

ИСХОДЫ СЕПСИСА: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Савочкина А.Ю.¹, Пыхова Л.Р.¹, Абрамовских О.С.¹,
Четвернина Е.А.¹, Полторак А.Е.²

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

² ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия

Резюме. Инфекции представляют собой распространенную проблему со здоровьем у людей всех возрастов. Обычно в ответ на инфекцию развивается местная реакция, и лечение не требуется. Однако иногда реакция на инфекцию неадекватна и может привести к дисфункции органа; это состояние, известное как сепсис. Патофизиология сепсиса многофакторная, и в развитии патологических процессов, сопутствующих сепсису, иммунная система принимает самое непосредственное участие. Дисрегуляторные нарушения при сепсисе могут наблюдаться в частности со стороны работы иммунной системы и непосредственно врожденного иммунитета, так как именно он является первой линией защиты нашего организма. Нейтрофильным гранулоцитам в настоящее время отводится важная роль в развитии и поддержании воспалительных процессов, что обусловлено продукцией ими различных медиаторов воспаления. При этом на разных стадиях патогенеза иммунные факторы и механизмы выступают как в качестве генератора и исполнителя реакций повреждения, так и как основные составляющие защитных реакций организма. Неконтролируемый выброс эндогенных медиаторов воспаления, индуцируемый микроорганизмами, и недостаточность механизмов, ограничивающих их повреждающее действие, являются взаимопотенцирующими причинами органной дисфункции. Следовательно, дисфункция иммунной системы может развиваться и углубляться в процессе реализации любой неадекватной стратегии реагирования организма на воздействие инфекционного возбудителя. Целью исследования стало изучение спектра микроорганизмов, уровня нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), PAD4, IL-6, IL-8 и их корреляций у больных с сепсисом и септическим шоком в зависимости от исхода заболевания. В исследование включены 44 пациента с сепсисом и септическим шоком и 20 условно здоровых доноров. У пациентов проводили забор цельной периферической крови из локтевой вены в динамике с момента постановки диагноза до исхода. Проведены микробиологические и иммунологические исследования. Полученные данные были обработаны в статистическом пакете SPSS Statistic 23.0. Развитие септических состояний сопровождается существенным изменением уровня исследуемых иммунологических показателей (НВЛ, IL-6, IL-8 и PAD4), токсичность ферментов лизосом и метаболитов кислорода, присутствующих в нейтрофильных внеклеточных ловушках, ведет к повреждению эндотелия, появлению очагов внутрисосудистого воспаления, что наряду с действием микроорганизмов и их токсинов приводит к развитию полиорганной недостаточности и наступлению смерти, высокие значения которых, вероятнее всего, приведут к летальному исходу.

Ключевые слова: сепсис, септический шок, нейтрофильные внеклеточные ловушки, PAD4, *Acinetobacter baumannii*, IL-6, IL-8

Адрес для переписки:

Пыхова Любовь Романовна
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
Тел.: 8 (904) 307-50-09.
E-mail: lyubov_pykhova@mail.ru

Address for correspondence:

Pykhova Lubov R.
Chelyabinsk Regional Clinical Hospital
454092, Russian Federation, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64.
Phone: 7 (904) 307-50-09.
E-mail: lyubov_pykhova@mail.ru

Образец цитирования:

А.Ю. Савочкина, Л.Р. Пыхова, О.С. Абрамовских,
Е.А. Четвернина, А.Е. Полторак «Исходы сепсиса:
новый взгляд на старые проблемы» // Медицинская
иммунология, 2022. Т. 24, № 3. С. 641-646.
doi: 10.15789/1563-0625-OOS-2323
© Савочкина А.Ю. и соавт., 2022

For citation:

A. Yu. Savochkina, L. R. Pykhova, O. S. Abramovskikh,
E. A. Chetvernina, A. E. Poltorak "Outcomes of sepsis: a new
look at old problems", *Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya*, 2022, Vol. 24, no. 3,
pp. 641-646.
doi: 10.15789/1563-0625-OOS-2323
DOI: 10.15789/1563-0625-OOS-2323

OUTCOMES OF SEPSIS: A NEW LOOK AT OLD PROBLEMS

Savochkina A.Yu.^a, Pykhova L.R.^a, Abramovskikh O.S.^a,
Chetvernina E.A.^a, Poltorak A.E.^b

^a South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

^b Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. Infections represent a common health problem in people at any age. Usually, a local reaction develops in response to the infection, and intensive treatment is not required. However, sometimes the response to infection is inadequate and may lead to organ dysfunction; such condition is defined as septic state. The pathophysiology of sepsis is multifactorial, and the immune system is directly involved in development of pathological processes accompanying septic conditions. Dysregulatory disorders in sepsis may be observed, in particular, those affecting immune system and, immediately, innate immunity, which presents the first line of immune defense. Currently, neutrophilic granulocytes are considered important players in development and maintenance of inflammatory processes, which is due to their ability to produce various inflammatory mediators. At the same time, at different stages of pathogenesis, immune factors and mechanisms act both as a generating factors and effectors of damage reactions, as well as the main components of the defense responses. Uncontrolled release of endogenous inflammatory mediators induced by microorganisms, and lack of damage-limiting mechanisms mutually synergize when promoting the organ dysfunction. Hence, dysfunction of the immune system may develop and deepen upon any inappropriate strategy of response to distinct infectious pathogen. The aim of our study was to assess the spectrum of microorganisms, levels of neutrophilic extracellular traps (NVL), PAD4, IL-6, IL-8 and their correlations in the patients with sepsis and septic shock, depending on the outcome of the disease. The study included 44 patients with sepsis and septic shock, and 20 apparently healthy donors. Peripheral blood samples were taken from the ulnar vein serially in dynamics, from the moment of diagnosis to clinical outcome. Microbiological and immunological studies have been carried out. The obtained data were processed with “SPSS Statistic 23.0” software. Development of septic conditions was found to be accompanied by a significant changes in the levels of studied immunological parameters (NVL, IL-6, IL-8 and PAD4). Toxicity of lysosomal enzymes and oxygen metabolites present in neutrophilic extracellular traps leads to endothelial damage, appearance of focal intravascular inflammation, which, along with damaging effects of microorganisms and their toxins, leads to development of organ failure and onset. High burden of these factors is most likely to cause lethal outcomes.

Keywords: sepsis, septic shock, neutrophil extracellular traps, PAD4, *A. baumannii*, IL-6, IL-8

Сепсис является одной из самых обсуждаемых проблем современной медицины. Это связано, прежде всего, с увеличением частоты его возникновения и высокой смертностью, достигающей даже в ведущих клиниках 40% при сепсисе и 80-90% при септическом шоке [18].

Начиная с 1991 и до 2016 года трижды менялись представления о диагностических критериях и определении понятия сепсис. Согласно новым дефинициям (Sepsis-3, 2016 год) сепсис необходимо рассматривать не как синдром системной воспалительной реакции в ответ на инфекцию, а как угрожающую жизни дисфункцию, причиной которой является дисрегуляторный ответ организма на инфекцию [17]. Несмотря на то, что постоянно появляются новые методические и клинические рекомендации, изменение концепции сепсиса не позволяет окончательно преодолеть существующие трудности ранней постановки диагноза и оценки эффективности лечения [11].

В настоящее время признано, что сепсис включает в себя раннюю активацию как про-, так и противовоспалительных реакций [14] наряду с такими изменениями, как сердечно-сосудистые, нейрональные, вегетативные, гормональные,

биоэнергетические, метаболические, коагуляционные [8, 12, 16], и все они имеют прогностическое значение [17]. Неконтролируемый выброс эндогенных медиаторов воспаления, индуцируемый микроорганизмами, и недостаточность механизмов, ограничивающих их повреждающее действие, являются взаимопотенцирующими причинами органной дисфункции. И, несмотря на то, что предложено множество механизмов, объясняющих связь иммунной дисрегуляции с полиорганной недостаточностью, до сих пор патогенетический механизм их взаимосвязи при сепсисе остается неясным [13]. При сепсисе наблюдается иммунная дисрегуляция, в которой участвуют все звенья как врожденного, так и адаптивного иммунитета. В основе сепсиса лежит синдром системного воспаления с неконтролируемым выбросом цитокинов. В настоящее время среди цитокинов наиболее распространенными биомаркерами сепсиса являются интерлейкины 6 и 8. По современным данным интерлейкин-6 (IL-6) является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления и выступает как диагностический маркер [7], а интерлейкин-8 (IL-8) — одним из основных хемокинов, стимулирующих

миграцию нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов в очаг воспаления [4].

Нейтрофильным гранулоцитам — основным клеткам врожденного иммунитета — в настоящее время отводится важная роль в развитии и поддержании воспалительных процессов, что обусловлено, в первую очередь, продукцией ими различных медиаторов воспаления [3]. Помимо способности к фагоцитозу и дегрануляции нейтрофилы обладают способностью образовывать внеклеточные структуры. Эти структуры получили название «нейтрофильные внеклеточные ловушки» (Neutrophil Extracellular Traps, NETs или НВЛ) [10]. Нейтрофильные ловушки — один из важных механизмов противоинфекционной защиты при сепсисе, биологическая роль которого не менее важна, чем способность к фагоцитозу и секреции медиаторов. В ранее опубликованных нами работах было показано достоверное увеличение НВЛ у септических больных с летальным исходом на первые [2] и последние сутки [5].

При изучении механизмов образования нейтрофильных внеклеточных ловушек было установлено, что процесс образования НВЛ, прежде всего, требует активации пептидиларгининдеиминазы 4 (PAD4) под действием НАДФ-оксидазы, опосредованной посредниками с активными формами кислорода [15]. PAD4 представляет собой кальций-зависимый фермент, который катализирует превращение пептидиларгинина в пептидил-цитруллин. PAD4 локализован в цитоплазме моноцитов, Т- и В-клеток, нейтрофилов, эозинофилов и натуральных киллеров и может перемещаться в ядро после активации клеток [9]. Изменение уровня PAD4 при сепсисе не изучалось.

Исход сепсиса зависит от особенностей ответа иммунной системы макроорганизма и характера микробной флоры. Вид микроорганизма, вызывающий септические состояния, является важным фактором, определяющим не только клиническое течение, но и исход, а резистентность возбудителя к антибактериальным препаратам имеет и огромное социально-экономическое значение [1].

Исходя из вышеизложенного, **целью нашего исследования** стало изучение спектра микроорганизмов уровня НВЛ, PAD4, IL-6, IL-8 и их корреляций у больных с сепсисом и септическим шоком в зависимости от исхода заболевания.

Для решения поставленных задач за период с 2014 по 2019 годы проведено обследование 44 пациентов с сепсисом и септическим шоком, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница». Возраст пациентов варьировал от 19 до 78 лет, средний возраст составил 54,9 лет. Из 44 пациентов было 24 мужчины и 20 женщин. У пациентов проводили забор цельной периферической крови из локтевой вены в динамике с момента постановки диагноза до исхода. Обследуемые в зависимости от исхода были

разделены на две группы: в 1-ю группу (n = 25) включены пациенты с благоприятным исходом, во 2-ю группу (n = 19) — пациенты с неблагоприятным (летальным) исходом, контрольную группу составили условно здоровые доноры (n = 20). Анализ всех изучаемых показателей был проведен ретроспективно на первые и третьи сутки.

Микробиологическая диагностика клинического материала проводилась на базе лаборатории клинической микробиологии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» при помощи автоматизированной системы VacT/ALERT3D60 (BioMerieux, Франция). Идентификацию и определение чувствительности выделенных микроорганизмов проводили с помощью микробиологического анализатора VITEK®2 Compact (BioMerieux, Франция). Для определения чувствительности к антимикробным препаратам грамотрицательных, грамположительных микроорганизмов, дрожжеподобных грибов применялись одноразовые карты, используемые с приборами серии VITEK®2.

Иммунологические исследования проводили на базе НИИ иммунологии и на кафедре микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Уровень PAD4 определяли с помощью набора фирмы производства Wuhan Fine Biotech Co., Ltd (Китай) на автоматическом иммуноферментном анализаторе ChemWell 2910 (Awareness Technology, Inc., США). Этот набор основан на «сэндвич»-варианте иммуноферментного анализа.

Концентрации IL-6 и IL-8 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем производства АО «Вектор Бест» (Россия) на автоматическом иммуноферментном анализаторе ChemWell 2910 (Awareness Technology, inc., США). Метод определения уровня IL основан на трехстадийном «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к исследуемым интерлейкинам.

Определение и подсчет НВЛ осуществляли по следующей методике: 1) из цельной периферической крови готовили мазок на обезжиренном предметном стекле; 2) фиксировали мазок 96%-ным этиловым спиртом, далее подсушивали мазок на воздухе; 3) фиксированный препарат окрашивали по методу Романовского-Гимзе и высушивали на воздухе; 4) учет проводили с помощью светового микроскопа, в котором внеклеточная ДНК представлена тонкими фиолетово-красными нитями, занимающими пространство, в 2-3 раза превосходящее диаметр неизменного лейкоцита; 5) проводили подсчет следующих морфологических групп: 1-я группа объединяет клетки с сегментированным ядром, 2-я группа включает клетки с U- или S-образным ядром, 3-я группа — это клетки с недифференцированным ядром, и к 4-й группе относят свободнолежащие

красно-фиолетовые волокна, представляющие собой нити ДНК; определяли процентное содержание каждой морфологической единицы на 100 структур. На данную методику получен патент № 2715557 «Способ обнаружения внеклеточной ДНК в цельной периферической крови» [6].

Полученные данные были обработаны в статистическом пакете SPSS Statistic 23.0. Различия между группами выявляли с помощью критерия Манна–Уитни и считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для описания полученных данных использовали медиану (Me) и квартили ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). Корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции по Спирмену.

Результаты микробиологического исследования показали, что из 44 пациентов грамположительная флора, представленная *Staphylococcus epidermidis*, была идентифицирована у 2 пациентов, грамотрицательные микроорганизмы – у 12, в том числе у 8 пациентов – с благоприятным исходом, у 4 – с неблагоприятным исходом. Среди грамотрицательных микроорганизмов у пациентов, независимо от исхода, преобладал *Acinetobacter baumannii*. У 30 пациентов высеивалась смешанная флора – как грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы. Спектр возбудителей при смешанной инфекции у пациентов с благоприятным исходом был представлен *Klebsiella pneumoniae* (62,5%), *Acinetobacter baumannii* (50,00%), *Enterococcus faecium* (43,75%), *Enterococcus faecalis* (25%), *Escherichia coli* (18,75%), *Staphylococcus aureus* (18,75%), *Pseudomonas aeruginosa* (12,5%), *Staphylococcus hominis* и *Staphylococcus haemolyticus* в одинаковом проценте случаев (6,25%).

Этиологическая структура смешанной инфекции при летальном исходе была представлена в основном *Acinetobacter baumannii* (53,33%), *Escherichia coli* (46,6%), *Klebsiella pneumoniae* (40%), *Enterococcus faecium* (30,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (20%), *Enterococcus faecalis* (20%).

При анализе полученных данных установлено, что иммунологические показатели при сепсисе достоверно отличаются от аналогичных показателей группы контроля, независимо от суток проведения исследования и исхода заболевания. При анализе иммунологических показателей больных с сепсисом регистрируются следующие изменения – на первые сутки у больных с неблагоприятным исходом регистрируется значимое увеличение уровней IL-6 и IL-8 относительно показателей больных с благоприятным исходом, а к 3-м суткам – еще и увеличение PAD4, а также количество внеклеточных сетей. Данные представлены в таблице 1.

При проведении корреляционного анализа выявлены прямые корреляционные связи между уровнями PAD4, НВЛ и PAD4 у пациентов с благоприятным исходом. У больных с неблагоприятным исходом установлено, что уровень PAD4 коррелирует с уровнями IL-6, IL-8.

Данные представлены в таблице 2.

На основании полученных данных можно сделать заключение, что высокие уровни изучаемых иммунологических показателей (НВЛ, IL-6, IL-8 и PAD4), которые регистрируются на первые сутки заболевания и существенно не снижаются в динамике, вероятнее всего приведут к летальному исходу. Можно предположить, что гиперактивация иммунной системы, чрезмерное образование

ТАБЛИЦА 1. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С СЕПСИСОМ С БЛАГОПРИЯТНЫМ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ИСХОДОМ, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 1. IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH SEPSIS WITH A FAVORABLE AND UNFAVORABLE OUTCOME, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Показатели, единицы Indicators, units	Контрольная группа Control group n = 20	Пациенты с благоприятным исходом Patients with a favorable outcome n = 25		Пациенты с неблагоприятным исходом Patients with poor outcome n = 19	
		1-е сутки 1 st day	3-и сутки 3 rd day	1-е сутки 1 st day	3-и сутки 3 rd day
НВЛ, отн. кол-во NET, rel. number	1,5 (0,25-2,00)	18,5* (10,00-27,25)	18,0* (10,5-32,0)	22,0* (14,0-34,0)	37,0* ** (24,0-51,0)
IL-6, пг/мл IL-6, pg/ml	21,9 (19,98-23,90)	77,3* (32,5-174,7)	58,7* (32,65-90,85)	256,1* ** (129,2-398,4)	206,1* ** (77,60-327,73)
IL-8, пг/мл IL-8, pg/ml	17,2 (15,58-18,11)	61,8* (34,68-89,50)	50,7* (21,83-89,12)	133,0* ** (80,33-254,74)	135,8* ** (75,91-217,03)
PAD4, нг/мл PAD4, ng/ml	0,9 (0,45-1,21)	34,6* (26,8-53,4)	28,0* (25,00-36,05)	35,7* (28,5-39,0)	34,6* ** (28,8-51,8)

Примечание. * – статистически значимые отличия по сравнению с группой контроля, $p < 0,05$; ** – статистически значимые отличия по сравнению с группой больных с благоприятным исходом, $p < 0,05$.

Note. *, statistically significant differences compared to the control group, $p < 0.05$; **, statistically significant differences in comparison with the group of patients with a favorable outcome, $p < 0.05$.

ТАБЛИЦА 2. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ PAD4 И ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ

TABLE 2. CORRELATION LINKS BETWEEN PAD4 AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH SEPSIS

Показатель Indicator	Коэффициент корреляции (ρ) Correlation coefficient (ρ)	ρ
Пациенты с благоприятным исходом Patients with a favorable outcome (n = 25)		
PAD4, 1-е сутки – НВЛ, 1-е сутки PAD4, 1 st day – NET, 1 st day	0,401	0,047
PAD4, 3-и сутки – PAD4, 1-е сутки PAD4, 3 rd day – PAD4, 1 st day	0,814	< 0,001
Пациенты с неблагоприятным исходом Patients with poor outcome (n = 19)		
PAD4, 1-е сутки – IL-6, 1-е сутки PAD4, 1 st day – IL-6, 1 st day	0,457	0,049
PAD4, 1-е сутки – IL-8, 3-е сутки PAD4, 1 st day – IL-8, 3 rd day	-0,483	0,036

сетей ДНК, содержащих различные медиаторы воспаления, нарушение регуляции фагоцитарной реакции биологически активными веществами (нейромедиаторами, гормонами, простагландинами, биогенными аминами, пептидами и др.) вызывают локальные аутоиммунные реакции с повреждением тканей, а токсичность ферментов

лизосом и метаболитов кислорода, присутствующих в нейтрофильных внеклеточных ловушках, приводит к повреждению эндотелия, появлению очагов внутрисосудистого воспаления, что наряду с действием микроорганизмов и их токсинов инициирует развитие полиорганной недостаточности и наступление летального исхода.

Список литературы / References

1. Голуб И.Е., Сорокина Л.В., Нетесин Е.С. Сепсис: определение, диагностическая концепция, патогенез и интенсивная терапия: Учебное пособие. Иркутск: ИГМУ, 2015. 47 с. [Golub I.E., Sorokina L.V., Netesin E.S. Sepsis: definition, diagnostic concept, pathogenesis and intensive care: a study guide]. Irkutsk: Irkutsk State Medical University, 2015. 47 p.
2. Долгушин И.И., Торопова Л.Р., Савочкина А.Ю., Абрамовских О.С., Привалова Г.Р. Оценка функциональной активности нейтрофилов периферической крови у больных с сепсисом на первые сутки после постановки диагноза // Российский иммунологический журнал, 2015. Т. 9, № 18. С. 22-23. [Dolgushin I.I., Toropova L.R., Savochkina A.Yu., Abramovskikh O.S., Privalova G.R. Determination of the functional activity of peripheral blood neutrophils from septic patients on first day of diagnostics. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2015, Vol. 9, no. 18, pp. 22-23. (In Russ.)]
3. Долгушин И.И., Торопова Л.Р., Савочкина А.Ю., Абрамовских О.С., Четвернина Е.А., Полторак А.Е. Динамика изменения показателей функциональной активности нейтрофилов у больных сепсисом с неблагоприятным исходом // Российский иммунологический журнал, 2017. Т. 11 (20), № 2. С. 295-296. [Dolgushin I.I., Toropova L.R., Savochkina A.Yu., Abramovskikh O.S., Chetvernina E.A., Poltorak A.E. Dynamics of changes functional parameters of neutrophils in septic patients with a favorable outcome. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2017, Vol. 11 (20), no. 2, pp. 295-296. (In Russ.)]
4. Меняйло М.Е., Малащенко В.В., Шмаров В.А., Газатова Н.Д., Мелашченко О.Б., Гончаров А.Г., Селедцова Г.В., Селедцов В.И. Интерлейкин-8 способен поддерживать провоспалительную активность моноцитов (макрофагов) человека // Гены и Клетки, 2018. Т. XIII, № 1. С. 65-69. [Menyailo M.E., Malashchenko V.V., Shmarov V.A., Gazatova N.D., Melashchenko O.B., Goncharov A.G., Seledtsova G.V., Seledtsov V.I. Interleukin-8 is able to promote pro-inflammatory activity of human monocytes (macrophages). *Geny i Kletki = Genes and Cells*, 2018, Vol. XIII, no. 1, pp. 65-69. (In Russ.)]
5. Савочкина А.Ю., Пыхова Л.Р., Абрамовских О.С., Полторак А.Е., Четвернина Е.А. Сравнительный анализ показателей функциональной активности нейтрофилов периферической крови у больных с сепсисом в зависимости от исхода // Российский иммунологический журнал, 2018. Т. 12, № 21. С. 407-411. [Savochkina A.Yu., Pykhova L.R., Abramovskikh O.S., Poltorak A.E., Chetvernina E.A. Comparative analysis of the indicators of the functional activity of neutrophils peripheral blood in patients with sepsis depending on the exodus. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2018, Vol. 12, no. 21, pp. 407-411. (In Russ.)]
6. Савочкина А.Ю., Пыхова Л.Р., Абрамовских О.С., Четвернина Е.А., Полторак А.Е. Способ обнаружения внеклеточной ДНК в цельной периферической крови: Патент № 2715557 С1 Российская Федера-

ция, МПК G01N 33/48, G01N 1/30, G06M 11/00. Способ обнаружения внеклеточной ДНК в цельной периферической крови: № 2019119629: заявл. 24.06.2019: опубл. 02.03.2020. [Savochkina A.Yu., Pykhova L.R., Abramovskikh O.S., Chetvernina E.A., Poltorak A.E. Method for detection of extracellular dna in whole peripheral blood: patent. 2020. No. 2715557.]

7. Akchurin O., Patino E., Dalal V., Meza K., Bhatia D., Brovender S., Zhu Y., Cunningham-Rundles S., Perelstein E., Kumar J., Rivella S., Mary E. Choi Interleukin-6 contributes to the development of anemia in juvenile CKD. *Kidney Int. Rep.*, 2019, Vol. 4, no. 3, pp. 470-483.

8. Angus DC., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.*, 2013, Vol. 369, no. 9, pp. 840-851.

9. Anzilotti C., Pratesi F., Tommasi C., Migliorini P. Peptidylarginine deiminase 4 and citrullination in health and disease. *Autoimmun. Rev.*, 2010, Vol. 9, no. 3, pp. 158-160.

10. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler D., Uhlemann Y., Weiss DS., Weinrauch Y., Zychlinsky F. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*, 2004, Vol. 303, pp. 1532-1535.

11. de Jong E., van Oers J.A., Beishuizen A., Vos P., Vermeijden W.J., Haas L.E., Loef B.G., Dormans T., van Melsen G.C., Kluiters Y.C., Kemperman H., van den Elsen M.J., Schouten J.A., Streefkerk J.O., Krabbe H.G., Kieft H., Kluge G.H., van Dam V.C., van Pelt J., Bormans L., Otten M.B., Reidinga A.C., Endeman H., Twisk J.W., van de Garde E.M.W., de Smet A.M.G.A., Kesecioglu J., Girbes A.R., Nijsten M.W., de Lange D.W. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect. Dis.*, 2016, Vol. 16, no. 7, pp. 819-827.

12. Deutschman C.S., Tracey K.J. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity*, 2014, Vol. 40, no. 4, pp. 463-475.

13. Ghnawa Y.G., Fish M., Jennings A., Carter M.J., Shankar-Hari M. Goodbye SIRS? Innate, trained and adaptive immunity and pathogenesis of organ dysfunction. *Med. Klin. Intensivmed. Notfmed.*, 2020, Vol. 115, pp. 10-14.

14. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013, Vol. 13, no. 12, pp. 862-874.

15. Rai G. A Book: NETosis: Immunity, pathogenesis and therapeutics drug development. ELSEVIER, 2019. eBook ISBN: 9780128163795.

16. Singer M., de Santis V., Vitale D., Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet*, 2004, Vol. 364, no. 9433, pp. 545-548.

17. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.-D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.-L., Angus D.C. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, Vol. 315, no. 8, pp. 801-810.

18. Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L., Seymour C.W., Liu V.X., Deutschman C.S., Angus D.C., Rubenfeld G.D., Singer M.; Sepsis Definitions Task Force. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, Vol. 315, no. 8, pp. 775-787.

Авторы:

Савочкина А.Ю. — д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Пыхова Л.Р. — старший лаборант центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Абрамовских О.С. — д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Четвернина Е.А. — старший преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Полторак А.Е. — врач-хирург хирургического отделения № 1 ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия

Authors:

Savochkina A. Yu., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Microbiology, Virology, Immunology and Clinical Laboratory Diagnostics, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Pykhova L. R., Senior Laboratory Assistant, Central Research Laboratory, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abramovskikh O. S., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Microbiology, Virology, Immunology and Clinical Laboratory Diagnostics, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Chetvernina E. A., Senior Lecturer, Department of Microbiology, Virology, Immunology and Clinical Laboratory Diagnostics, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Poltorak A. E., Operating Surgeon, Department of Surgery No. 1, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 01.04.2021
Принята к печати 07.11.2021

Received 01.04.2021
Accepted 07.11.2021