –  $16,2 \pm 4,8$  балла. Всем больным проводили комплекс стандартного интенсивного лечения согласно европейским рекомендациям лечения сепсиса [15]. Из 78 пациентов умерло 45.

Концентрацию циркулирующих антител цитокинов (ФНО- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$  – ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) определяли методом иммуноферментного анализа. Результаты иммуноферментного анализа регистрировали на вертикальном фотометре Multiskan MCC 340 (Labsystems, Финляндия). Иммунофенотипические исследования проводили на проточном цитометре Beckman Coulter Cytomics FC 500 с использованием моноклональных антител фирмы Beckman Coulter (США) с реактогенной направленностью против дифференцировочных антигенов и маркеров активации: CD3, CD45RO, CD95, HLA-DR.

Для оценки бактерицидной активности нейтрофилов проводили реакцию спонтанного восстановления нитросинего тетразолия (НСТ<sub>спонт.</sub>) или стимулированного зимозаном (НСТ<sub>инд.</sub>). Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической крови оценивали по фагоцитарной активности (ФА – доля клеток, вступивших в фагоцитоз) и фагоцитарному числу (ФЧ – среднее число бактерий, захваченных фагоцитами) через 30 и 120 мин инкубации со штаммом *Staphylococcus aureus* 209P. Индекс переваривания (ИП) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИП} = (\text{ФИ}120 - \text{ФИ}30) / \text{ФИ}30 \cdot 100.$$

Концентрацию эндотоксина (липолисахарида – ЛПС) исследовали при помощи гель-тромб теста Cambrex. В основе этого метода лежит LAL-тест (LAL – limulus amoebocyte lysate). Определение активности эндотоксина в цельной крови проводили по методу EAA (endotoxin activity assay). Сущность метода заключается в том, что к эндотоксину

#### Контактная информация:

*Коселев Руслан Викторович* – к.м.н., зам. гл. врача по консультативно-диагностической работе, доц. курса клинической трансфузиологии при каф. анестезиологии и реанимации факультета усовершенствования врачей; тел.: +7(916)572-28-88; e-mail: koshelevrv@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0247-3808

## Информативность лабораторных критериев

Показатель	AUC	p	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	Относительный риск (95% ДИ)
ФНО- $\alpha$	0,768	0,002	128 пг/мл	0,765	0,778	3,1 (1,56–6,1)
ИНФ- $\gamma$	0,662	0,186	–	–	–	–
ИЛ-6	0,789	0,006	117 пг/мл	0,727	0,64	2 (1,07–3,82)
ИЛ-8	0,756	0,015	119 пг/мл	0,727	0,68	2,3 (1,16–4,47)
ИЛ-10	0,763	0,022	86 пг/мл	0,778	0,826	4,1 (1,62–11,45)
CD3+HLA-DR+	0,759	0,101	–	–	–	–
CD3+ CD45+CD95+	0,653	0,271	–	–	–	–
НСТ <sub>спонт</sub>	0,814	0,01	21%	0,8	0,714	2,7 (1,11–6,67)
НСТ <sub>инд</sub>	0,861	0,003	38%	0,929	0,5	2 (1,07–3,81)
ИП	0,91	0,002	–0,7%	0,9	0,85	13,6 (2,03–29,45)
ЕАА	0,817	0,039	0,734	0,833	0,8	4,2 (1,15–15,14)
Response	0,792	0,058	–	–	–	–
Концентрация ЛПС	0,967	0,02	119 пг/мл	0,833	0,8	5,3 (1,37–20,13)

присоединяются специфические антитела, которые поглощаются рецепторным аппаратом нейтрофилов, затем в присутствии зимозана происходит усиленная респираторная реакция внутри нейтрофилов, которая определяется методом люминол-зависимой хемолуминесценции. ЕАА является количественным методом оценки активности эндотоксина и широко используется для диагностики граммотрицательного сепсиса. Данный метод прошел одобрение FDA (Food and Drug Administration) США [16]. Полученный результат выражается в процентах от максимальной возможной активности. Помимо этого рассчитывается показатель «response», который косвенно отражает максимальную активность выделения кислородных радикалов нейтрофилами.

**Статистическая обработка.** Соответствие распределения выборки нормальному оценивали при помощи критерия Шапиро–Уилка. Количественные данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение.

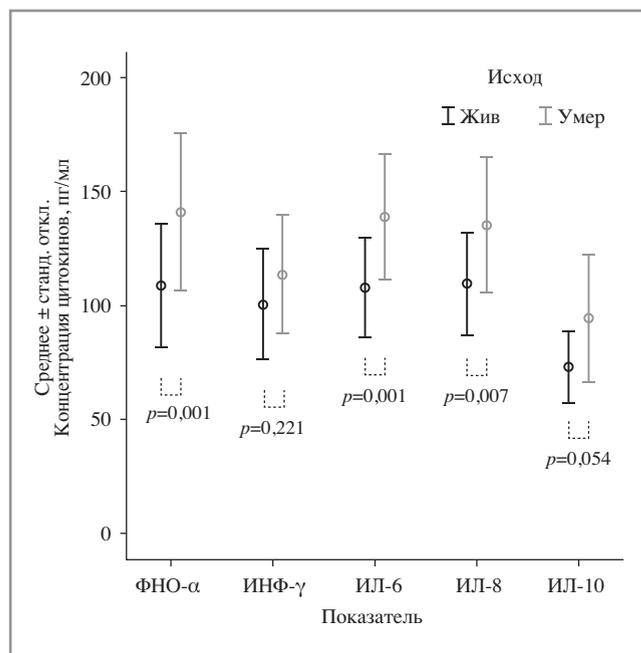


Рис. 1. Различия в концентрации цитокинов у выживших и умерших больных.

Для попарного сравнения двух групп использовали парный или непарный критерий Стьюдента с учетом равенства дисперсий.

На втором этапе исследования мы проанализировали информативность лабораторных критериев (площадь под ROC-кривой – area under curve, AUC), уровень статистической значимости, пороговое значение параметра. Кроме того, определяли относительный риск смертельного исхода при показателях каждого параметра хуже порогового значения, а также чувствительность и специфичность данного теста (см. таблицу).

Анализ проводили в программе SPSS v.24 (SPSS: An IBM Company, США). Оценивали двусторонний уровень значимости. Критическим уровнем значимости считали значения p-value менее 0,05.

## Результаты

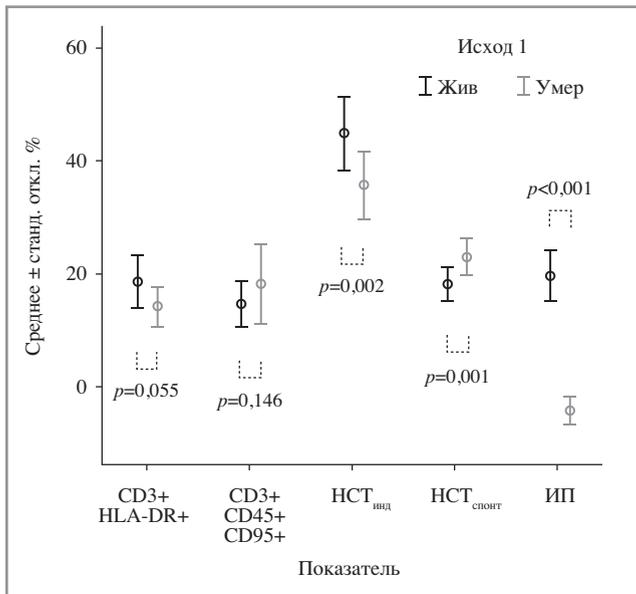
Для оценки прогностической значимости на первом этапе было проведено сравнение по основным показателям у выживших и умерших больных: концентрации цитокинов (рис. 1), доли HLA-DR-позитивных CD3-клеток, доли CD3-клеток, экспрессирующих молекулу – индуктор апоптоза (CD95+); показатели бактерицидной и фагоцитарной активности нейтрофилов (рис. 2); показатели тяжести эндотоксинемии (рис. 3).

Из рис. 1 видно, что в целом для сепсиса характерно высокое содержание уровня цитокинов, однако у выживших больных концентрации всех цитокинов были несколько ниже. При этом значимые различия были отмечены в концентрациях ФНО- $\alpha$  ( $p=0,001$ ), ИЛ-6 ( $p=0,001$ ), ИЛ-8 ( $p=0,007$ ).

Экспрессия молекул HLA-DR ( $p=0,055$ ) и CD95 ( $p=0,146$ ) у выживших и умерших больных различалась, но не достигла необходимого уровня статистической значимости. При этом показатели фагоцитарной ( $p=0,002$  для НСТ<sub>инд</sub> и  $p=0,001$  для НСТ<sub>спонт</sub>) и бактерицидной активности ( $p<0,001$ ) нейтрофилов значительно различались.

У умерших впоследствии больных уровень эндотоксиновой нагрузки был выше, чем у выживших больных (см. рис. 3). Это свидетельствует в пользу того, что тяжелая эндотоксинемия в обязательном порядке подлежит коррекции.

Информативность исследованных нами показателей представлена в таблице.



**Рис. 2.** Различия в экспрессии HLA-DR и CD95 на CD3-клетках и показателях бактерицидной и фагоцитарной активности нейтрофилов у выживших и умерших больных.

## Обсуждение

ФНО- $\alpha$ , продуцируемый макрофагами, тучными клетками, эндотелиальными клетками, Т-лимфоцитами и моноцитами, активирует макрофаги, гранулоциты и цитотоксические клетки, повышает проницаемость капилляров, усиливает адгезию лейкоцитов к эндотелию, индуцирует синтез белков острой фазы и экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости [17]. ИЛ-6 синтезируется Т-хелперами 2-го типа, В-клетками, фибробластами, макрофагами и способствует пролиферации В-лимфоцитов и синтезу белков острой фазы. J.A. Kellum и соавт. [18] установили, что повышенный уровень ИЛ-6 ассоциирован с наибольшим риском смерти у больных сепсисом и имеет лучшую корреляционную зависимость по сравнению с другими провоспалительными цитокинами. ИЛ-8, синтезируемый моноцитами, фибробластами, способствует выделению кислородных радикалов [19]. По данным S. Meza и соавт. [20], высокие начальные уровни концентрации ИЛ-8 являются важным прогностическим фактором смерти у пациентов с сепсисом. Как видно из **таблицы**, уровни провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8) достоверно различаются у выживших и умерших пациентов и потенциально могут служить диагностическим тестом. Н. Chaudhry и соавт. [21] также предполагают, что оценка содержания ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в периферической крови имеет большое патогенетическое значение и может играть важную роль для диагностики и оценки эффективности лечения сепсиса.

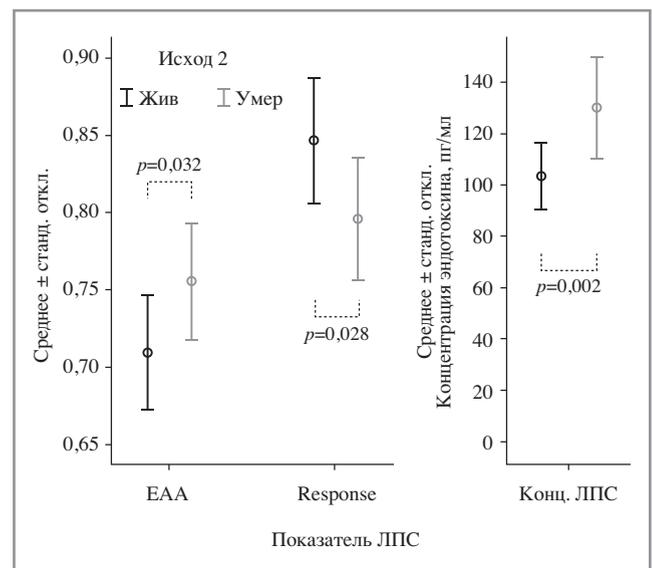
ИЛ-10 – один из основных противовоспалительных цитокинов, синтезируется Т-хелперами 2-го типа, моноцитами, Т-регуляторными клетками и другими клетками, подавляет дифференцировку Т-клеток в хелперные клетки 1-го типа, является инактиватором макрофагов. Повышение уровня ИЛ-10 в сыворотке крови также коррелирует с высоким риском летального исхода при сепсисе, особенно при увеличении соотношения ИЛ-10/ФНО- $\alpha$  [21]. Хотя уровень ИЛ-10 в нашем исследовании обладает достаточной прогностической ценностью (см. **таблицу**), различия в концентрации у выживших и умерших пациентов не до-

стигли необходимого уровня статистической значимости (см. **рис. 1**), несмотря на то что у умерших впоследствии пациентов уровень был выше. Диагностическую ценность этого параметра, по нашему мнению, снижает тот факт, что продукция ИЛ-10 значительно уменьшается у пациентов в крайне тяжелом состоянии. При количестве баллов по шкале APACHE II 31–40 баллов концентрация ИЛ-10 составила  $29 \pm 4$  пг/мл, при средней тяжести состояния (APACHE II 11–30 баллов) концентрация ИЛ-10 составила  $75 \pm 16$  пг/мл, при легкой (APACHE II 1–10 баллов) –  $57 \pm 12$  пг/мл.

Следует отметить, что, несмотря на прогностическую информативность уровня цитокинов, их концентрация в крови подвержена значительной вариабельности, что также отмечено другими авторами [5, 11, 14]. Кроме того, существуют различные изоформы цитокинов и компонентов их рецепторного комплекса, синтезируемых за счет альтернативного сплайсинга, которые, возможно, имеют патогенетическое значение [19, 22]. В связи с этим для оценки эффективности терапии необходимо выявить пиковое («наихудшее») значение и оценивать концентрацию в динамике.

Поскольку цитокины как прогностический критерий имеют некоторые ограничения, мы оценили информативность других параметров. Значительной прогностической ценностью обладают показатели функции нейтрофилов – результаты спонтанного и индуцированного НСТ-теста, а также индекс переваривания. Выраженные отклонения этих показателей от нормы при тяжелых гнойно-септических осложнениях значительно увеличивает риск летального исхода [23, 24].

Тяжелая эндотоксемия не только ухудшает состояние пациента, но и является значимым фактором риска смертельного исхода [8, 10, 24]. Как мы установили, показатели концентрации и активности ЛПС связаны не напрямую: имеется умеренная отрицательная связь –  $r=0,675$ ,  $p=0,004$ . По мере роста концентрации ЛПС увеличивается и его активность, которую косвенно отражает показатель ЕАА. Однако ЕАА в значительной степени зависит от состояния нейтрофилов, которое выражается показателем «response». При этом связь с ЕАА отрицательная –  $r=-0,586$ ,  $p=0,017$ , т. е. при увеличении концентрации ЛПС



**Рис. 3.** Различия в активности, концентрации эндотоксина и показателя response у выживших и умерших больных.

способность нейтрофилов продуцировать кислородные радикалы снижается и, как следствие, нейтрофилы начинают слабее хемилюминесцировать в ЕАА, что снижает информативность теста. Данный факт подтверждается нашими исследованиями (см. рис 3), наличием умеренной отрицательной связи *response* и концентрации ЛПС –  $r=-0,87$ ,  $p<0,001$ , а также зарубежным исследованием [25]. По мере прогрессирования тяжести эндотоксинемии показатель ЕАА может не совсем адекватно отражать тяжесть эндотоксиновой нагрузки. Таким образом, параметры ЕАА и показатели «*response*» не заменяют, а дополняют друг друга и должны оцениваться вместе.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Singer M, Deutschman C, Seymour C, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287
- Alexandraki I, Palacio C. Gram-negative versus Gram-positive bacteremia: what is more alarming? *Crit Care*. 2010;14(3):161. doi: 10.1186/cc9013
- Ani C, Farshidpanah S, Bellinghausen Stewart A, Nguyen H. Variations in organism-specific severe sepsis mortality in the United States: 1999-2008. *Crit Care Med*. 2015;43(1):65-77. doi: 10.1097/CCM.0000000000000555
- Bell J, Turnidge J, Coombs G, et al. Australian Group on Antimicrobial Resistance Australian Enterobacteriaceae Sepsis Outcome Programme annual report, 2014. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2016;40(2):229-35.
- Ergönül Ö, Aydın M, Azap A, et al. Healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: antibiotic resistance and predictors of mortality. *J Hosp Infect*. 2016;94(4):381-5. doi: 10.1016/j.jhin.2016.08.012
- Ивличев А.В., Чувашова М.С., Ляпина Е.П., Лиско О.Б., Царева Т.Д. Особенности течения сепсиса по данным реанимационного отделения ГУЗ СО «СГКБ №2 им. В.И. Разумовского» г. Саратова. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2016;12(2):222 [Ivlichev AV, Chuvashova MS, Lyapina EP, Lisko OB, Tsareva TD. Features of the course of sepsis according to the resuscitation department of the state health facility with SGKB № 2 them. V.I. Razumovsky of Saratov. *Saratovskij Nauchno-Meditsinskij Zhurnal*. 2016;12(2):222 (In Russ.)].
- Савина В.А., Колосовская Е.Н., Лебедев В.Ф. Актуальные вопросы эпидемиологии сепсиса. *Медицинский альманах*. 2014;34(4):20-2 [Savina VA, Kolosovskaya EN, Lebedev VF. Relevant Issues of Sepsis Epidemiology. *Meditsinskij Al'manakh*. 2014;34(4):20-2 (In Russ.)].
- Opal SM. Endotoxins and other sepsis triggers. *Contrib Nephrol*. 2010;167:14-24. doi: 10.1159/000315915
- Christodoulou S, Kyriazopoulou E, Chrysanthakopoulou M, et al. Lipid peroxidation in Gram-negative bacteremia modulates the risk for septic shock and infections by resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(11):2171-7. doi: 10.1007/s10096-017-3041-5
- Boisramé-Helms J, Kremer H, Schini-Kerth V, Meziani F. Endothelial dysfunction in sepsis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013;11(2):150-60.
- Brown KA, Brown GA, Lewis SM, Beale R, Treacher DF. Targeting cytokines as a treatment for patients with sepsis: A lost cause or a strategy still worthy of pursuit? *Int Immunopharmacol*. 2016;36:291-9. doi: 10.1016/j.intimp.2016.04.041
- Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):517-28. doi: 10.1007/s00281-017-0639-8
- Balk R, Roger C, Bone, MD and the evolving paradigms of sepsis. *Contrib Microbiol*. 2011;17:1-11. doi: 10.1159/000323970
- Opal SM. The evolution of the understanding of sepsis, infection, and the host response: a brief history. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2011;23(1):1-27. doi: 10.1016/j.ccell.2010.12.001
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-77. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6
- Matsumoto N, Takahashi G, Kojika M, et al. Interleukin-8 induces an elevation in the endotoxin activity assay (EAA) level: does the EAA truly measure the endotoxin level? *J Infect Chemother*. 2013;19(5):825-32. doi: 10.1007/s10156-013-0567-z
- Sridharan P, Chamberlain RS. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills? *Surg Infect (Larchmt)*. 2013;14(6):489-511. doi: 10.1089/sur.2012.028
- Kellum JA, Kong L, Fink MP, et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med*. 2007;167(15):1655-63.
- Bronkhorst MW, Patka P, Van Lieshout EM. Effects of Sequence Variations in Innate Immune Response Genes on Infectious Outcome in Trauma Patients: A Comprehensive Review. *Shock*. 2015;44(5):390-6. doi: 10.1097/SHK.0000000000000450
- Mera S, Tatulescu D, Cismaru C, et al. Multiplex cytokine profiling in patients with sepsis. *APMIS*. 2011;119(2):155-63. doi: 10.1111/j.1600-0463.2010.02705.x
- Chaudhry H, Zhou J, Zhong Y, et al. Role of cytokines as a double-edged sword in sepsis. *In Vivo*. 2013;27(6):669-84.
- Luzina IG, Lockatell V, Todd NW, et al. Splice isoforms of human interleukin-4 are functionally active in mice in vivo. *Immunology*. 2011;132(3):385-93. doi: 10.1111/j.1365-2567.2010.03393.x
- Долгушин И.И., Торопова Л.Р., Савочкина А.Ю. и др. Динамика изменения показателей функциональной активности нейтрофилов у больных сепсисом с неблагоприятным исходом. *Российский иммунологический журнал*. 2017;11(2):295-6 [Dolgushin II, Toropova LR, Savochkina AYU, et al. Dynamics of changes functional parameters of neutrophils in septic patients with a farable outcome. *Rossiiskij Immunologicheskij Zhurnal*. 2017;11(2):295-6 (In Russ.)].
- Power C, Wang JH, Sookhai S. Proinflammatory effects of bacterial lipoprotein on human neutrophil activation status, function and cytotoxic potential in vitro. *Shock*. 2001;15(6):461-6.
- Yaroustovsky M, Rogalskaya E, Plyushch M, Klimovich L, Samsonova N, Abramyan M. The Level of Oxidative Neutrophil Response When Determining Endotoxin Activity Assay: A New Biomarker for Defining the Indications and Effectiveness of Intensive Care in Patients with Sepsis. *Int J Inflam*. 2017;2017:3495293. doi: 10.1155/2017/3495293

Поступила 31.08.2018