

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ СЕПСИСЕ

Г.В. Порядин¹, А.Н. Захватов², Л.М. Мосина², Т.В. Тарасова², Д.А. Хайдар³,
И.В. Саушев², П.С. Тишков²

¹ ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева,
г. Саранск, Россия

³ ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Резюме. Целью данного обзора явилось освещение проблемы сепсиса, актуальность которой определяется ростом числа больных, сложностью патогенеза, трудностью ранней диагностики. Сепсис представляет собой угрожающее для жизни тяжелое нарушение функций внутренних органов, вызываемое инфекционным агентом и происходящее в результате сложного взаимодействия провоспалительных и противовоспалительных процессов, которые могут привести к возникновению полиорганной недостаточности и летальному исходу. Это состояние занимает одну из ведущих позиций заболеваемости и высокой смертности в отделениях хирургии и интенсивной терапии, а его распространенность на протяжении последних лет продолжает неуклонно возрастать, особенно среди групп пациентов, имеющих хронические заболевания и ослабленный иммунитет. При этом на разных стадиях патогенеза иммунные механизмы выступают в качестве как генератора реакций повреждения, так и основных составляющих защитных реакций организма. Сепсис начинается с бурной воспалительной реакции, которая может длиться несколько дней, а затем переходить в более затяжной иммуносупрессивный период, исход которого во многом зависит от иммунной системы больного. Основное внимание статьи фокусируется на вопросах понимания роли формирующихся нарушений врожденного и адаптивного иммунитета организма в патогенезе сепсиса, их проявлениях, механизмах иммунной дисфункции при септических состояниях, приводящих к нарушению иммунного ответа. Бактерии, вызывающие сепсис, преодолевают защитные механизмы иммунитета человека, что приводит к развитию острой бактериемии, при этом вызываемая возбудителями иммуносупрессия приводит к генерализации процесса. Интенсивная бактериемия, нарастающая эндотоксинемия, обусловленная генерализацией, могут привести к чрезмерной активации воспалительных, противовоспалительных реакций и неконтролируемому выбросу медиаторов воспаления, повреждению защитных механизмов организма, в частности истощению Т-клеток, снижению экспрессии человеческого лейкоцитарного антигена (HLA)-DR на моноцитах и индуцированный неконтролируемый апоптоз нейтрофилов и иммунных клеток приобретенного иммунитета. Это приводит к утяжелению течения сепсиса, еще большему усугублению нарушений иммунного гомеостаза и дальнейшему усилению системной воспалительной реакции.

Адрес для переписки:

Захватов Алексей Николаевич
430032, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск,
ул. Большевикская, 68, ФГБОУ ВО Национальный
исследовательский Мордовский государственный университет
им. Н.П. Огарева.
Тел.: 8 927 197-68-73. E-mail: zachvatan78@mail.ru

Contacts:

Aleksey N. Zakhvatov
430032, Russian Federation, Republic of Mordovia, Saransk,
Bolshhevistskaya str., 68, National Research Mordovia State
University.
Phone: +7 927 197-68-73. E-mail: zachvatan78@mail.ru

Для цитирования:

Порядин Г.В., Захватов А.Н., Мосина Л.М., Тарасова Т.В., Хайдар Д.А.,
Саушев И.В., Тишков П.С. Патогенетические механизмы формирования
нарушений врожденного и адаптивного иммунитета при сепсисе // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 4. С. 609–618. doi: 10.15789/2220-7619-PMO-17885

Citation:

Poryadin G.V., Zakhvatov A.N., Mosina L.M., Tarasova T.V., Haydar D.A.,
Saushev I.V., Tishkov P.S. Pathogenetic mechanisms of developing impaired
innate and adaptive immunity in sepsis // Russian Journal of Infection
and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 4, pp. 609–618.
doi: 10.15789/2220-7619-PMO-17885

И поэтому более глубокое понимание иммунологических аспектов патогенеза сепсиса, стоящих за развитием и прогрессированием данного состояния, становится важной частью клинической практики и имеет большое значение для своевременной его идентификации, совершенствования лечебных стратегий, повышения благоприятных исходов у пациентов и снижения уровня смертности от данного заболевания.

Ключевые слова: иммунная дисфункция, иммуносупрессия, полиорганная недостаточность, апоптоз, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет, цитокины.

PATHOGENETIC MECHANISMS OF DEVELOPING IMPAIRED INNATE AND ADAPTIVE IMMUNITY IN SEPSIS

Poryadin G.V.^a, Zakhvatov A.N.^b, Mosina L.M.^b, Tarasova T.V.^b, Haydar D.A.^c, Saushev I.V.^b, Tishkov P.S.^b

^a Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

^b National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

^c Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Abstract. The objective of this review was to highlight the problem of sepsis, the relevance of which is determined by the growing number of patients, the complexity of pathogenesis, and the difficulty of early diagnosis. Sepsis is a life-threatening severe dysfunction of internal organs caused by an infectious agent and occurring as a result of a complex interplay between proinflammatory and anti-inflammatory processes that can lead to multiple organ failure and death. This condition holds one of the leading places in morbidity and high mortality in surgical and intensive care units, and its prevalence has continued to steadily increase over the past years, especially among groups of patients with chronic diseases and weakened immunity. At different stages of pathogenesis, immune mechanisms act as both a generator of damage reactions and the main components of the body's defense reactions. Sepsis begins with an exuberant inflammatory reaction, which can last for several days, and then pass into a more protracted immunosuppressive period, with the outcome largely depending on the patient's immune system. The article focuses on understanding the role of developing disorders of innate and adaptive immunity in the pathogenesis of sepsis, their manifestations, mechanisms of immune dysfunction in septic conditions leading to impaired immune response. Bacteria that cause sepsis overcome the protective mechanisms of human immunity, which leads to the development of acute bacteremia, while the immunosuppression caused by pathogens leads to generalization of the process. Prominent bacteremia, increasing endotoxemia due to generalization can lead to excessive activation of inflammatory, anti-inflammatory reactions and uncontrolled release of inflammatory mediators, damage to the body's defense mechanisms, particularly, depletion of T cells, decreased expression of human leukocyte antigen (HLA)-DR on monocytes and induced uncontrolled apoptosis of neutrophils and adaptive immune cells. This leads to a worsening of sepsis course and further aggravation of immune homeostasis disorders as well as continuing enhancement of the systemic inflammatory response. Therefore, a deeper understanding of the immunological aspects of sepsis pathogenesis, which are behind the development and progression of this condition, is becoming an important part of clinical practice and is of great importance for its timely identification, improvement of treatment strategies, increase in patient favorable outcomes and lowering related mortality.

Key words: immune dysfunction, immunosuppression, multiple organ failure, apoptosis, innate immunity, adaptive immunity, cytokines.

Введение

Сепсис занимает ведущую позицию среди причин смертности по всему миру, а его последствия, связанные со снижением физической трудоспособности, развитием когнитивных расстройств и срывом компенсаторных механизмов, приводят к снижению качества выживших пациентов.

Распространенность сепсиса с органной дисфункцией по данным различных авторов в мире варьирует от 38 до 240 пациентов на 100 тыс. населения [7]. Широкая вариативность данных о распространенности сепсиса связана как с усовершенствованием критериев диагностики заболевания, так и с особенностями системы организации медицинской помощи. Известно, что в крупных стационарах количество пациентов с сепсисом выше в силу большей распростра-

ненности нозокомиальной инфекции из-за высокой оперативной активности и сложности выполняемых хирургических вмешательств [22].

По данным, опубликованным в 2020 г., в глобальных масштабах было зарегистрировано 48,9 млн случаев сепсиса и 11 млн связанных с сепсисом случаев смерти, что составило 20% всех случаев смерти в мире [3]. Почти половина всех предполагаемых летальных исходов от сепсиса в мире приходилась на детей в возрасте до пяти лет. Таким образом, сепсис является значительным фактором материнской и детской смертности и заболеваемости в странах с низким и средним уровнем дохода [51].

В России в ходе выполненного многоцентрового исследования было установлено, что доля пациентов с инфекцией в ОРИТ составляла 34,1% от всех госпитализированных, септический шок у них развивался в 20,2% случаев [21].

Летальность среди лиц с различными формами инфекции в ОРИТ составляет 30,4% [44].

Сепсис является результатом взаимодействия организма с инфекционным агентом в виде генерализованного воспаления [8, 10, 53]. Исследования ряда авторов показывают, что нарушение клеточного метаболизма и свертываемости крови, гипоксия тканей, иммунная дисфункция являются значимыми факторами, определяющими тяжесть течения заболевания и смертность при сепсисе [1, 5, 12]. Тем не менее иммунологические нарушения при септических состояниях считаются широко признанными аспектами, определяющими хроническое воспаление и длительно сохраняющуюся иммуносупрессию [11]. Нарушение иммунного гомеостаза при сепсисе может привести к рецидивирующим инфекциям, а в итоге — к полиорганной недостаточности и смерти [10].

Нарушение иммунорегуляторных процессов при сепсисе и их долгосрочное влияние на течение заболевания еще не до конца понятны, но представляют научный интерес широкого круга хирургов и анестезиологов [9, 25]. Применение лечебно-диагностических методов, не учитывающих современные представления о механизмах формирования нарушений иммунитета, может привести к смертельным исходам пациентов с сепсисом [41].

Новые подходы в диагностике и лечении септических состояний, учитывающие патогенез иммунологических нарушений дадут возможность оперативно воздействовать на звенья врожденного и адаптивного иммунитета, ограничить активность инфекционного процесса и повысить эффективность антимикробной терапии [51].

Механизмы формирования нарушений врожденного иммунитета

Микробные патогены, вторгающиеся в организм, в первую очередь сталкиваются с врожденной иммунной системой [19, 45]. Клетки врожденной иммунной системы идентифицируют микроорганизмы, распознавая общие патоген-ассоциированные молекулярные паттерны Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) с помощью многочисленных рецепторов распознавания — патоген-распознающих рецепторов (PRR), что приводит к их активации [32]. Данные рецепторы находятся на клетках эпителия, эндотелия сосудов, костного мозга организма человека [13, 60].

PAMPs включают основные части патогена, такие как липополисахариды (LPS), маннозы, нуклеиновые кислоты, пептиды, молекулы микробной стенки, охватывающие пептидогликан и липотейхоевую кислоту (LTA) [36].

Основные группы патоген-распознающих рецепторов включают Toll-подобные рецепторы (TLR), лектины С-типа (CLRs), рецепторы ретиноевой кислоты, ген-1-индуцибельные рецепторы (RIG-I), NOD-рецепторы, ретровирусоподобные рецепторы (RLRs) и рецепторы, реагирующие на конечные продукты гликирования (RAGE) [35].

Иммунная система способна распознавать эндогенные молекулы поврежденных клеток организма. Эти молекулы, ассоциированные с повреждением — DAMPs, также известные как «алармины» — обычно ограничены внутриклеточным пространством, где они способствуют многим гомеостатическим процессам и высвобождаются при различных видах клеточных повреждений, таких как метаболические нарушения и воздействия инфекционных агентов [29, 37].

DAMPs поврежденных органов и тканей включают гистоны, митохондриальную ДНК, нуклеозиды, белки группы высокой подвижности HMGB-1 (High Mobility Group B1), АТФ, внеклеточный холодоиндуцируемый РНК-связывающий белок (eCIRP), аденозин и белок семейства S100 A, внеклеточная ДНК (cfDNA) и митохондриальная ДНК (mtDNA) [19, 40].

При распознавании PAMPs или DAMPs патоген распознающими рецепторами организма происходит образование нейтрофильных экстраклеточных ловушек через сложные сигнальные процессы. Индуцированные микробной инфекцией или повреждением тканей клеточные реакции на PAMPs или DAMPs активируют каскад комплемента и фагоцитоз, что приводит к локальному воспалению [42]. Все эти клеточные процессы важны для контроля системного распространения микробной инфекции на ранних стадиях, когда адаптивный иммунный ответ еще не сформировался [43].

Во многих исследованиях анализировались PAMP/DAMP и экспрессия рецепторов в иммунных клетках, в основном в макрофагах и нейтрофилах. Например, iHMGB1, по видимому, предотвращает гибель макрофагальных клеток при бактериальной инфекции, опосредуя аутофагию, в то время как eHMGB1 вызывает высвобождение цитокинов [24].

DAMP при сепсисе играет одновременно амбивалентную провоспалительную и иммуносупрессивную роль. Это может зависеть от их концентрации, продолжительности воздействия и взаимодействия с рецепторами [32, 45].

Клетки врожденного иммунитета обычно способны распознавать и уничтожать вторгшиеся микроорганизмы. Однако при сепсисе патоген может преодолеть защитные механизмы организма [14].

Исследования показали, что при сепсисе, помимо подгрупп нейтрофилов N1 и N2, были описаны несколько новых подгрупп, включая анти-

генпрезентирующие и обратно мигрировавшие нейтрофилы, которые потенциально играют роль в патогенезе сепсиса в связи с их провоспалительным и иммуносупрессивным действием. Эта гетерогенность, по-видимому, также зависит от DAMPs [27]. Например, HMGB1 может активировать как пути TLR4, так и пути RAGE в нейтрофилах: первый активирует активность НАДФН-оксидазы, которая необходима для уничтожения бактерий, в то время как второй снижает функцию НАДФН-оксидазы [55]. Однако сообщалось, что дисфункция НАДФН-оксидазы нейтрофилов, опосредованная HMGB1/RAGE, связана как с более высокой выживаемостью при септическом шоке, так и со сниженным уничтожением бактерий [35, 67]. Эти противоречивые результаты предполагают, что баланс этих взаимодействий может иметь решающее значение в определении защитных или патологических механизмов при сепсисе и частично определяться окислительно-восстановительным состоянием HMGB1 [34, 42].

Моноциты играют определяющее значение в формировании иммунного ответа при сепсисе, выполняя антигенпрезентирующую, фагоцитарную и секреторную функции. Существует три субпопуляции моноцитов: $CD14^+CD16^-$, $CD14^+CD16^+$ и $CD14^{dim}CD16^+$, которые имеют фенотипические и функциональные различия [46]. Соотношение субпопуляций изменяется по мере развития антибактериального ответа [20]. Имеется значительное количество работ, в которых раскрыто влияние сепсиса на процессы созревания, дифференцировки и функционирования моноцитов [35, 38]. Одним из отличительных признаков сепсиса является снижение уровня HLA-DR в мононуклеарных клетках и способности моноцитов продуцировать воспалительные цитокины в ответ на агонисты TLR [16]. Изменение секреции противовоспалительных цитокинов в значительной степени связана с тяжестью сепсиса, нозокомиальной инфекцией и возможно определяет неблагоприятные исходы заболевания [6, 39, 56, 68].

В ряде недавних исследований были выявлены различия в экспрессии и функциональных свойствах подмножеств моноцитов при сепсисе. Эти данные подтверждают идею перепрограммирования моноцитов.

Также значимая роль в патогенезе септических состояний принадлежит клеткам супрессора костного мозга. Миелоидные клетки супрессора костного мозга (MDSC) — это разнообразная группа клеток костного мозга, которые могут дифференцироваться в гранулоциты, макрофаги и дендритные клетки (DC) [30]. При рассмотрении результатов ряда исследований, проведенных как на экспериментальных моделях сепсиса, так и на людях, выявлено значительное повышение

уровня MDSC при сепсисе. Было установлено, что эти клетки подавляют пролиферацию и функциональную активность Т-клеток в условиях сепсиса [50]. Данные клетки снижают активность адаптивного иммунитета организма посредством подавления выработки IL-2 и интерферона- γ (IFN γ) Т-лимфоцитами [23, 58].

При генерализованной инфекции важную роль связующего звена между врожденным и адаптивным иммунитетом играют дендритные клетки (DC) [33]. При сепсисе иммуносупрессивные свойства DC связаны с усилением сепсис-индуцированного апоптоза и снижением уровня поверхностной экспрессии HLA-DR на этих клетках [29, 35]. DC продуцируют иммуносупрессивные цитокины, такие как IL-10, и способствуют пролиферации регуляторных Т-клеток. Недавние исследования показали, что предотвращение сепсис-индуцированного апоптоза DC или улучшение их функции в эксперименте у мышей приводит к улучшению их выживаемости [34]. Введение трех лигандов тирозинкиназоподобного фактора роста FMS (FLT3L) на модели сепсиса улучшило иммуносупрессивные свойства дендритных клеток (DC). Введение FLT3L на модели ожогового сепсиса приводило к увеличению высвобождения цитокинов дендритных клеток и улучшило функцию Т-клеток. Согласно полученным данным, увеличение количества и функциональной активности DC может быть важной целью лечебных мероприятий при сепсисе [47, 49].

Также при сепсисе наблюдается значительное снижение как количества NK-клеток, так и их эффекторных функций. Аналогично моноцитам, NK-клетки становятся толерантными к агонистам Toll-подобных рецепторов (TLR) в условиях сепсиса [41]. Исследования показали, что при полимикробном сепсисе нарушается синтез цитокинов в ответ на агонисты TLR, а также снижается их цитотоксическая активность [2, 4, 42]. Своевременное восстановление баланса между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами позволит восстановить иммунный гомеостаз [17, 30, 59]. Тем не менее чрезмерные воспалительные и противовоспалительные реакции, вызванные действием патогенного раздражителя, могут повредить защитную систему организма [15, 16, 26, 57].

Механизмы формирования нарушений адаптивного иммунитета

Значимость адаптивного иммунного ответа при защите от инфекционного агента при сепсисе определяется его специфичностью, которая заключается в распознавании чужеродных антигенов с формированием иммунологической памяти [65].

У пациентов, переживших острую фазу сепсиса, наблюдаются долгосрочные нарушения иммунной функции из-за снижения количества и функции многих популяций иммунных клеток. Это состояние хронической иммунологической толерантности делает пациентов, выживших после сепсиса, все более восприимчивыми к заражению новыми или ранее встречавшимися инфекциями. CD4⁺ Т-клетки играют важную роль в развитии клеточных и гуморальных иммунных реакций после инфекции [53].

Апоптоз CD4⁺ Th-клеток, вызванный сепсисом, является ключевым фактором, приводящим к нарушениям в адаптивной иммунной системе [32].

Рост активности каспазы 8 (CASP 8) и каспазы 9 (CASP 9) в Т-лимфоцитах при сепсисе указывает на то, что апоптоз реализуется как через внутренние, так и через внешние пути. Исследования ряда авторов указывают на значительное увеличение проапоптотических белков в Т-клетках при сепсисе, что имеет высокую значимость в иммуносупрессии и ингибировании адаптивного иммунитета [48].

Уменьшение общего количества Т-клеток и изменение поляризации Th1 на Th2 также являются важными факторами, способствующими подавлению иммунного ответа в условиях сепсиса [32, 63]. Существенное снижение транскрипционных факторов и цитокинов, необходимых для поляризации и дифференцировки подмножеств Т-клеток, подтверждает предположение о том, что функции CD4⁺ клеток угнетаются в процессе сепсиса [50, 55]. Иммуносупрессорному действию, возникающему при сепсисе, могут быть подвергнуты Th1, Th2, а также Th17 и Treg-клетки, включая другие виды Т-хелперов. Ряд исследований, проведенных в настоящее время, показал, что при сепсисе наблюдается снижение секреции цитокинов клетками Th17 [2, 4, 35].

Ряд авторов в своих исследованиях указывает о синтезе DC провоспалительных цитокинов, таких как TGF-β и IL-10, что способствует увеличению регуляторных Т-клеток (Treg) при сепсисе [36]. При экспериментальном сепсисе установлено, что аденозин играет важную роль в повышении уровня белка forkhead box P3 (FoxP3), который является ключевым транскрипционным фактором для дифференцировки Treg, что приводит к иммуносупрессии [58].

Доказано значительное увеличение количества Treg-клеток у пациентов с сепсисом, и в большей степени с тяжелым течением заболевания, закончившимся летальным исходом [68]. Также у больных сепсисом было установлено, что увеличенное количество Treg и их соотношение с Th17 (Treg/Th17) находится в прямой корреляции с развитием полиорганной недостаточности (SOFA) [37, 64].

Иммуносупрессия, обусловленная функциональной активностью Treg, при сепсисе также ассоциируется с активным ростом солидных опухолей, вероятно, из-за снижения эффекторных функций Т-клеток под влиянием мононуклеарных лимфоцитов [59]. Увеличение числа Treg-клеток нарушает регуляцию функций Т-эффекторных клеток, что отражается на продолжительности и силе иммунного ответа [55].

У цитотоксических CD8⁺ Т-клеток киллеров на поверхности мембран имеется гликопротеин CD8, играющий роль Т-клеточного рецептора (TCR). CD8⁺ Т-килеры распознают антигенные структуры патогенов посредством молекул МНС класса I, приводя к их активации и продукции цитокинов, наиболее значимыми из которых являются фактор некроза опухоли (TNFα), интерферон-гамма (IFNγ), которые вызывает гибель инфицированных клеток. Септическое состояние обуславливает апоптоз CD8⁺ Т-клеток [33].

Гамма-дельта Т-клетки (γδ Т-клетки) представляют собой недавно идентифицированную популяцию Т-лимфоцитов. Исследования показали, что γδ Т-клетки обладают уникальной и мощной антигенпрезентирующей функцией. Уровень γδ Т-клеток в крови у пациентов с сепсисом оказался сниженным. Это снижение связано с тяжестью состояния и повышенной смертностью среди таких больных [65, 66]. Одной из причин может быть потеря γδ Т-клеток в слизистом слое кишечника, вызванная апоптозом. Уменьшение числа γδ Т-клеток и их низкая секреция цитокинов в основном обусловлены иммунными нарушениями, возникающими в ходе сепсиса [65]. Исходя из этих данных следует заметить, что ингибирование апоптоза γδ Т-клеток и восстановление их эффекторных функций могут способствовать уменьшению воспалительных реакций при сепсисе и предотвращению его негативных последствий [25, 62].

Также, согласно некоторым исследованиям, установлено, что как количество, так и функции В-лимфоцитов снижаются при сепсисе [54]. Уменьшение продукции антител этими клетками и формирование плазматических клеток памяти коррелирует с тяжестью состояния пациента и показателями смертности [61]. У больных сепсисом наблюдается относительное снижение числа В-клеток, что указывает на развитие апоптоза. Утрата В-клеток памяти приводит к ухудшению иммунной защиты у пациентов с сепсисом. Эти данные подтверждают нарушение функций В-клеток в условиях сепсиса [52].

Заключение

Современные представления об иммунном ответе при сепсисе противоречивы. Сепсис вызывает множественные нарушения в работе им-

мунной системы, что приводит к хроническому воспалению, подавлению иммунной активности, повышению восприимчивости к нозокомальным инфекциям и смертности. Некоторые исследования предполагают, что полиорганная недостаточность, возникающая при сепсисе, обусловлена длительным воспалением, вызванным гиперактивацией иммунной системой. В то же время другие исследования предполагают, что это следствие длительной иммуносупрессии.

Поэтому очень важно определить, в какой момент у пациента начинается иммуносупрессивная фаза сепсиса, затрагивающая большое количество иммунных клеток. Так, сепсис в первую очередь оказывает большое влияние на моноциты, которые отвечают за корректный ответ иммунной системы на бактериальную инфекцию, схожее влияние отмечается и на НК-клетки. Отмечается отрицательное влияние на их дифференцировку, созревание и нормальные функции. Иммуносупрессорные клетки костного мозга подавляют активность Т-лимфоцитов при сепсисе. Дендритные клетки начинают активно продуцировать иммуносупрессивные цитокины, способствующие пролиферации Т-клеток. Большое значение при развитии сепсиса имеет апоптоз CD4⁺ Th-клеток, которые играют важнейшую роль

в адаптивном иммунитете и иммуносупрессивных реакциях. Стоит упомянуть также о $\gamma\delta$ Т-клетках и В-клетках памяти, количество которых заметно снижается при сепсисе и которые играют немалую важную роль в высокой смертности.

Поэтому требуется найти тонкие различия между системной воспалительной реакцией и сепсисом, а при его лечении — сохранять баланс между адекватным иммунным ответом и воспалительной реакцией, который позволит эффективно бороться с патогенами, ограничивая воспаление, приводящее к повреждению тканей и органов организма.

В качестве направления будущих исследований сепсиса необходимо изучить переход от физиологической резистентности к иммунопатологии и от толерантности к инфекции к иммуносупрессии. Такие исследования могут значительно расширить терапевтические возможности в этой области.

Персонализированное патогенетическое воздействие на иммунорегуляторные механизмы восстановит нарушения иммунного гомеостаза и позволит разработать новые системные подходы в диагностике и лечении разных стадий сепсиса, а также сформировать прогностические критерии заболевания.

Список литературы/References

1. Аубакирова А.Т., Абдилова Г.Б., Катаева К., Тартипкызы Д., Давенова Н.А., Нургалиева А.Н., Дакенова Г.Б. Прогностическое клиническое значение миелоидных супрессорных клеток и Т-регуляторных клеток при сепсисе // Вестник хирургии Казахстана. 2021. № 1. С. 44–47. [Aubakirova A.T., Abdilova G.B., Kataeva K., Tartipkyzy D., Davenova N.A., Nurgalieva A.N., Dakenova G.B. Prognostic clinical significance of myeloid suppressor cells and T-regulatory cells in sepsis. *Vestnik khirurgii Kazakhstana = Bulletin of Surgery of Kazakhstan*, 2021, no. 1, pp. 44–47. (In Russ.)] doi:10.1016/j.exphem.2023.10.004
2. Белобородова Н.В. Сепсис: новый взгляд на проблему // Терапевтический архив. 2013. Т. 85, № 11. С. 82–90. [Beloborodova N.V. Sepsis: a new look at the problem. *Tерапевтический архив = Therapeutic Archive*, 2013, vol. 85, no. 11, pp. 82–90. (In Russ.)]
3. Белобородова Н.В., Острова И.В. Сепсис-ассоциированная энцефалопатия // Общая реаниматология. 2017. Т. 13, № 5. С. 121–139. [Beloborodova N.V., Ostrova I.V. Sepsis-associated encephalopathy. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*, 2017, vol. 13, no. 5, pp. 121–139. (In Russ.)] doi:10.15360/1813-9779-2017-5-121-139
4. Богданова И.М. Иммунологические механизмы сепсиса и новые подходы к его терапии // Клиническая и экспериментальная морфология. 2014. № 3. С. 52–58. [Bogdanova I.M. Immunological mechanisms of sepsis and new approaches to its therapy. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya = Clinical and Experimental Morphology*, 2014, no. 3, pp. 52–58. (In Russ.)]
5. Быкова К.М., Саввина И.А., Бодарева Н.В., Забродская Ю.М. Патопатологические аспекты и комплексная диагностика сепсис-ассоциированной энцефалопатии. Перспективы этиопатогенетической терапии // Анестезиология и реаниматология. 2022. Т. 4. С. 92–98. [Bykova K.M., Savvina I.A., Bodareva N.V., Zabrodskaya Yu.M. Pathophysiological aspects and comprehensive diagnosis of sepsis-associated encephalopathy. Perspektivy etiopatogeneticheskoy terapii. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Anesthesiology and Intensive Care*, 2022, vol. 4, pp. 92–98. (In Russ.)] doi:10.17116/anaesthesiology202204192
6. Василицына А.В., Афончиков В.С., Волчков В.А. Определение функциональной активности тромбоцитов при сепсисе с помощью модифицированной методики тромбоэластографии // Анестезиология и реаниматология. 2019. Т. 3. С. 56–61. [Vasilitsyna A.V., Afonchikov V.S., Volchkov V.A. The determination of platelet functional activity using the method of modified tromboelastography in patients with sepsis. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*, 2019, vol. 3, pp. 56–61. (In Russ.)] doi:10.17116/anaesthesiology201903156
7. Гечас А.А., Шалин В.В., Шалин В.А., Новиков А.А., Ляхова Л.Н. Патопатологические аспекты диагностики сепсиса // Научное обозрение. Медицинские науки. 2021. № 5. С. 24–29. [Gechas A.A., Shalin V.V., Shalin V.A., Novikov A.A., Lyakhova L.N. Pathophysiological aspects of sepsis diagnosis. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki = Scientific Review. Medical Sciences*, 2021, no. 5, pp. 24–29. (In Russ.)]
8. Гребенюк В.В., Ковтунов К.А., Назаров А.А., Чумаченко И.В. Антибиотикорезистентные виды патогенной микрофлоры у пациентов с хирургическим сепсисом // Тихоокеанский медицинский журнал. 2016. № 1. С. 49–51.

- [Grebenyuk V.V., Kovtunov K.A., Nazarov A.A., Chumachenko I.V. Antibiotic-resistant forms of pathogenic microflora in patients with surgical sepsis. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2016, no. 1, pp. 49–51. (In Russ.)]
9. Гребенюк В.В., Юсан Н.В. Система оценки тяжести состояния больных абдоминальным сепсисом // Тихоокеанский медицинский журнал. 2011. № 3. С. 85–87. [Grebenyuk V.V., Yusan N.V. System for evaluation of condition of patients with sepsis of abdominal origin. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2011, no. 3, pp. 85–87. (In Russ.)]
 10. Грувер К.П., Белобородов В.Б., Кузьменко Т.Н. Актуальные аспекты сепсиса // Антибиотики и химиотерапия. 2011. Т. 56, № 3–4. С. 35–40. [Gruver K.P., Beloborodov V.B., Kuzmenko T.N. Topical aspects of sepsis. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*, 2011, vol. 56, no. 3–4, pp. 35–40. (In Russ.)]
 11. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Черешнев В.А. «Сепсис-3»: новая редакция — старые проблемы. Анализ с позиции общей патологии // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 4. С. 649–662. [Gusev E.Yu., Zotova N.V., Chereshev V.A. Sepsis-3: new edition — old problems. Analysis from the perspective of general pathology. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2021, vol. 11, no. 4, pp. 649–662. (In Russ.)] doi:10.15789/2220-7619-SAN-1629
 12. Долина О.А., Шкроб Л.О. Коррекция иммунных нарушений у больных с абдоминальным сепсисом // Общая реаниматология. 2011. Т. 7, № 1. С. 55. [Dolina O.A., Shkrob L.O. Correction of immune disorders in patients with abdominal sepsis. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*, 2011, vol. 7, no. 1, p. 55. (In Russ.)] doi: 10.15360/1813-9779-2011-1-55
 13. Жилинский Е.В., Войшевич А.С., Ибрагимова Ж.А., Часнойть А.Ч., Суровцева Е.В. Прогнозирование и диагностика ожогового сепсиса на основе субпопуляций лимфоцитов и моноцитов // Хирургия. Восточная Европа. 2020. Т. 9, № 1–2. С. 133–143. [Zhilinsky E.V., Voishevich A.S., Ibragimova Zh.A., Chasnoy A.Ch., Surovtseva E.V. Prognosis and diagnosis of burn sepsis based on subpopulations of lymphocytes and monocytes. *Khirurgiya. Vostochnaya Evropa = Surgery. Eastern Europe*, 2020, vol. 9, no. 1–2, pp. 133–143. (In Russ.)]
 14. Киров М.Ю., Кузьков В.В., Проценко Д.Н., Шеголев А.В., Бабаев М.А., Белоцерковский Б.З., Быков А.О., Грицан А.И., Кулабухов В.В., Куликов А.В., Купрейчик В.Л., Лахин Р.Е., Лебединский К.М., Рей С.И., Руднов В.А., Смёткин А.А., Сурков М.В., Шифман Е.М., Шляпников С.А., Ярустовский М.Б., Заболотских И.Б. Септический шок у взрослых: клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2023. № 4. С. 7–42. [Kirov M.Yu., Kuzkov V.V., Protsenko D.N., Shchegolev A.V., Babaev M.A., Belotserkovsky B.Z., Bykov A.O., Gritsan A.I., Kulabukhov V.V., Kulikov A.V., Kupreychik V.L., Lakhin R.E., Lebedinsky K.M., Rey S.I., Rudnov V.A., Smetkin A.A., Surkov M.V., Shifman E.M., Shlyapnikov S.A., Yarustovsky M.B., Zabolotskikh I.B. Septic shock in adults: clinical recommendations of the All-Russian public organization “Federation of Anesthesiologists and Resuscitators”. *Vestnik intensivnoy terapii imeni A.I. Saltanova = Bulletin of Intensive Therapy named after A.I. Saltanov*, 2023, no. 4, pp. 7–42. (In Russ.)] doi:10.21320/1818-474X-2023-4-7-42
 15. Лазанович В.А., Маркелова Е.В., Смирнов Г.А., Смолина Т.П. Клиническая значимость экспрессии Toll2, Toll4, CD14, HLA-DR на моноцитах у пациентов с сепсисом // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17, № 3. С. 221–228. [Lazanovich V.A., Markelova E.V., Smirnov G.A., Smolina T.P. Clinical significance of Toll2, Toll4, CD14, and HLA-DR expression on monocytes in patients with sepsis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, vol. 17, no. 3, pp. 221–228. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-3-221-228
 16. Лаптев С.В., Татарникова Н.А., Сидорова К.А., Новикова О.В. Патогенез и маркеры сепсиса // Известия сельскохозяйственной науки Тавриды. 2023. № 35. С. 182–197. [Laptev S.V., Tatarnikova N.A., Sidorova K.A., Novikova O.V. Pathogenesis and markers of sepsis. *Izvestiya sel'skokhozyaystvennoy nauki Tavridy = Proceedings of the Agricultural Science of Taurida*, 2023, no. 35, pp. 182–197. (In Russ.)]
 17. Любимова М.А., Черненко Ю.В., Панина О.С., Лаврова Д.Б. Неонатальный сепсис: клинический случай // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 106–109. [Lyubimova M.A., Chernenkov Yu.V., Panina O.S., Lavrova D.B. Neonatal sepsis: a clinical case. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Science*, 2013, vol. 9, no. 1, pp. 106–109. (In Russ.)]
 18. Макатова А.О., Оразбаева Ж.А. Сепсис новорожденных — современная проблема клинической медицины // Медицина и экология. 2018. Т. 2, № 87. С. 68–71. [Makatova A.O., Orazbayeva Zh.A. Neonatal sepsis — a modern problem of clinical medicine. *Meditsina i ekologiya = Medicine and Ecology*, 2018, vol. 2, no. 87, pp. 68–71. (In Russ.)]
 19. Маковеев С.А., Семенкова Т.Н., Лочехина Е.Б., Хуссейн А., Киров М.Ю. Взаимосвязь гипотермии и органной дисфункции при сепсисе: одноцентровое ретроспективное исследование // Анестезиология и реаниматология. 2022. Т. 4. С. 26–31. [Makoveev S.A., Semenkova T.N., Lochekhina E.B., Hussein A., Kirov M.Yu. The relationship of hypothermia and organ dysfunction in sepsis: a single-center retrospective study. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Anesthesiology and Intensive Care*, 2022, vol. 4, pp. 26–31. (In Russ.)] doi: 10.17116/anaesthesiology202204126
 20. Маркелова Е.В., Лазанович В.А., Шуматов В.Б., Малков В.А., Евсегнеева И.В. Клиническая оценка В- и Т-лимфоцитов у пациентов с хирургическим сепсисом // Иммунология. 2020. Т. 41, № 4. С. 344–353. [Markelova E.V., Lazanovich V.A., Shumatov V.B., Malkov V.A., Evsegneeveva I.V. Clinical assessment of B- and T-lymphocytes in patients with surgical sepsis. *Immunologiya = Immunology*, 2020, vol. 41, no. 4, pp. 344–353. (In Russ.)] doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-344-353
 21. Миронов П.И., Лекманов А.У., Александрович Ю.С., Брезгин Ф.Н., Пшениснов К.В., Есиков В.В., Шихаева М.А., Богданов Р.Н. Приверженность к соблюдению рекомендаций по лечению сепсиса у детей в педиатрических отделениях интенсивной терапии // Анестезиология и реаниматология. 2023. № 4. С. 35–41. [Mironov P.I., Lekmanov A.U., Alexandrovich Yu.S., Brezgin F.N., Pshenisnov K.V., Esikov V.V., Shikhaeva M.A., Bogdanov R.N. Adherence to the recommendations for the treatment of sepsis in children in pediatric intensive care units. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Anesthesiology and Intensive Care*, 2023, no. 4, pp. 35–41. (In Russ.)] doi: 10.17116/anaesthesiology202304135
 22. Мишнев О.Д., Гринберг Л.М., Зайратьянц О.В. Актуальные проблемы патологии сепсиса: 25 лет в поисках консенсуса // Архив патологии. 2016. Т. 78, № 6. С. 3–8. [Mishnev O.D., Grinberg L.M., Zairatians O.V. Actual problems of sepsis pathology: 25 years in search of consensus. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology*, 2016, vol. 78, no. 6, pp. 3–8. (In Russ.)] doi: 10.17116/ptol20167863-8

23. Мороз В.В., Голубев А.М. Сепсис: принципы диагностики // Общая реаниматология. 2013. Т. 9, № 6. С. 5. [Moroz V.V., Golubev A.M. Sepsis: principles of diagnosis. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*, 2013, vol. 9, no. 6, p. 5. (In Russ.)]
24. Назаретян В.В., Лукач В.Н., Куликов А.В. Предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с абдоминальным сепсисом // Анестезиология и реаниматология. 2016. Т. 3. С. 209–214. [Nazaretyan V.V., Lukach V.N., Kulikov A.V. Predictors of an unfavorable outcome in patients with abdominal sepsis. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Anesthesiology and Intensive Care*, 2016, vol. 3, pp. 209–214. (In Russ.)]
25. Никитин Е.А., Клейменов К.В., Батиенко Д.Д., Акуленко Д.А., Селиверстов П.В., Добрица В.П., Радченко В.Г. Новые подходы к воздействию на патогенетические звенья сепсиса // Медицинский совет. 2019. Т. 21. С. 240–246. [Nikitin E.A., Kleimenov K.V., Batienco D.D., Akulenko D.A., Seliverstov P.V., Dobritsa V.P., Radchenko V.G. New approaches to the effects on pathogenetic links of sepsis. *Meditsinskiy sovet = Medical Advice*, 2019, vol. 21, pp. 240–246. (In Russ.)]
26. Никонов В.В., Соколов А.С., Фесков А.Э. Сепсис от древности до современности. Взгляд сквозь века // Медицина неотложных состояний. 2017. Т. 82, № 3. С. 73–81. [Nikonov V.V., Sokolov A.S., Feskov A.E. Sepsis from antiquity to contemporaneity. A view through the centuries. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy = Emergency Medicine*, 2017, vol. 82, no. 3, pp. 73–81. (In Russ.)]
27. Норкин М.Н., Леплина О.Ю., Тихонова М.А., Тюрин И.Н., Останин А.А., Черных Е.Р. Роль апоптоза и анергии Т-клеток в патогенезе гнойно-септических заболеваний // Медицинская иммунология. 2000. Т. 2, № 1. С. 35–42. [Norkin M.N., Leplina O.Yu., Tikhonova M.A., Tyurin I.N., Ostanin A.A., Chernykh E.R. The role of apoptosis and T-cell anergy in the pathogenesis of purulent septic diseases. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2000, vol. 2, no. 1, pp. 35–42. (In Russ.)]
28. Образцов И.В., Годков М.А., Кулабухов В.В., Владимиров Г.А., Измайллов Д.Ю., Проскурнина Е.В. Функциональная активность нейтрофилов при ожоговом сепсисе // Общая реаниматология. 2017. Т. 13, № 2. С. 40–51. [Obraztsov I.V., Godkov M.A., Kulabukhov V.V., Vladimirova G.A., Izmailov D.Yu., Proskurnina E.V. Functional activity of neutrophils in burn sepsis. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*, 2017, vol. 13, no. 2, pp. 40–51. (In Russ.)]
29. Образцов И.В., Черникова Е.А., Образцова А.А., Епифанова М.А., Жиркова Ю.В. Динамика интерлейкина-6 как маркера генерализации инфекции при развитии неонатального сепсиса // Анестезиология и реаниматология. 2024. № 3. С. 35–42. [Obraztsov I.V., Chernikova E.A., Obraztsova A.A., Epifanova M.A., Zhirkova Yu.V. Dynamics of interleukin-6 as a marker of generalization of infection in the development of neonatal sepsis. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Anesthesiology and Intensive Care*, 2024, no. 3, pp. 35–42. (In Russ.)]
30. Потапнев М.П., Гущина Л.М., Мороз Л.А. Фенотипическая и функциональная гетерогенность субпопуляций нейтрофилов в норме и при патологии // Иммунология. 2019. Т. 40, № 5. С. 84–96. [Potapnev M.P., Gushchina L.M., Moroz L.A. Phenotypic and functional heterogeneity of neutrophil subpopulations in normal and pathological conditions. *Immunologiya = Immunology*, 2019, vol. 40, no. 5, pp. 84–96. (In Russ.)]
31. Продеус А.П., Устинова М.В., Корсунский А.А., Гончаров А.Г. Новые аспекты патогенеза сепсиса и септического шока у детей. Система комплемента как мишень для эффективной терапии // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8, № 1. С. 19–24. [Prodeus A.P., Ustinova M.V., Korsunskiy A.A., Goncharov A.G. New aspects of sepsis and septic shock pathogenesis in children. The complement system as target for an effective therapy. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 19–24. (In Russ.)] doi: 10.1007/s00134-018-5389-0
32. Пузырева Л.В., Конченко В.Д., Далабаева Л.М. Сепсис у ВИЧ-инфицированных пациентов // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, № 3. С. 251–258. [Puzyreva L.V., Konchenko V.D., Dalabaeva L.M. Sepsis in HIV-infected patients. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2017, vol. 7, no. 3, pp. 251–258. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2017-3-251-258
33. Радивилко А.С., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П. Прогнозирование и ранняя диагностика полиорганной недостаточности // Анестезиология и реаниматология. 2018. Т. 6. С. 15–21. [Radivilko A.S., Grigoriev E.V., Shukevich D.L., Plotnikov G.P. Prognosis and early diagnosis of multiple organ failure. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Anesthesiology and Intensive Care*, 2018, vol. 6, pp. 15–21. (In Russ.)] doi: 10.17116/anaesthesiology202204192
34. Радыгина Л.В., Мочалова Л.В. Биологические маркеры сепсиса // Microbiology Independent Research Journal. 2023. Т. 10, № 1. С. 70–90. [Radygina L.V., Mochalova L.V. Biological markers of sepsis. *Microbiology Independent Research Journal*, 2023, vol. 10, no. 1, pp. 70–90. (In Russ.)] doi: 10.18527/2500-2236-2023-10-1-70-90.RU
35. Савочкина А.Ю., Полторак А.Е., Никушкина К.В., Зотова М.А. Анализ взаимосвязей между показателями врожденного иммунитета при сепсисе в зависимости от исхода // Российский иммунологический журнал. 2022. Т. 25, № 3. С. 291–294. [Savochkina A.Yu., Poltorak A.E., Nikushkina K.V., Zotova M.A. Analysis of relations among innate immunity indicators in sepsis depending on outcome. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2022, vol. 25, no. 3, pp. 291–294. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-1123-RBT
36. Савченко А.А., Борисов А.Г., Черданцев Д.В., Первова О.В., Кудрявцев И.В., Гвоздев И.И., Мошев А.В. Особенности фенотипа и активности NAD(P)-зависимых дегидрогеназ нейтрофилов у больных распространенным гнойным перитонитом в прогнозе развития сепсиса // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8, № 3. С. 369–376. [Savchenko A.A., Borisov A.G., Cherdancev D.V., Pervova O.V., Kudryavtsev I.V., Gvozdev I.I., Moshev A.V. Features of the phenotype and NAD(P)-dependent dehydrogenase activity in neutrophils of patients with widespread purulent peritonitis in prognosis of sepsis development. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2018, vol. 8, no. 3, pp. 369–376. (In Russ.)] doi: 10.15360/1813-9779-2024-3-2388
37. Савченко С.В., Гребенщикова А.С., Бгатова Н.П., Таскаева Ю.С., Летагин А.Ю., Новоселов В.П. Особенности аутофагии в цитоплазме эндотелиоцитов кровеносных капилляров при тяжелой ожоговой септикотоксемии // Сибирский научный медицинский журнал. 2021. Т. 41, № 3. С. 64–70. [Savchenko S.V., Grebenshchikova A.S., Bgatova N.P., Taskaeva Yu.S., Letyagin A.Yu., Novoselov V.P. Features of autophagy in the cytoplasm of blood capillary endothelialocytes in severe burn septicotoxemia. *Sibirskiy nauchniy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*, 2021, vol. 41, no. 3, pp. 64–70. (In Russ.)]

38. Сергиенко В.К., Якубцевич Р.Э., Спас В.В., Кажина В.А., Клочко А.И., Данильчик Ж.В. Сепсис у детей: обобщающий взгляд на основные диагностические критерии сепсиса/септического шока // Педиатрия. Восточная Европа. 2019. Т. 7, № 2. С. 325–334. [Sergienko V.K., Yakubtsevich R.E., Spas V.V., Kazhina V.A., Klochko A.I., Danilchik Zh.V. Sepsis in children: a comprehensive view on main diagnostic criteria of sepsis/septic shock. *Pediatrics. Vostochnaya Evropa = Pediatrics. Eastern Europe*, 2019, vol. 7, no. 2, pp. 325–334. (In Russ.)]
39. Сметкин А.А., Суборов Е.В., Фот Е.В., Ушаков А.А., Ильина Я.Ю., Изотова Н.Н., Кузков В.В., Киров М.Ю. Взаимосвязь параметров гемодинамики с метаболическими показателями и клиническим исходом при сепсисе и остром респираторном дистресс-синдроме // Анестезиология и реаниматология. 2018. Т. 4. С. 69–75. [Smetkin A.A., Suborov E.V., Fot E.V., Ushakov A.A., Ilyina Ya.Yu., Izotova N.N., Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. Relationship of hemodynamic parameters with metabolic indicators and clinical outcome in sepsis and acute respiratory distress syndrome. *Anesteziologya i reanimatologiya = Anesthesiology and Intensive Care*, 2018, vol. 4, pp. 69–75. (In Russ.)] doi: 10.17116/anaesthesiology201903156
40. Соловей Н.В., Карпов И.А., Линдаренко Н.А., Дедков А.В. Пациент с сепсисом // Новый терапевтический журнал. 2023. № 3. С. 46–56. [Solovey N.V., Karpov I.A., Lindarenko N.A., Dedkov A.V. Patient with sepsis. *Novyyu terapevticheskiy zhurnal = New Therapeutic Journal*, 2023, no. 3, pp. 46–56. (In Russ.)] doi: 10.17116/anaesthesiology202304135
41. Старостин Д.О., Кузовлев А.Н., Долгих В.Т., Гребенчиков О.А., Поляков П.А., Гречко А.В. Влияние севофлурана на нейтрофилы пациентов с сепсисом // Анестезиология и реаниматология. 2024. Т. 5. С. 50–57. [Starostin D.O., Kuzovlev A.N., Dolgikh V.T., Grebenchikov O.A., Polyakov P.A., Grechko A.V. Effect of sevoflurane on neutrophils of patients with sepsis. *Anesteziologya i reanimatologiya = Anesthesiology and Intensive Care*, 2024, vol. 5, pp. 50–57. (In Russ.)]
42. Степанов А.В., Шаповалов К.Г. Мониторинг иммунной системы у пациентов в критическом состоянии // Общая реаниматология. 2024. Т. 20, № 3. С. 42–52. [Stepanov A.V., Shapovalov K.G. Monitoring the immune system in critically ill patients. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*, 2024, vol. 20, no. 3, pp. 42–52. (In Russ.)]
43. Суровой Ю.А., Царенко С.В. Сепсис-индуцированная иммуносупрессия // Иммунология. 2019. Т. 40, № 3. С. 93–101. [Surovoy Yu.A., Tsarenko S.V. Sepsis-induced immunosuppression. *Immunologiya = Immunologiya*, 2019, vol. 40, no. 3, pp. 93–101. (In Russ.)]
44. Титов Л.П., Трусевич М.О., Горбич Ю.Л. Роль клеток системы мононуклеарных фагоцитов и регуляторных Т-лимфоцитов в формировании состояния иммуносупрессии при сепсисе // Доклады Национальной академии наук Беларуси. 2022. Т. 66, № 3. С. 330–337. [Titov L.P., Trusevich M.O., Gorbich Yu.L. Role of mononuclear phagocyte system cells and regulatory T-lymphocytes in formation of immunosuppression in sepsis. *Doklady Natsionalnoy akademii nauk Belarusi = Reports of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2022, vol. 66, no. 3, pp. 330–337. (In Russ.)] doi: 10.29235/1561-8323-2022-66-3-330-337
45. Фесенко О.В., Синопальников А.И., Филатов В.В., Данишевский С.В., Стырт Е.А. Клинические аспекты септической энцефалопатии // Клиническая медицина. 2016. Т. 94, № 1. С. 67–70. [Fesenko O.V., Sinopalnikov A.I., Filatov V.V., Danishevsky S.V., Styrt E.A. Clinical aspects of septic encephalopathy. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*, 2016, vol. 94, no. 1, pp. 67–70. (In Russ.)] doi: 10.1186/s12974-019-1575-4
46. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Бойчук С.В. Патофизиология неонатального сепсиса // Вестник современной клинической медицины. 2014. Т. 7, № 6. С. 97–104. [Khaertynov H.S., Anokhin V.A., Boychuk S.V. Pathophysiology of neonatal sepsis. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = Bulletin of Modern Clinical Medicine*, 2014, vol. 7, no. 6, pp. 97–104. (In Russ.)]
47. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Бойчук С.В., Ризванов А.А. Сепсис и апоптоз // Гены и клетки. 2016. Т. 11, № 4. С. 18–21. [Khaertynov H.S., Anokhin V.A., Boychuk S.V., Rizvanov A.A. Sepsis and apoptosis. *Geny i kletki = Genes and Cells*, 2016, vol. 11, no. 4, pp. 18–21. (In Russ.)]
48. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Мустафин И.Г., Бойчук С.В., Хасанова Г.Р., Любин С.А. Иммуносупрессия при неонатальном сепсисе // Практическая медицина. 2019. Т. 17, № 5. С. 165–169. [Khaertynov H.S., Anokhin V.A., Mustafin I.G., Boychuk S.V., Khasanova G.R., Lyubin S.A. Immunosuppression in neonatal sepsis. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2019, vol. 17, no. 5, pp. 165–169. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2017-3-251-258
49. Шен С., Гуан В., Ду Д., Пузырева Л.В. Нарушение апоптоза нейтрофилов при сепсисе // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8, № 2. С. 119–126. [Shen S., Guan W., Du D., Puzyreva L.V. Disturbance of neutrophil apoptosis in sepsis. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2018, vol. 8, no. 2, pp. 119–126. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-119-126
50. Шляпников С.А., Насер Н.Р. Профилактика инфекций, связанных с оказанием помощи в хирургическом стационаре // Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе. 2020. Т. 1. С. 60–65. [Shlyapnikov S.A., Naser N.R. Prevention of infections associated with care in a surgical hospital. *Neotlozhnaya khirurgiya im. I.I. Dzanelidze = Emergency Surgery named after I.I. Dzanelidze*, 2020, vol. 1, pp. 60–65. (In Russ.)]
51. Шуматов В.Б., Лазанович В.А., Павлов В.А., Ермакова Н.Д., Просекова Е.В. Внутривенные иммуноглобулины в адьювантной терапии сепсиса // Тихоокеанский медицинский журнал. 2017. № 2. С. 42–45. [Shumatov V.B., Lazanovich V.A., Pavlov V.A., Ermakova N.D., Prosecova E.V. Intravenous immunoglobulins as adjuvant therapy in patients with sepsis. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2017, no. 2, pp. 42–45. (In Russ.)] doi: 10.1001/jama.2016.0290
52. Abraham E. New definitions for sepsis and septic shock: continuing evolution but with much still to be done. *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 757–759. doi: 10.1001/jama.2016.0290
53. Boomer J.S., Shuherk-Shaffer J., Hotchkiss R.S., Green J.M. A prospective analysis of lymphocyte phenotype and function over the course of acute sepsis. *Crit. Care*, 2012, vol. 16, no. 3: R112. doi: 10.1186/cc11404
54. Boomer J.S., To K., Chang K.C., Takasu O., Osborne D.F., Walton A.H., Bricker T.L., Jarman S.D., Kreisel D., Krupnick A.S., Srivastava A., Swanson P.E., Green J.M., Hotchkiss R.S. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA*, 2011, vol. 306, no. 23, pp. 2594–2605. doi: 10.1001/jama.2011.1829
55. Felmet K.A., Hall M.W., Clark R.S., Jaffe R., Carcillo J.A. Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure. *J. Immunol.*, 2005, vol. 174, no. 6, pp. 3765–3772. doi: 10.4049/jimmunol.174.6.3765

56. Gupta D.L., Sharma A., Soni K.D., Kazim S.N., Bhoi S., Rao D.N. Changes in the behaviour of monocyte subsets in acute post-traumatic sepsis patients. *Mol. Immunol.*, 2021, vol. 136, pp. 65–72. doi: 10.1016/j.molimm.2021.08.015
57. Hattori Y., Hattori K., Suzuki T., Matsuda N. Recent advances in the pathophysiology and molecular basis of sepsis-associated organ dysfunction: novel therapeutic implications and challenges. *Pharmacol. Ther.*, 2017, vol. 177, pp. 56–66. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.040
58. Hotchkiss R.S., Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N. Engl. J. Med.*, 2003, vol. 348, no. 2, pp. 138–150. doi: 10.1056/NEJMr021333
59. Kikuchi D.S., Campos A.C.P., Qu H., Forrester S.J., Pagano R.L., Lassègue B., Sadikot R.T., Griendling K.K., Hernandez M.S. Poldip2 mediates blood-brain barrier disruption in a model of sepsis-associated encephalopathy. *J. Neuroinflammation*, 2019, vol. 16, no. 1: 241. doi: 10.1186/s12974-019-1575-4
60. Lipinska-Gediga M. Coagulopathy in sepsis - a new look at an old problem. *Anaesthesiol. Intensive Ther.*, 2016, vol. 48, no. 5, pp. 352–359. doi: 10.5603/AIT.a2016.0051
61. Luo R., Li X., Wang D. Reprogramming macrophage metabolism and its effect on NLRP3 inflammasome activation in sepsis. *Front. Mol. Biosci.*, 2022, vol. 9: 917818. doi: 10.3389/fmolb.2022.917818
62. Mühl D., Woth G., Drenkovic L., Varga A., Ghosh S., Csontos C., Bogár L., Wéber G., Lantos J. Comparison of oxidative stress & leukocyte activation in patients with severe sepsis & burn injury. *Indian J. Med. Res.*, 2011, vol. 134, no. 1, pp. 69–78. doi: 10.4103/0971-5916.84446
63. Remy S., Kolev-Descamps K., Gossez M., Venet F., Demaret J., Javouhey E., Monneret G. Occurrence of marked sepsis-induced immunosuppression in pediatric septic shock: a pilot study. *Ann. Intensive Care*, 2018, vol. 8, no. 1: 36. doi: 10.1186/s13613-018-0382-x
64. Rimmelé T., Payen D., Cantaluppi V., Marshall J., Gomez H., Gomez A., Murray P., Kellum J.A. Immune cell phenotype and function in sepsis. *Shock*, 2016, vol. 45, no. 3, pp. 282–291. doi: 10.1097/SHK.0000000000000495
65. Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M., Shackelford K.A., Tsoi D., Kievlan D.R., Colombari D.V., Ikuta K.S., Kissoon N., Finfer S., Fleischmann-Struzek C., Machado F.R., Reinhart K.K., Rowan K., Seymour C.W., Watson R.S., West T.E., Marinho F., Hay S.I., Lozano R., Lopez A.D., Angus D.C., Murray C.J.L., Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10219, pp. 200–211. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7
66. Shen X.F., Cao K., Jiang J.P., Guan W.X., Du J.F. Neutrophil dysregulation during sepsis: an overview and update. *J. Cell. Mol. Med.*, 2017, vol. 21, no. 9, pp. 1687–1697. doi: 10.1111/jcmm.13112
67. Wang J.F., Li J.B., Zhao Y.J., Yi W.J., Bian J.J., Wan X.J., Zhu K.M., Deng X.M. Up-regulation of programmed cell death 1 ligand 1 on neutrophils may be involved in sepsis-induced immunosuppression: an animal study and a prospective case-control study. *Anesthesiology*, 2015, vol. 122, no. 4, pp. 852–863. doi: 10.1097/ALN.0000000000000525
68. Xia D., Wang S., Yao R., Han Y., Zheng L., He P., Liu Y., Yang L. Pyroptosis in sepsis: comprehensive analysis of research hot-spots and core genes in 2022. *Front. Mol. Biosci.*, 2022, vol. 9: 955991. doi: 10.3389/fmolb.2022.955991

Авторы:

Порядин Г.В., д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, кафедра патофизиологии и клинической патофизиологии Института биологии и патологии человека ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия;

Захватов А.Н., д.м.н., доцент кафедры общей хирургии им. профессора Н.И. Атясова с курсами оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Россия;

Мосина Л.М., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной хирургии с курсами травматологии и ортопедии, офтальмологии ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Россия;

Тарасова Т.В., д.б.н., профессор, кафедра психологии ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Россия;

Хайдар Д.А., ассистент кафедры общей и клинической стоматологии ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия;

Саушев И.В., д.м.н., кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии с курсом медицины катастроф ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Россия;

Тишков П.С., студент 4 курса медицинского факультета ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Россия.

Authors:

Poryadin G.V., RAS Corresponding Member, DSc (Medicine), Professor, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Human Biology and Pathology Institute, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

Zakhvatov A.N., DSc (Medicine), Associate Professor, Department of General Surgery named after professor N.I. Atyasov with courses in Otolaryngology and Maxillofacial Surgery, National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation;

Mosina L.M., DSc (Medicine), Professor, Department of Hospital Surgery with Courses in Traumatology and Orthopedics, Ophthalmology, National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation;

Tarasova T.V., DSc (Biology), Professor, Department of Psychology, National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation;

Haydar D.A., Assistant Professor, Department of General and Clinical Dentistry, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation;

Saushev I.V., DSc (Medicine), Department of Anesthesiology, Resuscitation, and Transfusionology with a Course in Disaster Medicine, National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation;

Tishkov P.S., 4th-year Student, Faculty of Medicine, National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation.