

Лимфопения как фактор, определяющий тяжесть сепсиса, как точный критерий диагностики и как объект терапии

Стрельцова Е.И.^{1,2}, Пешкова И.В.¹, Саматов И.Ю.^{1,2}, Валеева В.А.¹, Верещагин Е.И.¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (Новосибирск)

Lymphopenia as a determinant factor of sepsis severity, as an exact diagnostic criterion, and as an object of therapy

Streletsova E.I.^{1,2}, Peshkova I.V.¹, Samatov I.Yu.^{1,2}, Valeeva V.A.¹, Vereshchagin E.I.¹

¹Novosibirsk State Medical University

²Novosibirsk State Regional Clinical Hospital

АННОТАЦИЯ

Попытки оптимизации диагностики сепсиса и его осложнений привели к созданию концепции Сепсис-3, вступающей в противоречие с основными положениями терапии этого угрожающего состояния, а именно — максимально ранним началом лечения. В свою очередь, внедрение новых методов мониторинга и протезирования функций органов при полиорганной недостаточности не вызвало заметного улучшения результатов терапии сепсиса. Широкое распространение резистентных к антибиотикотерапии штаммов также требует поиска новых подходов в диагностике и терапии сепсиса.

Настоящий обзор призван акцентировать внимание на таком типичном для сепсиса явлении, как абсолютная лимфопения. Многочисленные исследования показывают, что именно лимфопения определяет тяжесть течения сепсиса. Композитные индексы (соотношение нейтрофилы/лимфоциты (neutrophil-lymphocyte count ratio, NLCR) или лимфоцитарный индекс (соотношение лимфоциты/гранулоциты периферической крови)) являются наиболее надежными критериями в диагностике сепсиса. Кроме того, представленные данные свидетельствуют о том, что коррекция лимфопении достоверно улучшает прогноз при сепсисе. Очевидно, что признание ключевой роли абсолютной лимфопении в патогенезе, диагностике и терапии сепсиса послужит толчком к дальнейшему развитию концепции сепсиса.

Ключевые слова: сепсис, диагностика, лимфопения, лимфоцитарный индекс.

ABSTRACT

Attempts to optimize the diagnosis of sepsis and its complications have led to the development of Sepsis-3 concept which contradicts the basic provisions of therapy for this threatening condition, namely, the earliest possible onset of the treatment. In turn, the introduction of new methods for monitoring and substitution of organ functions in multiple organ failure did not cause a noticeable improvement in the results of sepsis therapy. The high incidence of antibiotic-resistant strains also requires the search of the new approaches in the diagnosis and therapy of sepsis.

The present review is intended to focus on such a typical sepsis phenomenon as absolute lymphopenia. Numerous studies show that it is lymphopenia that determines the severity of sepsis. Composite biomarkers (the neutrophil-lymphocyte count ratio, NLCR) or lymphocyte index (the lymphocyte/peripheral blood granulocytes ratio)) are the most reliable criteria in sepsis diagnosis. In addition, the presented data suggest that lymphopenia correction significantly improves prognosis in sepsis. It seems clear that the acknowledgment of the absolute lymphopenia's key role in pathogenesis, diagnosis and therapy of sepsis will serve as an impulse for further development of sepsis concept.

Keywords: sepsis, diagnostics, lymphopenia, lymphocyte index.

Поступила 02.04.2020
Принята 28.04.2020

*Автор, ответственный за переписку
Верещагин Евгений Иванович: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52
E-mail: eivv1961@gmail.com

Received 02.04.2020
Accepted 28.04.2020

*Corresponding author
Vereshchagin Evgeny Ivanovich: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: eivv1961@gmail.com

Согласно исследованиям число пациентов с сепсисом составляет примерно 800 000 в год только в США, летальность при сепсисе находится в пределах 30 %, а общая стоимость терапии равна 39 % от всех госпитальных расходов. Только в США сепсис является причиной смерти 210 000 больных в год [1]. Среди существующих проблем терапии больных с сепсисом можно выделить следующие.

Во-первых, повторяющиеся неудачи более 30 клинических исследований за последние несколько лет, базирующихся на гипervоспалительном ответе при сепсисе, свидетельствуют о недостаточности нашего понимания патогенеза сепсиса [2, 3]. Во-вторых, ключевым моментом в терапии сепсиса является ранняя диагностика и максимально ранняя адекватная диагнозу антибактериальная терапия [4]. Принятая концепция Сепсис-2 позволяла поставить диагноз и приступить к адекватной терапии, включая хирургическое лечение, в течение первого часа нахождения в стационаре, однако в последующем была подвергнута справедливой критике за отсутствие точных критериев ранней диагностики и определения фаз септического процесса, что приводило к гипердиагностике в первую фазу и трудности постановки диагноза во вторую. В-третьих, концепция Сепсис-3, делая акцент на признаках полиорганной недостаточности как наиболее достоверных, но поздних признаках сепсиса, вступает в противоречие с главным принципом терапии [5].

Таким образом, сложилась ситуация, когда требуется пересмотр и патогенетических механизмов развития сепсиса, и критериев диагностики, и новых эффективных методов его терапии.

1. Лимфопения как фактор, определяющий тяжесть сепсиса

Иммунный ответ при сепсисе, согласно современным представлениям, включает две фазы [6, 7]. Первая фаза характеризуется активацией клеток иммунной системы и протекает с преобладанием синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), проявляющегося преимущественным синтезом провоспалительных цитокинов (ФНО- α , IL-1R, B, 8) и других маркеров воспаления — С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина. Наибольший рост уровня провоспалительных медиаторов в кровотоке («цитокиновый шторм») характерен для сепсиса и септического шока, сопровождающихся дисфункцией одного или нескольких органов — полиорганной недостаточностью (ПОН). Вторая фаза септического процесса связана с формированием противовоспалительного ответа [6–8].

According to studies, the number of patients with sepsis amounts approximately for 800 000 per year in the USA alone, the mortality rate for sepsis is within 30%, and the total cost of therapy equals to 39% of all hospital expenses. In the USA alone, sepsis causes 210 000 deaths of patients per year [1]. Among the existing problems in the treatment of patients with sepsis are the following.

First, the recurring failures of more than 30 clinical studies over the past few years based on hyperinflammatory response in sepsis suggest a lack of our understanding of sepsis pathogenesis [2, 3]. Secondly, the key point in sepsis treatment is early diagnosis and the earliest possible antibacterial therapy adequate to the diagnosis [4]. The accepted Sepsis-2 concept allowed to make a diagnosis and begin adequate therapy, including surgery, during the first hour of admission to the hospital, but was subsequently justly criticized for the lack of accurate early diagnosis criteria and determination of septic process phases, which led to overdiagnosis in the first phase and difficulties in making a diagnosis in the second. Thirdly, the Sepsis-3 concept, emphasizing the multiple organ failure symptoms, as the most reliable but late signs of sepsis, contradicts the main principle of therapy [5].

Thus, a situation has arisen when it is required to revise both the pathogenetic mechanisms of sepsis development, its diagnostics criteria, and new effective methods of its therapy.

1. Lymphopenia as the factor defining the severity of sepsis

The immune response in sepsis, according to modern concepts, includes two phases [6, 7]. The first phase is characterized by activation of cells in the immune system and proceeds with predominance of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) which is shown by primary synthesis of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1R, B, 8) and other markers of inflammation — the C-reactive protein (SRP), pro-calcitonin. The largest growth of level of pro-inflammatory mediators in blood flow (“cytokine storm”) is characteristic of sepsis and the septic shock which are followed by the dysfunction of one or several organs — multiple organ failure (MOF). The second phase of septic process is connected with the formation of the anti-inflammatory response [6–8].

Therefore the prospects of sepsis treatment in the initial phase usually are associated with active anti-inflammatory and antibacterial therapy. It is significant that the early prescription of antibacterial

Поэтому перспективы лечения сепсиса в начальной фазе обычно ассоциируются с проведением активной противовоспалительной и антибактериальной терапии. Показательно, что раннее назначение антибактериальных препаратов и методы патогенетической терапии, практикуемые в последнее время, привели к смещению показателя летальности в фазу именно иммуносупрессии: более 70 % негативных исходов регистрируются после 3-го дня болезни [9].

Именно иммуносупрессия и развивающийся при этом «иммунный паралич» становятся основными причинами летальности в эту фазу сепсиса [10]. Таким образом, если ранее сепсис считался синдромом неконтролируемого воспаления, то сейчас многие авторы именно с иммуносупрессией связывают и тяжесть течения, и резистентность к терапии [11–17].

Именно данные нарушения иммунитета являются главной причиной поздней летальности при сепсисе [18]. Имеется довольно обширная доказательная экспериментальная и клиническая база, свидетельствующая о роли иммунной супрессии также в генезе длительной ПОН [19–22].

Сепсис-индуцированные расстройства врожденного и приобретенного иммунитета нарушают клиренс патогенов и способствуют развитию вторичной инфекции. Об этом говорят результаты аутопсии и функциональные дефекты иммунных эффекторных клеток у пациентов, умерших от сепсиса [23].

Важнейшей чертой сепсис-индуцированной иммуносупрессии является потеря иммунных клеток вследствие апоптоза, включая CD4 и CD8 T, B и фолликулярные дендритные клетки. Клинические исследования показывают, что уровень циркулирующих лимфоцитов падает с самого начала развития сепсиса и остается сниженным в течение последующих 28 сут [6, 24–29].

Причинами лимфопении являются в первую очередь массовая гибель лимфоцитов вследствие активации апоптоза и противовоспалительный ответ.

Апоптоз. Индукция апоптоза лимфоцитов может осуществляться либо путем экспрессии Fas- и ФНО-рецепторов плазматической мембраны («внешний путь»), либо благодаря снижению мембранного потенциала митохондрий («внутренний путь») [30]. Важную роль в этом процессе играют каспазы (ферментная система, относящаяся к цистеиновым протеиназам). Внешний путь апоптоза опосредован каспазой-8, тогда как внутренний — каспазой-9. В завершающей стадии ключевую роль играет уже каспаза-3, в активации

drugs and the methods of pathogenetic therapy, practiced currently, led to lethality rate shift in the immunosuppression phase: more than 70% of negative outcomes are registered after the 3rd day of a disease [9].

It is immunosuppression and the resulting immune paralysis that become the main causes of lethality in this phase of sepsis [10]. Thus, if previously sepsis was considered a syndrome of uncontrolled inflammation, nowadays many authors associate both severity of the course, and resistance to therapy with immunosuppression [11–17].

These disturbances of immunity are the main reason of late lethality in sepsis [18]. There is quite extensive evidential experimental and clinical base testifying to the role of immune suppression and also in genesis of long-term MOF [19–22].

The sepsis-induced disorders of innate and acquired immunity interfere with the clearance of pathogens and contribute to the development of secondary infection. This is evidenced by the results of autopsy and functional defects of immune effector cells in patients who died of sepsis [23].

The most important feature of sepsis-induced immunosuppression is loss of immune cells owing to apoptosis, including CD4 and CD8 T, B and follicular dendritic cells. Clinical studies show that the level of the circulating lymphocytes falls from the onset of sepsis and remains reduced during the subsequent 28 days [6, 24–29].

The causes of lymphopenia are primarily mass death of lymphocytes owing to activation of apoptosis and anti-inflammatory response.

Apoptosis. The induction of apoptosis of lymphocytes can be carried out either by an expression of Fas- and TNF-receptors of plasma membrane (external way), or thanks to decrease in membrane potential of mitochondria (internal way) [30]. An important role in this process is played by caspase (the enzyme system relating to cysteine proteinases). The external way of apoptosis is mediated by caspase-8, whereas internal — by caspase-9. These two enzymes participate in activation of caspase-3 which plays a key role during the critical stage [31]. Laboratory markers of immunocompetent cells apoptosis are: increased expression of proteins CD95 (Fas-receptor) and CD120 (tumor necrosis factor receptor) on plasma membranes, a decrease in membrane potential of mitochondria, an increase in activity of caspases. The main component of a cell interfering apoptosis is Bcl-2 mitochondrial protein whose expression is usually associated with anti-apoptotic activity [32].

которой участвуют два вышеперечисленных фермента [31]. Лабораторными маркерами апоптоза иммунокомпетентных клеток являются: выраженная экспрессия белков CD95 (Fas-рецептор) и CD120 (рецептор к фактору некроза опухоли) на плазматических мембранах, снижение мембранного потенциала митохондрий, повышение активности каспаз. Основным компонентом клетки, препятствующим апоптозу, является митохондриальный белок Bcl-2, экспрессия которого обычно ассоциируется с анти-апоптотической активностью [32].

Активация апоптоза при сепсисе осуществляется обоими путями, при этом разрушению подвергаются преимущественно лимфоциты, а также дендритные и эпителиальные клетки [33]. Развитие лимфопении относится к одному из ранних проявлений апоптоза при сепсисе, причем активация процессов апоптоза лимфоцитов крови отмечается при сепсисе у пациентов различных возрастных групп [34]. Клетками, обладающими устойчивостью к апоптозу, являются Т-регуляторные лимфоциты (Treg). Уровень их при сепсисе значительно увеличивается как в крови, так и в тканях [35, 36]. Повышение уровня Treg сопровождается супрессивным влиянием как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет, что, в частности, проявляется подавлением пролиферативной и функциональной активности эффекторных Т-клеток.

Апоптоз клеток иммунной системы регистрируется не только в крови, но и в различных лимфоидных органах — селезенке, лимфатических узлах, тимусе, а также в ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани. Снижение количества лимфоцитов в стенке кишечника способствует транслокации бактерий в системный кровоток и увеличению вероятности развития вторичных инфекций [37], при этом выраженность апоптоза лимфоцитов прямо коррелирует с тяжестью септического процесса и степенью иммуносупрессии [38].

Противовоспалительный ответ. Это состояние (CARS (compensatory anti-inflammatory response syndrome) по R. Bone (1996)) характеризуется экспрессией противовоспалительных цитокинов (в первую очередь IL-10 и IL-6) и рецепторных антагонистов провоспалительных цитокинов в более поздние сроки с момента инициации ответа. Противовоспалительный ответ при сепсисе возникает практически одновременно с развитием синдрома системного воспалительного ответа (SIRS — systemic inflammatory response syndrome). CARS стал объяснением дефектов адаптивного иммунитета, включая нарушение антиген-презентирующей функции, дисфунк-

Activation of apoptosis in sepsis is carried out in both ways, when mainly lymphocytes, as well as dendritic and epithelial cells are exposed to destruction [33]. Development of lymphopenia belongs to one of the early manifestations of apoptosis in sepsis, and the activation of blood lymphocytes' apoptosis is observed in sepsis in patients of various age groups [34]. The cells having resistance to apoptosis are T-regulatory lymphocytes (Treg). In sepsis their level increases significantly both in blood, and in tissues [35, 36]. An increase in Treg level is accompanied by a suppressive influence on both innate and adaptive immunity that, in particular, is manifested by suppression of proliferative and functional activity of effector T-cells.

Apoptosis of the immune system cells is registered not only in blood, but also in various lymphoid organs like the spleen, lymph nodes, thymus and also in the lymphoid tissue associated with intestine. A decrease in quantity of lymphocytes in intestinal wall promotes bacterial translocation to systemic circulation and an increase in the likelihood of secondary infections [37], while the intensity of lymphocytes apoptosis directly correlates with severity of septic process and the degree of immunosuppression [38].

Anti-inflammatory response. This state (CARS, compensatory anti-inflammatory response syndrome according to R. Bone (1996)) is characterized by the expression of anti-inflammatory cytokines (primarily IL-10 and IL-6) and receptor antagonists of pro-inflammatory cytokines at a later date after the initiation of the response. The anti-inflammatory response in sepsis arises almost simultaneously with development of systemic inflammatory response syndrome (SIRS). CARS has become an explanation for defects of adaptive immunity, including impaired antigen presenting function, macrophage dysfunction, impaired T-cell proliferation, activation of apoptosis of lymphocytes and dendritic cells [39].

There are numerous data on the relationship between the level of IL-6, IL-10 in blood and the risk of infection in postoperative period, that is associated with formation of the anti-inflammatory response in the late postoperative period due to the high IL-10 level. IL-10 dose-dependently disrupted the response of T-lymphocytes to various mitogens, downregulated the secretion of IL-2 and IFN- γ . Moreover, a decrease in functionality of T-lymphocytes was combined with an increase in CD4+, CD25+ Tregs as is observed in sepsis [40].

цию макрофагов, нарушение процесса пролиферации Т-клеток, активацию апоптоза лимфоцитов и дендритных клеток [39].

Имеются многочисленные данные о связи между содержанием IL-6, IL-10 в крови и риском развития инфекции в послеоперационном периоде, что связано с формированием противовоспалительного ответа в поздний послеоперационный период за счет высокого уровня IL-10. IL-10 дозависимо нарушал ответ Т-лимфоцитов на различные митогены, уменьшал секрецию IL-2 и ИФН- γ . Более того, снижение функциональности Т-лимфоцитов сочеталась с увеличением CD4+, CD25+ Treg, как это и наблюдается при сепсисе [40].

Одним из результатов экстремального миелопоэза является появление миелоидных супрессорных клеток в костном мозге, во вторичных лимфоидных органах и в органах ретикуло-эндотелиальной системы [41]. Миелоидные супрессорные клетки (MDSC) — гетерогенная популяция клеток, которые способны к подавлению ответа Т-клеток за счет продукции IL-10, TNF- α , iNOS, аргиназы и активных форм кислорода [42]. Активность подобных клеток напрямую коррелирует с иммунной супрессией [15, 43, 44].

Кроме того, было показано на относительно небольшой когорте пациентов, что персистирующая ПОН, определяемая по сохранению показателя SOFA более 5 баллов, характеризуется увеличением содержания клеток с фенотипом HLA-DR–/CD11 β + /CD14+ /CD33+ и увеличением концентрации противовоспалительного цитокина IL-10, что ассоциируется с иммунной супрессией у пациентов [45]. При воспалении выброс MDSC и аналогов резко возрастает в силу действия таких специфических молекулярных структур, как DAMP (danger-associated molecular patterns) и PAMP (pathogen-associated molecular patterns) с экстремальной реорганизацией миелопоэза [46, 47].

Среди иммунных клеток, ответственных за развитие сепсиса, макрофаги и гранулоциты изучены наиболее полно, тогда как роль Т-лимфоцитов в целом и субпопуляций Т- и В-лимфоцитов в частности описана значительно меньше. В эксперименте в тканях селезенки и крови отмечено значительное снижение общего содержания Т-клеток, хотя относительное и абсолютное содержание CD4+, CD25+ Treg, как правило, повышается в крови и большинстве органов. Если в селезенке и CD4+, и CD8+ достоверно снижены (45 и 36 % соответственно) через 20 ч после моделирования сепсиса, то относительное число Treg было увеличено в 1.6 раза. Можно сделать вывод, что Treg более устойчивы к

One of results of the emergency myelopoiesis is the appearance of myeloid suppressor cells in bone marrow, in secondary lymphoid organs and in organs of mononuclear phagocyte system [41]. Myeloid-derived suppressor cells (MDSC) are heterogeneous population of cells which are capable of suppressing T-cells response through the production of IL-10, TNF- α , iNOS, arginase and reactive oxygen intermediates [42]. The activity of similar cells directly correlates with immune suppression [15, 43, 44].

Besides, it was shown on rather small cohort of patients that the persistent MOF defined by the maintenance of the SOFA score above 5 points is characterized by an increase in content of cells with HLA-DR– / CD11 β + /CD14+ /CD33+ phenotype and an increase in concentration of the anti-inflammatory cytokine IL-10, which is associated with immune suppression in patients [45]. In inflammation the release of MDSC and the analogs sharply increases owing to the action of such specific molecular structures as DAMP (danger-associated molecular patterns) and PAMP (pathogen-associated molecular patterns) the with the extreme reorganization of myelopoiesis [46, 47].

Among the immune cells responsible for the development of sepsis, macrophages and granulocytes are most fully studied, while the role of T-lymphocytes in general and both subpopulations of T- and B-lymphocytes in particular is much less described. In the experiment in spleen tissues and blood the considerable decrease in the total count of T-cells is noted, though as a rule, the relative and absolute content of CD4+, CD25+ Tregs, increases in blood and most body organs. If both CD4+ and CD8+ were significantly reduced in the spleen (45 and 36% respectively) 20 h after sepsis modeling, then the relative count of Tregs was increased by 1.6 times. It is possible to draw a conclusion that Tregs are more resistant to lymphocyte-toxic factors of sepsis [48]. The role of Tregs in the outcome of sepsis has not been definitively clarified, however, there are data proving that an increase in relative and absolute Treg count in blood increases risk of lethality [49, 50].

Specifically, in septic shock the concentration of IL-6 and IL-1 in blood serum, as well as the Treg percentage in CD4+ T-lymphocyte population was reliably higher than in patients without septic shock. Hemoperfusion using B polymyxin sorbent significantly reduced both the Treg number and the IL-10 concentration. Moreover, 24 h after sorption it was in surviving patients that significantly lower Treg

лимфоцит-токсическим факторам сепсиса [48]. Роль Treg в исходе сепсиса окончательно не уточнена, однако есть данные о том, что увеличение относительного и абсолютного содержания в крови Treg повышает риск летальности [49, 50].

В частности, при септическом шоке концентрация IL-6 и IL-1 в сыворотке крови, а также процент Treg в популяции CD4+ Т-лимфоцитов была достоверно выше по сравнению с пациентами без септического шока. Гемоперфузия с использованием сорбента полимиксина В достоверно снижала и число Treg, и концентрацию IL-10. Более того, через 24 часа после сорбции именно у выживших пациентов отмечались достоверно более низкие значения Treg, а также IL-6 и IL-10 по сравнению с умершими [51].

Очевидно, что, кроме противовоспалительного ответа и апоптоза лимфоцитов, к иммуносупрессии ведут также миелосупрессия, кишечная и/или общая нутритивная недостаточность. Любая из перечисленных выше причин сама по себе способна вызвать иммуносупрессию в целом и лимфопению в частности. Однако в клинической практике почти всегда имеет место совместное действие перечисленных факторов.

2. Лимфопения как точный диагностический критерий

Очевидно, что ранняя диагностика является ключевым фактором в достижении положительного результата терапии сепсиса, и именно критерии Сепсис-2 произвели революцию в ранней диагностике сепсиса. Напротив, признаки органной дисфункции никак нельзя отнести к критериям ранней диагностики, что и делает концепцию Сепсис-3 даже более уязвимой для критики. Вместе с тем ряд авторов полагают, что комбинации известных биомаркеров открывают новые возможности для ранней диагностики сепсиса. Например, в исследовании L. Ljungström et al. [52] авторы использовали критерии диагностики, принятые в концепциях Сепсис-2 и Сепсис-3, — прокальцитонин (ПКТ), СРБ, лактат, а также отношение нейтрофилов к лимфоцитам (neutrophil-lymphocyte count ratio (NLCR)). В частности, уровень биомаркеров, соответствующих критериям концепции Сепсис-2, исследовался в группе пациентов с верифицированной бактериемией и сравнивался с группой пациентов в критическом состоянии, но без верифицированной бактериемии. По всем четырем биомаркерам были отмечены достоверные различия ($p < 0.001$). Для диагностики бактериального сепсиса NLCR продемонстрировал наиболее высокий AUC (площадь под ROC-кривой) (0.68; 95%

values, as well as IL-6 and IL-10 were observed in comparison with the deceased [51].

It is obvious that in addition to the anti-inflammatory response and the apoptosis of lymphocytes, the myelosuppression, intestinal and/or common nutritional deficiency also lead to immunosuppression. Any of the above reasons can in itself cause immunosuppression in general and lymphopenia in particular. However, in clinical practice, the combined action of these factors almost always takes place.

2. Lymphopenia as the exact diagnostic criterion

It is apparent that early diagnosis is a key factor in achievement of positive therapeutic results in sepsis, and it was the Sepsis-2 criteria that made a revolution in early detection of sepsis. On the contrary, symptoms of organ dysfunction can in no way be attributed to the criteria of early diagnosis, which makes the Sepsis-3 concept even more vulnerable for criticism. At the same time, a number of authors believe that combinations of the known biomarkers open new opportunities for early diagnosis of sepsis. For example, in a study by L. Ljungström et al. [52] used the diagnostic criteria adopted in the concepts of Sepsis-2 and Sepsis-3 — procalcitonin (PCT), CRP, lactate and also the neutrophil-lymphocyte count ratio (NLCR). In particular, the level of the biomarkers that meet the criteria of the Sepsis-2 concept was studied in the group of patients with verified bacteremia and compared with a group of patients in critical condition, but without verified bacteremia. Significant differences were noted for all four biomarkers ($p < 0.001$). For diagnosis of bacterial sepsis NLCR showed the highest AUC (the area under a ROC-curved line) (0.68; 95% confidence interval (CI) 0.65–0.71), much higher than PCT ($p = 0.019$; AUC 0.64; CI 95% 0.61–0.67), CRP ($p < 0.001$; AUC 0.57; CI 95% 0.54–0.60) and blood lactate ($p < 0.001$; AUC 0.57; CI 95% 0.54–0.60). Moreover, NLCR equal 3.0 showed the highest sensitivity (0.96) as a diagnostic criterion of sepsis. Thus, authors emphasize the neutrophil-lymphocyte count ratio is the most sensitive marker for early diagnosis of sepsis.

For the first time the neutrophil-lymphocyte count ratio was offered by R. Zahorec [53] as an alternative to the standard criteria of sepsis according to R. Bone. Studies of this period showed that no SIRS biomarker can meet all requirements, whereas the combination of biomarkers can accelerate diagnostics and be used for assessment of treatment

доверительный интервал (ДИ) 0.65–0.71), значительно выше, чем ПКТ ($p = 0.019$; AUC 0.64; 95% ДИ 0.61–0.67), СРБ ($p < 0.001$; AUC 0.57; 95% ДИ 0.54–0.60) и лактат крови ($p < 0.001$; AUC 0.57; 95% ДИ 0.54–0.60). Более того, NLCR, равный 3.0, показал наивысшую чувствительность (0.96) как диагностический критерий сепсиса. Таким образом, авторы подчеркивают, что именно отношение нейтрофилов к лимфоцитам является наиболее чувствительным маркером для ранней диагностики сепсиса.

Впервые соотношение нейтрофилы/лимфоциты было предложено R. Zahorec [53] как альтернатива общепринятым критериям сепсиса по R. Bone. Исследования этого периода показали, что ни один биомаркер SIRS не может удовлетворить всем требованиям, тогда как комбинация биомаркеров может и ускорить диагностику, и использоваться для оценки качества лечения, что в конечном итоге и приведет к прогрессу в терапии сепсиса [53]. В исследовании R. Zahorec [53] было показано, что тяжесть течения сепсиса и септического шока, оцениваемая по SOFA и APACHE II, определялась выраженными лимфопенией и нейтрофилией, что и послужило стимулом к созданию NLCR как нового композитного маркера бактериемии и сепсиса.

В последующем NLCR был описан также как предиктор бактериемии; напротив, низкие (<3.0) значения могут быть использованы для исключения бактериемии. Более того, информативность NLCR в диагностике бактериемии достоверно превосходила СРБ ($p = 0.029$), лейкоцитоз ($p < 0.01$) и содержание гранулоцитов ($p < 0.01$) [54–57].

NLCR оказался эффективен даже у глубоко недоношенных детей (масса тела при рождении ≤ 1500 г и/или ≤ 32 нед гестации). Чувствительность этого показателя составила 0.73, а специфичность 0.78, что достоверно превысило диагностическую значимость СРБ [58].

Отмечена корреляция между NLCR и продолжительностью пребывания в ОРИТ [58]. В другом исследовании с участием 150 пациентов с септическим шоком было показано, что увеличение NLCR в первые 5 сут сопровождалось ростом поздней летальности при сепсисе [59].

Высокая диагностическая ценность отношения нейтрофилов к лимфоцитам была показана также в исследовании В.А. Валеевой и соавт. [60]. Определение диагностических маркеров сепсиса согласно концепциям Сепсис-2 и Сепсис-3, а также IL-1Ra, ФНО- α и IL-1 β проводили на 1-е, 3-е и 7-е сутки после поступления в ОРИТ взрослых пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о невысокой диагностической ценности такого

quality, that eventually will lead to progress in sepsis therapy [53]. In R. Zahorec's research [53] it was shown that the severity of sepsis and septic shock assessed by SOFA and APACHE II was defined by the pronounced lymphopenia and neutrophilia, which served as an incentive to the creation of NLCR as a new composite marker of bacteremia and sepsis.

Subsequently the NLCR was also described as a bacteremia predictor; on the contrary, low (<3.0) values can be used to exclude bacteremia. Moreover, the informative value of NLCR in diagnosis of bacteremia reliably exceeded CRP ($p = 0.029$), leukocytosis ($p < 0.01$) and granulocyte count ($p < 0.01$) [54–57].

NLCR was effective even in extremely premature infants (body weight at birth ≤ 1500 g and/or ≤ 32 weeks of gestation). The sensitivity of this indicator was 0.73, and specificity was 0.78, that significantly exceeded the diagnostic importance of CRP [58].

The correlation between NLCR and the length of ICU stay [58] was noted. In another study involving 150 patients with septic shock it was shown that increase in NLCR in the first 5 days was accompanied by an increase in late sepsis lethality [59].

The high diagnostic value of the neutrophil-lymphocyte count ratio was shown also in V.A. Valeeva's et al. study [60]. The evaluation of diagnostic markers of sepsis according to the Sepsis-2 and Sepsis-3 concepts, as well as IL-1Ra, TNF- α and IL-1 β were carried out on the 1st, 3rd and 7th days after admission of adult patients to ICU. The results obtained testify to the low diagnostic value of such indicator as leukocytosis (appearance of myeloblasts). The diagnostic value of an acute phase proteins pro-calcitonin and CRP on admission to the hospital was 64 and 82% respectively. Evaluation of TNF- α and IL-1 β was efficient only on the first day, however, by the 3rd day their diagnostic value considerably decreased. High concentration of IL-1Ra (1000–6000 pg/ml) in general can be regarded only as a predictor of a lethal outcome. The neutrophil-lymphocyte count ratio has reliably changed on the 1st day and was the only marker with close to the absolute efficiency in the diagnosis of sepsis, and remained the high-informative diagnostic criterion of it throughout the entire period of observation. The lymphocytes and granulocytes relative count ratio in peripheral blood was the most reliable criterion of sepsis irrespective of severity, terms and existence of hemodynamic disturbances. For lymphocyte index value of 0.17 the

показателя, как лейкоцитоз (появление незрелых форм лейкоцитов). Диагностическая ценность белков острой фазы прокальцитонина и СРБ при поступлении в стационар составила 64 и 82 % соответственно. Оценка ФНО- α и IL-1 β оказалась эффективной только на первые сутки, однако к 3-м суткам их диагностическая ценность значительно снижалась. Высокая концентрация IL-1Ra (1000–6000 пг/мл) вообще может расцениваться только как предиктор летального исхода. Единственным маркером, имеющим близкую к абсолютной эффективность в диагностике сепсиса, оказалось соотношение лимфоцитов и нейтрофилов, которое было достоверно изменено в 1-е сутки и оставалось высокоинформативным диагностическим критерием сепсиса на протяжении всего периода наблюдения. Соотношение относительного содержания лимфоцитов и гранулоцитов в периферической крови оказалось наиболее достоверным критерием сепсиса независимо от тяжести, сроков и наличия гемодинамических нарушений. Для значений лимфоцитарного индекса 0.17 чувствительность этого маркера в диагностике сепсиса составила 0.97, а специфичность 0.95. Авторы объясняют это тем, что активация нейтрофильного звена при системном воспалении, отмечаемая с первых секунд как «респираторный взрыв», поддерживается усиленной продукцией нейтрофилов, которая может увеличиваться в сотни раз. Напротив, для лимфоцитарного звена характерна массовая гибель через активацию механизмов апоптоза на фоне нарушения воспроизводства лимфоцитов, чем и объясняется относительная (92 % случаев) и абсолютная (75 % случаев) лимфопения на первом этапе наблюдения.

Впрочем, лимфопения сама по себе также является точным и ранним диагностическим критерием сепсиса. В ряде исследований отмечено, что умершие септические пациенты имели постоянно сниженный уровень популяций Т- и В-клеток в течение первой недели после постановки диагноза «сепсис» [61–63]. Более того, полученные результаты свидетельствуют о том, что абсолютная лимфопения на 4-й день после развития критического состояния была предиктором 28-суточной летальности [64], и именно абсолютная лимфопения является наилучшим предиктором bacteremia по сравнению с общепринятыми маркерами инфекции [65]. В частности, содержание лимфоцитов достоверно превосходило по информативности в диагностике bacteremia лейкоцитоз ($p < 0.01$) и содержание гранулоцитов ($p < 0.01$), однако не отличалось от уровня СРБ ($p = 0.055$). Таким образом, как абсолютная лимфопения, так и соотношение нейтро-

sensitivity of this marker in sepsis diagnosis was 0.97, and the specificity — 0.95. Authors explain it with the fact that the activation of neutrophilic link in systemic inflammation noted from first seconds as respiratory burst is supported by an enhanced production of neutrophils which can increase hundreds of times. On the contrary, the mass death through activation of apoptosis mechanisms together with the impaired reproduction of lymphocytes is characteristic of lymphocytic component of the immune system, which explains relative (92% of cases) and absolute (75% of cases) lymphopenia on the first stage of observation.

However, lymphopenia itself is also an accurate and early diagnostic criterion of sepsis. In a number of studies it was noted that the deceased septic patients had permanently reduced T- and B-cell populations during the first week after getting diagnosis of sepsis [61–63]. Moreover, the results obtained show that the absolute lymphopenia on the 4th day after development of critical condition was a predictor of 28-day lethality [64], and it is the absolute lymphopenia that serves the best predictor of bacteremia in comparison with the standard markers of infection [65]. In particular, the lymphocytes count reliably exceeded the informative value of leukocytosis ($p < 0.01$) and the granulocytes count ($p < 0.01$) in the diagnosis of bacteremia, however, did not differ from the CRP level ($p = 0.055$). Thus, both the absolute lymphopenia, and the neutrophil-lymphocyte count ratio were the most accurate tool in the diagnosis of sepsis.

3. Lymphopenia as the object of therapy

Attempts to make emphasis on the elimination of lymphopenia and immunosuppression in sepsis therapy were undertaken repeatedly. Unfortunately, the majority of researches focused on direct immunostimulation. But as a rule, immunostimulation is accompanied by a reduction in the immunocompetent cells' lifespan, these methods did not possess reliable efficacy. Other restriction is that the immunostimulating therapy should only be used during the immunoparesis phase. Therefore, before raising the question of immunostimulation, precise criteria for identification of these patients are necessary [64]. It is obvious that the most reliable clinical criterion is the persistent lymphopenia, and to single these patients out is necessary not so much for assessment of mortality risk, but to define the indications and methods of lymphocyte-oriented therapy aimed at elimination of lymphopenia [65].

Basically, nowadays the main safe directions are therapy of intestinal and/or nutritional defi-

филов и лимфоцитов оказались наиболее точным инструментом в диагностике сепсиса.

3. Лимфопения как объект терапии

Попытки сделать акцент в терапии сепсиса именно на устранении лимфопении и иммуносупрессии предпринимались неоднократно. К сожалению, большинство исследований сводилось к прямой иммуностимуляции. Но поскольку иммуностимуляция сопровождается, как правило, сокращением срока жизни иммунокомпетентных клеток, достоверной эффективностью эти методы не обладали. Другим ограничением является то, что иммуностимулирующая терапия должна применяться только в фазу иммунопараза. Поэтому прежде чем ставить вопрос об иммуностимуляции, необходимы точные критерии идентификации этих пациентов [64]. Очевидно, что наиболее достоверным клиническим критерием является персистирующая лимфопения, и выделение пациентов с ней необходимо не столько для оценки риска летальности, сколько для определения показаний и методов лимфоцит-ориентированной терапии, направленной на устранение лимфопении [65].

По существу, основными безопасными направлениями в настоящее время являются терапия кишечной и/или нутритивной недостаточности, в том числе с помощью иммунопитания, торможение апоптоза лимфоцитов, цитокинотерапия и восстановление функций костного мозга с помощью колониестимулирующих факторов [66]. Не теряют свою актуальность исследования эффективности тимозина и его аналогов при сепсисе. В частности, последние работы показали, что использование тимозина- $\alpha 1$ (T $\alpha 1$) улучшало экспрессию HLA-DR на моноцитах, снижало частоту повторных инфекций и летальность при сепсисе [67].

Кишечная и/или нутритивная недостаточность. Кишечник, будучи крайне уязвимым органом при критических состояниях в силу особенностей кровоснабжения, может стать главным источником инфицирования и/или транслокации эндотоксина [68]. Клинические находки подтверждены экспериментальными работами, которые выявили положительную корреляцию между степенью транслокации эндотоксина через кишечную стенку и инфильтрацией гранулоцитов в печени и концентрацией лейкоцитарной миелопероксидазы [69]. Поэтому защите кишечника уделяется в последние годы исключительно важное значение. Но кишечник также является важнейшим органом в плане формирования иммунного ответа, пролиферации, созревания и функционирования как моноцитов и дендритных клеток, так и практически всех субпопуляций лимфо-

цита, включая иммунонутрицию, ингибирование апоптоза лимфоцитов, цитокинотерапия и восстановление костного мозга функциями с помощью колони-стимулирующих факторов [66]. Исследования эффективности тимозина и его аналогов при сепсисе не теряют своей актуальности. В частности, последние исследования показали, что использование тимозина- $\alpha 1$ (T $\alpha 1$) улучшало экспрессию HLA-DR на моноцитах, снижало частоту повторных инфекций и летальность при сепсисе [67].

Intestinal and/or nutritional deficiency. The intestine, being an extremely vulnerable organ in critical conditions owing to the peculiarities of blood supply, can become the main source of infection and/or translocation of endotoxin [68]. Clinical findings are confirmed with experimental studies which revealed a positive correlation between the degree of endotoxin translocation through the intestinal wall, and granulocyte infiltration in liver, and leukocytic myeloperoxidase concentration [69]. Therefore, in recent years the protection of the intestine is given the extreme importance. But the gut is also the major organ in terms of the formation of the immune response, proliferation, maturation and functioning of both monocytes and dendritic cells, and practically all subpopulations of lymphocytes. According to various estimates the absolute majority of immunocompetent cells are in a zone of splanchnic blood circulation, therefore intestinal and/or nutritional deficiency is usually accompanied by lymphopenia. The nutritional status also defines the process of apoptosis of the immunocompetent cells, and influences their maturation. Moreover, the lymphopenia is considered as an objective sign of nutritional and/or intestinal deficiency [70].

Therefore, speaking about nutrition functions in sepsis, it is necessary to mind protection of the intestine. It is known that the early enteral nutrition (EEN) possesses enteroprotective action. In the group of patients with sepsis on EEN, reliably lower count of endotoxin in blood serum was noted, mechanical ventilation terms, the length of stay in the ICU and hospitalization duration were reduced [71–73]. Unfortunately, the early enteral nutrition is still perceived not so much as the therapeutic measure for the gut, but as a source of vitamins, protein and calories [74]. It is evident, that it is necessary to search the components of early nutrition capable to accelerate the recovery and integrity of the intestinal barrier and its immune functions.

One of the most important nutrients that specify both severity of lymphocytes' apoptosis, and

цитов. По различным оценкам абсолютное большинство иммунокомпетентных клеток находится именно в зоне спланхического кровообращения, поэтому кишечная и/или нутритивная недостаточность, как правило, сопровождается лимфопенией. Нутритивный статус определяет и процесс апоптоза иммунокомпетентных клеток, и влияет на их созревание. Более того, именно лимфопения считается объективным признаком нутритивной и/или кишечной недостаточности [70].

Следовательно, говоря о функциях питания при сепсисе, необходимо помнить в том числе о защите кишечника. Известно, что энтеропротективным действием обладает раннее энтеральное питание (РЭП). В группе больных сепсисом, в которой использовалось РЭП, отмечалось достоверно более низкое содержание эндотоксина в сыворотке крови, сокращались сроки ИВЛ, пребывание в ОРИТ и сроки госпитализации [71–73]. К сожалению, раннее энтеральное питание по-прежнему воспринимается не столько как лечебная мера для кишечника, сколько как источник витаминов, белка и калорий [74]. Очевидно, что необходим поиск компонентов раннего питания, способных ускорить восстановление и целостность кишечного барьера и его иммунные функции.

Одним из наиболее важных нутриентов, определяющих и выраженность апоптоза лимфоцитов, и скорость их созревания, является аминокислота глутамин. Хотя большинство работ было посвящено роли глутамина в анаболических процессах, в настоящий момент набирает силу новая парадигма, в которой глутамин рассматривается как ключевое звено в модуляции стресса и апоптоза [75].

В частности, инкубация клеток в среде без глутамина приводила к апоптозу этих клеток. Характерно, что сам по себе дефицит глутамина сопровождается оксидантным стрессом в связи с нарушением синтеза внутриклеточного глутатиона, однако блокада оксидантного стресса не приводила к предотвращению программированной гибели. Следовательно, согласно [76], глутамин входит в систему защиты от апоптоза. Также было показано, что глутамин входит в систему защиты от апоптоза, контролируя активацию каспаз, в частности, каспазы-8 [77].

Иммунотерапия. Цитокиноterapia, в частности препаратами интерферона (ИФН) гамма и альфа-2b, однозначно показана при врожденных или приобретенных дефектах в системе интерферонов, о чем свидетельствуют многочисленные исследования. Врожденные дефекты ИФН I типа связаны с мутациями генов, ответственных за их синтез, что ведет к дефициту различных моле-

their maturation rate is amino acid glutamine. Though the majority of works was devoted to glutamine role in anabolic processes, a new paradigm in which glutamine is considered a key element in modulation of stress and apoptosis is currently gaining strength [75].

In particular, the incubation of cells in glutamine free medium led to the apoptosis of these cells. It is characteristic that the deficiency of glutamine in itself is accompanied by an oxidative stress connected with the disturbance of intracellular glutathione synthesis, however, the blocking of oxidative stress did not lead to prevention of the programmed death. Therefore, according to [76], glutamine is a part of the apoptosis defense system. Also it was shown that glutamine is included into the apoptosis defense system, controlling caspases' activation, in particular, caspase-8 [77].

Immunotherapy. Cytokine therapy, in particular gamma and alpha-2b interferon (IFN) preparations, is clearly indicated in congenital or acquired defects of interferon system, as numerous researches testify to. Congenital defects of IFN type I are associated with mutations of the genes responsible for their synthesis, which leads to a deficiency of various molecules involved in the activation of genes responsible for synthesis of IFN- α/β (STAT1, UNC93 B1, MCM4, TLR3, TRAF3, TRIF, TBK1) and the low IFN- α/β level. Deficiency of IFN- γ , defects of its IFNGR receptor (IFN- γ R1), and deficiency of IL-12 playing an important role in regulation of IFN- γ [78] have been described and nuanced. Congenital disturbances in the IFN system lead to the emergence of severe infection, often resulting in fatal outcome. Replacement therapy with IFN- α 2b or IFN- γ is indicated in such patients.

Thus, the use of interferons is considered a promising direction [79]. However, given the phenotypic diversity of the immune response to infection, a number of authors are very pessimistic about the modern possibilities of immunotherapy [80]. Indeed, clinical studies have proven a decrease in lethality only with the use of immunoglobulins G, M and A [9].

Modulation of apoptosis. It is obvious that pathological activation of apoptosis in sepsis requires targeted correction. The anti-apoptotic therapy preventing death of lymphocytes successfully increased survival during the experiment [81], therefore, it is regarded as a promising direction of research [82, 83].

кул, участвующих в активации генов, ответственных за синтез ИФН- α/β (STAT1, UNC93 B1, MCM4, TLR3, TRAF3, TRIF, TBK1), и низкому уровню ИФН- α/β . Описаны и уточнены дефицит ИФН- γ , дефекты его рецептора IFNGR (ИФН- γ R1) и дефицит IL-12, играющего важнейшую роль в регуляции ИФН- γ [78]. Врожденные нарушения в системе ИФН ведут к возникновению тяжелой инфекции, часто приводящей к летальному исходу. Таким пациентам показана заместительная терапия ИФН- $\alpha 2b$ или ИФН- γ .

Таким образом, использование интерферонов считается перспективным направлением [79]. Однако, учитывая фенотипическое разнообразие иммунного ответа на инфекцию, ряд авторов весьма пессимистично относятся к современным возможностям иммунотерапии [80]. Действительно, клиническими исследованиями доказано снижение летальности только при применении иммуноглобулинов классов G, M и A [9].

Модуляция апоптоза. Очевидно, что патологическая активация апоптоза при сепсисе нуждается в целенаправленной коррекции. Антиапоптотическая терапия, предотвращающая гибель лимфоцитов, успешно увеличивала выживаемость в эксперименте [81], поэтому рассценивается как многообещающее направление исследований [82, 83].

Подходы к терапии, направленной на подавление процессов апоптоза, различны и включают воздействие на разные этапы — от взаимодействия патогенов с рецепторами клеток до активации систем каспаз. Перспективным представляется проведение цитокинотерапии IL-7 и IL-15, в результате чего отмечается улучшение функциональной активности и пролиферативной способности Т-лимфоцитов, а также повышение их резистентности к апоптозу [84–88].

По-прежнему актуальными являются исследования экстракорпоральных методов лечения сепсиса. Относительно новое направление — нейтрализация IL-10 с помощью сорбционных технологий. Как уже было сказано, в ряде работ была показана положительная корреляция между содержанием Treg и IL-10. Нейтрализация в экспериментальной модели сепсиса IL-10 восстанавливала содержание CD4+ Т-клеток в селезенке и достоверно улучшала выживаемость [89]. Ранее была упомянута работа, в которой гемоперфузия на колонке с иммобилизованным полимиксином В также снижала и число Treg, и концентрации IL-6 и IL-10, что в последующем отразилось положительно на результатах терапии. Таким образом, нейтрализация IL-10 может

The approaches to therapy aimed at suppression of apoptosis processes are various and include impact at different stages, i.e. from interaction of pathogens with cells receptors to the activation of caspases' systems. Cytokine IL-7 and IL-15 therapy seems promising, and results in the improvement of functional activity and proliferative ability of T-lymphocytes, as well as an increase in their resistance to apoptosis [84–88].

Researches on extracorporeal methods of sepsis treatment are still relevant. A rather new direction is neutralization of IL-10 by means of sorption technologies. As told before, in a number of works the positive correlation in Treg and IL-10 levels was shown. Neutralization of IL-10 in experimental model of sepsis restored the CD4+ T-cells count in the spleen and significantly improved the survival [89]. Earlier a work was mentioned in which hemoperfusion on a column with the immobilized polymyxin B also reduced both the Treg number, and concentration of IL-6 and IL-10, which subsequently had a positive effect on therapy results. Thus, neutralization of IL-10 can be considered as a promising strategy in overcoming immunosuppression in sepsis [50].

CONCLUSION

On the basis of the above mentioned study it is possible to draw the following conclusions:

1. The phenomena of lymphopenia and immunoparesis are typical for sepsis and persistent MOF. Immunoparesis as such, and lymphopenia in particular, are the consequence of a critical condition, for example, severe injury. In turn, the severe lymphopenia later on determines the severity and outcome of the critical condition.
2. Lymphopenia and the neutrophil-lymphocyte count ratio are the objective and most sensitive diagnostic criteria of sepsis.
3. Further progress in the treatment of critical conditions in general and sepsis in particular is associated with the development and implementation of technologies for overcoming lymphopenia and, accordingly, immunoparesis. In turn, the definition of lymphopenia as one of the important therapy targets will accelerate clinical trials.

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

рассматриваться как перспективная стратегия в преодолении иммуносупрессии при сепсисе [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. Для сепсиса и персистирующей ПОН типичны явления лимфопении и иммунопараза. Сам по себе иммунопарез, и в частности лимфопения, является следствием критического состояния, например, тяжелой травмы. В свою очередь, в дальнейшем выраженная лимфопения определяет тяжесть и исход критического состояния.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Drewry A.M., Samra N., Skrupky L.P. et al. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality // *Shock*. 2014. Vol. 42 (5). P. 383–391. doi: 10.1097/SHK.0000000000000234.
2. Opal S.M. The current understanding of sepsis and research priorities for the future // *Virulence*. 2014. Vol. 5 (1). P. 1–3. doi: 10.4161/viru.26803.
3. Ulloa L., Brunner M., Ramos L., Deitch EA. Scientific and clinical challenges in sepsis // *Curr. Pharm. Des.* 2009. Vol. 15 (16). P. 1918–1935.
4. Kumar A., Ellis P., Arabi Y. et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock // *Chest*. 2009. Vol. 136 (5). P. 1237–1248.
5. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 // *Crit. Care Med.* 2013. Vol. 41 (2). P. 580–637.
6. Hotchkiss R.S., Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348 (2). P. 138–150.
7. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение / под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Мед. информ. агентство, 2017. 408 с.
8. 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.
9. Белобородов В.Б. Иммунопатология тяжелого сепсиса и возможности ее коррекции // *Вестн. интенсивной терапии*. 2010. № 4. С. 3–8.
10. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Immunosuppression in sepsis: novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach // *Lancet Infect. Dis.* 2013. Vol. 13. P. 260–268.
11. Munford R.S., Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 163 (2). P. 316–321.
12. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock // *N. Eng. J. Med.* 2013. Vol. 369 (9). P. 840–851.
13. Ward P.A. Immunosuppression in sepsis // *JAMA*. 2011. Vol. 306 (23). P. 2618–2619.
14. Dilek N., de Silly R.V., Blanco G., Vanhove B. Myeloid-derived suppressor cells: mechanisms of action and

2. Лимфопения и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов периферической крови являются объективным и наиболее чувствительным диагностическим критерием сепсиса.

3. Дальнейший прогресс терапии критических состояний в целом и сепсиса в частности связан с развитием и внедрением технологий преодоления лимфопении и, соответственно, иммунопараза. В свою очередь, определение лимфопении как одной из важных целей терапии позволит ускорить проведение клинических исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Drewry A.M., Samram N., Skrupky L.P. et al. (2014). Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. *Shock*, 42 (5), 383–391. doi: 10.1097/SHK.0000000000000234.
2. Opal S.M. (2014). The current understanding of sepsis and research priorities for the future. *Virulence*, 5 (1), 1–3. doi: 10.4161/viru.26803.
3. Ulloa L., Brunner M., Ramos L., Deitch EA. (2009). Scientific and clinical challenges in sepsis. *Curr. Pharm. Des.*, 15 (16), 1918–1935.
4. Kumar A., Ellis P., Arabi Y. et al. (2009). Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*, 136 (5), 1237–1248.
5. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. (2013). Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit. Care Med.*, 41 (2), 580–637.
6. Hotchkiss R.S., Karl I.E. (2003). The pathophysiology and treatment of sepsis. *N. Engl. J. Med.*, 348 (2), 138–150.
7. *Sepsis: Classification, Clinical-diagnostic Concept and Treatment*. 4th ed. (2017). Moscow, 408 p. In Russ.
8. Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Boichuk S.V., Rizvanov A.A. (2016). Sepsis and apoptosis. *Genes and Cells*, 11 (4), 18–21.
9. Beloborodov V.B. (2010). Immunopathology of severe sepsis and the possibility of its correction. *Annals of Critical Care*, 4, 3–8. In Russ.
10. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. (2013). Immunosuppression in sepsis: novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect. Dis.*, 13, 260–268.
11. Munford R.S., Pugin J. (2001). Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 163 (2), 316–321.
12. Angus D.C., van der Poll T. (2013). Severe sepsis and septic shock. *N. Eng. J. Med.*, 369 (9), 840–851.
13. Ward P.A. (2011). Immunosuppression in sepsis. *JAMA*, 306 (23), 2618–2619.
14. Dilek N., de Silly R.V., Blanco G., Vanhove B. (2012). Myeloid-derived suppressor cells: mechanisms of action and recent advances in their role in transplant

- recent advances in their role in transplant tolerance // *Front. Immunol.* 2012. 3: 208. doi: 10.3389/fimmu.2012.00208.
15. Grigoryev E.V., Shukevich D.L., Matveeva V.G., Kornekyuk R.A. Immunosuppression as a component of multiple organ dysfunction syndrome followed cardiac surgery // *Compl. Iss. Cardiovasc. Dis.* 2018. Vol. 7 (4). P. 84–91. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-84-91.
 16. Torgersen C., Moser P., Luckner G. et al. Macroscopic postmortem findings in 235 surgical intensive care patients with sepsis // *Anesth. Analg.* 2009. Vol. 108 (6). P. 1841–1847.
 17. Zijlstra J., van Meurs M., Moser J. Commentary: precision immunotherapy for sepsis // *Front Immunol.* 2019. Vol. 10: 20. doi: 10.3389/fimmu.2019.00020.
 18. Venet F., Davin F., Guignant C. et al. Early assessment of leukocyte alterations at diagnosis of septic shock // *Shock.* 2010. Vol. 34 (4). P. 358–363.
 19. Monserrat J., de Pablo R., Reyes E. et al. Clinical relevance of the severe abnormalities of the T cell compartment in septic shock patients // *Crit. Care.* 2009. Vol. 13 (1). Art. numb.: R26.
 20. Monserrat J., de Pablo R., Diaz-Martin D. et al. Early alterations of B cells in patients with septic shock // *Crit. Care.* 2013. Vol. 17 (3). Art. numb.: R105.
 21. Hein F., Massin F., Cravoisy-Popovic A. et al. The relationship between CD4+CD25+CD127-regulatory T cells and inflammatory response and outcome during shock states // *Crit. Care.* 2010. Vol. 14 (1). Art. numb.: R19.
 22. Inoue S., Suzuki-Utsunomiya K., Okada Y. et al. Reduction of immunocompetent T cells followed by prolonged lymphopenia in severe sepsis in the elderly // *Crit. Care. Med.* 2013. Vol. 41 (3). P. 810–819.
 23. 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 (6). P. 3765–3772.
 24. Cheadle W.G., Pemberton R.M., Robinson D. et al. Lymphocyte subset responses to trauma and sepsis // *J. Trauma.* 1993. Vol. 35 (6). P. 844–849.
 25. Hotchkiss R.S., Swanson P.E., Freeman B.D. et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction // *Crit. Care Med.* 2009. Vol. 27 (7). P. 1230–1251.
 26. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death // *Toxicol. Pathol.* 2007. Vol. 35 (4). P. 495–516.
 27. Hotchkiss R.S., Coopersmith C.M., Karl I.E. Prevention of lymphocyte apoptosis — a potential treatment of sepsis? // *Clin. Infect. Dis.* 2005. Vol. 41. P. 465–469.
 28. da Silva F.P., Nizet V. Cell death during sepsis: integration of disintegration in the inflammatory response to overwhelming infection // *Apoptosis.* 2009. Vol. 14. P. 509–521.
 29. Venet F., Rimmelé T., Monneret G. Management of sepsis-induced immunosuppression // *Crit. Care Clin.* 2018. Vol. 34 (1). P. 97–106. doi: 10.1016/j.ccc.2017.08.007.
 30. Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Swanson P.E. et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans // *J. Immunol.* 2001. Vol. 166. P. 6952–6963.
 31. Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Swanson P.E. et al. Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in tolerance. *Front. Immunol.*, 3: 208. doi: 10.3389/fimmu.2012.00208.
 15. Grigoryev E.V., Shukevich D.L., Matveeva V.G., Kornekyuk R.A. (2018). Immunosuppression as a component of multiple organ dysfunction syndrome followed cardiac surgery. *Compl. Iss. Cardiovasc. Dis.*, 7 (4), 84–91. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-84-91.
 16. Torgersen C., Moser P., Luckner G. et al. (2009). Macroscopic postmortem findings in 235 surgical intensive care patients with sepsis. *Anesth. Analg.*, 108 (6), 1841–1847.
 17. Zijlstra J., van Meurs M., Moser J. (2019). Commentary: precision immunotherapy for sepsis. *Front Immunol.*, 10: 20. doi: 10.3389/fimmu.2019.00020.
 18. Venet F., Davin F., Guignant C. et al. (2010). Early assessment of leukocyte alterations at diagnosis of septic shock. *Shock*, 34 (4), 358–363.
 19. Monserrat J., de Pablo R., Reyes E. et al. (2009). Clinical relevance of the severe abnormalities of the T cell compartment in septic shock patients. *Crit. Care*, 13 (1): R26.
 20. Monserrat J., de Pablo R., Diaz-Martin D. et al. (2013). Early alterations of B cells in patients with septic shock. *Crit. Care*, 17 (3): R105.
 21. Hein F., Massin F., Cravoisy-Popovic A. et al. (2010). The relationship between CD4+CD25+CD127-regulatory T cells and inflammatory response and outcome during shock states. *Crit. Care*, 14 (1): R19.
 22. Inoue S., Suzuki-Utsunomiya K., Okada Y. et al. (2013). Reduction of immunocompetent T cells followed by prolonged lymphopenia in severe sepsis in the elderly. *Crit. Care. Med.*, 41 (3), 810–819.
 23. Felmet K.A., Hall M.W., Clark R.S., Jaffe R., Carcillo J.A. (2005). Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure. *J. Immunol.*, 174 (6), 3765–3772.
 24. Cheadle W.G., Pemberton R.M., Robinson D. et al. (1993). Lymphocyte subset responses to trauma and sepsis. *J. Trauma*, 35 (6), 844–849.
 25. Hotchkiss R.S., Swanson P.E., Freeman B.D. et al. (2009). Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit. Care Med.*, 27 (7), 1230–1251.
 26. Elmore S. (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol. Pathol.*, 35 (4), 495–516.
 27. Hotchkiss R.S., Coopersmith C.M., Karl I.E. (2005). Prevention of lymphocyte apoptosis — a potential treatment of sepsis? *Clin. Infect. Dis.*, 41, 465–469.
 28. da Silva F.P., Nizet V. (2009). Cell death during sepsis: integration of disintegration in the inflammatory response to overwhelming infection. *Apoptosis*, 14, 509–521.
 29. Venet F., Rimmelé T., Monneret G. (2018). Management of sepsis-induced immunosuppression. *Crit. Care Clin.*, 34 (1), 97–106. doi: 10.1016/j.ccc.2017.08.007.
 30. Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Swanson P.E. et al. (2001). Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J. Immunol.*, 166, 6952–6963.
 31. Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Swanson P.E. et al. (2002). Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in

- patients with sepsis // *J. Immunol.* 2002. Vol. 168. P. 2493–2500.
32. Хаертынов Х.С., Бойчук С.В., Анохин В.А. и др. Показатели активности апоптоза лимфоцитов крови у детей с неонатальным сепсисом // *Гены и клетки.* 2014. Т. 9, № 3-2. С. 267–271.
 33. Pastille E., Didovic S., Brauckmann D. et al. Modulation of dendritic cell differentiation in the bone marrow mediates sustained immunosuppression after polymicrobial sepsis // *J. Immunol.* 2001. Vol. 186. P. 977–986.
 34. Drifte G., Dunn-Siegrist I., Tissieres P. et al. Innate immune functions of immature neutrophils in patients with sepsis and severe systemic inflammatory response syndrome // *Crit. Care Med.* 2013. Vol. 41. P. 820–832.
 35. Huang L.F., Yao Y.M., Dong N. et al. Association between regulatory T cell activity and sepsis and outcome of severely burned patients: a prospective, observational study // *Crit. Care.* 2010. Vol. 14. Art. numb.: R3.
 36. Venet F., Pachot A., Debard A.L. et al. Human CD4+ CD25+ regulatory T lymphocytes inhibit lipopolysaccharide-induced monocyte survival through a Fas/Fas ligand-dependent mechanism // *J. Immunol.* 2006. Vol. 177. P. 6540–6547.
 37. Hotchkiss R.S., Schmiege R.E., Swanson P.E. et al. Rapid onset of intestinal epithelial and lymphocyte apoptotic cell death in patients with trauma and shock // *Crit. Care Med.* 2000. Vol. 28. P. 3207–3217.
 38. Bochud P.Y., Calandra Th. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implication for future treatment // *BMJ.* 2003. Vol. 326 (738). P. 262–265.
 39. Bone R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS // *Crit. Care Med.* 1996. Vol. 24 (7). P. 1125–1128.
 40. Poujol F., Monneret G., Gallet-Gorius E. et al. Ex vivo stimulation of lymphocytes with IL-10 mimics sepsis-induced intrinsic T-cell alterations // *Immunol. Invest.* 2018. Vol. 47 (2). P. 154–168. doi: 10.1080/08820139.2017.1407786.
 41. Corzo C.A., Cotter M.J., Cheng P. Mechanism regulating reactive oxygen species in tumor-induced myeloid-derived suppressor cells // *J. Immunol.* 2009. Vol. 182 (9). P. 5693–5701. doi: 10.4049/jimmunol.0900092.
 42. Ray A., Chakraborty K., Ray P. Immunosuppressive MDSCs induced by TLR signalling during infection and role in resolution of inflammation // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2013. Vol. 3: 52. doi: 10.3389/fcimb.2013.00052.
 43. Mathias B., Delmas A.L., Ozrazgat-Baslanti T. et al. Human myeloid-derived suppressor cells are associated with chronic immune suppression after severe sepsis/septic shock // *Ann. Surg.* 2017. Vol. 265 (4). P. 827–834. doi: 10.1097/SLA.0000000000001783.
 44. Nacionales D.C., Szpila B., Ungaro R. et al. A detailed characterization of the dysfunctional immunity and abnormal myelopoiesis induced by severe shock and trauma in the aged // *J. Immunol.* 2015. Vol. 195. P. 2396–2407. doi: 10.4049/jimmunol.1500984.
 45. Mare T.A., Treacher D.F., Shankar-Hari M. et al. The diagnostic and prognostic significance of monitoring blood levels of immature neutrophils in patients with systemic inflammation // *Crit. Care.* 2015. Vol. 19 (1). Art. numb.: 57. doi: 10.1186/s13054-015-0778-z.
 32. Khaertynov Kh.S., Boichuk S.V., Anokhin V.A. et al. (2014). Activity index of lymphocyte apoptosis in children with neonatal sepsis. *Genes and Cells*, 9 (3-2), 267–271.
 33. Pastille E., Didovic S., Brauckmann D. et al. (2001). Modulation of dendritic cell differentiation in the bone marrow mediates sustained immunosuppression after polymicrobial sepsis. *J. Immunol.*, 186, 977–986.
 34. Drifte G., Dunn-Siegrist I., Tissieres P. et al. (2013). Innate immune functions of immature neutrophils in patients with sepsis and severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit. Care Med.*, 41, 820–832.
 35. Huang L.F., Yao Y.M., Dong N. et al. (2010). Association between regulatory T cell activity and sepsis and outcome of severely burned patients: a prospective, observational study. *Crit. Care*, 14: R3.
 36. Venet F., Pachot A., Debard A.L. et al. (2006). Human CD4+ CD25+ regulatory T lymphocytes inhibit lipopolysaccharide-induced monocyte survival through a Fas/Fas ligand-dependent mechanism. *J. Immunol.*, 177, 6540–6547.
 37. Hotchkiss R.S., Schmiege R.E., Swanson P.E. et al. (2000). Rapid onset of intestinal epithelial and lymphocyte apoptotic cell death in patients with trauma and shock. *Crit. Care Med.*, 28, 3207–3217.
 38. Bochud P.Y., Calandra Th. (2003). Pathogenesis of sepsis: new concepts and implication for future treatment. *BMJ*, 326 (738), 262–265.
 39. Bone R.C. (1996). Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit. Care Med.*, 24 (7), 1125–1128.
 40. Poujol F., Monneret G., Gallet-Gorius E. et al. (2018). Ex vivo stimulation of lymphocytes with IL-10 mimics sepsis-induced intrinsic T-cell alterations. *Immunol. Invest.*, 47 (2), 154–168. doi: 10.1080/08820139.2017.1407786.
 41. Corzo C.A., Cotter M.J., Cheng P. (2009). Mechanism regulating reactive oxygen species in tumor-induced myeloid-derived suppressor cells. *J. Immunol.*, 182 (9), 5693–5701. doi: 10.4049/jimmunol.0900092.
 42. Ray A., Chakraborty K., Ray P. (2013). Immunosuppressive MDSCs induced by TLR signalling during infection and role in resolution of inflammation. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 3: 52. doi: 10.3389/fcimb.2013.00052.
 43. Mathias B., Delmas A.L., Ozrazgat-Baslanti T. et al. (2017). Human myeloid-derived suppressor cells are associated with chronic immune suppression after severe sepsis/septic shock. *Ann. Surg.*, 265 (4), 827–834. doi: 10.1097/SLA.0000000000001783.
 44. Nacionales D.C., Szpila B., Ungaro R. et al. (2015). A detailed characterization of the dysfunctional immunity and abnormal myelopoiesis induced by severe shock and trauma in the aged. *J. Immunol.*, 195, 2396–2407. doi: 10.4049/jimmunol.1500984.
 45. Mare T.A., Treacher D.F., Shankar-Hari M. et al. (2015). The diagnostic and prognostic significance of monitoring blood levels of immature neutrophils in patients with systemic inflammation. *Crit. Care*, 19 (1): 57. doi: 10.1186/s13054-015-0778-z.
 46. Grigoryev E.V., Plotnikov G.P., Shukevich D.L., Golovkin A.S. (2014). Persistent multiorgan failure. *Circulatory Pathology and Cardiac Surgery*, 18 (3), 82–86.

46. Григорьев Е.В., Плотников Г.П., Шукевич Д.Л., Голловкин А.С. Персистирующая полиорганная недостаточность // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014. Т. 18, № 3. С. 82–86.
47. Venet F., Chung C.S., Monneret G. et al. Regulatory T cell populations in sepsis and trauma // *J. Leukoc Biol.* 2008. Vol. 83. P. 523–535.
48. Leng F.Y., Liu J.L., Liu Z.J., Yin J.Y., Qu H.P. Increased proportion of CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) regulatory T cells during early-stage sepsis in ICU patients // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2013. Vol. 46. P. 338–344.
49. Monneret G., Debard A.L., Venet F. et al. Marked elevation of human circulating CD4+CD25+ regulatory T cells in sepsis-induced immunoparalysis // *Crit. Care Med.* 2003. Vol. 31 (7). P. 2068–2071.
50. Wisnoski N., Chung C.S., Chen Y., Huang X., Ayala A. The contribution of CD4+ CD25+ T-regulatory-cells to immune suppression in sepsis // *Shock*. 2007. Vol. 27. P. 251–257.
51. Ono S., Kimura A., Hiraki S. et al. Removal of increased circulating CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers // *Surgery*. 2013. Vol. 153. P. 262–271.
52. Ljungström L., Pernestig A.-K., Jacobsson G. et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis // *PLoS One*. 2017. Vol. 12 (7): e0181704. doi: 10.1371/journal.pone.0181704
53. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts — rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill // *Bratisl. Lek. Listy*. 2001. Vol. 102 (1). P. 5–14.
54. Shapiro N.I., Trzeciak S., Hollander J.E. et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis // *Crit. Care Med.* 2009. Vol. 37 (1). P. 96–104. doi: 10.1097/CCM.0b013e318192fd9d
55. de Jager C.P., van Wijk P.T., Mathoera R.B. et al. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit // *Crit. Care*. 2010. Vol. 14 (5). Art. numb.: R192.
56. Terradas R., Grau S., Blanch J. et al. Eosinophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic markers in patients with bacteremia: a retrospective cohort study // *PLoS One*. 2012. Vol. 7 (8): e42860. doi: 10.1371/journal.pone.0042860.
57. Ljungström L., Karlsson D., Pernestig A., Andersson R., Jacobsson G. Neutrophil to lymphocyte count ratio performs better than procalcitonin as a biomarker for bacteremia and severe sepsis in the emergency department // *Crit. Care*. 2015. Vol. 19 (1). Art. numb.: P66 doi: 10.1186/cc14146.
58. Ozdemir S.A., Ozer E.A., Ilhan O., Sutcuoglu S. Can neutrophil to lymphocyte ratio predict late-onset sepsis in preterm infants? // *J. Clin. Lab. Anal.* 2018. Vol. 32 (4): e22338.
59. Riché F., Gayat E., Barthelemy R. et al. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Crit. Care*, 19: 439. doi: 10.1186/s13054-015-1144-x.
60. Valeeva V.A., Streltsova E.I., Vereshchagin E.I. (2018). Diagnostic value of sepsis markers at the stages of intensive care. *J. Sib. Med. Sci.*, 4, 34–41.
47. Venet F., Chung C.S., Monneret G. et al. (2008). Regulatory T cell populations in sepsis and trauma. *J. Leukoc Biol.*, 83, 523–535.
48. Leng F.Y., Liu J.L., Liu Z.J., Yin J.Y., Qu H.P. (2013). Increased proportion of CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) regulatory T cells during early-stage sepsis in ICU patients. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 46, 338–344.
49. Monneret G., Debard A.L., Venet F. et al. (2003). Marked elevation of human circulating CD4+CD25+ regulatory T cells in sepsis-induced immunoparalysis. *Crit. Care Med.*, 31 (7), 2068–2071.
50. Wisnoski N., Chung C.S., Chen Y., Huang X., Ayala A. (2007). The contribution of CD4+ CD25+ T-regulatory-cells to immune suppression in sepsis. *Shock*, 27, 251–257.
51. Ono S., Kimura A., Hiraki S. et al. (2013). Removal of increased circulating CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers. *Surgery*, 153, 262–271.
52. Ljungström L., Pernestig A.-K., Jacobsson G. et al. (2017). Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One*, 12 (7): e0181704. doi: 10.1371/journal.pone.0181704.
53. Zahorec R. (2001). Ratio of neutrophil to lymphocyte counts — rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl. Lek. Listy*, 102 (1), 5–14.
54. Shapiro N.I., Trzeciak S., Hollander J.E. et al. (2009). A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit. Care Med.*, 37 (1), 96–104. doi: 10.1097/CCM.0b013e318192fd9d
55. de Jager C.P., van Wijk P.T., Mathoera R.B. et al. (2010). Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit. Care*, 14 (5): R192.
56. Terradas R., Grau S., Blanch J. et al. (2012). Eosinophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic markers in patients with bacteremia: a retrospective cohort study. *PLoS One*, 7 (8): e42860. doi: 10.1371/journal.pone.0042860.
57. Ljungström L., Karlsson D., Pernestig A., Andersson R., Jacobsson G. (2015). Neutrophil to lymphocyte count ratio performs better than procalcitonin as a biomarker for bacteremia and severe sepsis in the emergency department. *Crit. Care*, 19 (1): P66 doi: 10.1186/cc14146.
58. Ozdemir S.A., Ozer E.A., Ilhan O., Sutcuoglu S. (2018). Can neutrophil to lymphocyte ratio predict late-onset sepsis in preterm infants? *J. Clin. Lab. Anal.*, 32 (4): e22338.
59. Riché F., Gayat E., Barthelemy R. et al. (2015). Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Crit. Care*, 19: 439. doi: 10.1186/s13054-015-1144-x.
60. Valeeva V.A., Streltsova E.I., Vereshchagin E.I. (2018). Diagnostic value of sepsis markers at the stages of intensive care. *J. Sib. Med. Sci.*, 4, 34–41.

60. Валеева В.А., Стрельцова Е.И., Верещагин Е.И. Диагностическая ценность маркеров сепсиса на этапах интенсивной терапии // J. Sib. Med. Sci. 2018. № 4. С. 34–41.
61. 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 (6). P. 3765–3772.
62. Holub M., Klucková Z., Helcl M. et al. Lymphocyte subset numbers depend on the bacterial origin of sepsis // Clin. Microbiol. Infect. 2003. Vol. 9 (3). P. 202–211. doi: 10.1046/j.1469-0691.2003.00518.x.
63. Heffernan D.S., Monaghan S.F., Thakkar R.K. et al. Failure to normalize lymphopenia following trauma is associated with increased mortality, independent of the leukocytosis pattern // Crit. Care. 2012. Vol. 16 (1). Art. numb.: R12.
64. Lewis R.T., Klein H. Risk factors in postoperative sepsis: significance of preoperative lymphocytopenia // J. Surgical Res. 1979. Vol. 26 (4). P. 365–371.
65. Oberholzer C., Oberholzer A., Bahjat F.R. et al. Targeted adenovirus-induced expression of IL-10 decreases thymic apoptosis and improves survival in murine sepsis // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2001. Vol. 98 (20). P. 11503–11508.
66. Venet F., Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression // Nat. Rev. Nephrol. 2018. Vol. 14 (2). P. 121–137.
67. Pei F., Guan X., Wu J. Thymosin alpha 1 treatment for patients with sepsis // Expert Opin. Biol. Ther. 2018. Vol. 18 (1). P. 71–76. doi: 10.1080/14712598.2018.1484104.
68. Marshall J.C., Christou N.V., Meakins J.L. The gastrointestinal tract. The “undrained abscess” of multiple organ failure // Ann. Surg. 1993. Vol. 218 (2). P. 111–119.
69. Vaishnavi C. Translocation of gut flora and its role in sepsis // Ind. J. Med. Microbiol. 2013. Vol. 31 (4). P. 334–342.
70. Fukushima R., Alexander J.W., Gianotti L. et al. Bacterial translocation-related mortality may be associated with neutrophil-mediated organ damage // Shock. 1995. Vol. 3 (5). P. 323–328.
71. Fraker P.J., Lill-Elghanian D.A. The many roles of apoptosis in immunity as modified by aging and nutritional status // J. Nutr. Health Aging. 2004. Vol. 8. P. 56–63.
72. Fock R.A., Blatt S.L., Beutler B. et al. Study of lymphocyte subpopulations in bone marrow in a model of protein-energy malnutrition // Nutrition. 2010. Vol. 26. P. 1021–1028. doi: 10.1016/j.nut.2009.08.026.
73. Liu Y., Zhao W., Chen W. et al. Effects of early enteral nutrition on immune function and prognosis of patients with sepsis on mechanical ventilation // J. Intens. Care Med. 2018 Nov 1: 885066618809893. doi: 10.1177/0885066618809893.
74. Wischmeyer P.E. Nutrition therapy in sepsis // Crit. Care Clin. 2018. Vol. 34 (1). P. 107–125. doi: 10.1016/j.ccc.2017.08.008.
75. Fuchs B.C., Bode B.P. Stressing out over survival: glutamine as an apoptotic modulator // J. Surg. Res. 2006. Vol. 131 (1). P. 26–40.
61. Felmet K.A., Hall M.W., Clark R.S., Jaffe R., Carcillo J.A. (2005). Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure. *J. Immunol.*, 174 (6), 3765–3772.
62. Holub M., Klucková Z., Helcl M. et al. (2003). Lymphocyte subset numbers depend on the bacterial origin of sepsis. *Clin. Microbiol. Infect.*, 9 (3), 202–211. doi: 10.1046/j.1469-0691.2003.00518.x.
63. Heffernan D.S., Monaghan S.F., Thakkar R.K. et al. (2012). Failure to normalize lymphopenia following trauma is associated with increased mortality, independent of the leukocytosis pattern. *Crit. Care*, 16 (1): R12.
64. Lewis R.T., Klein H. (1979). Risk factors in postoperative sepsis: significance of preoperative lymphocytopenia. *J. Surgical Res.*, 26 (4), 365–371.
65. Oberholzer C., Oberholzer A., Bahjat F.R. et al. (2001). Targeted adenovirus-induced expression of IL-10 decreases thymic apoptosis and improves survival in murine sepsis. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 98 (20), 11503–11508.
66. Venet F., Monneret G. (2018). Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nat. Rev. Nephrol.*, 14 (2), 121–137.
67. Pei F., Guan X., Wu J. (2018). Thymosin alpha 1 treatment for patients with sepsis. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 18 (1), 71–76. doi: 10.1080/14712598.2018.1484104.
68. Marshall J.C., Christou N.V., Meakins J.L. (1993). The gastrointestinal tract. The “undrained abscess” of multiple organ failure. *Ann. Surg.*, 218 (2), 111–119.
69. Vaishnavi C. (2013). Translocation of gut flora and its role in sepsis. *Ind. J. Med. Microbiol.*, 31 (4), 334–342.
70. Fukushima R., Alexander J.W., Gianotti L. et al. (1995). Bacterial translocation-related mortality may be associated with neutrophil-mediated organ damage. *Shock*, 3 (5), 323–328.
71. Fraker P.J., Lill-Elghanian D.A. (2004). The many roles of apoptosis in immunity as modified by aging and nutritional status. *J. Nutr. Health Aging*, 8, 56–63.
72. Fock R.A., Blatt S.L., Beutler B. et al. (2010). Study of lymphocyte subpopulations in bone marrow in a model of protein-energy malnutrition. *Nutrition*, 26, 1021–1028. doi: 10.1016/j.nut.2009.08.026.
73. Liu Y., Zhao W., Chen W. et al. (2018, Nov 1). Effects of early enteral nutrition on immune function and prognosis of patients with sepsis on mechanical ventilation. *J. Intens. Care Med.*: 885066618809893. doi: 10.1177/0885066618809893.
74. Wischmeyer P.E. (2018). Nutrition therapy in sepsis. *Crit. Care Clin.*, 34 (1). 107–125. doi: 10.1016/j.ccc.2017.08.008.
75. Fuchs B.C., Bode B.P. (2006). Stressing out over survival: glutamine as an apoptotic modulator. *J. Surg. Res.*, 131 (1), 26–40.
76. Guérin P.J., Furtak T., Eng K., Gauthier E.R. (2006). Oxidative stress is not required for the induction of apoptosis upon glutamine starvation of Sp2/O-Ag14 hybridoma cells. *Eur. J. Cell Biol.*, 85 (5), 355–365.
77. Carneiro B.A., Fujii J., Brito G.A. et al. (2006). Caspase and bid involvement in *Clostridium difficile* toxin A-induced apoptosis and modulation of toxin A effects

76. Guérin P.J., Furtak T., Eng K., Gauthier E.R. Oxidative stress is not required for the induction of apoptosis upon glutamine starvation of Sp2/0-Ag14 hybridoma cells // *Eur. J. Cell Biol.* 2006. Vol. 85 (5). P. 355–365.
77. Carneiro B.A., Fujii J., Brito G.A. et al. Caspase and bid involvement in *Clostridium difficile* toxin A-induced apoptosis and modulation of toxin A effects by glutamine and alanyl-glutamine in vivo and in vitro // *Infect. Immun.* 2006. Vol. 74 (1). P. 81–87.
78. Boomer J.S., To K., Chang K.C. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure // *JAMA.* 2011. Vol. 306 (23). P. 2594–2605.
79. He X., Bo L., Jiang C. Advances in sepsis induced immunosuppression and immunomodulation therapy // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2018. Vol. 30 (12). P. 1202–1205.
80. Angus D.C. The search for effective therapy for sepsis: back to the drawing board? // *JAMA.* 2011. Vol. 306 (23). P. 2614–2615.
81. Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Swanson P.E. et al. Prevention of lymphocyte cell death in sepsis improves survival in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999. Vol. 96 (25). P. 14541–14546.
82. Coopersmith C.M., Stromberg P.E., Dunne W.M. et al. Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis // *JAMA.* 2002. Vol. 287. P. 1716–1721.
83. Chang K., Svabek C., Vazquez-Guillamet C. Targeting the programmed cell death 1: programmed cell death ligand 1 pathway reverses T cell exhaustion in patients with sepsis // *Crit. Care.* 2014. Vol. 18 (1). Art. numb.: R3.
84. Ward P.A. New approaches to the study of sepsis // *EMBO Mol. Med.* 2012. Vol. 4 (2). P. 1234–1243.
85. Venet F., Foray A.P., Villars-Méchin A. et al. IL-7 restores lymphocyte functions in septic patients // *J. Immunol.* 2012. Vol. 189. P. 5073–5081.
86. Inoue S., Unsinger J., Davis C.G. et al. IL-15 prevents apoptosis, reverses innate and adaptive immune dysfunction, and improves survival in sepsis // *J. Immunol.* 2010. Vol. 184 (3). P. 1401–1409.
87. Hutchins N.A., Unsinger J., Hotchkiss R.S., Ayala A. The new normal: immunomodulatory agents against sepsis immune suppression // *Trends Mol. Med.* 2014. Vol. 20 (4). P. 224–233.
88. Unsinger J., McGlynn M., Kasten K.R. et al. IL-7 promotes T cell viability, trafficking, and functionality and improves survival in sepsis // *J. Immunol.* 2010. Vol. 184 (7). P. 3768–3779.
89. Hiraki S., Ono S., Tsujimoto H. et al. Neutralization of interleukin-10 or transforming growth factor- β decreases the percentages of CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells in septic mice, thereby leading to an improved survival // *Surgery.* 2012. Vol. 151 (2). P. 313–322.
- by glutamine and alanyl-glutamine in vivo and in vitro. *Infect. Immun.*, 74 (1), 81–87.
78. Boomer J.S., To K., Chang K.C. (2011). Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA*, 306 (23), 2594–2605.
79. He X., Bo L., Jiang C. (2018). Advances in sepsis induced immunosuppression and immunomodulation therapy. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 30 (12), 1202–1205.
80. Angus D.C. (2011). The search for effective therapy for sepsis: back to the drawing board? *JAMA*, 306 (23), 2614–2615.
81. Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Swanson P.E. et al. (1999). Prevention of lymphocyte cell death in sepsis improves survival in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96 (25), 14541–14546.
82. Coopersmith C.M., Stromberg P.E., Dunne W.M. et al. (2002). Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis. *JAMA*, 287, 1716–1721.
83. Chang K., Svabek C., Vazquez-Guillamet C. (2014). Targeting the programmed cell death 1: programmed cell death ligand 1 pathway reverses T cell exhaustion in patients with sepsis. *Crit. Care*, 18 (1): R3.
84. Ward P.A. (2012). New approaches to the study of sepsis. *EMBO Mol. Med.*, 4 (2), 1234–1243.
85. Venet F., Foray A.P., Villars-Méchin A. et al. (2012). IL-7 restores lymphocyte functions in septic patients. *J. Immunol.*, 189, 5073–5081.
86. Inoue S., Unsinger J., Davis C.G. et al. (2010). IL-15 prevents apoptosis, reverses innate and adaptive immune dysfunction, and improves survival in sepsis. *J. Immunol.*, 184 (3), 1401–1409.
87. Hutchins N.A., Unsinger J., Hotchkiss R.S., Ayala A. (2014). The new normal: immunomodulatory agents against sepsis immune suppression. *Trends Mol. Med.*, 20 (4), 224–233.
88. Unsinger J., McGlynn M., Kasten K.R. et al. (2010). IL-7 promotes T cell viability, trafficking, and functionality and improves survival in sepsis. *J. Immunol.*, 184 (7), 3768–3779.
89. Hiraki S., Ono S., Tsujimoto H. et al. (2012). Neutralization of interleukin-10 or transforming growth factor- β decreases the percentages of CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells in septic mice, thereby leading to an improved survival. *Surgery*, 151 (2), 313–322.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Стрельцова Елена Ивановна — канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, заместитель главного врача по лечебной части ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница».

ABOUT THE AUTHORS

Streltsova Elena Ivanovna — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Novosibirsk State Medical University; Head, Intensive Care Unit, Deputy Head Physician on Medical Work, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital.

Peshkova Inessa Viktorovna — Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Novosibirsk State Medical University.

Samatov Igor Yuryevich — Assistant, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Novosibirsk State Medical University; Head, Department of Intensive Care, Burn Centre, Deputy Head Physician on Anes-

Пешкова Инесса Викторовна — д-р мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Саматов Игорь Юрьевич — ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ожогового центра, заместитель главного врача по анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница».

Валеева Влада Арнольдовна — канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Верещагин Евгений Иванович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Стрельцова Е.И., Пешкова И.В., Саматов И.Ю., Валеева В.А., Верещагин Е.И. Лимфопения как фактор, определяющий тяжесть сепсиса, как точный критерий диагностики и как объект терапии // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. № 3. С. 108–125.

esthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital.

Valeeva Vlada Arnoldovna — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Novosibirsk State Medical University.

Vereshchagin Evgeny Ivanovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Streltsova E.I., Peshkova I.V., Samatov I.Yu., Valeeva V.A., Vereshchagin E.I. (2020). Lymphopenia as a determinant factor of sepsis severity, as an exact diagnostic criterion, and as an object of therapy. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 108–125.