



Сергиенко Е.Н. ✉, Романова О.Н.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Иммуногенетические факторы сепсиса у детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Сергиенко Е.Н. – анализ научного материала, разработка дизайна статьи, написание текста статьи, составление резюме; подготовка списка литературы; Романова О.Н. – редактирование текста статьи.

Подана: 22.01.2026

Принята: 16.02.2026

Контакты: serhiyenka@yandex.com

Резюме

Введение. Иммуный ответ при сепсисе демонстрирует выраженную индивидуальную вариабельность и динамичность в течение заболевания. В основе сепсиса лежит дисфункция иммунных клеток на этапах их пролиферации, дифференцировки, функциональной активности и апоптоза. Нарушение регуляции как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа при сепсисе приводит к целому ряду фенотипов, включающих как гипервоспаление, так и иммуносупрессию, которые могут привести к иммунопараличу.

Цель. Выявление прогностических факторов сепсиса путем комплексного анализа иммунологических и генетических параметров.

Материалы и методы. Для изучения показателей врожденного и адаптивного иммунитета, а также полиморфизма генов клеток иммунной системы были сформированы 2 группы пациентов: основная группа – пациенты с сепсисом в первые сутки развития патологического процесса, группа сравнения – пациенты с бактериальными инфекциями. Группу контроля составили здоровые пациенты (n=35).

Результаты. При сепсисе наблюдается выраженный дисбаланс иммунных клеток: увеличение относительного количества В-лимфоцитов до 22,9% (14,5–32,7%), снижение относительного и абсолютного числа NK-клеток (5,6% и $0,1 \times 10^9/\text{л}$) и NKT-клеток (1% и $0,02 \times 10^9/\text{л}$), абсолютного количества Т-лимфоцитов ($1,3 \times 10^9/\text{л}$) и Т-хелперов ($0,7 \times 10^9/\text{л}$), увеличение общего количества моноцитов ($1 \times 10^9/\text{л}$). Диагностически значимыми являются 4,7-кратное снижение экспрессии HLA-DR на моноцитах и более чем 120-кратное увеличение числа нейтрофилов, экспрессирующих CD64, по сравнению с контролем. Установлены генетические факторы, ассоциированные с развитием сепсиса: генотип G/G полиморфизма G2258A гена TLR2 увеличивает риск сепсиса в 4,2 раза (95% ДИ 1,43–12,068; $p=0,01$), а генотип C/G полиморфизма C-174G гена ИЛ-6 связан с 2,4-кратным повышением риска (95% ДИ 1,149–5,011; $p=0,03$).

Выводы. Исследования иммунологических сдвигов и генетических факторов при сепсисе важны для разработки инновационной диагностики, оптимизации терапии и внедрения персонализированных стратегий для групп риска.

Ключевые слова: иммунный ответ, сепсис, цитокины, полиморфизм, гены, дети

Serhiyenka E. ✉, Romanova O.
Belarusian State Medical University, Minsk Belarus

Immunogenetic Factors of Sepsis in Children

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Serhiyenka E. – analysis of scientific material, development of the article design, writing the text of the article, compilation of the summary, preparation of the list of references; Romanova O. – editing of the article text.

Submitted: 22.01.2026

Accepted: 16.02.2026

Contacts: serhiyenka@yandex.com

Abstract

Introduction. The immune response in sepsis exhibits marked individual variability and dynamics throughout the disease. Sepsis is underpinned by dysfunction of immune cells at the stages of proliferation, differentiation, functional activity, and apoptosis. Dysregulation of both the innate and adaptive immune responses in sepsis leads to a range of phenotypes, including hyperinflammation and immunosuppression, which can lead to immunoparalysis.

Purpose. To identify prognostic factors for sepsis through a comprehensive analysis of immunological and genetic parameters.

Materials and methods. To study parameters of innate and adaptive immunity, as well as immune cell gene polymorphisms, two groups of patients were formed: a study group of patients with sepsis during the first day of the onset of the pathological process, and a comparison group of patients with bacterial infections. The control group consisted of healthy patients (n=35).

Results. Sepsis is characterized by a pronounced imbalance of immune cells: an increase in the relative number of B lymphocytes to 22.9% (14.5–32.7%), a decrease in the relative and absolute number of NK cells (5.6% and $0.1 \times 10^9/l$) and NKT cells (1% and $0.02 \times 10^9/l$), an absolute number of T lymphocytes ($1.3 \times 10^9/l$) and T helpers ($0.7 \times 10^9/l$), an increase in the total number of monocytes ($1 \times 10^9/l$). A 4.7-fold decrease in HLA-DR expression on monocytes and a more than 120-fold increase in the number of neutrophils expressing CD64, compared with the control, are diagnostically significant. Genetic factors associated with the development of sepsis have been identified: the G/G genotype of the G2258A polymorphism of the TLR2 gene increases the risk of sepsis by 4.2 times (95% CI 1.43–12.068; $p=0.01$), while the C/G genotype of the C-174G polymorphism of the IL-6 gene is associated with a 2.4-fold increased risk (95% CI 1.149–5.011; $p=0.03$).

Conclusion. Research into immunological shifts and genetic factors in sepsis is important for the development of innovative diagnostics, optimization of therapy, and the implementation of personalized strategies for at-risk groups.

Keywords: immune response, sepsis, cytokines, polymorphism, genes, children

■ ВВЕДЕНИЕ

Согласно международным рекомендациям, сепсис определяется как опасное для жизни состояние, вызванное дисфункцией органов, которая является следствием неконтролируемой иммунной реакции организма на патоген [1, 2]. Во всем мире

сепсис является причиной более 20% всех смертей среди детей, при этом пациенты в возрасте до 5 лет особенно уязвимы [3]. Летальность при сепсисе сильно варьируется и может достигать 20–60%, что обусловлено рядом факторов: возрастом пациента, наличием фоновых заболеваний, условием возникновения сепсиса, выраженностью дисфункции иммунной системы и т. д. [2].

Кроме того, пациенты, пережившие сепсис, имеют высокий риск повторной госпитализации и смерти. Почти 50% пациентов, перенесших сепсис, повторно госпитализируются в течение года, а каждый шестой пациент, перенесший сепсис, не доживает до следующего года [1, 3]. Среди выживших во всех возрастных группах до 28% могут иметь легкую степень инвалидности, а 17% – среднюю степень инвалидности на момент выписки из стационара [2].

Важным фактором, определяющим риск развития сепсиса, является эффективность иммунного ответа на инфекцию, который представляет собой сложный процесс взаимодействия врожденного и приобретенного иммунитета [4, 5]. Первоначальная реакция на попадание инфекционного агента вызывает быстрое привлечение иммунных клеток (нейтрофилы, макрофаги). Они выделяют воспалительные молекулы (цитокины, хемокины), стимулируя дальнейшую миграцию клеток и усиливая местный ответ [6]. В последующем организм стремится восстановить баланс, активируя противовоспалительные механизмы. Однако если первая фаза была недостаточно эффективной, организм сталкивается с длительным воздействием инфекции, которое способно вызывать сбои в функционировании иммунной системы («иммунный паралич»). В результате клетки теряют свою реактивность, что повышает вероятность возникновения вторичных инфекций [7, 8].

Активация врожденного иммунитета и последующее развитие самого воспаления – генетически детерминированный процесс. В этой связи полиморфизм генов врожденного иммунитета является определяющим для всего спектра клеточных реакций и во многом определяет прогноз при септическом процессе. Детерминированная генетическими факторами сниженная активность клеток иммунной системы ассоциируется с риском высокой летальности [9]. Понимание механизмов иммунного ответа имеет важное значение для разработки эффективных подходов к диагностике, лечению и профилактике сепсиса.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление прогностических факторов сепсиса путем комплексного анализа иммунологических и генетических параметров.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной цели были сформированы две группы пациентов: основная группа включала пациентов с сепсисом в первые сутки развития заболевания, а группа сравнения состояла из пациентов с бактериальными инфекциями, такими как гнойный менингит, бактериальная пневмония, пиелонефрит и эпиглоттит. Все пациенты проходили лечение в отделении анестезиологии и реанимации УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» города Минска в период с 2022 по 2024 год. Контрольную группу составили здоровые дети (n=35), у которых на момент взятия анализов не было заболеваний. По полу и возрасту группы были сопоставимы.

Всем пациентам проводилось иммунологическое исследование, определение концентрации фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкинов: 1 β , 2, 4, 6, 8 и 10, а также изучение апоптоза лейкоцитов. Полиморфизм генов устанавливали методом ПЦР с помощью наборов реагентов для определения олигонуклеотидного полиморфизма «TNF- α G308A», «IL-4C-589T», «IL-8A251T», «ИЛ-6 C-174G», «IL-10G-1082A», «TLR2Arg753Gln (G2258A)», «TLR4Asp299Gly(A896G)» (НПФ «Литех», РФ) в соответствии с инструкциями производителя. Исследования проводились в лаборатории иммунологии и клеточной биотехнологии Научно-исследовательского института гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья».

Статистические методы. Полученные результаты обработаны с применением пакета программ Statistica for Windows 10 и программного обеспечения Statistica 13. Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me (Q25–Q75). При сравнении количественных признаков в двух группах использовался критерий Манна – Уитни. Для проверки статистическими методами предположения о влиянии события на развитие исхода была составлена четырехпольная таблица сопряженности и рассчитаны следующие показатели: частота события в группах, отношение шансов (OR), 95% доверительные интервалы и р-значение. Для выявления информативности количественных показателей в прогнозе развития сепсиса использовался ROC-анализ. Показатели считались прогностически значимыми, если площадь под ROC-кривой и 95% 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.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты иммунологического исследования представлены в табл. 1. У пациентов с сепсисом наблюдается увеличение общего числа лейкоцитов до 15,2 (8,7–21,4) $\times 10^9$ /л. Одновременно с этим отмечается снижение как относительного содержания, так и абсолютного количества лимфоцитов (17 (12–28,2) $\times 10^9$ /л и 2,1 (1,2–3,1) % соответственно). Также выявлено уменьшение количества ключевых субпопуляций Т-лимфоцитов: абсолютного количества CD3+–клеток (1,3 (0,7–2,2) $\times 10^9$ /л), Т-хелперов (0,7 (0,4–1,3) $\times 10^9$ /л) и цитотоксических Т-лимфоцитов (0,4 (0,2–0,7) $\times 10^9$ /л) по сравнению с нормой. У пациентов с сепсисом выявлено уменьшение абсолютного и относительного количества NK- и NKT-клеток. Для NK-клеток эти показатели составили 5,6 (3,5–10,4) $\times 10^9$ /л и 0,1 (0,06–0,2) % соответственно, а для NKT-клеток – 1 (0,5–2) $\times 10^9$ /л и 0,02 (0,01–0,4) %. При этом отмечается увеличение относительного содержания В-лимфоцитов, которое в 1,7 раза превышает показатели у здоровых детей.

Изменения в моноцитарном звене: септический процесс характеризуется повышением абсолютного числа моноцитов в крови до 1 (0,4–1,6) $\times 10^9$ /л, в то время как в контрольной группе этот показатель составлял 0,5 (0,4–0,5) $\times 10^9$ /л. Наблюдается сдвиг в субпопуляционном составе моноцитов: снижение доли классических моноцитов (75,1 (68–81,4) % против 82,8 (78,8–88,1) %) и увеличение – промежуточных моноцитов (10,9 (6,8–17,2) % против 6,1 (4,2–9,5) %).

В патогенезе сепсиса определенную прогностическую значимость имеют моноциты, экспрессирующие на своей поверхности молекулы HLA-DR, а также степень выраженности данной экспрессии. Динамическое наблюдение за экспрессией HLA-DR на моноцитах позволяет прогнозировать клиническое течение сепсиса [10, 11]. Анализ экспрессии молекулы HLA-DR на моноцитах у пациентов с сепсисом продемонстрировал значительное угнетение ее уровня в первые 24 часа заболевания. Уровень экспрессии составил 61,2 (37,5–101,2) усл. ед., что существенно ниже (в 4,7 раза, $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой (289,9 (177,6–455,1) усл. ед.). Хотя при бактериальных инфекциях также отмечалось снижение экспрессии HLA-DR (135,1 (48,9–259,5) усл. ед.), но оно было в два раза менее выраженным, чем

Таблица 1
Результаты иммунологических исследований в исследуемых группах детей, Ме (Q25–Q75)
Table 1
Results of immunological studies in the studied groups of children, Me (Q25–Q75)

Тип клеток/рецепторов	Группа пациентов с сепсисом (n=57)	Группа пациентов с бактериальными инфекциями (n=40)	Контрольная группа (n=35)
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)**
NK-клетки (CD3–CD16+CD56+), %	5,6 (3,5–10,4)	6,4 (3,6–10,9)	11,6 (8–17,1)**
NK-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)**
NKT-клетки (CD3+CD16+CD56+), %	1 (0,5–2)	1 (0,4–2,1)	3,4 (1,5–4,2)**
NKT-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)
Моноциты, экспрессирующие HLA-DR, относительная интенсивность, усл. ед.	61,2 (37,5–101,2)	135,1 (48,9–259,5)	289,9 (177,6–455,1)
Нейтрофилы, экспрессирующие молекулу CD64, %	85,9 (70–94,6)	75,7 (44,7–95,6)	0,7 (0,3–1,6) **

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

при сепсисе. Параллельно исследование экспрессии CD64 на нейтрофилах выявило значительное увеличение доли нейтрофилов, экспрессирующих CD64 (85,9 (70–94,6) %), в отличие от контрольной группы, где этот показатель был минимальным (0,7 (0,3–1,6) %). Согласно литературным данным, экспрессия CD64 на нейтрофилах является ключевым маркером при сепсисе. Этот показатель напрямую свидетельствует о наличии воспалительного ответа и коррелирует с уровнем фагоцитарной активности клеток [12].

Иммуносупрессия при сепсисе во многом обусловлена апоптозом клеток иммунной системы, спровоцированным инфекцией. Апоптоз является важным механизмом нормальной элиминации клеток, имеющих функциональные нарушения. Апоптозу подвергаются в основном три типа клеток: лимфоциты, дендритные и эпителиальные клетки. Развитие лимфопении относится к одним из ранних проявлений апоптоза при сепсисе и может произойти уже в первые 24 часа от начала заболевания вследствие активации апоптоза. В то время как лимфоциты активно погибают, нейтрофилы, напротив, задерживают свою гибель, что приводит к их накоплению в крови септических пациентов, включая незрелые формы [6].

Анализ данных выявил усиление спонтанного апоптоза как у пациентов с сепсисом, так и у пациентов с бактериальными инфекциями. Это выразилось в росте числа моноцитов и нейтрофилов, подверженных апоптозу (табл. 2). При этом апоптоз моноцитов был статистически значимо более выражен у пациентов с сепсисом: 52,5% (41,9–73%) против 38,1% (20,6–48,5%) в группе с бактериальными инфекциями ($p < 0,001$). По сравнению с контрольной группой, у пациентов с сепсисом отмечалось существенное увеличение доли апоптотических моноцитов (в 1,7 раза, 52,4% против 31,1%) и нейтрофилов (в 1,7 раза, 27,1% против 15,5%) ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно).

В результате анализа цитокинового профиля (табл. 3) установлено существенное усиление провоспалительного ответа в начальной фазе заболевания в группе пациентов с сепсисом: повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6 – в 9,6 раза, ИЛ-8 – в 28 раз по сравнению с нормой. При сравнении с группой пациентов с бактериальными инфекциями отмечено более значимое при сепсисе увеличение содержания ИЛ-6 (95,9 (31,4–507,5) пг/мл против 34,2 (13,2–143,2) пг/мл, $p < 0,05$), ИЛ-10 (26,1 (8,7–76,7) пг/мл против 10,7 (5,5–20,8) пг/мл, $p < 0,01$) и ИЛ-4, но уровни данного цитокина находились в пределах референсного значения.

Таблица 2
Результаты оценки спонтанного апоптоза лейкоцитов в группах пациентов, Me (Q25–Q75)

Table 2
Results of spontaneous leukocyte apoptosis assessment in patient groups, Me (Q25–Q75)

Тип клеток	Группа пациентов с сепсисом (n=37)	Группа пациентов с бактериальными инфекциями (n=24)	Контрольная группа (n=32)
Лимфоциты, %	5,8 (3,8–9)	5 (3–7,3)	8,6 (5,4–12,8)**
Моноциты, %	52,4 (41,9–73)	38,1 (20,6–48,5)*	31,1 (23,6–41)**
Нейтрофилы, %	27,1 (20,9–32,2)	21,1 (11,9–30,5)	15,5 (13,2–20,3)**

Примечания: * достоверные различия в группах с сепсисом и бактериальными инфекциями; ** достоверные различия в группе с сепсисом и контрольной группе.

Таблица 3

Результаты исследования уровня цитокинов в сыворотке крови пациентов в группах, Ме (Q25–Q75)

Table 3

Results of the study of cytokine levels in the blood serum of patients in the groups, Me (Q25–Q75)

Показатель (референсное значение)	Группа пациентов с сепсисом (n=51)	Группа пациентов с бактериальными инфекциями (n=35)	p
ФНО-α (0–6 пг/мл)	6,7 (3,6–15,6)	5,4 (2,8–8,8)	>0,05
ИЛ-1β (0–11 пг/мл)	3,5 (1,6–8,3)	3,8 (1,1–11,7)	>0,05
ИЛ-2 (0–10 пг/мл)	0 (0–0,28)	0 (0–0,19)	>0,05
ИЛ-4 (0–4 пг/мл)	1,6 (1–3,6)	0,5 (0,1–1,5)	<0,001
ИЛ-6 (0–10 пг/мл)	95,9 (31,4–507,5)	34,2 (13,2–143,2)	<0,05
ИЛ-8 (0–10 пг/мл)	283,2 (130,8–549)	222 (131,3–429,7)	>0,05
ИЛ-10 (0–31 пг/мл)	26,1 (8,7–76,7)	10,7 (5,5–20,8)	<0,01

В рамках исследования был выполнен сравнительный анализ концентраций ряда цитокинов, чтобы определить их связь с развитием септического шока у пациентов с сепсисом. Для этого были сформированы две когорты: 28 пациентов с сепсисом, у которых септический шок отсутствовал, и 23 пациента с сепсисом, осложненным шоком. Анализ выявил, что медианные значения большинства цитокинов были выше в группе с септическим шоком. В частности, были зафиксированы статистически значимые повышения следующих показателей в группе с шоком: ФНО-α (13,2 (4,2–19,3) пг/мл против 6,1 (2,9–9,9) пг/мл в группе без септического шока, $p < 0,01$, что в 2 раза выше); ИЛ-6 (463,6 (83–1840,6) пг/мл против 63 (19,2–112,6) пг/мл, $p < 0,001$, что в 7,4 раза выше); ИЛ-10 (64,5 (12,1–463,4) пг/мл против 19,3 (6,9–28,2) пг/мл, $p < 0,001$, что в 3,3 раза выше).

На основании полученных данных был проведен комплексный анализ иммунологических показателей и общеклинических воспалительных маркеров у пациентов с сепсисом и бактериальными инфекциями (табл. 4).

С использованием алгоритма Voruta были выделены три показателя, ассоциированных с развитием сепсиса: прокальцитонин (ПКТ), ИЛ-10 и относительная

Таблица 4

Результаты сравнительного анализа лабораторных показателей в группах пациентов, Ме (Q25–Q75)

Table 4

Results of comparative analysis of laboratory parameters in patient groups, Me (Q25–Q75)

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

Примечание: * достоверные различия в группах с сепсисом и бактериальными инфекциями.

интенсивность экспрессии HLA на моноцитах. С помощью ROC-анализа оценили значимость этих показателей в прогнозе развития сепсиса: ПКТ (AUC: 0,714 (0,601–0,827)), ИЛ-10 (AUC: 0,689 (0,575–0,804)) и относительная интенсивность экспрессии HLA на моноцитах (AUC: 0,683 (0,555–0,810)). В последующем определили пороговые значения для этих показателей: ПКТ >9,5 нг/мл – AUC 0,71 (0,60–0,83), Se 53,1 (28,1–71,9) %, Sp 77,6 (49,0–93,9) %, ИЛ-10 >31 пг/мл – AUC 0,69 (0,57–0,80), Se 75,0 (37,5–87,5) %, Sp 64,7 (33,3–78,4) % и HLA на моноцитах <150 усл. ед. – AUC 0,68 (0,56–0,81), Se 50,0 (21,9–68,8) %, Sp 88,2 (62,7–98,0) %. Учитывая референсные значения для ИЛ-10 (0–31 пг/мл), уровень разделения был определен как более 31 пг/мл. Многофакторный анализ показал, чем больше показателей (предикторов) присутствует, тем выше вероятность развития сепсиса. Если предикторов нет, риск составляет 18,3% (3–44%). При одном предикторе риск возрастает до 29,2% (11,3–52,6%), при двух – до 76,8% (62,4–88,6%), а при наличии всех трех – достигает 85,6% (63,9–98%). Полученные результаты согласуются с литературными данными относительно важности комплексного подхода в диагностике септического процесса.

В ходе исследования полиморфизма генов иммунных клеток было выявлено, что некоторые генетические особенности значительно повышают предрасположенность к сепсису (табл. 5). Установлено, что носительство генотипа G/G по полиморфизму G2258A гена TLR2 увеличивает риск развития сепсиса в 4,2 раза ($p=0,01$). Кроме того, генотип C/G полиморфизма C-174G гена IL-6 также был ассоциирован с повышенным риском сепсиса, увеличивая его в 2,4 раза ($p=0,03$). Анализ показал, что генотип G/G гена TLR2 значительно чаще встречался у детей с сепсисом (92,3%) по сравнению с контрольной группой (74,3%). Подобная закономерность наблюдалась и для генотипа C/G гена IL-6, который был выявлен у 61,5% детей с сепсисом против 40% в контроле.

Сочетания некоторых генотипов также были ассоциированными с риском развития сепсиса, в частности генотипов C/G по полиморфизму C-174G гена IL-6 и G/G по полиморфизму G2258A гена TLR2 (OR=2,975 (1,397–6,338), $p=0,009$); генотипов G/G по полиморфизму G-1082A гена IL-10 и G/G по полиморфизму G2258A гена TLR2 (OR=2,558 (1,062–6,168), $p=0,04$); генотипов C/G по полиморфизму C-174G гена IL-6 и G/G по полиморфизму G-1082A гена IL-10 (OR=8,095 (1,384–47,354), $p=0,03$); генотипов C/G по полиморфизму C-174G гена IL-6, G/G по полиморфизму G2258A гена TLR2 и G/G по полиморфизму A896G гена TLR4 (OR=2,476 (1,131–5,421), $p=0,03$); генотипов G/G по полиморфизму G2258A гена TLR2 и G/G по полиморфизму A896G гена TLR4 (OR=2,485 (1,121–5,51), $p=0,03$).

В ходе последующего внутригруппового анализа, результаты которого представлены в табл. 6, изучалась связь между генетическими полиморфизмами и развитием септического шока. Было обнаружено, что наличие генотипа A/A полиморфизма A251T гена IL-8 снижает вероятность развития септического шока (OR=4,074; 95% ДИ 1,23–13,489; $p=0,03$). Этот генотип встречался в 2,9 раза реже среди пациентов с септическим шоком (13,1%) по сравнению с теми, у кого септический шок не развился (38%). В то же время генотип G/G полиморфизма G-1082A гена IL-10, напротив, был связан с увеличением риска развития септического шока (OR=0,347; 95% ДИ 0,129–0,935; $p=0,04$). Его частота была в 2 раза выше в группе пациентов с септическим шоком (47,8%) по сравнению с группой без шока (24,1%).

Таблица 5
Распределение частот генотипов по полиморфным аллелям исследуемых генов в группе пациентов с сепсисом и контрольной группе, n/%
Table 5
Distribution of genotype frequencies by polymorphic alleles of the studied genes in the group of patients with sepsis and the control group, n/%

Ген	Группа пациентов с сепсисом (n=52)	Группа контроля (n=35)	OR; 95% ДИ	p
ФНО-α (G308A)				
G/G	43/82,7	28/80	1,194 (0,476–2,998)	0,38
G/A	6/11,5	6/17,1	0,63 (0,226–1,76)	0,23
A/A	3/5,8	1/2,9	2,081 (0,301–14,406)	0,27
TLR2 Arg753Gln (G2258A)				
G/G	48/92,3	26/74,3	4,154 (1,43–12,068)	0,01
G/A	4/7,7	7/20	0,333 (0,111–1,004)	0,051
A/A	–	2/5,7	–	–
TLR4 Asp299Gly (A896G)				
A/A	45/86,5	27/77,1	1,905 (0,743–4,88)	0,13
A/G	7/13,5	8/22,9	0,525 (0,205–1,345)	0,13
G/G	–	–	–	–
IL-4 (C-589T)				
C/C	34/65,4	27/77,1	0,559 (0,247–1,268)	0,12
C/T	16/30,8	7/20	1,777 (0,758–4,171)	0,13
T/T	2/3,8	1/2,9	1,36 (0,176–10,537)	0,4
IL-6 (C-174G)				
C/C	7/13,5	8/22,9	0,525 (0,205–1,345)	0,13
C/G	32/61,5	14/40	2,4 (1,149–5,011)	0,03
G/G	13/25	13/37,1	0,564 (0,259–1,231)	0,11
IL-8 (A251T)				
A/A	14/26,9	7/20	1,473 (0,621–3,499)	0,23
T/T	10/19,3	8/22,9	0,804 (0,334–1,936)	0,34
A/T	28/53,8	20/57,1	0,875 (0,369–2,075)	0,38
IL-10 (G-1082A)				
G/G	18/34,6	7/20	2,118 (0,91–4,927)	0,07
G/A	33/63,5	23/65,7	0,906 (0,427–1,925)	0,42
A/A	1/1,9	5/14,3	0,118 (0,019–0,742)	0,03

■ ВЫВОДЫ

На основании полученных в ходе научного исследования данных были сделаны следующие выводы:

1. У пациентов с сепсисом на ранних стадиях наблюдается выраженный дисбаланс иммунных клеток в виде снижения как относительного, так и абсолютного количества лимфоцитов, включая CD3+ Т-клетки, Т-хелперы и цитотоксические Т-лимфоциты, уменьшения числа NK- и NKT-клеток, увеличения относительного содержания В-лимфоцитов и абсолютного количества моноцитов. В подгруппах моноцитов наблюдаются следующие изменения: снижение относительного



Таблица 6
Распределение частот генотипов по полиморфным аллелям генов в группах пациентов с сепсисом
Table 6
Distribution of genotype frequencies by polymorphic alleles of the genes in groups of patients with sepsis

Ген	Группа пациентов с сепсисом без септического шока	Группа пациентов с сепсисом с септическим шоком	OR; 95% ДИ	p	
ФНО-α (G308A)	G/G	22/75,9	21/91,2	0,299 (0,073–1,227)	0,07
	G/A	5/17,2	1/4,4	4,583 (0,709–29,623)	0,09
	A/A	2/6,9	1/4,4	1,629 (0,206–12,904)	0,34
TLR2 Arg753Gln (G2258A)	G/G	26/89,6	22/95,6	0,393 (0,056–2,792)	0,21
	G/A	3/10,4	1/4,4	2,538 (0,358–17,988)	0,22
	A/A	–	–	–	–
TLR4 Asp299Gly (A896G)	A/A	24/82,8	21/91,2	0,457 (0,106–1,971)	0,19
	A/G	5/17,2	2/8,8	2,187 (0,507–9,432)	0,19
	G/G	–	–	–	–
IL-4 (C-589T)	C/C	18/62,1	16/69,6	0,716 (0,27–1,899)	0,29
	C/T	9/31	7/30,4	1,028 (0,38–2,784)	0,48
	T/T	2/6,9	–	–	–
IL-6 (C-174G)	C/C	3/10,4	4/17,4	0,548 (0,142–2,116)	0,23
	C/G	20/68,9	12/52,2	2,037 (0,786–5,281)	0,1
	G/G	6/20,7	7/30,4	0,596 (0,207–1,722)	0,21
IL-8 (A251T)	A/A	11/38	3/13,1	4,074 (1,23–13,489)	0,03
	T/T	5/17,2	5/21,7	0,75 (0,235–2,392)	0,34
	A/T	13/44,8	15/65,2	0,433 (0,168–1,117)	0,07
IL-10 (G-1082A)	G/G	7/24,1	11/47,8	0,347 (0,129–0,935)	0,04
	G/A	21/72,4	12/52,2	2,406 (0,913–6,34)	0,07
	A/A	1/3,5	–	–	0,07

содержания CD14++CD16– моноцитов и увеличение как относительного, так и абсолютного содержания CD14++CD16+ моноцитов, а также абсолютного содержания CD14+/-CD16++ моноцитов.

- При сепсисе значительно снижается экспрессия молекулы HLA-DR: в 4,7 раза по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,001$) и в 2,2 раза по сравнению с пациентами с бактериальными инфекциями. Развитие сепсиса также сопровождается резким (более чем в 120 раз) увеличением числа нейтрофилов, экспрессирующих молекулу CD64.
- В первые сутки сепсиса наблюдается значительный рост провоспалительных цитокинов: уровень ИЛ-6 увеличивается в 9,6 раза, а ИЛ-8 – в 28 раз по сравнению

с нормой. У пациентов с септическим шоком уровни некоторых цитокинов были значительно выше, чем у пациентов без шока: ФНО- α в 2 раза, ИЛ-6 в 7,4 раза и ИЛ-10 в 3,3 раза ($p < 0,05$).

4. Были выявлены следующие генетические факторы, ассоциированные с повышенным риском развития сепсиса: наличие генотипа G/G по полиморфизму G2258A гена TLR2 ($p=0,014$); генотипа C/G по полиморфизму C-174G гена ИЛ-6 ($p=0,025$), а также комбинации генотипов: C/G по полиморфизму C-174G гена ИЛ-6 и G/G по полиморфизму G2258A гена TLR2 ($p=0,009$), G/G по полиморфизму G-1082A гена ИЛ-10 и G/G по полиморфизму G2258A гена TLR2 ($p=0,04$), C/G по полиморфизму C-174G гена ИЛ-6 и G/G по полиморфизму G-1082A гена ИЛ-10 ($p=0,03$), C/G по полиморфизму C-174G гена ИЛ-6, G/G по полиморфизму G2258A гена TLR2 и G/G по полиморфизму A896G гена TLR4 ($p=0,03$), G/G по полиморфизму G2258A гена TLR2 и G/G по полиморфизму A896G гена TLR4 ($p=0,03$). Риск развития септического шока связан с наличием генотипа G/G по полиморфизму G-1082A гена ИЛ-10 ($OR=0,347$, $p=0,04$) и отсутствием генотипа A/A по полиморфизму A251T гена ИЛ-8 ($p=0,03$).
5. На основе многофакторного анализа лабораторных (иммунологических и общеклинических) данных пациентов были определены показатели (предикторы) и их значения (ПКТ более 9,5 нг/мл, интерлейкин-10 (ИЛ-10) – более 31 пг/мл и относительная экспрессия HLA на моноцитах – менее 150 условных единиц), наличие которых позволяет определять вероятность развития сепсиса – при их отсутствии 18,3 (3–44) %, наличие 1 предиктора – 29,2 (11,3–52,6) %, 2 – 76,8 (62,4–88,6) % и всех 3 – 85,6 (63,9–98) %. Данная часть исследования подчеркивает значимость комплексного подхода в диагностике сепсиса.

Всестороннее исследование иммунных реакций, происходящих в организме при сепсисе, в сочетании с анализом генетических предрасположенностей имеет огромный потенциал. Оно позволит не только разработать передовые диагностические инструменты, но и значительно улучшить существующие лечебные подходы, а также реализовать концепцию персонализированной медицины, предлагая индивидуальные решения для пациентов, находящихся в группе повышенного риска развития сепсиса.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Singer M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315:801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287
2. Fleischmann-Struzek C. et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2018;6:223–230. doi: 10.1016/s2213-2600(18)30063-8
3. Weiss S.L. et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:1147–1157. doi: 10.1164/rccm.201412-2323OC
4. Simon A.K., Hollander G.A. & McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci*. 2015;282:20143085. doi: 10.1098/rspb.2014.3085
5. Georgountzou A. & Papadopoulos N.G. Postnatal Innate Immune Development: From Birth to Adulthood. *Front Immunol*. 2017;8:957. doi: 10.3389/fimmu.2017.00957
6. Delano M.J. & Ward P.A. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. *Immunol Rev*. 2016;274:330–353. doi: 10.1111/imr.12499
7. Chousterman B.G., Swirski F.K. & Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Seminars in immunopathology*. 2017;39:517–528. doi: 10.1007/s00281-017-0639-8
8. Gupta D.L., Sinha T., Bhoi S. et al. Cytokine Gene Polymorphism and Sepsis. In *Infectious Process and Sepsis*; IntechOpen: London, UK, 2020. doi: 10.5772/intechopen.90572
9. Lu H., Wen D., Wang X. et al. Host genetic variants in sepsis risk: a field synopsis and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23:26. doi: 10.1186/s13054-019-2313-0
10. Cui J., Cai W., Zhang L., Wu Y., Huang Y., Zhao W. Decreased monocytic HLA-DR in patients with sepsis: Prediction of diagnosis, severity and prognosis. *Clin Biochem*. 2025;135:110851. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2024.110851
11. Boedha N.P., Kerklaan D., Dunbar A., van Puffelen E., Nagtzaam N.M.A., Vanhorebeek I., van den Berghe G., Hazelzet J.A., Joosten K.F., Verbruggen S.C., Dik W.A., Driessen G.J. HLA-DR Expression on Monocyte Subsets in Critically Ill Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(10):1034–1040. doi: 10.1097/INF.0000000000001990. PMID: 29570588.
12. Drifte G., Dunn-Siegrist I., Tissières P., Pugin J. Innate immune functions of immature neutrophils in patients with sepsis and severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med*. 2013;41(3):820–32. doi: 10.1097/CCM.0b013e318274647d