

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.005>
УДК [612.017.1:616-002]-053.2



Сергиенко Е.Н.¹ ✉, Романова О.Н.¹, Фомина Е.Г.², Зверко В.В.², Красько О.В.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Минск, Беларусь

³ Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Клиническая значимость показателей иммунитета при сепсисе у детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Сергиенко Е.Н. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи; Романова О.Н., Фомина Е.Г. – окончательное одобрение варианта статьи для опубликования, Зверко В.В. – дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных; Красько О.В. – анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

Для цитирования: Сергиенко Е.Н., Романова О.Н., Фомина Е.Г., Зверко В.В., Красько О.В. Клиническая значимость показателей иммунитета при сепсисе у детей. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(4):579–589. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.005>

Подана: 23.08.2025

Принята: 26.11.2025

Контакты: serhiyenka@yandex.com

Резюме

Введение. Сепсис представляет собой патологическое состояние, характеризующееся опасной для жизни дисфункцией органов из-за нарушения регуляции иммунного ответа хозяина на инфекцию. Типичный септический процесс включает в себя раннее гипервоспалительное состояние и позднюю стадию иммуносупрессии. Это динамическое изменение иммунного ответа хозяина тесно связано с местными или системными нарушениями свертывания крови.

Цель. Поиск предикторов сепсиса на основании анализа иммунологических показателей и других лабораторных маркеров бактериального воспаления.

Материалы и методы. Для изучения показателей врожденного и адаптивного иммунитета были сформированы 2 группы пациентов: основная группа – пациенты с сепсисом в первые сутки развития патологического процесса и группа сравнения – пациенты с бактериальными инфекциями. Группу контроля составили здоровые пациенты (n=35) без признаков инфекционного заболевания на момент проведения исследования.

Результаты. Септическое состояние сопровождается повышением относительного количества В-лимфоцитов (22,9 (14,5–32,7)%), снижением относительного и абсолютного числа лимфоцитов, NK- и NKT-клеток (5,6 (3,5–10,4)% и 0,1 (0,06–0,2) $\times 10^9$ /л и 1 (0,5–2)% и 0,02 (0,01–0,4) $\times 10^9$ /л соответственно), абсолютного числа Т-лимфоцитов (1,3 (0,7–2,2) $\times 10^9$ /л) и Т-хелперов (0,7 (0,4–1,3) $\times 10^9$ /л), увеличением общего числа моноцитов (1 (0,4–1,6) $\times 10^9$ /л) в крови. При анализе уровней цитокинов установлено, что при сепсисе на ранних стадиях происходит активация как провоспалительного,

так и противовоспалительного компонентов иммунного ответа. Выявленные в ходе исследования значительное снижение экспрессии HLA-DR на моноцитах в 4,7 раза у пациентов с сепсисом и рост количества нейтрофилов, экспрессирующих молекулу CD64 (более чем в 120 раз), по сравнению с контрольной группой могут служить важными маркерами диагностики сепсиса.

Заключение. В результате многофакторного анализа показателей иммунного ответа и лабораторных маркеров воспаления выявлены предикторы, ассоциированные с развитием сепсиса (уровень прокальцитонина более 9,5 нг/мл, ИЛ-10 более 31 пг/мл и относительная экспрессия HLA на моноцитах менее 150 условных единиц).

Ключевые слова: иммунный ответ, сепсис, цитокины, экспрессия, моноциты, дети

Sergienko E.¹ ✉, Romanova O.¹, Fomina E.², Zverko V.², Krasko O.³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology of the Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Belarus

³ United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Clinical Significance of Immunity Parameters in Children with Sepsis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Serhiyenka E. – substantial contribution to the study concept and design, data collection, data analysis and interpretation, text drafting; Romanova O. – final approval of the article for publication; Fomina E. – final approval of the article for publication; Zverko V. – study design, data collection, data analysis and interpretation; Krasko O. – data analysis and interpretation, and final approval of the article for publication.

For citation: Sergienko E., Romanova O., Fomina E., Zverko V., Krasko O. Clinical Significance of Immunity Parameters in Children with Sepsis. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(4):579–589. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PE.2025.13.4.005>

Submitted: 23.08.2025

Accepted: 26.11.2025

Contacts: serhiyenka@yandex.com

Abstract

Introduction. Sepsis is a pathological condition characterized by life-threatening organ dysfunction due to dysregulation of the host immune response to infection. A typical septic process includes an early hyperinflammatory state and a late stage of immunosuppression. This dynamic change in the host immune response is closely associated with local or systemic coagulation disorders.

Purpose. To search for predictors of sepsis based on the analysis of immunological parameters and other laboratory markers of bacterial inflammation.

Materials and methods. To study the parameters of innate and adaptive immunity, 2 groups of patients were formed: the main group included patients with sepsis in the first day of the pathological process onset, and the comparison group included patients with bacterial infections. The control group consisted of healthy patients (n=35) without signs of an infectious disease at the time of the study.

Results. The septic condition is accompanied by an increase in the relative number of B-lymphocytes (22.9 (14.5–32.7)%), a decrease in the relative and absolute number of lymphocytes, NK and NKT cells (5.6 (3.5–10.4)% and $0.1 (0.06–0.2) \times 10^9/l$ and $1 (0.5–2)\%$ and $0.02 (0.01–0.4) \times 10^9/l$, respectively), the absolute number of T-lymphocytes ($1.3 (0.7–2.2) \times 10^9/l$) and T-helpers ($0.7 (0.4–1.3) \times 10^9/l$), an increase in the total number of monocytes ($1 (0.4–1.6) \times 10^9/l$) in the blood. Cytokine levels analysis revealed that both pro-inflammatory and anti-inflammatory components of the immune response were activated in the early stages of sepsis. The study revealed a significant 4.7-fold decrease in HLA-DR expression on monocytes in patients with sepsis and an increase in the number of neutrophils expressing the CD64 molecule (more than 120-fold) compared to the control group, which might serve as important diagnostic markers for sepsis.

Conclusion. A multivariate analysis of immune response parameters and laboratory markers of inflammation identified predictors associated with sepsis onset (procalcitonin levels higher than 9.5 ng/ml; IL-10 level higher than 31 pg/ml; and relative HLA expression on monocytes less than 150 conventional units).

Keywords: immune response, sepsis, cytokines, expression, monocytes, children

■ ВВЕДЕНИЕ

Патофизиология сепсиса представляет собой сложный процесс, затрагивающий различные органы и системы организма [1–3]. Развитие сепсиса начинается с момента взаимодействия инфекционного агента с иммунной системой. Ключевую роль в этом процессе играет распознавание антигенов патогена Toll-подобными рецепторами, что немедленно активирует клетки врожденного иммунитета [2]. Далее следует воспалительная реакция, обусловленная действием цитокинов, системой комплемента и фагоцитарными клетками [4]. Эта иммунная активация приводит к дисфункции сосудов с нарушением тонуса, повышением их проницаемости и активации свертывающей системы крови из-за повреждения эндотелия [5, 6]. Взаимодействие нейтрофилов, моноцитов, комплемента с тромбоцитами и эндотелиальными клетками вызывает тромбоз в микроциркуляторном русле, известный как иммунотромбоз, который направлен на сдерживание инфекции, но его неконтролируемое распространение может привести к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию [7–9]. В целом патофизиология сепсиса представляет собой выраженный иммунный ответ, тесно переплетенный с нарушениями коагуляции и эндотелиальной дисфункцией, что приводит к органной недостаточности и летальному исходу.

Помимо первичной воспалительной реакции, сепсис инициирует компенсаторный противовоспалительный ответ, который в свою очередь повышает уязвимость к оппортунистическим инфекциям и способствует развитию летального исхода после перенесенного сепсиса [10, 11]. Этот ответ является результатом совместной деятельности и врожденной, и адаптивной иммунной систем.

Сепсис также вызывает апоптоз различных иммунных клеток, включая дендритные клетки, макрофаги, Т-супрессоры и естественные киллеры. Параллельно он способствует выживанию незрелых нейтрофилов с пониженными цитотоксическими свойствами, которые продуцируют противовоспалительный цитокин интерлейкин-10 [12–15].

Антигенпрезентирующие клетки, такие как моноциты и дендритные клетки, демонстрируют сниженную экспрессию HLA-DR, что указывает на их ослабленную способность представлять антигены патогенов Т-лимфоцитам. В контексте адаптивного иммунитета, сепсис вызывает истощение и апоптоз CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, а также В-лимфоцитов. Напротив, регуляторные Т-клетки, обладающие иммуносупрессивной активностью, сохраняют жизнеспособность [11, 13, 14].

Пока неясно, когда именно и в какой последовательности происходят воспалительные и противовоспалительные процессы, типичные для сепсиса. Исследования показывают, что на ранних стадиях сепсиса иммунная система реагирует чрезмерным воспалением, которое затем сменяется состоянием, когда иммунитет ослабевает. Этот двухфазный иммунный ответ, кроме того, сопровождается изменениями в гормональном фоне, обмене веществ и работе нервной системы, что сопровождается окислительным стрессом, вызванным активными формами кислорода и азота, и поддерживает иммунное воспаление [2, 16, 17]. Активные формы кислорода также образуются при активации иммунных клеток (таких как нейтрофилы и тромбоциты) и нарушении работы митохондрий под действием провоспалительных цитокинов, которые в свою очередь еще больше стимулируются этими активными формами [18, 19].

Таким образом, с патофизиологической точки зрения сепсис представляет собой комплексное нарушение гомеостаза, возникающее в результате воздействия инфекционного агента и характеризующееся как иммунной, так и неиммунной дисрегуляцией, что приводит к органной недостаточности и нередко к смерти пациента.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск предикторов сепсиса на основании анализа иммунологических показателей и других лабораторных маркеров бактериального воспаления.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения показателей врожденного и адаптивного иммунитета были сформированы 2 группы пациентов: основная группа – пациенты с сепсисом в первые сутки развития патологического процесса; группа сравнения – пациенты с бактериальными инфекциями (гнойный менингит, бактериальная пневмония, пиелонефрит, эпиглоттит). Пациенты находились на лечении в отделении анестезиологии и реанимации УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска с 2022 по 2024 г. Группу контроля составили здоровые пациенты (n=35) без признаков инфекционного заболевания на момент проведения исследования. По полу и возрасту пациенты в группах сопоставимы. Помимо стандартных обследований (ОАК, коагулограмма, биохимический анализ крови, определение уровня ПКТ, лактата крови) проводилось иммунологическое исследование (оценивали общее содержание лейкоцитов, лимфоцитов, а также их основные субпопуляции: Т-лимфоциты (CD3+), NK-клетки (CD3–CD16+CD56+), NKT-клетки (CD3+CD16+CD56+), Т-хелперы (CD3+CD4+), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), В-лимфоциты (CD19+), основную группу составили 57 пациентов с сепсисом и группу сравнения – 40 человек с бактериальными инфекциями. Кроме того, проводили определение субпопуляций моноцитов (классические (CD14++CD16–), промежуточные (CD14++CD16+), неклассические (CD14+/-CD16++), уровень экспрессии HLA-DR на моноцитах по RFI (relative fluorescence intensity), а также количество про- и противовоспалительных цитокинов

(основная группа – 51 пациент и группа сравнения – 35 человек). Измерялись концентрации фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкинов-1 β (ИЛ-1 β), -2 (ИЛ-2), -4 (ИЛ-4), -6 (ИЛ-6), -8 (ИЛ-8) и -10. Нормальные референсные значения, рекомендованные производителем, составили: ИЛ-1 β – 0–11 пг/мл, ИЛ-2 – 0–10 пг/мл, ИЛ-4 – 0–4 пг/мл, ИЛ-6 – 0–10 пг/мл, ИЛ-8 – 0–10 пг/мл, ИЛ-10 – 0–31 пг/мл, ФНО- α – 0–6 пг/мл.

Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me (Q25–Q75). Для выявления общей неоднородности в группах использовался критерий Краскела – Уоллиса, при наличии неоднородности по критерию Краскела – Уоллиса проводились апостериорные парные сравнения между группами с поправкой Хольма на множественные сравнения.

При сравнении цитокинов в сыворотке крови и лабораторных показателей в двух группах использовался критерий Манна – Уитни.

Для выявления информативности количественных показателей в прогнозе развития сепсиса использовался ROC-анализ. Показатели считались прогностически значимыми, если площадь под ROC-кривой и 95%-й доверительный интервал лежали выше значения 0,5. Оценка лабораторных параметров в прогнозе развития сепсиса производилась по следующим критериям: диагностическая чувствительность (Se) и диагностическая специфичность (Sp).

Многофакторный анализ проводился с помощью логистической регрессии на прогностически значимых уровнях отобранных показателей.

Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.4. При проверке статистических гипотез вероятность ошибки первого рода α была принята равной 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования продемонстрировали статистически значимые изменения в иммунном статусе пациентов с сепсисом на начальном этапе развития заболевания (табл. 1): в первые сутки болезни у них наблюдалось увеличение общего числа лейкоцитов ($p < 0,001$) и одновременное уменьшение как доли, так и количества лимфоцитов ($p < 0,001$). Процентное содержание Т-лимфоцитов, включая CD3+Т-клетки, Т-хелперы (CD3+CD4+) и цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), не показало существенных различий между группами сепсиса и контроля ($p > 0,05$). Однако абсолютные значения этих субпопуляций Т-лимфоцитов были статистически ниже у пациентов с сепсисом ($p < 0,01$). Также было отмечено выраженное снижение ($p < 0,001$) как относительного, так и абсолютного числа NK- и NKT-клеток у пациентов с сепсисом в первые сутки по сравнению с контрольной группой. Анализ содержания NK-клеток в периферической крови пациентов с сепсисом в первые сутки заболевания выявил их двукратное снижение по сравнению с условно здоровыми пациентами (5,6% против 11,6%), а NKT-клеток – в 3,1 раза (1% против 3,4% соответственно).

В-лимфоциты (CD19+), являясь функционально значимой популяцией лимфоцитов в контексте гуморального иммунного ответа, демонстрируют повышенное содержание в периферической крови пациентов с сепсисом в дебюте заболевания. В частности, медиана процентного содержания В-лимфоцитов в первые сутки сепсиса превышает аналогичный показатель в контрольной группе здоровых детей в 1,7 раза (22,9% против 13,5%, $p < 0,001$).

Таблица 1

Содержание лейкоцитов, лимфоцитов и их субпопуляций, моноцитов и их субпопуляций в группах пациентов, Me (Q25–Q75)

Table 1

White blood cells, lymphocytes and their subpopulations counts, as well as monocytes and their subpopulations counts in patient groups, Me (Q25–Q75)

Тип клеток	Группа пациентов с сепсисом (1-е сутки)	Группа пациентов с бактериальными инфекциями	Контрольная группа (здоровые дети)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	15,2 (8,7–21,4)	11,8 (7,8–18,3)	6,9 (5,6–8,8)**
Лимфоциты, %	17 (12–28,2)	19,1 (15–32,5)	44,6 (35,4–52,7)**
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,1 (1,2–3,1)	2,3 (1,2–4,2)	3,2 (2,4–3,9)**
Т-лимфоциты (CD3+), %	67 (55,6–75,5)	65,6 (58,6–75)	69,3 (62,9–76,9)
Т-лимфоциты (CD3+), $\times 10^9/\text{л}$	1,3 (0,7–2,2)	1,5 (0,8–2,9)	2,1 (1,6–2,6)**
НК-клетки (CD3–CD16+CD56+), %	5,6 (3,5–10,4)	6,4 (3,6–10,9)	11,6 (8–17,1)**
НК-клетки (CD3–CD16+CD56+), $\times 10^9/\text{л}$	0,1 (0,06–0,2)	0,1 (0,06–0,3)	0,4 (0,2–0,5)**
НКТ-клетки (CD3+CD16+CD56+), %	1 (0,5–2)	1 (0,4–2,1)	3,4 (1,5–4,2)**
НКТ-клетки (CD3+CD16+CD56+), $\times 10^9/\text{л}$	0,02 (0,01–0,4)	0,02 (0,01–0,04)	0,08 (0,04–0,2)**
Т-хелперы (CD3+CD4+), %	36,9 (26,8–46,3)	38,2 (34,4–47,2)	34,8 (29,1–40,9)
Т-хелперы (CD3+CD4+), $\times 10^9/\text{л}$	0,7 (0,4–1,3)	0,9 (0,4–1,7)	1,2 (0,9–1,3)**
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), %	21,1 (15,8–28,6)	19,3 (15,9–24,5)	22,9 (20,1–27,7)
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), $\times 10^9/\text{л}$	0,4 (0,2–0,7)	0,4 (0,3–0,9)	0,7 (0,5–0,9)**
В-лимфоциты (CD19+), %	22,9 (14,5–32,7)	23,7 (16,5–30,3)	13,5 (10,3–17,4)**
В-лимфоциты (CD19+), $\times 10^9/\text{л}$	0,4 (0,2–0,8)	0,6 (0,2–1)	0,4 (0,2–0,7)
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	1 (0,4–1,6)	0,9 (0,5–1,5)	0,5 (0,4–0,5)**
Классические моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,7 (0,3–1,3)	0,8 (0,4–1,2)	0,4 (0,3–0,4)**
Классические моноциты, %	75,1 (68–81,4)	81,6 (76,9–86,3)*	82,8 (78,8–88,1)**
Промежуточные моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,09 (0,03–0,2)	0,06 (0,03–0,2)	0,03 (0,02–0,04)**
Промежуточные моноциты, %	10,9 (6,8–17,2)	7,3 (5–13,2)	6,1 (4,2–9,5)**
Неклассические моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,02 (0,006–0,04)	0,02 (0,005–0,04)	0,004 (0,003–0,02)**
Неклассические моноциты, %	2 (1–3,1)	2,2 (1–3,7)	1,1 (0,5–3,4)

Примечания: * статистически значимые различия в группах с сепсисом и бактериальными инфекциями, ** статистически значимые различия в группе с сепсисом и контрольной группе.

Сравнительный анализ групп с сепсисом и бактериальными инфекциями выявил тенденцию к более выраженным изменениям при сепсисе, однако статистически значимых различий между группами не обнаружено.

Исследование субпопуляций моноцитов включало определение классических моноцитов (CD14++CD16–), промежуточных моноцитов (CD14++CD16+) и неклассических моноцитов (CD14+/-CD16++). Моноциты периферической крови человека подразделяют на субпопуляции на основании экспрессии поверхностных молекул

CD14 и CD16, а также молекул адгезии и рецепторов хемокинов, что определяет их основные функции (фагоцитоз и антигенпрезентация).

Исследование показало, что при сепсисе наблюдается повышение абсолютного числа моноцитов в крови ($1 (0,4-1,6) \times 10^9/\text{л}$ против $0,5 (0,4-0,5) \times 10^9/\text{л}$ в контрольной группе). Это увеличение касается всех субпопуляций: классических ($0,7 (0,3-1,3) \times 10^9/\text{л}$ против $0,4 (0,3-0,4) \times 10^9/\text{л}$), промежуточных ($0,09 (0,03-0,2) \times 10^9/\text{л}$ против $0,03 (0,02-0,04) \times 10^9/\text{л}$) и неклассических ($0,02 (0,006-0,04) \times 10^9/\text{л}$ против $0,004 (0,003-0,02) \times 10^9/\text{л}$), $p < 0,05$. При сравнении с группой пациентов с бактериальными инфекциями статистически значимых отличий в абсолютном количестве моноцитов и их субпопуляций не было выявлено. Относительное содержание классических моноцитов в первые сутки сепсиса снижено (75,1 (68–81,4) %) по сравнению с контрольной группой (82,8 (78,8–88,1) %, $p < 0,001$) и группой пациентов с бактериальной инфекцией (81,6 (76,9–86,3) %, $p < 0,01$). В то же время относительное содержание промежуточных моноцитов в первые сутки сепсиса увеличено в 1,8 раза ($p < 0,0007$) по сравнению с условно здоровыми пациентами (медианы показателей составили 10,9 (6,8–17,2) % и 6,1 (4,2–9,5) % соответственно). Существенной разницы между пациентами с бактериальной инфекцией и пациентами с сепсисом в относительном содержании промежуточных моноцитов не наблюдалось ($p > 0,05$). Анализ относительного количества неклассических моноцитов не выявил статистически значимых различий между исследуемыми группами пациентов.

По данным литературы, определенную значимость при сепсисе имеют моноциты, экспрессирующие HLA-DR на своей поверхности, а также интенсивность этой экспрессии [3, 7]. Наблюдение за изменениями в экспрессии HLA-DR в динамике позволяет прогнозировать течение сепсиса. Согласно научным данным, низкая экспрессия HLA-DR и уменьшение доли моноцитов, экспрессирующих HLA-DR, являются предикторами сепсиса и коррелируют с более высокой летальностью [8].

Анализ уровня экспрессии HLA-DR на моноцитах в нашей работе показал, что как сепсис, так и бактериальные инфекции подавляют способность моноцитов представлять антигены, что свидетельствует о снижении их функциональной активности. В первые сутки сепсиса наблюдалось значительное снижение экспрессии HLA-DR на моноцитах (в 4,7 раза) по сравнению с контрольной группой (61,2 (37,5–101,2) усл. ед. против 289,9 (177,6–455,1) усл. ед., $p < 0,001$). Бактериальные инфекции также вызывали снижение экспрессии HLA-DR, но в меньшей степени (135,1 (48,9–259,5) усл. ед., $p < 0,01$).

Еще одним важным маркером при сепсисе, по данным литературы, является экспрессия CD64-молекулы на нейтрофилах. CD64 напрямую отражает воспалительный ответ и коррелирует с фагоцитарной активностью. В норме экспрессия CD64 на неактивных нейтрофилах низкая (около 1000 молекул/клетку), но при активации может увеличиваться в 5–10 раз. Важно, что этот рост происходит быстро: уже через 4–6 часов после воздействия провоспалительных цитокинов экспрессия CD64 значительно повышается. Поэтому определение уровня нейтрофилов, экспрессирующих CD64, в первый день болезни многими исследователями отмечается как эффективный показатель для диагностики сепсиса [8, 16].

В ходе проведенного исследования установлено, что уровень нейтрофилов, экспрессирующих CD64, в контрольной группе был минимальным (0,7 (0,3–1,6) %). При сепсисе отмечалось значительное повышение доли CD64-позитивных нейтрофилов

в первые 24 часа (85,9 (70–94,6) %), $p < 0,001$. У пациентов с бактериальными инфекциями доля CD64-позитивных нейтрофилов составила 75,7 (44,7–95,6) %, что не имело статистически значимых различий с показателями пациентов с сепсисом в первые сутки ($p > 0,05$).

В результате анализа цитокинового профиля (табл. 2) установлено существенное усиление провоспалительного ответа в начальной фазе заболевания в группе пациентов с сепсисом. Наблюдался значительный рост уровней ИЛ-6 (в 9,6 раза) и ИЛ-8 (в 28 раз) относительно контрольных значений. Сравнительный анализ с группой пациентов с бактериальными инфекциями показал значимое повышение уровня ИЛ-6 (95,9 (31,4–507,5) пг/мл против 34,2 (13,2–143,2) пг/мл, $p < 0,05$) и ИЛ-10 (26,1 (8,7–76,7) пг/мл против 10,7 (5,5–20,8) пг/мл, $p < 0,01$) в группе пациентов с сепсисом. Хотя уровень ИЛ-4 также продемонстрировал значимые отличия в группах сравнения, но их медианные значения находились в пределах нормальных диапазонов, что исключает клиническую значимость.

Следует отметить, что хоть во многих исследованиях сепсис описывается как двухфазный процесс с чередованием про- и противовоспалительных фаз [1, 3], наша работа демонстрирует активное участие в процессе разного рода цитокинов уже на ранней стадии развития сепсиса.

Исходя из представленных данных, которые были получены в ходе исследования, был выполнен многофакторный анализ ряда иммунологических показателей и лабораторных маркеров воспаления, имеющих значение для диагностики сепсиса. Сравнение этих показателей между группами пациентов представлены в табл. 3.

С помощью ROC-анализа оценили значимость этих показателей в прогнозе развития сепсиса и выявили прогностически значимые показатели, такие как ПКТ, ИЛ-10 и относительная интенсивность экспресс HLA на моноцитах (см. рисунок).

В ходе дальнейшего анализа были установлены уровни разделения наиболее значимых маркеров для прогнозирования развития сепсиса: для ПКТ – свыше 9,5 нг/мл, для ИЛ-10 – более 17,1 пг/мл и относительной интенсивности экспрессии HLA на моноцитах – менее 150 усл. ед. Оценка прогностической значимости этих показателей в прогнозе сепсиса приведена в табл. 4.

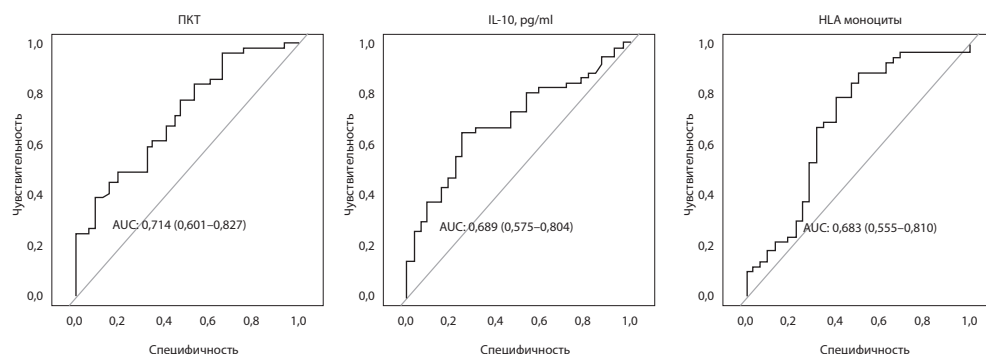
Таблица 2
Показатели цитокинов в сыворотке крови пациентов в группах пациентов, Ме (Q25–Q75)
Table 2
Cytokine levels in the blood serum in patient of the study groups, Me (Q25–Q75)

Показатель	Группа пациентов с сепсисом	Группа пациентов с бактериальными инфекциями	p
ФНО-α	6,7 (3,6–15,6)	5,4 (2,8–8,8)	>0,05
ИЛ-1β	3,5 (1,6–8,3)	3,8 (1,1–11,7)	>0,05
ИЛ-2	0 (0–0,28)	0 (0–0,19)	>0,05
ИЛ-4	1,6 (1–3,6)	0,5 (0,1–1,5)	<0,001
ИЛ-6	95,9 (31,4–507,5)	34,2 (13,2–143,2)	<0,05
ИЛ-8	283,2 (130,8–549)	222 (131,3–429,7)	>0,05
ИЛ-10	26,1 (8,7–76,7)	10,7 (5,5–20,8)	<0,01

Таблица 3
Результаты сравнительного анализа лабораторных показателей в группах пациентов, Me (Q25–Q75)
Table 3

Results of comparative analysis of laboratory findings in patients of the study groups, Me (Q25–Q75)

Показатель	Группа пациентов с сепсисом	Группа пациентов с бактериальными инфекциями	p
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	10 (5,8–21)	20 (13–25)	0,024
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	5,7 (2,6–8,1)	5,8 (1,9–11)	0,900
Лактат, ммоль/л	2,3 (1,8–3,5)	1,5 (1,2–2,5)	0,001
СРБ, мг/л	144 (83–242)	201 (111–276)	0,109
ПКТ, нг/мл	18 (10–68)	9,1 (2,2–21)	0,001
Фибриноген А, г/л	6 (4,3–9)	11 (5,8–13)	0,025
ИЛ-6, пг/мл	96 (33–486)	34 (13–139)	0,010
ИЛ-10, пг/мл	26 (8,8–74)	11 (5,5–19)	0,005
Относительная интенсивность экспрессии HLA на моноцитах (усл. ед.)	61 (38–99)	148 (48–260)	0,005



Результаты ROC-анализа показателей в прогнозе развития сепсиса
Results of ROC analysis of indicators in the prognosis of sepsis onset

Таблица 4
Результаты оценки прогностической значимости показателей в прогнозе развития сепсиса
Table 4

Results of the assessment of the prognostic significance of indicators in predicting sepsis onset

Показатель	Уровень разделения	Se	Sp	AUC (95% ДИ)
ПКТ, нг/мл	9,5	53,1 (28,1–71,9)	77,6 (49,0–93,9)	0,71 (0,60–0,83)
ИЛ-10, пг/мл	17,1	75,0 (37,5–87,5)	64,7 (33,3–78,4)	0,69 (0,57–0,80)
Относительная интенсивность экспрессии HLA на моноцитах (усл. ед.)	150	50,0 (21,9–68,8)	88,2 (62,7–98,0)	0,68 (0,56–0,81)

Таблица 5
Результаты многофакторного анализа предикторов развития сепсиса
Table 5
Results of multivariate analysis of predictors of sepsis onset

Показатель	Уровень	beta	ОШ (95% ДИ)	p
ПКТ, нг/мл	>9,5	1,5	4,5 (1,4–16)	0,013
ИЛ-10, пг/мл	>31	1,6	4,7 (1,4–20)	0,021
Относительная интенсивность экспрессии HLA на моноцитах (усл. ед.)	<150	1,2	3,3 (1–11)	0,044

Принимая во внимание референсные значения ИЛ-10 в диапазоне 0–31 пг/мл, для проведения дальнейшего анализа был установлен уровень разделения, превышающий 31 пг/мл. Отобранные показатели были включены в многофакторный анализ, результаты которого представлены в табл. 5.

Многофакторный анализ выявил статистически значимую связь между уровнем ПКТ, ИЛ-10 и относительной экспрессией HLA на моноцитах и развитием сепсиса. Вероятность развития сепсиса возрастает с увеличением числа предикторов: при отсутствии предикторов она составляет 18,3% (3–44%), при наличии одного предиктора – 29,2% (11,3–52,6%), двух – 76,8% (62,4–88,6%), а при наличии всех трех – 85,6% (63,9–98%). На сегодняшний день роль иммунного ответа при сепсисе во многом определяет исход патологического процесса. Поэтому в своей работе мы попытались выявить предикторы, ассоциированные с развитием сепсиса, среди широко используемых маркеров воспаления и показателей иммунитета.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение иммунного ответа у детей с сепсисом показало, что в начальной фазе заболевания наблюдается дисбаланс клеток иммунной системы:

- установлено повышение уровня лейкоцитов до $15,2 (8,7–21,4) \times 10^9/\text{л}$, а также снижение доли и абсолютного количества лимфоцитов ($17 (12–28,2) \times 10^9/\text{л}$ и $2,1 (1,2–3,1) \%$ соответственно), абсолютного числа CD3+–клеток ($1,3 (0,7–2,2) \times 10^9/\text{л}$), Т-хелперов ($0,7 (0,4–1,3) \times 10^9/\text{л}$) и цитотоксических Т-лимфоцитов ($0,4 (0,2–0,7) \times 10^9/\text{л}$) по сравнению с показателями, характерными для здоровых людей;
- у пациентов с сепсисом отмечалось снижение как доли, так и общего количества NK- и NKT-клеток ($5,6 (3,5–10,4) \times 10^9/\text{л}$ и $0,1 (0,06–0,2) \%$ соответственно и $1 (0,5–2) \times 10^9/\text{л}$ и $0,02 (0,01–0,4) \%$ соответственно), а также увеличение относительного содержания В-лимфоцитов, которое в 1,7 раза превышало таковое у здоровых детей;
- септический процесс сопровождается повышением абсолютного числа моноцитов в крови ($1 (0,4–1,6) \times 10^9/\text{л}$), в то время как в контрольной группе этот показатель составил $0,5 (0,4–0,5) \times 10^9/\text{л}$. Наблюдается снижение доли классических моноцитов ($75,1 (68–81,4) \%$ против $82,8 (78,8–88,1) \%$), увеличение доли промежуточных моноцитов ($10,9 (6,8–17,2) \%$ против $6,1 (4,2–9,5) \%$);
- установлено значительное повышение провоспалительных цитокинов: ИЛ-6 – в 9,6 раза, а ИЛ-8 – в 28 раз по сравнению с нормой. В сравнении с пациентами с бактериальными инфекциями, статистически значимое увеличение наблюдалось для ИЛ-6 ($95,9$ пг/мл против $34,2$ пг/мл, $p < 0,05$) и ИЛ-10 ($26,1$ пг/мл против $10,7$ пг/мл, $p < 0,01$).

Анализ выраженности экспрессии молекулы HLA-DR на моноцитах у пациентов с сепсисом показал, что в первые сутки заболевания относительная интенсивность экспрессии HLA-DR была значительно ниже, чем в контрольной группе, составляя всего 61,2 усл. ед. против 289,9 усл. ед. (снижение в 4,7 раза, $p < 0,001$). При бактериальных инфекциях также отмечалось снижение экспрессии HLA-DR (135,1 усл. ед.), однако это снижение было в два раза менее выраженным по сравнению с сепсисом. При оценке экспрессии молекулы CD64 на нейтрофилах выявлено значительное увеличение количества нейтрофилов, экспрессирующих CD64 (85,9%), в то время как в контрольной группе этот показатель был минимальным (0,7%).

На основе статистического анализа лабораторных данных пациентов с сепсисом и бактериальными инфекциями, а также с применением ROC-анализа, были идентифицированы значимые предикторы развития сепсиса. К ним относятся: ПКТ, уровень которого более 9,5 нг/мл, ИЛ-10 – более 31 пг/мл и относительная экспрессия HLA на моноцитах – менее 150 усл. ед. Многофакторный анализ продемонстрировал, что вероятность развития сепсиса возрастает с каждым дополнительным предиктором: от 18,3% при их отсутствии до 85,6% при наличии всех трех.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Angurana SK, Bansal A, Muralidharan J, et al. Cytokine levels in critically ill children with severe sepsis and their relation with the severity of illness and mortality. *J Intensive Care Med.* 2021;36(5):576–83. doi: 10.1177/0885066620912989
2. Arora J, Mendelson AA, Fox-Robichaud A. Sepsis: network pathophysiology and implications for early diagnosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2023;324(5):R613–24. doi: 10.1152/ajpregu.00003.2023
3. Brady J, Horie S, Laffey JG. Role of the adaptive immune response in sepsis. *Intensive Care Med Exp.* 2020;8(Suppl 1):20. doi: 10.1186/s40635-020-00309-z
4. Cajander S, Kox M, Scicluna BP, et al. Profiling the dysregulated immune response in sepsis: overcoming challenges to achieve the goal of precision medicine. *Lancet Respir Med.* 2024;12(4):305–22. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00330-2
5. Delano MJ, Ward PA. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? *J Clin Invest.* 2016;126(1):23–31. doi: 10.1172/JCI82224
6. Gerard R, Dewitte A, Gross F, et al. (2025) Is "pre-sepsis" the new sepsis? A narrative review. *PLoS Pathogens.* 2025;21(7):e1013372. doi: 10.1371/journal.ppat.1013372
7. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(12):862–74. doi: 10.1038/nri3552
8. Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis-pathophysiology and therapeutic concepts. *Front Med.* 2021;8:628302. doi: 10.3389/fmed.2021.628302
9. Joffe J, Hellman J. Oxidative stress and endothelial dysfunction in sepsis and acute inflammation. *Antioxid Redox Signal.* 2021;35(15):1291–307. doi: 10.1089/ars.2021.0027
10. Lopes-Pires ME, Frade-Guanaes JO, Quinlan GJ. Clotting dysfunction in sepsis: a role for ROS and potential for therapeutic intervention. *Antioxidants.* 2022;11(1):88. doi: 10.3390/antiox11010088
11. Maneta E, Aivalioti E, Tual-Chalot S, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis in sepsis. *Front Immunol.* 2023;14:1144229. doi: 10.3389/fimmu.2023.1144229
12. Mantzarlis K, Tsolaki V, Zakyntinos E. Role of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis and potential therapies. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:5985209. doi: 10.1155/2017/5985209
13. Opal SM, van der Poll T. Endothelial barrier dysfunction in septic shock. *J Intern Med.* 2015;277(3):277–93. doi: 10.1111/joim.12331
14. Price AD, Becker ER, Barrios EL, et al. Surviving septic patients endotyped with a functional assay demonstrate active immune responses. *Front Immunol.* 2024;15:1418613. doi: 10.3389/fimmu.2024.1418613
15. Raymond SL, López MC, Baker HV, et al. Unique transcriptomic response to sepsis is observed among patients of different age groups. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184159. doi: 10.1371/journal.pone.0184159
16. Remy S, Kolev-Descamps K, Gossez M, et al. Occurrence of marked sepsis-induced immunosuppression in pediatric septic shock: a pilot study. *Ann Intensive Care.* 2018;8:36. doi: 10.1186/s13613-018-0382-x
17. Sahoo DK, Wong D, Patani A, et al. Exploring the role of antioxidants in sepsis-associated oxidative stress: a comprehensive review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024;14:1348713. doi: 10.3389/fcimb.2024.1348713
18. Tom van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga WJ. The immunology of sepsis. *Immunity.* 2021;54(1):2450–64. doi: 10.1016/j.immuni.2021.10.012
19. Zhao S, Chen F, Yin Q, et al. Reactive oxygen species interact with NLRP3 inflammasomes and are involved in the inflammation of sepsis: from mechanism to treatment of progression. *Front Physiol.* 2020;11:571810. doi: 10.3389/fphys.2020.571810