

Индукцированная иммуносупрессия в критических состояниях: диагностические возможности в клинической практике

Григорьев Е.В.^{1,2}, Матвеева В.Г.¹, Шукевич Д.Л.^{1,2},
Радивилко А.С.¹, Великанова Е.А.¹, Ханова М.Ю.¹

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ)
Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

² Кемеровский государственный медицинский университет (КемГМУ)
Россия, 650000, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22

РЕЗЮМЕ

Иммунная система в критических состояниях инициирует локальное воспаление в области повреждения, при дисбалансе местных и системных реакций воспаления инфекционного или неинфекционного генеза развивается системный воспалительный ответ, который характеризуется стадийностью «гипервоспаление – компенсаторная противовоспалительная реакция» с вероятным исходом в полиорганную недостаточность. Финальная стадия критического состояния, следовательно, будет характеризоваться индуцированной иммуносупрессией с нарушением функции нейтрофилов, моноцитов и макрофагов, дендритных клеток, выбросом супрессорных клеток миелоидного происхождения. Цель обзора – оценка вклада различных компонентов иммунной реакции в формирование индуцированной иммунной супрессии с позиции кандидатных диагностических маркеров.

Ключевые слова: системная воспалительная реакция, персистирующая полиорганная недостаточность, индуцированная иммуносупрессия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации (Конкурс НШ-2018, НШ 2696.2018.7).

Для цитирования: Григорьев Е.В., Матвеева В.Г., Шукевич Д.Л., Радивилко А.С., Великанова Е.А., Ханова М.Ю. Индуцированная иммуносупрессия в критических состояниях: диагностические возможности в клинической практике. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (1): 18–29. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-18-29>.

Induced immunosuppression in critical care: diagnostic opportunities in clinical practice

Grigoryev E.V.^{1,2}, Matveeva V.G.¹, Shukevich D.L.^{1,2},
Radivilko A.S.¹, Velikanova E.A.¹, Khanova M.Yu.¹

✉ Григорьев Евгений Валерьевич, e-mail: grigoriev@hotmail.com.

¹ *Research Institute for Complex Issues in Cardiovascular Diseases (RICICD)*
6, Sosnovy Blv., Kemerovo, 650002, Russian Federation

² *Kemerovo State Medical University (KemSTU)*
22, Voroshilov Str., Kemerovo, 650000, Russian Federation

ABSTRACT

The immune system in critical illnesses initiates local inflammation in the damaged area. In the absence of a balance between local and systemic inflammations, an infectious or non-infectious systemic inflammatory response follows, which has a stage of "hyper inflammation - compensatory anti-inflammatory response", that may result in multi-organ failure. The final stage of critical illnesses, therefore, will be characterized by induced immunosuppression with the impaired function of neutrophils, monocytes, macrophages and dendritic cells and release of myeloid-derived suppressor cells. The aim of the review is to evaluate the contribution of various components of the immune response to the formation of induced immune suppression from the perspective of candidate diagnostic markers.

Key words: systemic inflammatory reaction, persistent multi-organ failure, induced immunosuppression.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the grant for government support to leading science schools of the Russian Federation (contest NSH-2018, NSH 2696.2018.7).

For citation: Grigoryev E.V., Matveeva V.G., Shukevich D.L., Radivilko A.S., Velikanova E.A., Khanova M.Yu. Induced immunosuppression in critical care: diagnostic opportunities in clinical practice. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (1): 18–29. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-18-29>.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что системный воспалительный ответ (SIRS) как основа формирования критического состояния вне зависимости от первичной причины (инфекция – сепсис, отсутствие инфекции – травма, искусственное кровообращение) в своем развитии проходит две последовательные стадии. Первая стадия – гиперергическая воспалительная реакция, иногда называемая «цитокиновый шторм». В эту фазу ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны (DAMP) (аларминов) и патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) активируют реакции врожденного иммунитета. Активация врожденного иммунитета сопровождается мощным выбросом провоспалительных медиаторов, которые продолжают усиливать интенсивность иммунного ответа и запускают механизмы адаптивного иммунитета [1].

Одновременно с гиперактивацией провоспалительных механизмов в организме пациентов с SIRS развиваются компенсаторные механизмы, направленные на предотвращение избыточного воспаления и ослабления его чрезмерной ак-

тивности [2]. Механизмы отрицательной обратной связи, имеющие защитный эффект в первые часы, с течением времени могут стать дисрегуляторными и патологическими, приводя к стойкому подавлению иммунитета и высокому риску рецидивирующих инфекций [3]. В многочисленных клинических и экспериментальных работах, посвященных SIRS и сепсису, описаны значительные изменения иммунологических показателей. При этом фаза иммунной супрессии является преобладающим иммунологическим ответом у большинства пациентов в период после 7–14 сут персистенции критического состояния [4]. Клинически у пациентов с сепсисом это проявляется трудностями преодоления первичной бактериальной инфекции в условиях активной терапии, в том числе антибактериальной. В период иммуносупрессии пациенты с SIRS и сепсисом приобретают нозокомиальные и оппортунистические инфекции, на этом фоне у них формируется полиорганная недостаточность [5].

Дисрегуляция иммунной системы является одним из движущих факторов в развитии полиорганной недостаточности. Однако патофизио-

логические механизмы дисрегуляции иммунных воспалительных процессов сложны и недостаточно изучены, они динамично изменяются во время прогрессирования заболевания и представляют собой гетерогенный иммунологический статус, специфичный для каждого пациента. В настоящее время усилия ученых сосредоточены на понимании основных изменений во врожденном и адаптивном компонентах иммунитета у критических пациентов, которые позволят разработать своевременную, точную и персонализированную терапию. Для этих целей наиболее подходящим объективным лабораторным инструментом является проточная цитометрия, поскольку данный метод обладает широкими возможностями и высокой точностью при относительно коротком периоде преаналитического этапа. В обзоре представлены наиболее информативные показатели врожденного и адаптивного клеточного иммунитета для диагностики и мониторинга иммуносупрессии, индуцированной SIRS.

НЕЙТРОФИЛЫ

Количество нейтрофилов в циркулирующей крови повышается за счет двух механизмов: выброса из костного мозга и рекрутирования из маргинального пула в циркулирующий.

Большинство данных о функции и состоянии нейтрофилов при сепсисе как «модели» неинфекционного SIRS были получены в первые часы критического состояния и показали неоднозначные функциональные изменения, такие как нарушение бактериального фагоцитоза (активация или снижение, незавершенный фагоцитоз), увеличение синтеза активных форм кислорода, снижение хемотаксиса [6]. В дальнейшем возможно усугубление имеющейся дисфункции нейтрофилов или изменение ее направления на противоположное. Все эти дефекты приводят к недостаточности бактериального клиренса, снижению функции нейтрофилов и повышению восприимчивости к инфекции [7]. Неудивительно, что пациенты с выраженной дисфункцией нейтрофилов более подвержены нозокомиальным и вторичным инфекциям [8]. С помощью проточной цитометрии возможно провести оценку функциональных свойств клеток, однако необходимо учитывать влияние большого количества внешних и внутренних факторов (фаза заболевания, техника забора крови, хранение и пробоподготовка материала) на результаты функциональных тестов.

Известна высокая информативность соотношения незрелых и зрелых форм нейтрофилов как предикторов негативных последствий при сепси-

се. Незрелые формы нейтрофилов характеризуются более низкой экспрессией CD10 и CD16 (CD10⁻/CD16^{low}), обладают иммунодепрессивными функциями и связаны с увеличением ранней смертности после сепсиса [9]. Уникальная популяция незрелых форм нейтрофилов CD10⁻/CD16^{low} исследована у кардиохирургических пациентов, зарегистрировано ее повышение в крови уже в периоперационном периоде. Именно CD10⁻/CD16^{low} составляют значительную часть циркулирующего пула нейтрофилов после кардиохирургического вмешательства (более 40% циркулирующих нейтрофилов), формируют нейтрофильный сдвиг формулы влево, влияют на фенотип и функциональную активность циркулирующих нейтрофилов [10].

МОНОЦИТЫ И МАКРОФАГИ

Моноциты и макрофаги играют решающую роль в запуске и регуляции иммунных реакций организма [11]. Моноциты и макрофаги – главные участники в формировании «цитокиновой бури» в гиперактивную фазу SIRS и сепсиса, являются важным звеном в запуске и поддержании иммуносупрессии. Наиболее известным функциональным дефектом в моноцитах и макрофагах является «эндотоксиновая толерантность» [12], которая проявляется в снижении высвобождения провоспалительных цитокинов в ответ на эндотоксин (LPS) и другие виды лигандов toll-подобных рецепторов (toll-like receptor, TLR) [13]. Данный феномен затрагивает не только циркулирующие моноциты, но и ретикулярные моноциты селезенки (спленциты). «Эндотоксиновая толерантность» напрямую связана с иммуносупрессией, поскольку снижение продукции цитокинов блокирует дальнейшее расширение иммунного ответа и вовлечение клеток адаптивного иммунитета.

Существуют два метода функционального тестирования моноцитов *in vitro* на способность отвечать на иммунную провокацию для выявления индуцированной иммуносупрессии. Один из них основан на измерении концентрации цитокинов в супернатанте клеточной культуры в ответ на стимуляцию [14], другой – на исследовании внутриклеточного синтеза цитокинов. Метод измерения внутриклеточной концентрации цитокинов используется в работе T. Fumeaux и соавт. (2004), которая демонстрирует, что моноциты септических пациентов характеризуются преобладающим противовоспалительным фенотипом с увеличением количества интерлейкина (IL) 10 и фактора некроза опухоли альфа (TNF α) [15].

Отмечается универсальность основных механизмов формирования «эндотоксиновой толерантности» моноцитов и макрофагов при септическом и стерильном SIRS. Широко известна гипореактивность при сепсисе, однако «эндотоксиновая толерантность» моноцитов также зарегистрирована во время операции на аорте, при тепловой травме, печеночной и почечной ишемии и реперфузии, коронарной окклюзии, геморрагическом шоке [16]. Защитные механизмы иммуносупрессии на начальном этапе гиперактивации иммунного ответа у пациентов с SIRS и сепсисом в дальнейшем могут усугубляться и вести к негативным последствиям. В частности, формируется анергия моноцитов и макрофагов [17], которая помимо «толерантности к эндотоксину» характеризуется перестройкой фенотипа на иммуносупрессивный со сниженной способностью к презентации антигена [18], что определяет повышенный риск нозокомиальных инфекций и развития осложнений. Иммуносупрессивный фенотип моноцитов при SIRS и сепсисе характеризуется снижением экспрессии ключевых генов молекул главного комплекса гистосовместимости типа МНС II и костимулирующих молекул (CD86, CD40 и HLA-DR), что опосредует нарушение антигенпрезентирующей способности клеток.

Кроме того, у пациентов с сепсис-индуцированной иммуносупрессией, а также после кардиоopleгии во время кардиохирургических операций детектируется значительное уменьшение экспрессии хемокинового рецептора CX3CR1 (рецептора к фракталкину – CX3CL1). Поскольку взаимодействие CX3CR1 с лигандом (CX3CL1) опосредует хемотаксис, адгезию и миграцию провоспалительных клеток в область повреждения или инфекции, формируя инфильтрацию тканей [19], снижение экспрессии CX3CR1 на моноцитах препятствует их эмиграции и далее – фагоцитозу и санации очага.

Наиболее изученным маркером супрессивной функциональной перестройки моноцитов является снижение экспрессии на их поверхности молекул МНС II (HLA II). Действительно, низкая экспрессия HLA-DR на моноцитах коррелирует с более низким синтезом TNF α и IL-1 в ответ на стимуляцию [20], снижением антигенпрезентирующей способности клеток [21] и уровнем экспрессии ими костимуляторной молекулы CD86 [22]. Этот биомаркер является самым популярным параметром в мониторинге иммуносупрессии при различных критических состояниях. В клинических исследованиях величина и длительность персистенции снижения HLA-DR на моно-

цитах коррелируют с увеличением смертности и частоты возникновения инфекций [23], связанных с оказанием медицинской помощи (ИСОМП) у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [24]. Следует отметить, что у пациентов, перенесших кардиохирургическую операцию, мониторинг уровня экспрессии HLA-DR на моноцитах в течение первых суток после операции не позволяет прогнозировать повышенный риск послеоперационных SIRS, сепсиса или инфекционных осложнений. Функциональные тесты подтверждают супрессорные фенотипические изменения моноцитов и демонстрируют более низкий уровень пролиферации Т-лимфоцитов в стимулированной LPS смешанной культуре лимфоцитов и моноцитов от септических пациентов по сравнению с активностью Т-клеточной пролиферации у здоровых доноров.

СУПРЕССОРНЫЕ КЛЕТКИ МИЕЛОИДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (MDSC)

MDSC представляют собой гетерогенную популяцию незрелых миелоидных клеток с мощной иммуносупрессивной активностью в отношении различных типов клеток, преимущественно Т-лимфоцитов. Первоначально MDSC были описаны у онкологических пациентов как клетки с мощной способностью подавления иммунного ответа, при этом они поддерживали ангиогенез, инвазию и метастазирование опухолей в отдаленные сайты [25]. До недавнего времени были сложности в сравнении и анализе данных, полученных в различных научных лабораториях, что связано с отсутствием общих стратегий гейтирования и описания фенотипа MDSC. В связи с этим были разработаны и в 2016 г. опубликованы рекомендации по номенклатуре и стандартным характеристикам основных популяций MDSC. Предложено выделять три основные популяции MDSC: полиморфно-ядерные или гранулоцитарные PMN-MDSC, моноцитарные M-MDSC и незрелые ранние eMDSC [26].

Минимальными (и в настоящее время достаточными) фенотипическими критериями для выделения и характеристики MDSC у человека являются: CD11b+CD14+HLA-DR^{low/-}CD15⁻ для M-MDSC; CD14⁻CD11b+CD15⁺ или CD11b+CD14⁻CD66b⁺ для PMN-MDSC; Lin⁻ (включая CD3, CD14, CD15, CD19, CD56) HLA-DR⁻CD33⁺ для eMDSC.

M-MDSC подавляют Т-клеточные реакции, связанные с производством NO и цитокинов. PMN-MDSC способны к супрессии, прежде всего антиген-специфичных иммунных реакций. Важный механизм индукции антигенспецифической

иммунной толерантности Т-клеток [27] связан с синтезом M-MDSC и PMN-MDSC активных форм кислорода.

Показано, что раннее увеличение количества MDSC ассоциируется с ранней летальностью, а их персистирующая экспансия – с длительностью нахождения в ОРИТ. С помощью мультивариантного анализа доказано, что стойкое повышение PMN-MDSC является сильным независимым предиктором нозокомиальных инфекций и плохого прогноза [28], что свидетельствует о переходе септического процесса в фазу индуцированной иммуносупрессии. Однако данная особенность касается не только сепсиса, но и других системных воспалительных реакций. Высокий уровень PMN-MDSC в крови пациентов в момент поступления в ОРИТ является предиктором смертности в первые 7 сут. Повышение активности аргиназы в крови у этих пациентов прямо коррелировало с уровнем PMN-MDSC [29]. Исследование авторов показало снижение концентрации в плазме крови аргинина у критических пациентов, что ассоциировалось с иммуносупрессией [30].

ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ

Дендритные клетки (DCs) являются короткоживущими иммунными клетками. Из костного мозга предшественники дендритных клеток выходят в кровь (циркулирующие DC) и далее мигрируют в ткани (тканевые DC), при этом большая часть DC находится в тканях. DC являются антигенпрезентирующими клетками, они индуцируют Т-клеточный иммунный ответ, а цитокины, синтезируемые DC, активируют реакции как врожденного, так и адаптивного иммунитета [31].

Большинство работ посвящено изучению количественных и качественных изменений DC у пациентов с индуцированной сепсисом иммуносупрессией. Значительно меньше исследований касается подобных нарушений при развитии неинфекционного SIRS. Снижение количества циркулирующих DCs зарегистрировано у пациентов с сепсисом [32] и септическим шоком [33]. Обнаружено значительное снижение количества DC в селезенке у пациентов, умерших от сепсиса, по сравнению с их численностью в случае ранней смерти от ожогов [34].

Известно, что DC при развитии системного воспалительного ответа очень уязвимы к апоптозу, при этом индукция апоптоза DC способствует длительной иммуносупрессии и персистенции инфекции [35]. Количественное снижение DCs связано с их фенотипическими изменениями. Так, развитие иммуносупрессии, обусловленной

SIRS и сепсисом, сопровождается снижением антиген-презентирующей способности DC, что проявляется уменьшением экспрессии HLA-DR, костимуляторных молекул CD80/86, транскрипционного фактора IRF4. При этом в DC активируются противовоспалительные свойства, в том числе за счет усиления синтеза IL-10 и трансформирующего фактора роста бета (TGF β) [36]. В целом количество циркулирующих DC и экспрессия на них HLA-DR могут быть информативным показателем иммуносупрессии при SIRS и сепсисе, что требует дальнейшего детального изучения.

ЛИМФОЦИТЫ

Уменьшение числа лимфоцитов приводит к снижению резистентности организма к патогенным микроорганизмам и является важным проявлением иммунодефицита у критических пациентов [37]. Неспособность иммунной системы у таких пациентов эффективно бороться и элиминировать патогены часто приводит к развитию персистирующей первичной или вторичной инфекции из-за ослабленного адаптивного иммунного ответа. В иммуносупрессивной фазе развития заболевания происходит обеднение каждой субпопуляции лимфоцитов (за исключением регуляторных Т-клеток, Treg). Степень лимфоцитопении коррелирует с развитием ИСОМП и (или) летальностью в течение 28 сут [38]. Важно отметить, что у пациентов ОРИТ затяжная лимфоцитопения связана с наличием инфекционных осложнений [39], при этом данный показатель является более информативным предиктором бактериемии, чем содержание С-реактивного белка и количество лейкоцитов в крови.

С помощью метода проточной цитометрии зарегистрировано значительное снижение количества циркулирующих NK-клеток у пациентов с тяжелой травмой, сепсисом, а их длительное снижение коррелировало с увеличением смертности [40]. Кроме того, обнаружено снижение цитотоксичности и антителозависимой цитотоксичности NK-клеток при сепсисе [41]. У септических пациентов также определяется снижение циркулирующих мукозно-ассоциированных инвариантных Т-лимфоцитов (MAIT) [42], при этом стойкое снижение MAIT коррелирует с последующим развитием ИСОМП. Значительное снижение относительного содержания $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов с преобладанием субпопуляции непролиферирующих $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов зарегистрировано у пациентов с сепсисом [43].

У пациентов с индуцированной иммуносупрес-

сией происходят количественные и функциональные изменения Т-лимфоцитов, а именно: активация апоптоза, анергия и истощение, увеличение доли Treg. Рассмотрим каждое из этих изменений отдельно.

Одна из причин лимфоцитопении при иммуносупрессии связана с гибелью Т- и В-лимфоцитов путем апоптоза. Представлены свидетельства снижения количества циркулирующих и тканевых резидентных CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов при сепсисе [44].

РЕЦЕПТОР ПРОГРАММИРУЕМОЙ КЛЕТОЧНОЙ СМЕРТИ 1 (PD-1) И ЕГО ЛИГАНД (PD-L1) В РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА ИММУННЫХ КЛЕТОК ПРИ ИНДУЦИРОВАННОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ

Важный механизм усиления апоптотической гибели клеток связан с повышением экспрессии рецептора программируемой клеточной смерти 1 (PD-1) и его лиганда (PD-L1). PD-1 является отрицательной коингибирующей молекулой, которую экспрессируют лимфоциты, миелоидные клетки и DC. В физиологических условиях PD-1 участвует в регуляции иммунитета посредством предотвращения активации Т-лимфоцитов, что снижает аутоиммунность и повышает аутоolerантность. Ингибирующий эффект PD-1 осуществляется через стимуляцию апоптоза антигенспецифичных Т-лимфоцитов в лимфатических узлах и снижении апоптоза регуляторных Т-лимфоцитов. Основным лигандом PD-1 (PD-L1) экспрессируют эпителиальные, эндотелиальные клетки и антигенпрезентирующие клетки (APCs) [45]. С помощью проточной цитометрии показано, что у пациентов с септическим шоком «драматически» повышается экспрессия PD-1 на Т-лимфоцитах и PD-L1 на моноцитах, что приводит к ускоренному апоптозу лимфоцитов всех основных субпопуляций [46]. Макрофаги также экспрессируют более высокий уровень PD-1 во время сепсиса, что связано с дисфункцией этих клеток и снижением микробного клиренса [47].

Гиперэкспрессия PD-1 и PD-L1 на иммунных клетках приводит к их дезактивации и ускоренной апоптотической гибели, что обуславливает формирование и развитие иммуносупрессии при сепсисе и SIRS [48]. В клиническом исследовании повышение экспрессии PD-1 и PD-L1 на CD4+ Т-лимфоцитах наблюдалось в первые 5 сут госпитализации у пациентов с сепсисом и тяжелой травмой по сравнению со здоровыми донорами, уровень экспрессии PD-1 и PD-L1 коррелировал

со снижением стимулированной пролиферативной активности лимфоцитов и увеличением концентрации IL-10 (антивоспалительного цитокина) в крови [49].

Помимо прямого апоптотического эффекта молекул PD-1 и PD-L1 на Т-лимфоциты возникает опосредованное влияние через снижение количества антигенпрезентирующих DC. Антигенпрезентирующие клетки активируют CD4+ Т-лимфоциты, которые в ответ пролиферируют (клональная экспансия – основа эффективного адаптивного иммунного ответа) и дифференцируются в различные линии Т-лимфоцитов-хелперов (Th) – Th1, Th2 и Th17. Дефицит DC опосредует подавление процесса клональной экспансии, что в условиях прямого апоптотического влияния PD-1/PD-L1 приводит к выраженному снижению количества Т- и В-лимфоцитов [50].

Важная роль PD-1 и PD-L1 в патогенезе индуцированной иммуносупрессии подтверждается в экспериментальных и клинических исследованиях корреляцией уровня экспрессии данных молекул на поверхности иммунных клеток и развитием инфекционных осложнений и неблагоприятным исходом. Так, высокий уровень экспрессии PD-L1 на нейтрофилах коррелирует с повышением содержания про- и противовоспалительных цитокинов в крови и неблагоприятным исходом септического процесса [51]. Зарегистрирована связь между повышением экспрессии PD-1 на моноцитах у пациентов с септическим шоком и смертностью, а также риском развития вторичных нозокомиальных инфекций. Аналогично, увеличение PD-1 и PD-L1 на Th коррелирует с повышением числа случаев вторичных нозокомиальных инфекций и смертности после септического шока и тяжелой травмы [52].

КАЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ Т-ЛИМФОЦИТОВ

У пациентов с сепсисом помимо снижения количества CD4+ Т-лимфоцитов отмечается одновременное уменьшение продукции цитокинов и экспрессии факторов транскрипции в популяциях Th1 и Th2 (T-bet для Th1-клеток, GATA3 для Th2-клеток) [53]. Эти процессы связаны с анергией и истощением Т-лимфоцитов. Понятие «истощение» введено А.Ж. Zajac (1998) для определения чрезмерно выраженных нарушений эффекторных функций Т-клеток [54]. Дисрегуляция функций Т-клеток обнаружена у пациентов с неонатальным и педиатрическим сепсисом, у пациентов ОРИТ с геморрагическим шоком и тяжелыми повреждениями тканей и далее индуцированной иммуносупрессией [55].

УВЕЛИЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА TREG

Важной особенностью дисфункции Т-лимфоцитов при индуцированной иммуносупрессии является повышение относительного количества циркулирующих лимфоцитов субпопуляции Treg (Т-клетки с регуляторными свойствами). Это явление было изначально описано у пациентов с септическим шоком [56]. Treg функционируют преимущественно в месте воспаления, где они модулируют иммунную реакцию через три основных механизма: прямой киллинг цитотоксических клеток, ингибирование продукции цитокинов цитотоксическими клетками и прямой секрецией иммуномодулирующих противовоспалительных цитокинов, таких как TGF β и IL-10 [57]. В работе К. Chen и соавт. (2015) показано, что повышение числа Treg наблюдалось сразу после шока, но сохранялось только у пациентов с неблагоприятным исходом. Один из механизмов связан с устойчивостью Treg к сепсис-индуцированному апоптозу по сравнению с другими эффекторными Т-клетками. Содержание Treg в крови у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии может рассматриваться как прогностический маркер развития септических осложнений и неблагоприятного исхода [58].

Таким образом, относительное содержание Treg и уровень экспрессии CD39 на Treg заслуживают дальнейшего детального изучения и могут оказаться весьма полезными показателями при диагностике индуцированной иммуносупрес-

сии при SIRS и сепсисе. Однако для получения корректных результатов в многоцентровом исследовании необходима стандартизация подходов к фенотипированию Treg, поскольку используют различные протоколы окрасок и стратегии гейтирования (CD4+CD25+; CD4+CD25+CD127-; CD4+FOXP3+ и т.д.).

В- и Т-лимфоцитарный аттенюатор (B- and T-lymphocyte attenuator – BTLA) и цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4 (CTLA-4)

Как уже говорилось ранее, дисфункция Т-лимфоцитов может способствовать индуцированной иммуносупрессии и смертности. BTLA и его лиганд экспрессируют широкий спектр клеток, включая Т- и В-лимфоциты. BTLA представляет собой коингибирующий рецептор, который ингибирует CD4+ Т-клеточные и В-клеточные функции, а также подавляет сигнализацию в CD4+ Т-клетках, направленную на их выживание. В крови септических пациентов относительное содержание BTLA+/CD4+ лимфоцитов значительно выше по сравнению с несептическими пациентами ОРИТ и ассоциировалось с последующим развитием вторичной инфекции. CTLA-4 при взаимодействии с CD80 или CD86 является еще одним ингибирующим регулятором ранних стадий активации и пролиферации Т-клеток. Показано, что CTLA-4 является важным ингибитором функциональной активности иммунных клеток и его экспрессия повышается у пациентов с сепсисом [59] (табл.).

Т а б л и ц а

Table

Основные иммунологические параметры, обладающие диагностической и/или прогностической значимостью, индуцированной повреждением иммуносупрессии у пациентов ОРИТ

Main immunological parameters with diagnostic and prognostic value induced by impaired immunosuppression in patients at RICU

Маркер Marker	Характер изменения Nature of change	Диагностическая значимость или основной механизм влияния на иммуносупрессию Diagnostic value or principle mechanism	Прогностическая значимость Prognostic value
CD10-/CD16low среди всех нейтрофилов, % Share of CD10-/CD16low in the total number of neutrophils, %	↑	Иммуносупрессия Immunosuppression	Смертность от сепсиса Death of sepsis
CD62L dim среди нейтрофилов, % Share of CD62L dim among neutro-phils, %	↑	Иммуносупрессия Immunosuppression	—
Экспрессия CD86 на моноцитах Expression of CD86 on mono-cytes	↓	Снижение антигенпрезентирующей функции Reduction of the antigen-presenting function	Длительное снижение в сочетании со снижением HLA DR – увеличение смертности и ИСОМП Long-term reduction in combi-nation with a fall in HLA DR – increase in death rate and HAI

Маркер Marker	Характер изменения Nature of change	Диагностическая значимость или основной механизм влияния на иммуносупрессию Diagnostic value or principle mechanism	Прогностическая значимость Prognostic value
Экспрессия HLA DR на моноцитах или содержание M-MDSC Expression of HLA DR on monocytes or the level of M-MDSC	↓ ↑	Снижение антигенпрезентирующей функции Reduction of the antigen-presenting function	Увеличение смертности и ИСОМП Increase in death rate and HAI
Экспрессия CX3CR1 на моноцитах Expression of CX3CR1 on monocytes	↓	Снижение хемотаксиса моноцитов Decrease in monocyte chemotaxis	Увеличение смертности Increase in death rate
Количество PMN-MDSC в крови Level of PMN-MDSC in blood	↑	Подавление функций Т-лимфоцитов Suppression of T-lymphocyte function	Увеличение смертности и ИСОМП Increase in death rate and HAI
Содержание DC в крови DC level	↓	Иммуносупрессия Immunosuppression	Увеличение смертности и ИСОМП Increase in death rate and HAI
Экспрессия HLA DR на DC Expression of HLA DR on DC	↓	Снижение антигенпрезентирующей функции Reduction of the antigen-presenting function	Развитие вторичных инфекций Development of secondary infections
Количество лимфоцитов в крови Number of lymphocytes in blood	↓	Иммуносупрессия Immunosuppression	Увеличение смертности и ИСОМП Increase in death rate and HAI
Экспрессия PD-1 на Т-лимфоцитах Expression of PD-1 on T-lymphocytes	↑	Усиление апоптоза Т-лимфоцитов Increase in apoptosis in T-lymphocytes	Увеличение смертности и ИСОМП Increase in death rate and HAI
Экспрессия PD-L1 на моноцитах Expression of PD-L1 on monocytes	↑	Ускорение апоптоза всех основных субпопуляций лимфоцитов Acceleration of apoptosis in all main lymphocyte subpopulations	Увеличение смертности и ИСОМП Increase in death rate and HAI
Количество Treg в крови Number of Treg in blood	↑	Иммуносупрессия Immunosuppression	Увеличение смертности и ИСОМП Increase in death rate and HAI
Экспрессия CD39+ на Treg Expresison of CD39+ on Treg	↑	Иммуносупрессия Immunosuppression	Дифференциальная диагностика сепсиса и SIRS, увеличение смертности Differential diagnosis of sepsis and SIRS, increase in death rate
Экспрессия BTLA и CTLA-4 на лимфоцитах Expression of BTLA and CTLA-4 on lymphocytes	↑	Подавление активации и пролиферации лимфоцитов Suppression of lymphocyte activation and proliferation	–

Примечание. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ИСОМП – инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи; SIRS – системный воспалительный ответ; ↑ – повышение; ↓ – снижение.

Note. RICU – Resuscitation and Intensive Care Unit; HAI – healthcare-associated infections; SIRS – systemic inflammatory response syndrome; ↑ – rise; ↓ – fall.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеизложенный материал доказывает универсальность основных механизмов, запускающих и поддерживающих иммуносупрессию для септических и стерильных системных воспалительных процессов, что объединяется термином

«индуцированная повреждением иммуносупрессия». Иммунологический мониторинг позволит разграничить быстро меняющиеся фазы прогрессирующего воспаления и тяжелой иммуносупрессии, что поможет улучшить результаты дифференцированной коррекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Medzhitov R., Schneider D.S., Soares M.P. Disease tolerance as a defense strategy. *Science*. 2012; 335: 936–941. DOI: 10.1126/science.1214935.
- Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Immunosuppression in sepsis: A novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13 (3): 260–268. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70001-X.
- Schefold J.C., Hasper D., Reinke P., Monneret G., Volk H.D. Consider delayed immunosuppression into the concept of sepsis. *Crit Care Med*. 2008; 36 (11): 3118. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31818bdd8f.
- Ward N.S., Casserly B., Ayala A. The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients. *Clin. Chest Med*. 2008; 29 (4): 617–625. DOI: 10.1016/j.ccm.2008.06.010.
- Monneret G., Venet F., Kullberg B.J., Netea M.G. ICU-acquired immunosuppression and the risk for secondary fungal infections. *Med. Mycol*. 2011; 49 (Suppl. 1): S17–S23. DOI: 10.3109/13693786.2010.509744.
- Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: From cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol*. 2013; 13 (12): 862–874. DOI: 10.1038/nri3552.
- Delano M.J., Thayer T., Gabrilovich S., Kelly-Scumpia K.M., Winfield R.D., Scumpia P.O., Cuenca A.G., Warner E., Wallet S.M., Wallet M.A., O'Malley K.A., Ramphal R., Clare-Salzer M., Efron P.A., Mathews C.E., Moldawer L.L. Sepsis induces early alterations in innate immunity that impact mortality to secondary infection. *J. Immunol*. 2011; 186 (1): 195–202. DOI: 10.4049/jimmunol.1002104.
- Stephan F., Yang K., Tankovic J., Soussy C.J., Dhonneur G., Duvaldestin P., Brochard L., Brun-Buisson C., Harf A., Delclaux C. Impairment of polymorphonuclear neutrophil functions precedes nosocomial infections in critically ill patients. *Crit. Care Med*. 2002; 30 (2): 315–322.
- Marini O., Costa S., Bevilacqua D., Calzetti F., Tamassia N., Spina C., De Sabata D., Tinazzi E., Lunardi C., Scupoli M.T., Cavallini C., Zoratti E., Tinazzi I., Marchetta A., Vassanelli A., Cantini M., Gandini G., Ruzzenente A., Guglielmi A., Missale F., Vermi W., Tecchio C., Cassatella M.A., Scapini P. Mature CD10+ and immature CD10-neutrophils present in G-CSF-treated donors display opposite effects on T cells. *Blood*. 2017; 129 (10): 1343–1356. DOI: 10.1182/blood-2016-04-713206.
- Orr Y., Taylor J.M., Bannon P.G., Geczy C., Kritharides L. Circulating CD10-/CD16 low neutrophils provide a quantitative index of active bone marrow neutrophil release. *Br. J. Haematol*. 2005; 131 (4): 508–519. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05794.x.
- Parihar A., Eubank T.D., Doseff A.I. Monocytes and macrophages regulate immunity through dynamic networks of survival and cell death. *J. Innate. Immun*. 2010; 2 (3): 204–215. DOI: 10.1159/000296507.
- Biswas S.K., Lopez-Collazo E. Endotoxin tolerance: new mechanisms, molecules and clinical significance. *Trends Immunol*. 2009; 30 (10): 475–487. DOI: 10.1016/j.it.2009.07.009.
- Biswas S.K., Lopez-Collazo E. Endotoxin tolerance: New mechanisms, molecules and clinical significance. *Trends Immunol*. 2009; 30 (10): 475–487. DOI: 10.1016/j.it.2009.07.009.
- Fumeaux T., Dufour J., Stern S., Pugin J. Immune monitoring of patients with septic shock by measurement of intraleukocyte cytokines. *Intensive Care Med*. 2004; 30 (11): 2028–2037. DOI: 10.1007/s00134-004-2429-8.
- Cavaillon J.M., Adrie C., Fitting C., Adib-Conquy M. Endotoxin tolerance: is there a clinical relevance? *J. Endotoxin Research*. 2003; 9 (2): 101–107. DOI: 10.1179/096805103125001487.
- Lukaszewicz A.C., Griénay M., Resche-Rigon M., Pirracchio R., Faivre V., Boval B., Payen D. Monocytic HLA-DR expression in intensive care patients: interest for prognosis and secondary infection prediction. *Crit. Care Med*. 2009; 37 (10): 2746–2752. DOI: 10.1097/CCM.
- Delano M.J., Ward P.A. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? *J. Clin. Invest*. 2016; 126 (1): 23–31. DOI: 10.1172/JCI82224.
- Pachot A., Cazalis M.A., Venet F., Turrel F., Faudot C., Voirin N., Diasparra J., Bourgoin N., Poitevin F., Mougin B., Lepape A., Monneret G. Decreased expression of the fractalkine receptor CX3CR1 on circulating monocytes as new feature of sepsis-induced immunosuppression. *J. Immunol*. 2008; 180 (9): 6421–6429. DOI: 10.4049/jimmunol.180.9.6421.
- Piani A., Hossle J.P., Birchler T., Siegrist C.A., Heumann D., Davies G., Loeliger S., Seger R., Lauener R.P. Expression of MHC class II molecules contributes to lipopolysaccharide responsiveness. *Eur. J. Immunol*. 2000; 30 (11): 3140–3146. DOI: 10.1002/1521-4141(200011)30:11<3140::AID-IMMU3140>3.0.CO;2-O.
- Wolk K., Docke W.D., von Baehr V., Volk H.D., Sabat R. Impaired antigen presentation by human monocytes during endotoxin tolerance. *Blood*. 2000; 96 (1): 218–223.
- Wolk K., Höflich C., Zuckermann-Becker H., Döcke W.D., Volk H.D., Sabat R. Reduced monocyte CD86 expression in postinflammatory immunodeficiency. *Crit. Care Med*. 2007; 35 (2): 458–467. DOI: 10.1097/01.CCM.0000254724.54515.2F.
- Venet F., Lukaszewicz A.C., Payen D., Hotchkiss R., Monneret G. Monitoring the immune response in sepsis: A rational approach to administration of immunoadjuvant therapies. *Curr. Opin. Immunol*. 2013; 25 (4): 477–483. DOI: 10.1016/j.coi.2013.05.006.
- Chenouard A., Braudeau C., Cottron N., Bourgoin P., Salabert N., Roquilly A., Josien R., Joram N., Asehounne K. HLA-DR expression in neonates after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass: a pilot study. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2018; 6 (1): 1. DOI: 10.1186/s40635-017-0166-x.

24. Fabienne V., Cour M., Demaret J., Guillaume M., Laurent A. Decreased Monocyte HLA-DR Expression in Patients After Non-Shockable out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Shock*. 2016; 46 (1): 33–36. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000561.
25. Umansky V., Sevko A. Tumor microenvironment and myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Microenviron*. 2013; 6 (2): 169–177. DOI: 10.1007/s12307-012-0126-7.
26. Bronte V., Brandau S., Chen S.-H., Colombo M.P., Frey A.B., Greten T.F., Mandruzzato S., Murray P.J., Ochoa A., Ostrand-Rosenberg S., Rodriguez P.C., Sica A., Umansky V., Vonderheide R.H., Gabrilovich D.I. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards. *Nature communications*. 2016; 7: 12150. DOI: 10.1038/ncomms12150.
27. Koehn B.H., Apostolova P., Haverkamp J.M., Miller J.S., McCullar V., Tolar J., Munn D.H., Murphy W.J., Brickey W.J., Serody J.S., Gabrilovich D.I., Bronte V., Murray P.J., Ting J.P., Zeiser R., Blazar B.R. GVHD-associated, inflammasome-mediated loss of function in adoptively transferred myeloid-derived suppressor cells. *Blood*. 2015; 126 (13): 1621–1628. DOI: 10.1182/blood-2015-03-634691.
28. Uhel F., Azzaoui I., Grégoire M., Pangault C., Dulong J., Tadié J.M., Gacouin A., Camus C., Cynober L., Fest T., Le Tulzo Y., Roussel M., Tarte K. Early expansion of circulating granulocytic myeloid-derived suppressor cells predicts development of nosocomial infections in septic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017; 196 (3): 315–327. DOI: 10.1164/rccm.201606-1143OC.
29. Gey A., Tadié J.M., Caumont-Prim A., Hauw-Berlemont C., Cynober L., Fagon J.Y., Terme M., Diehl J.L., Delclaux C., Tartour E. Granulocytic Myeloid-Derived Suppressor Cells inversely correlate with plasma arginine and overall survival in critically ill patients. *Clin. Exp. Immunol*. 2015; 180 (2): 280–288. DOI: 10.1111/cei.12567.
30. Tadié J.M., Cynober L., Peigne V., Caumont-Prim A., Neveux N., Gey A., Guerot E., Diehl J.L., Fagon J.Y., Tartour E., Delclaux C. Arginine administration to critically ill patients with a low nitric oxide fraction in the airways: a pilot study. *Intensive Care Med*. 2013; 39 (9): 1663–1665. DOI: 10.1007/s00134-013-2984-y.
31. Steinman R.M., Hemmi H. Dendritic cells: translating innate to adaptive immunity. *Curr. Top. Microbiol. Immunol*. 2006; 311: 17–58.
32. Riccardi F., Della Porta M.G., Rovati B., Casazza A., Radolovich D., De Amici M., Danova M., Langer M. Flow cytometric analysis of peripheral blood dendritic cells in patients with severe sepsis. *Cytometry B Clin. Cytom*. 2011; 80: 1421. DOI: 10.1002/cyto.b.20540.
33. Guisset O., Dilhuydy M.S., Thiebaut R., Lefevre J., Camou F., Sarrat A., Gabinski C., Moreau J.F., Blanco P. Decrease in circulating dendritic cells predicts fatal outcome in septic shock. *Intensive Care Med*. 2007; 33 (1): 148–152. DOI: 10.1007/s00134-006-0436-7.
34. Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Swanson P.E., Grayson M.H., Osborne D.F., Wagner T.H., Cobb J.P., Coopersmith C., Karl I.E. Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in patients with sepsis. *J. Immunol*. 2002; 168 (5): 2493–2500. DOI: 10.4049/jimmunol.168.5.2493.
35. Pastille E., Didovic S., Brauckmann D., Rani M., Agrawal H., Schade F.U., Zhang Y., Flohe S.B. Modulation of dendritic cell differentiation in the bone marrow mediates sustained immunosuppression after polymicrobial sepsis. *J. Immunol*. 2011; 186 (2): 977986. DOI: 10.4049/jimmunol.1001147
36. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol*. 2013; 13 (12): 862–874. DOI: 10.1038/nri3552.
37. Adrie C., Lugosi M., Sonnevile R., Souweine B., Ruckly S., Cartier J.C., Garrouste-Orgeas M., Schwebel C., Timsit J.F. OUTCOMEREA study group. Persistent lymphopenia is a risk factor for ICU-acquired infections and for death in ICU patients with sustained hypotension at admission. *Annals of Intensive Care*. 2017; 7: 30. DOI: 10.1186/s13613-017-0242-0.
38. Inoue S., Suzuki-Utsunomiya K., Okada Y., Taira T., Iida Y., Miura N., Tsuji T., Yamagiwa T., Morita S., Chiba T., Sato T., Inokuchi S. Reduction of immunocompetent T cells followed by prolonged lymphopenia in severe sepsis in the elderly. *Crit. Care Med*. 2013; 41 (3): 810–819. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318274645f.
39. De Jager C.P.C., van Wijk P.T.L., Mathoera R.B., de Jongh-Leuvenink J., van der Poll T., Wever P.C. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit. Care*. 2010; 14 (5): R192. DOI: 10.1186/cc9309.
40. Forel J.-M., Chiche L., Thomas G., Mancini J., Farnarier C., Cognet C., Guervilly C., Daumas A., Vély F., Xéridat F., Vivier E., Papazian L. Phenotype and functions of natural killer cells in critically-ill septic patients. *PLoS One*. 2012; 7(12): e50446. DOI: 10.1371/journal.pone.0050446.
41. Souza-Fonseca-Guimaraes F., Parlato M., Fitting C., Cavaillon J.M., Adib-Conquy M. NK cell tolerance to TLR agonists mediated by regulatory T cells after polymicrobial sepsis. *J. Immunol*. 2012; 188 (12): 5850–5858. DOI: 10.4049/jimmunol.1103616.
42. Grimaldi D., Le Bourhis L., Sauneuf B., Dechartres A., Rousseau C., Ouaz F., Milder M., Louis D., Chiche J.D., Mira J.P., Lantz O., Pène F. Specific MAIT cell behaviour among innate-like T lymphocytes in critically ill patients with severe infections. *Intensive Care Med*. 2014; 40 (2): 192–201. DOI: 10.1007/s00134-013-3163-x.
43. Venet F., Bohe J., Debard A.L., Bienvenu J., Lepape A., Monneret G. Both percentage of gammadelta T lymphocytes and CD3 expression are reduced during septic shock. *Crit Care Med*. 2005; 33 (12): 2836–2840. DOI: 10.1097/01.CCM.0000189745.66585.AE.

44. Hotchkiss R.S., Nicholson D.W. Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6 (11): 813–822. DOI: 10.1038/nri1943.
45. Chen L., Flies D.B. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (4): 227–242. DOI: 10.1038/nri3405.
46. Zhang Y., Li J., Lou J., Zhou Y., Bo L., Zhu J., Zhu K., Wan X., Cai Z., Deng X. Upregulation of programmed death-1 on T cells and programmed death ligand-1 on monocytes in septic shock patients. *Crit. Care.* 2011; 15 (1): R70. DOI: 10.1186/cc10059.
47. Huang X., Venet F., Wang Y.L., Lepape A., Yuan Z., Chen Y., Swan R., Kherouf H., Monneret G., Chung C.S., Ayala A. PD-1 expression by macrophages plays a pathologic role in altering microbial clearance and the innate inflammatory response to sepsis. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2009; 106 (15): 6303–6308. DOI: 10.1073/pnas.0809422106.
48. Guignant C., Lepape A., Huang X., Kherouf H., Denis L., Poitevin F., Malcus C., Chéron A., Allaouchiche B., Gueyffier F., Ayala A., Monneret G., Venet F. Programmed death-1 levels correlate with increased mortality, nosocomial infection and immune dysfunctions in septic shock patients. *Crit. Care.* 2011; 15 (2): R99. DOI: 10.1186/cc10112.
49. Day C.L., Kaufmann D.E., Kiepiela P., Brown J.A., Moodley E.S., Reddy S., Mackey E.W., Miller J.D., Leslie A.J., DePierres C., Mncube Z., Duraiswamy J., Zhu B., Eichbaum Q., Altfeld M., Wherry E.J., Coovadia H.M., Goulder P.J., Klenerman P., Ahmed R., Freeman G.J., Walker B.D. PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression. *Nature.* 2006; 443 (7109): 350–354. DOI: 10.1038/nature05115.
50. Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Swanson P.E., Grayson M.H., Osborne D.F., Wagner T.H., Cobb J.P., Coopersmith C., Karl I.E. Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in patients with sepsis. *J. Immunol.* 2002; 168 (5): 2493–2500. DOI: 10.4049/jimmunol.168.5.2493.
51. Huang X., Chen Y., Chung C.S., Yuan Z., Monaghan S.F., Wang F., Ayala A. Identification of B7-H1 as a novel mediator of the innate immune/proinflammatory response as well as a possible myeloid cell prognostic biomarker in sepsis. *J. Immunol.* 2014; 192 (3): 1091–1099. DOI: 10.4049/jimmunol.1302252.
52. Goyert S.M., Silver J. Editorial: PD-1, a new target for sepsis treatment: better late than never. *J. Leukoc. Biol.* 2010; 88: 225–226. DOI: 10.1189/jlb.0410240.
53. Wick M., Kollig E., Muhr G., Koller M. The potential pattern of circulating lymphocytes TH1/TH2 is not altered after multiple injuries. *Arch. Surg.* 2000; 135 (11): 1309–1314. DOI: 10.1001/archsurg.135.11.1309.
54. Zajac A.J., Blattman J.N., Murali-Krishna K., Sourdive D.J.D., Suresh M., Altman J.D., Ahmed R. Viral immune evasion due to persistence of activated T cells without effector function. *J. Exp. Med.* 1998; 188 (12): 2205–2213. DOI: 10.1084/jem.188.12.2205.
55. Kuethe J.W., Mintz-Cole R., Johnson B.L. 3rd, Midura E.F., Caldwell C.C., Schneider B.S. Assessing the Immune Status of Critically Ill Trauma Patients by Flow Cytometry. *Nurs. Res.* 2014; 63 (6): 426–434. DOI: 10.1097/NNR.0000000000000061.
56. Monneret G., Debard A.L., Venet F., Bohe J., Hequet O., Biennu J., Lepape A. Marked elevation of human circulating CD41CD251 regulatory T cells in sepsis-induced immunoparalysis. *Crit Care Med.* 2003; 31 (7): 2068–2071. DOI: 10.1097/01.CCM.0000069345.78884.0F.
57. Kessel A., Bamberger E., Masalha M., Toubi E. The role of T regulatory cells in human sepsis. *J. Autoimmun.* 2009; 32 (3–4): 211–215. DOI: 10.1016/j.jaut.2009.02.014.
58. Chen K., Zhou Q.X., Shan H.W., Li W.F., Lin Z.F. Prognostic value of CD4(1)CD25(1) Tregs as a valuable biomarker for patients with sepsis in ICU. *World. J. Emerg. Med.* 2015; 6 (1): 40–43. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2015.01.007.
59. Huang H., Xu R., Lin F., Bao C., Wang S., Ji C., Li K., Jin L., Mu J., Wang Y., Li L., Sun L., Xu B., Zhang Z., Wang F.S. High circulating CD39(+) regulatory T cells predict poor survival for sepsis patients. *Int. J. Infect. Dis.* 2015; 30: 57–63. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.11.006.

Сведения об авторах

Григорьев Евгений Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной и лечебной работе, вед. науч. сотрудник, НИИ КПССЗ; зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, КемГМУ, г. Кемерово. ORCID iD 0000-0002-3898-0740.

Матвеева Вера Геннадьевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клеточных технологий, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID iD 0000-0002-4146-3373.

Шукевич Дмитрий Леонидович, д-р мед. наук, зав. лабораторией критических состояний, НИИ КПССЗ; профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, КемГМУ, г. Кемерово. ORCID iD 0000-0001-5708-2463.

Authors information

Grigoryev Evgeny V., DM, Professor, Deputy Director for Scientific and Clinical Affairs, RICICD; Head of the Anesthesiology and Critical Care Department, KemSMU, Kemerovo, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-3898-0740.

Matveeva Vera G., PhD, Senior Researcher, Laboratory for Cell Technologies, RICICD, Kemerovo, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4146-3373.

Shukevich Dmitriy L., DM, Head of Laboratory for Critical Care, RICICD; Professor, Anesthesiology and Critical Care Department, KemSMU, Kemerovo, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5708-2463.

Радивилко Артем Сергеевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория критических состояний, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID iD 0000-0001-8743-4466.

Великанова Елена Анатольевна, канд. биол. наук, науч. сотрудник, лаборатория клеточных технологий, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID iD 0000-0002-1079-1956.

Ханова Марьям Юрисовна, лаборант-исследователь, лаборатория клеточных технологий, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID iD 0000-0002-8826-9244.

(✉) **Григорьев Евгений Валерьевич**, e-mail: grigoriev@hotmail.com.

Radivilko Artem S., PhD, Senior Rresearcher, Laboratory for Critical Care, RICICD, Kemerovo, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-8743-4466.

Velikanova Elena A., PhD, Researcher, Laboratory for Cell Technologies, RICICD, Kemerovo, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1079-1956.

Khanova Maryam Yu., Researcher, Laboratory for Cell Technologies, RICICD, Kemerovo, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-8826-9244.

(✉) **Grigoryev Evgeny V.**, e-mail: grigoriev@hotmail.com.

Поступила в редакцию 16.06.2018
Подписана в печать 17.12.2018

Received 16.06.2018
Accepted 17.12.2018