



© СС Коллектив авторов, 2026
УДК [616-001.45-06 : 616.9]-08 : 615.37
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2026-33-1-30-39>

М. В. Киселевский^{1*}, С. Я. Ивануса², М. В. Лазуткин², С. Г. Драгунов², Е. И. Петрова²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина
115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ И ИММУНОТЕРАПИЯ ПРИ КОНТРОЛЕ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕНИЙ

Поступила в редакцию 27.03.2025 г.; принята к печати 04.03.2026 г.

Резюме

У пациентов, получивших огнестрельное ранение, в 82,5 % развиваются инфекционные осложнения, что является одной из основных причин летальности. Повышенная восприимчивость пациентов с огнестрельными ранениями к инфекциям обусловлена подавленным состоянием иммунной системы, которое развивается после ранения. Иммунологические нарушения являются последствиями травмы и представляют серьезную проблему в комплексном лечении инфекционных осложнений. Общий иммунный ответ на множественную травму представляет собой многоуровневый комплекс нейрогормональных, клеточных и гемодинамических факторов, приводящих вначале к чрезмерной активации иммунной системы, а затем, вследствие ее истощения, к иммуносупрессии, вплоть до иммунопаралича. Иммунопаралич характеризуется снижением способности антигенпрезентирующих клеток (макрофагов и дендритных клеток) выполнять антигенпрезентирующую функцию, обеспечивающую адекватный ответ на патогены и резкое снижение Т-клеток, прежде всего Т-хелперов, осуществляющих регуляцию клеточного звена иммунитета. Активация иммунокомпетентных и функционально с ними связанных клеток в ответ на травму приводит к гиперпродукции эндогенных провоспалительных биорегуляторов, играющих ведущую роль в развитии системной воспалительной реакции, органной и полиорганной недостаточности. Гиперактивация иммунитета, в конечном счете, приводит к истощению секреторной активности и гибели иммунокомпетентных клеток, способствуя развитию иммуносупрессии. Депрессия иммунитета является непосредственной причиной снижения защитных сил организма и присоединения инфекций, вызванных условно-патогенными, как правило, антибиотикорезистентными микроорганизмами. Таким образом, сохранение и восстановление иммунной функции является важной стратегией, которая наряду с противодействием чрезмерной продукции медиаторов воспаления может существенно улучшить результаты лечения пациентов с огнестрельными ранениями.

Ключевые слова: огнестрельное ранение, иммунопатогенез, системный воспалительный ответ

Для цитирования: Киселевский М. В., Ивануса С. Я., Лазуткин М. В., Драгунов С. Г., Петрова Е. И. Иммунопатогенез и иммунотерапия при контроле инфекционного процесса огнестрельных ранений. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2026;33(1):30 – 39. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2026-33-1-30-39>.

* **Автор для связи:** Михаил Валентинович Киселевский, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина, 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24. E-mail: kisele@inbox.ru.

Mikhail V. Kiselevskii^{1*}, Sergei Ia. Ivanusa², Maksim V. Lazutkin², Sergei G. Dragunov²,
Ekaterina I. Petrova²

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
24, Kashirskoe shosse, Moscow, Russia, 115522

² Military Medical Academy
6, Academica Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044

IMMUNOPATHOGENESIS AND IMMUNOTHERAPY IN THE CONTROL OF THE INFECTIOUS PROCESS OF GUNSHOT WOUNDS

Received 27.03.2025; accepted 04.03.2026

Summary

Infectious complications develop in 82.5% of patients with a gunshot wound, which is one of the main causes of mortality. The increased susceptibility of patients with gunshot wounds to infections is due to the suppressed state of the immune sys-

tem that develops after injury. Immunological disorders are the consequences of trauma and pose a serious problem in the combined treatment of infectious complications. The general immune response to multiple trauma is a multilevel complex of neurohormonal, cellular, and hemodynamic factors that first lead to excessive activation of the immune system, and then, due to its depletion, to immunosuppression, up to immunoparalysis. Immunoparalysis is characterized by a decrease in the ability of antigen-presenting cells (macrophages and dendritic cells) to perform an antigen-presenting function, providing an adequate response to pathogens and a sharp decrease in T-cells, primarily T helper cells, which regulate the cellular link of immunity. Activation of immunocompetent and functionally related cells in response to trauma leads to hyperproduction of endogenous pro-inflammatory bioregulators, which play a leading role in the development of systemic inflammatory reactions, organ and multiple organ failure. Hyperactivation of the immune system ultimately leads to depletion of secretory activity and death of immunocompetent cells, contributing to the development of immunosuppression. Immune depression is the direct cause of a decrease in the body defenses and the addition of infections caused by opportunistic, usually antibiotic-resistant microorganisms. Thus, the preservation and restoration of immune function is an important strategy, which, along with countering the excessive production of inflammatory mediators, can significantly improve the treatment outcomes of patients with gunshot wounds.

Keywords: gunshot wound, immunopathogenesis, systemic inflammatory response

For citation: Kiselevskii M. V., Ivanusa S. Ia., Lazutkin M. V., Dragunov S. G., Petrova E. I. Immunopathogenesis and immunotherapy in the control of the infectious process of gunshot wounds. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2026;33(1):30–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2026-33-1-30-39>.

* **Corresponding author:** Mikhail V. Kiselevskii, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24, Kashirskoe shosse, Moscow, Russia, 115522. E-mail: kisele@inbox.ru.

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕНИЙ

Механическая травма вызывает ряд последовательных иммунных реакций, направленных на очищение поврежденной ткани, за которыми следует активация механизмов регенерации [1, 2]. Огнестрельное ранение сопровождается проникновением в кровотоки из области повреждения комплекса тканевых факторов — «сигналов тревоги» (аларминов), именуемых молекулярными паттернами, ассоциированными с повреждением (DAMP), таких как: АТФ, HMGB-1, РНК-связывающий белок, гистоны, митохондриальная ДНК и белок теплового шока (HSP)-70. Высвобождение DAMP способно вызывать иммунный ответ, и может способствовать подавлению иммунитета у пациентов с огнестрельными ранениями. DAMP могут активно высвобождаться ишемизированными клетками в качестве сигналов опасности или вырабатываться поврежденными или мертвыми клетками. Эти «сигналы тревоги» обладают хемотаксической активностью и привлекают нейтрофилы в область воспаления даже при отсутствии инфекции [3, 4]. Кроме того, DAMP могут вызывать инактивацию иммунных клеток [5]. При инфицировании раны в кровотоки проникают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) — бактериальные токсины и другие компоненты бактерий, вирусов и грибов [6–9]. Следовательно, огнестрельное ранение приводит к повреждению внешних и внутренних барьеров и, таким образом, способствует проникновению в системный кровоток аларминов DAMP и PAMP, их воздействию на гуморальное и клеточное звено иммунной системы. Молекулярные сигналы опасности DAMP и PAMP служат активаторами «первой линии обороны» и воспринимаются системами комплемента и коагуляции; вызывают незамедлительный иммунный ответ [10]. DAMP и PAMP взаимодействуют с различными рецепторами лейкоцитов, такими

как TLR, NLR, RAGE или рецепторы комплемента [11]. Следствием огнестрельного ранения является феномен, получивший название «генетический шторм». При механической травме геномный ответ лейкоцитов проявляется повышенной экспрессией генов, участвующих в системных воспалительных, врожденных иммунных и компенсаторных противовоспалительных реакциях, а также подавлением генов, участвующих в адаптивном иммунитете [12, 13]. В целом, гуморальные и клеточные реакции являются защитным эффектом, опосредованными хемотаксисом, высвобождением цитокинов, генерацией активных форм кислорода, фагоцитозом, образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек, направленных на борьбу с патогенами [14]. Активация лейкоцитов и системное воспаление может способствовать активации системы свертывания в качестве стратегии сдерживания геморрагического синдрома [15]. Сбалансированная реакция иммунной системы приводит к очищению раны и индукции эффективного восстановления поврежденных тканей. С другой стороны, значительные объемы повреждения тканей, присоединившаяся инфекция или длительные хирургические вмешательства приводят к эскалации врожденного иммунного ответа, проявляющейся чрезмерной местной и системной воспалительной реакцией. Индукция местного воспаления на фоне нарушения барьерных функций приводит к образованию отека, накоплению метаболитов и бактериальной инвазии. Эти нарушения могут способствовать накоплению «сигналов тревоги» DAMP и PAMP и, таким образом, формировать порочный круг гиперстимуляции иммунитета. Длительная гиперовоспалительная реакция («цитокинный шторм») приводит к дисфункции органов, а следующая за ней гиповоспалительная реакция способствует развитию иммуносупрессии и генерализации инфекции, что подчеркивает важность разработки принципов лечения огнестрельных

ранений с контролем баланса иммунной системы, как в острой фазе, так и в отдаленном периоде. Имунокомпетентные клетки продуцируют не только провоспалительные медиаторы, оказывающие активирующее влияние на иммунную систему, но и ингибирующие факторы — противовоспалительные цитокины [16]. Эта системная про- и противовоспалительная реакция предназначена для устранения опасности повреждения органов и тканей организма от чрезмерной системной воспалительной реакции. Баланс про- и противовоспалительных факторов индукции способствует активации противомикробной активности иммунитета и индукции механизмов восстановления тканей, в частности, посредством перепрограммирования макрофагов с провоспалительного фенотипа M1 на противовоспалительный фенотип M2 [17]. Однако при тяжелой и инфицированной травме иммунный ответ может стать несбалансированным с последствиями, которые включают дисрегуляцию каскадных систем, вызывающих гиперактивацию гуморального и клеточного звена защитных систем организма [18–20]. Следствием гиперовоспалительной реакции является дисрегуляция иммунитета [21, 22]. Истощение иммунного ответа и гибель иммунных клеток приводит к развитию иммуносупрессивных состояний. С другой стороны, фагоциты, под воздействием «сигналов тревоги» после травмы, за счет высвобождения реактивных радикалов, оказывают аутоагрессивное действие [23]. Избыточные иммунные реакции проявляются синдромом активации макрофагов и могут привести к эндотелиопатии и дисфункции клеточных барьеров, которые облегчают генерацию большего количества PAMP и DAMP, и их проникновение в системный кровоток, что формирует порочный круг активации иммунных клеток и повреждение органов и тканей [24]. В долгосрочной перспективе у пациентов с развившимися инфекционными осложнениями после получения огнестрельных ранений часто проявляются признаки стойкого иммуносупрессивного синдрома, проявляющегося посттравматической лимфопенией, связанной с плохим исходом, независимо от динамики лейкоцитоза [25].

ЛИМФОПЕНИЯ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ИММУНОСУПРЕССИИ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ И РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Типичной картиной при благоприятном течении огнестрельной раны является развитие транзитной лимфопении с последующим восстановлением до нормальных значений в течение первых 72–96 часов. Вместе с тем, в ряде случаев после травмы у пациентов развивается лимфоцитарная анергия, проявляющаяся в виде снижения числа лимфоцитов ниже $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и увеличения содержания супрессорной популяции CD4+CD25+CD127-

Т-регуляторных клеток [26, 27]. Высокий уровень смертности отмечался у пациентов с сочетанными огнестрельными ранениями на фоне лимфопении. В частности, в исследовании, включавшем 105 пациентов с огнестрельной травмой, осложненной развитием инфекций, было отмечено, что выраженная лимфопения достигла максимума через 3 суток. Пациенты с самыми низкими уровнями содержания лимфоцитов, умерли или у них развились тяжелые инфекции [28]. R. Yamada et al. (2002) [29] продемонстрировали, что лимфопения возникает уже на этапе первичной хирургической обработки и обусловлена вызванным стрессом апоптозом иммуноцитов. R. Zahorec et al. (2002) [30] отметил связь между тяжестью заболевания и степенью как лимфопении, так и нейтрофилии у 90 пациентов в критическом состоянии. Было установлено, что у пациентов с самыми высокими показателями SOFA и APACHE II наблюдалась как самый высокий нейтрофилез, так и самая низкая лимфопения в течение первых 24 часов после поступления в отделение интенсивной терапии. Эти исследования свидетельствуют о том, что лимфоциты играют ключевую роль в модуляции воспалительного ответа, и лимфопения является следствием их гиперактивации. Снижение числа лимфоцитов отражает клеточное истощение, супрессию лимфоцитов. Это истощение лимфоцитарного ответа объясняет, почему пациенты с длительной лимфопенией после травмы имеют низкую выживаемость [31]. Исследования, в которых изучалось соотношение субпопуляций лимфоцитов у пациентов с механической травмой, показали, что, прежде всего, страдают лимфоциты хелперной группы, при этом как Т-хелперы 1, так и 2 типа [32]. Выраженность лимфопении в качестве фактора прогноза течения и исхода заболевания была неоднократно отмечена у пациентов с тяжелой формой инфекционных заболеваний и больных с тяжелым сепсисом [33–35]. Следовательно, динамика иммунного ответа, и, в частности, профиля лимфоцитов, может рассматриваться в качестве предиктивного маркера исхода развития инфекционных осложнений огнестрельных ранений [36].

СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА (ССВО) ПРИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕНИЯХ

В ответ на огнестрельную травму развиваются физиологические реакции, инициирующие воспалительный каскад, направленный на укрепление защитных механизмов и ускорение процессов восстановления тканей. Однако чрезмерное высвобождение провоспалительных медиаторов приводит к развитию «цитокинового шторма» и ССВО. ССВО можно рассматривать как проявление иммунологического дисбаланса, характеризующееся нарушением равновесия провоспа-

лительных и противовоспалительных влияний. Чрезмерные воспалительные реакции в сочетании с аномалиями коагуляции, фибринолитическими дисфункциями и сложным взаимодействием между различными системами приводят к органной и полиорганной недостаточности. Динамика воспалительной реакции в ранней посттравматической фазе является критическим фактором, влияющим на результаты лечения пациентов [37, 38].

СИНДРОМ КОМПЕНСАТОРНОГО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА (СКПО)

На фоне ССВО формируется компенсаторная реакция СКПО [39]. СКПО направлен на инактивацию иммунной системы с целью восстановления гомеостаза. Этот процесс включает высвобождение противовоспалительных медиаторов и подавление провоспалительных цитокинов [40]. Между провоспалительными и противовоспалительными реакциями существует тонкое равновесие. Оптимальный баланс обеспечивает восстановление тканей, очищение от патогенов и предотвращение чрезмерного воспаления. Однако преобладание или длительное воздействие провоспалительных медиаторов может привести к иммуносупрессивному состоянию. Выраженный или продолжительный ответ СКПО повышает восприимчивость к вторичным инфекциям, поскольку защитные механизмы иммунной системы ослаблены. Также может наблюдаться замедленное заживление ран, трудности в очищении от первичных инфекций и повышенный риск внутрибольничных или оппортунистических инфекций [41].

ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ ДИСРЕГУЛЯЦИИ ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕНИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Стратегии терапии дисрегуляции иммунитета при развитии инфекционных осложнений на фоне травмы мягких тканей в значительной мере зависят от фаз про- и противовоспалительного процесса. Наибольшее количество исследований посвящено ССВО и одному из его проявлений — «цитокиновому шторму». Выраженный клинический эффект при тяжелых формах развития инфекционных осложнений продемонстрировала антицитокиновая терапия, в частности, ингибиторы рецепторов ИЛ-6, такие как тоцилизумаб и сарилумаб — моноклональные антитела, которые ингибируют как мембраносвязанные, так и растворимые рецепторы ИЛ-6 [42]. Ингибиторы рецепторов ИЛ-6 оказались эффективными при иммуновоспалительных состояниях и при сепсисе [43, 44]. Выраженной противовоспалительной активностью обладали также применяемые аллогенные

(донорские) мезенхимальные стволовые стромальные клетки, характеризующиеся толлерогенной активностью [45]. Важную роль в нивелировании гиперовоспалительной реакции играют методы экстракорпоральной детоксикации. Широкий набор ЛПС-адсорберов и цитокиновых адсорберов позволяет эффективно элиминировать из кровотока избыток медиаторов и индукторов воспаления, таких как бактериальные токсины и другие РАМР [46]. Гораздо сложнее обстоит ситуация с лечением проявлений противовоспалительной фазы. Выраженная лимфопения является независимым предиктором неблагоприятных клинических исходов при тяжелой травме и сепсисе. Поэтому поиск стратегий, направленных на реставрацию эффекторного звена иммунитета на фоне развившейся иммуносупрессии у данной категории пациентов, является актуальной и до конца не решенной проблемой. Несколько клинических исследований продемонстрировали эффективность некоторых биорегуляторов, участвующих в регуляции пролиферации и активации лимфоцитов у больных с сепсисом на фоне иммуносупрессивных состояний, сопровождаемых лимфопенией. К таким биорегуляторам относятся интерлейкин-7 (ИЛ-7) и интерлейкин-2 (ИЛ-2), необходимые для пролиферации и выживания лимфоцитов. Исследование фазы II показало, что гликозилированный рекомбинантный человеческий ИЛ-7 (СУТ107) при внутримышечном введении отменял лимфопению и улучшал эффекторную функцию лимфоцитов у больных с сепсисом [47]. Другое проспективное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование включало 40 пациентов с сепсисом. Пациентам внутривенно вводили СУТ107 (10 мкг/кг) или плацебо. Внутривенное введение СУТ107 приводило к восстановлению числа лимфоцитов у пациентов с лимфопенией, вызванной сепсисом. Однако по сравнению с внутримышечными инъекциями при системном введении СУТ107 приводил к транзиторному респираторному дистресс-синдрому. Внутривенное введение СУТ107 вызывало двух- трехкратное увеличение абсолютного количества лимфоцитов, включая как CD4+ Т-клетки, так и CD8+ Т-клетки, по сравнению с плацебо. Это увеличение было аналогично увеличению, наблюдаемому при внутримышечном введении СУТ107, сохранялось в течение всего периода наблюдения и устраняло тяжелую лимфопению. Однако внутривенное введение СУТ107 привело к примерно 100-кратному увеличению концентрации СУТ107 в крови по сравнению с внутримышечным введением СУТ107, которое не вызывало респираторного дистресс-синдрома. Из-за эквивалентных положительных лабораторных и клинических ответов, более благоприятной фармакокинетики и лучшей переносимости пациентом внутримышечное введение СУТ107 является предпочтительным. СУТ107 не только увеличивал количество циркулирующих



Рис. 1. Схема иммунопатогенеза огнестрельной травмы
 Fig. 1. The scheme of immunopathogenesis of gunshot injury

лимфоцитов, но и усиливал активацию лимфоцитов, что согласуется со способностью СУТ107 нивелировать дисфункцию Т-клеток, которая характеризует иммуносупрессию, вызванную сепсисом [48].

В клинических испытаниях для лечения иммуносупрессивных состояний, обусловленных лимфопенией, использовался ИЛ-2, который в основном вырабатывается Т-клетками CD4+ и Т-клетками CD8+ и действует как активатор лимфоцитов [49]. ИЛ-2-терапия является методом повышения эффективности противовоспалительной иммунотерапии [50]. В нескольких исследованиях сообщалось, что ИЛ-2 оказывает иммуномодулирующее действие при инфекциях. В перспективном когортном исследовании пациентов с ВИЧ наблюдалось увеличение количества CD4+ Т-клеток после лечения ИЛ-2 [51]. ИЛ-2 применяли также у пациентов с COVID-19 при выраженной лимфопении, развившейся на фоне «цитокинового шторма». В данном клиническом исследовании был продемонстрирован потенциальный терапевтический эффект рекомбинантного человеческого ИЛ-2 у 20 пациентов с тяжелой формой COVID-19. ИЛ-2 вводили подкожно в дозе 1 млн МЕ в течение 7–10 суток в дополнение к стандартному лечению. В контрольной группе из 39 пациентов лечение проводилось без использования ИЛ-2. Результаты продемонстрировали увеличение количества лимфоцитов и снижение уровней С-реактивного белка (СРБ) в группе ИЛ-2 по сравнению с контрольной группой. Разница в изменении количества лимфоцитов между группой ИЛ-2 и группой без ИЛ-2 была статистически значимой. Хотя уровни СРБ были снижены в большей степени в группе ИЛ-2, разница между двумя группами не была статистически значимой. Авторы на основании клинических данных пришли к выводу о том, что введение ИЛ-2 яв-

ляется перспективной адьювантной терапией для пациентов с тяжелой формой инфекционных заболеваний, а его эффекты опосредованы увеличением количества лимфоцитов [52, 53]. Полученные клинические результаты продемонстрировали, что ИЛ-2 способен увеличивать количество лимфоцитов в периферической крови. Кроме того, уровни ИЛ-6 и СРБ значительно снижались после лечения ИЛ-2. Таким образом, ИЛ-2, оказывая иммунорегуляторное действие, стимулирует восстановление количественного и функционального состояния лимфоцитов. Увеличение числа лимфоцитов может быть связано с изменениями субпопуляций Т-клеток, в частности, с увеличением числа CD4+ Т-клеток. Кроме того, рекомбинантный ИЛ-2 может имитировать эффект нативного ИЛ-2 и стимулировать выживание, пролиферацию, дифференциацию и продукцию антител В-клетками, что имеет важное значение в борьбе с инфекцией. Кроме того, ИЛ-2 может облегчать «воспалительный шторм», снижая уровни провоспалительных цитокинов [54]. Эффективность рекомбинантного ИЛ-2 была продемонстрирована также при его применении в комплексном лечении больных сепсисом. В частности, у пациентов с сепсисом применение рекомбинантного ИЛ-2 (Ронколейкин) в дозе 0,5 млн МЕ (дважды с интервалом в 48 часов) снижало выраженность эндотоксикоза и полиорганной недостаточности, что в конечном итоге проявлялось уменьшением средней продолжительности пребывания больных в стационаре и летальности. Показанием для лечения Ронколейкином являлись лимфопения и снижение содержания CD4+ Т-хелперов, CD8+ Т-киллеров, CD19+ В-лимфоцитов и повышение экспрессии рецепторов апоптоза (CD95+) [55]. Ронколейкин продемонстрировал эффективность при иммуносупрессивных состояниях, вызванных тяжелой

травмой. Иммунотерапию Ронколейкином рекомендовано проводить после выведения пациента из состояния шока, окончательной остановки кровотечения и выполнения неотложных и срочных оперативных вмешательств. Ронколейкин вводят внутривенно капельно в дозе 0,5 мг (0,5 млн. МЕ) на 2–5 сутки с момента травмы для предотвращения развития иммунодепрессии и сопутствующих гнойно-септических осложнений в составе интенсивного опережающего лечения [56–58]. Одним из перспективных вариантов коррекции иммуносупрессии является возможность применения современных таргетных препаратов – блокаторов ингибиторных рецепторов лимфоцитов, например, Ниволумаба (антиPD1). Однако побочные эффекты в виде аутоиммунных реакций, вызываемых этими инновационными препаратами, ставят под сомнение возможность их применения у больных с тяжелой травмой, осложненной сепсисом [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, дисрегуляция иммунитета играет определяющую роль в развитии инфекционных осложнений огнестрельных ранений. В ранней фазе после травмы формируется воспалительная реакция, индуцированная молекулярными сигналами тревоги, которыми могут быть не только патогенассоциированные комплексы, но и тканевые факторы. Эти сигналы тревоги воспринимаются рецепторами иммунокомпетентных клеток и приводят к их активации, проявляющейся в продукции медиаторов воспаления и реактивных радикалов. Чрезмерное и длительное высвобождение этих биорегуляторов оказывает аутоагрессивное действие и проводит к органной и полиорганной недостаточности. Гипервоспаление в конечном счете приводит к истощению иммунной системы, которое проявляется иммуносупрессией и присоединением нозокомиальной инфекции. Провоспалительная и противовоспалительная фазы посттравматического синдрома требуют различных терапевтических подходов. Если на фоне избыточной продукции провоспалительных медиаторов необходимо использовать антицитокиновые препараты с целью подавления воспалительного ответа, то на фоне развивающейся иммуносупрессии, проявляющейся лимфопенией, требуется применение иммуностимулирующих агентов – цитокинов, участвующих в регуляции пролиферации и активации клеточного звена иммунитета (рисунок).

Конфликт интересов

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Author declares no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Автор подтверждает, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно

необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The author confirms that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Вклад авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: концепция и план исследования – М. В. Киселевский, С. Я. Ивануса; сбор данных – С. Г. Драгунов; анализ данных и выводы – С. Я. Ивануса, М. В. Лазуткин; подготовка рукописи – С. Г. Драгунов, Е. И. Петрова.

Authors' contribution

All authors confirm their authorship according to the international criteria of the ICMJE (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication). The greatest contribution was distributed as follows: the concept and plan of the study – M. V. Kiselevsky, S. Ya. Ivanusa; data collection – S. G. Dragunov; data analysis and conclusions – S. Ya. Ivanusa, M. V. Lazutkin; preparation of the manuscript – S. G. Dragunov, E. I. Petrova.

ЛИТЕРАТУРА

1. Billiar T. R., Vodovotz Y. Time for trauma immunology // *PLoS Med.* – 2017. – Vol. 14. – P. e1002342. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002342>.
2. Netea M. G., Balkwill F., Chonchol M. et al. A guiding map for inflammation // *Nat. Immunol.* – 2017. – Vol. 18. – P. 826–831. <https://doi.org/10.1038/ni.3790>.
3. Gentile L. F., Moldawer L. L. DAMPs, PAMPs, and the origins of SIRS in bacterial sepsis // *Shock.* – 2013. – Vol. 9. – P. 113–114. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318277109c>.
4. McDonald B., Pittman K., Menezes G. B. et al. Intravascular danger signals guide neutrophils to sites of sterile inflammation // *Science.* – 2010. – Vol. 330. – P. 362–366.
5. Aneja R., Odoms K., Dunsmore K. et al. Extracellular heat shock protein-70 induces endotoxin tolerance in THP-1 cells // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177. – P. 7184–7192. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.10.7184>.
6. Zhao H., Kilgas S., Alam A. et al. The role of extracellular adenosine triphosphate in ischemic organ injury // *Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 44, № 5. – P. 1000–1012. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001603>.
7. Gebhard F., Huber-Lang M. Polytrauma–pathophysiology and management principles // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2008. – Vol. 393. – P. 825–883.
8. Zhang Q., Raoof M., Chen Y. et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury // *Nature.* – 2010. – Vol. 464. – P. 104–107. <https://doi.org/10.1038/nature08780>.
9. Davis G. E., Bayless K. J., Davis M. J. et al. Regulation of tissue injury responses by the exposure of matrix-remodeling sites within extracellular matrix molecules // *Am. J. Pathol.* – 2000. – Vol. 156, № 5. – P. 1489–1498. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65020-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65020-1).

10. *Cabrera C. P., Manson J., Shepherd J. M. et al.* Signatures of inflammation and impending multiple organ dysfunction in the hyperacute phase of trauma: A prospective cohort study // *PLoS Med.* – 2017. – Vol. 14, № 7. – P. e1002352. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002352>.
11. *Cekic C., Linden J.* Purinergic regulation of the immune system // *Nat. Rev. Immunol.* – 2016. – Vol. 16, № 3. – P. 177–92. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.4>.
12. *Xiao W., Mindrinos M. N., Seok J. et al.* A genomic storm in critically injured humans // *J. Exp. Med.* – 2011. – Vol. 208. – P. 2581–2590. <https://doi.org/10.1084/jem.20111354>.
13. *Lederer J. A., Brownstein B. H., Lopez M. C. et al.* Comparison of longitudinal leukocyte gene expression after burn injury or trauma-hemorrhage in mice // *Physiol. Genomics.* 2008. – Vol. 32, № 3. – P. 299–310. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00086.2007>.
14. *Seshadri A., Brat G. A., Yorkgitis B. K. et al.* Phenotyping the immune response to trauma: a multiparametric systems immunology approach // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 9. – P. 1523–1530. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002577>.
15. *Matijevic N., Wang Y. W., Holcomb J. B. et al.* Microvesicle phenotypes are associated with transfusion requirements and mortality in subjects with severe injuries // *J. Extracell. Vesicles.* – 2015. – Vol. 4. – P. 29338. <https://doi.org/10.3402/jev.v4.29338>.
16. *Timmermans K., Kox M., Vaneker M. et al.* Plasma levels of danger-associated molecular patterns are associated with immune suppression in trauma patients // *Intensive Care Med.* – 2016. – Vol. 42, № 4. – P. 551–561. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4205-3>.
17. *Jones H. R., Robb C. T., Perretti M. et al.* The role of neutrophils in inflammation resolution // *Semin. Immunol.* – 2016. – Vol. 28, № 2. – P. 137–145. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.03.007>.
18. *Keel M., Trentz O.* Pathophysiology of polytrauma // *Injury.* – 2022. – Vol. 53, № 7. – P. 2400–2412. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2022.04.009>.
19. *Burk A. M., Martin M., Flierl M. A. et al.* Early complementopathy after multiple injuries in humans // *Shock.* – 2012. – Vol. 37. – P. 348–354. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3182471795>.
20. *Frith D., Goslings J. C., Gaarder C. et al.* Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations // *J. Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 8, № 9. – P. 1919–1925. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03945.x>.
21. *Hazeldine J., Naumann D. N., Toman E. et al.* Prehospital immune responses and development of multiple organ dysfunction syndrome following traumatic injury: A prospective cohort study // *PLoS Med.* – 2017. – Vol. 14, № 7. – P. e1002338. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002338>.
22. *Chen W., Sheng J., Guo J. et al.* Cytokine cascades induced by mechanical trauma injury alter voltage-gated sodium channel activity in intact cortical neurons // *J. Neuroinflammation.* – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 73. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0847-0>.
23. *Paunel-Görgülü A., Kirichevska T., Lögters T. et al.* Molecular mechanisms underlying delayed apoptosis in neutrophils from multiple trauma patients with and without sepsis // *Mol. Med.* – 2012. – Vol. 18, № 1. – P. 325–335. <https://doi.org/10.2119/molmed.2011.00380>.
24. *Kottke M. A., Walters T. J.* Where's the leak in vascular barriers? A review // *Shock.* – 2016. – Vol. 46. – P. 20–36.
25. *Gentile L. F., Cuenca A. G., Efron P. A. et al.* Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2012. – Vol. 72, № 6. – P. 1491–501. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318256e000>.
26. *Bandyopadhyay G., De A., Laudanski K. et al.* Negative signalling contributes to T-cell anergy in trauma patients // *Critical Care Medicine.* – 2007. – Vol. 35. – P. 794–801. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000256847.61085.A5>.
27. *Venet F., Chung C. S., Kherouf H. et al.* Increased circulating regulatory T cells (CD4(+)/CD25(+)/CD127(-)) contribute to lymphocyte anergy in septic shock patients // *Intensive Care Medicine.* – 2009. – Vol. 35. – P. 678–686. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1337-8>.
28. *Cheadle W. G., Pemberton R. M., Robinson D. et al.* Lymphocyte subset responses to trauma and sepsis // *Journal of Trauma.* – 1993. – Vol. 35. – P. 844–849. <https://doi.org/10.1097/00005373-199312000-00007>.
29. *Yamada R., Tsuchida S., Hara Y. et al.* Apoptotic lymphocytes induced by surgical trauma in dogs // *Journal of Anesthesia.* – 2002. – Vol. 16. – P. 131–137. <https://doi.org/10.1007/s005400200008>.
30. *Zahorec R.* Ratio of neutrophil to lymphocyte counts - rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill // *Bratislavské lekárske listy.* – 2001. – Vol. 102. – P. 5–14.
31. *Menges T., Engel J., Welters I. et al.* Changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma: association with post-traumatic complications // *Critical Care Medicine.* – 1999. – Vol. 27. – P. 733–740. <https://doi.org/10.1097/00003246-199904000-00026>.
32. *Puyana J., Pellegrini J. D., De A. K. et al.* Both T-helper1 and T-helper2 type lymphokines are depressed in posttrauma anergy // *Journal of Trauma.* – 1998. – Vol. 44. – P. 1037–1045. <https://doi.org/10.1097/00005373-199806000-00017>.
33. *Kiselevskiy M., Shubina I., Chikileva I. et al.* Immune Pathogenesis of COVID-19 Intoxication: Storm or Silence? // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2020. – Vol. 13, № 8. – P. 166. <https://doi.org/10.3390/ph13080166>.
34. *Venet F., Bohé J., Debard A. L. et al.* Both percentage of gamma-delta T lymphocytes and CD3 expression are reduced during septic shock // *Critical Care Medicine.* – 2005. – Vol. 33. – P. 2836–2840. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000189745.66585.AE>.
35. *Киселевский М. В., Сутдикова С. М., Абдуллаев А. Г. и др.* Иммуносупрессия при сепсисе и возможности ее коррекции // *Вестник хирургии имени И. И. Грекова.* – 2018. – Т. 177, № 5. – С. 105–107.
36. *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. – P. R12. <https://doi.org/10.1186/cc11157>.
37. *Lord J. M., Midwinter M. J., Chen Y. F. et al.* The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment // *Lancet.* – 2014. – Vol. 384, № 9952. – P. 1455–1465. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60687-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60687-5).
38. *Kaukonen K. M., Bailey M., Pilcher D. et al.* Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372, № 17. – P. 1629–1638. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415236>.
39. *Ward N. S., Casserly B., Ayala A.* The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients // *Clin. Chest Med.* – 2008. – Vol. 29, № 4. – P. 617–625. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2008.06.010>.
40. *Adib-Conquy M., Cavillon J. M.* Compensatory anti-inflammatory response syndrome // *Thromb Haemost.* – 2009. – Vol. 101, № 1. – P. 36–47.
41. *Xiao W., Mindrinos M. N., Seok J. et al.* A genomic storm in critically injured humans // *J. Exp. Med.* – 2011. – Vol. 208, № 13. – P. 2581–2590. <https://doi.org/10.1084/jem.2011135>.

42. Круглова Т. С., Фомина Д. С., Потешкина Н. Г. и др. Критерии оптимального применения блокаторов рецепторов интерлейкина-6 у пациентов с COVID-19 // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 11. – С. 1316–1324. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.11.201248>.

43. Муравьева Н. В., Белов Б. С. Ингибиторы интерлейкина-6: от терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний до использования при COVID-19 // Медицинский Совет. – 2022. – № 11. – С. 88–94. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-88-94>.

44. Hamilton F. W., Thomas M., Arnold D. et al. Therapeutic potential of IL6R blockade for the treatment of sepsis and sepsis-related death: A Mendelian randomisation study // PLoS Med. – 2023. – Vol. 20, № 1. – P. e1004174. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004174>.

45. Grumet M., Sherman J., Dorf B. S. Efficacy of MSC in Patients with Severe COVID-19: Analysis of the Literature and a Case Study // Stem. Cells Transl. Med. – 2022. – Vol. 11, № 11. – P. 1103–1112. <https://doi.org/10.1093/stcltm/zsac067>.

46. Киселевский М. В., Громова Е. Г., Фомин А. М. Сепсис. Этиология. Патогенез. Экстракорпоральная детоксикация // Практическая медицина. – 2021. – 170 с.

47. Francois B., Jeannot R., Daix T. et al. Interleukin-7 restores lymphocytes in septic shock: the IRIS-7 randomized clinical trial // JCI Insight. – 2018. – Vol. 3(5). – P. e98960. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98960>

48. Daix T., Mathonnet A., Brakenridge S. et al. Intravenously administered interleukin-7 to reverse lymphopenia in patients with septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Ann. Intensive Care. – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 17. <https://doi.org/10.1186/s13613-023-01109-w>.

49. Shi H., Wang W., Yin J. et al. The inhibition of IL-2/IL-2R gives rise to CD8+ T cell and lymphocyte decrease through JAK1-STAT5 in critical patients with COVID-19 pneumonia // Cell Death Dis. – 2020. – Vol. 11, № 6. – P. 429. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2636-4>.

50. Mahmoudpour S. H., Jankowski M., Valerio L. et al. Safety of low-dose subcutaneous recombinant interleukin-2: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Sci. Rep. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 7145. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43530-x>.

51. Crespo M., Caragol I., Falcó V. et al. Efficacy of recombinant interleukin-2 (rIL-2) in patients with advanced HIV-1 infection and blunted immune response to HAART // Enferm Infecc Microbiol Clin. – 2008. – Vol. 26. – P. 27–31. <https://doi.org/10.1157/13114392>.

52. Overwijk W. W., Tagliaferri M. A., Zalevsky J. Engineering IL-2 to give new life to T cell immunotherapy // Annu. Rev. Med. – 2021. – Vol. 72. – P. 281–311. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-073118-011031>.

53. Schub D., Klemis V., Schneitler S. et al. High levels of SARS-CoV-2-specific T cells with restricted functionality in severe courses of COVID-19 // JCI Insight. – 2020. – Vol. 5 (20). – P. e142167. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.142167>.

54. Zhu M. E., Wang Q., Zhou S. et al. Recombinant interleukin-2 stimulates lymphocyte recovery in patients with severe COVID-19 // Exp. Ther. Med. – 2021. – Vol. 21, № 3. – P. 227. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9658>.

55. Анисимов А. Ю. Иммунотерапия ронколейкином в комплексном лечении больных абдоминальным сепсисом // Russian J. Immunol. – 2004. – Т. 9, № 1. – P. 234.

56. Лебедев В. Ф., Гаврилин С. В., Козлов В. К. Иммунопрофилактика и опережающая терапия посттравматического сепсиса дрожжевым рекомбинантным интерлейкином-2 // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1. – С. 46–47.

57. Лебедев М. Ф., Гаврилин С. В., Козлов В. К. и др. Опыт применения Ронколейкина в раннем периоде трав-

матической болезни // Terra Medica. – 2001. – Vol. 3. – P. 35–37.

58. Гаврилин С. В., Козлов В. К., Лебедев В. Ф. Иммунопатогенез тяжелых ранений и травм: возможности иммунокоррекции // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2002. – Vol. 4. – P. 85–90.

59. Patera A. C., Drewry A. M., Chang K. et al. Frontline Science: Defects in immune function in patients with sepsis are associated with PD-1 or PD-L1 expression and can be restored by antibodies targeting PD-1 or PD-L1 // J. Leukoc. Biol. – 2016. – Vol. 100. – P. 1239–125.

REFERENCES

1. Billiar T. R., Vodovotz Y. Time for trauma immunology // PLoS Med. 2017;14:e1002342. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002342>.

2. Netea M. G., Balkwill F., Chonchol M. et al. A guiding map for inflammation // Nat. Immunol. 2017;18:826–831. <https://doi.org/10.1038/ni.3790>.

3. Gentile L. F., Moldawer L. L. DAMPs, PAMPs, and the origins of SIRS in bacterial sepsis // Shock. 2013;39:113–114. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318277109c>.

4. McDonald B., Pittman K., Menezes G. B. et al. Intravascular danger signals guide neutrophils to sites of sterile inflammation // Science. 2010;330:362–366.

5. Aneja R., Odoms K., Dunsmore K. et al. Extracellular heat shock protein-70 induces endotoxin tolerance in THP-1 cells // J. Immunol. 2006;177:7184–7192. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.10.7184>.

6. Zhao H., Kilgas S., Alam A. et al. The role of extracellular adenosine triphosphate in ischemic organ injury // Crit. Care Med. 2016;44(5):1000–1012. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001603>.

7. Gebhard F., Huber-Lang M. Polytrauma–pathophysiology and management principles // Langenbecks Arch. Surg. 2008;393:825–883.

8. Zhang Q., Raouf M., Chen Y. et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury // Nature. 2010;464:104–107. <https://doi.org/10.1038/nature08780>.

9. Davis G. E., Bayless K. J., Davis M. J. et al. Regulation of tissue injury responses by the exposure of matricryptic sites within extracellular matrix molecules // Am. J. Pathol. 2000;156(5):1489–1498. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65020-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65020-1).

10. Cabrera C. P., Manson J., Shepherd J. M. et al. Signatures of inflammation and impending multiple organ dysfunction in the hyperacute phase of trauma: A prospective cohort study // PLoS Med. 2017;14(7):e1002352. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002352>.

11. Cekic C., Linden J. Purinergic regulation of the immune system // Nat. Rev. Immunol. 2016;16(3):177–92. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.4>.

12. Xiao W., Mindrinos M. N., Seok J. et al. A genomic storm in critically injured humans // J. Exp. Med. 2011;208:2581–2590. <https://doi.org/10.1084/jem.20111354>.

13. Lederer J. A., Brownstein B. H., Lopez M. C. et al. Comparison of longitudinal leukocyte gene expression after burn injury or trauma-hemorrhage in mice // Physiol. Genomics. 2008;32(3):299–310. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00086.2007>.

14. Seshadri A., Brat G. A., Yorkgitis B. K. et al. Phenotyping the immune response to trauma: a multiparametric systems immunology approach // Crit. Care Med. 2017;45(9):1523–1530. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002577>.

15. Matijevic N., Wang Y. W., Holcomb J. B. et al. Microvesicle phenotypes are associated with transfusion requirements and mortality in subjects with severe injuries //

- J. Extracell. Vesicles. 2015;4:29338. <https://doi.org/10.3402/jev.v4.29338>.
16. Timmermans K., Kox M., Vaneker M. et al. Plasma levels of danger-associated molecular patterns are associated with immune suppression in trauma patients // *Intensive Care Med.* 2016;42(4):551–561. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4205-3>.
 17. Jones H. R., Robb C. T., Perretti M. et al. The role of neutrophils in inflammation resolution // *Semin. Immunol.* 2016;28(2):137–145. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.03.007>.
 18. Keel M., Trentz O. Pathophysiology of polytrauma // *Injury.* 2022;53(7):2400–2412. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2022.04.009>.
 19. Burk A. M., Martin M., Flierl M. A. et al. Early complementopathy after multiple injuries in humans // *Shock.* 2012;37:348–354. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3182471795>.
 20. Frith D., Goslings J. C., Gaarder C. et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations // *J. Thromb. Haemost.* 2010;8(9):1919–1925. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03945.x>.
 21. Hazeldine J., Naumann D. N., Toman E. et al. Prehospital immune responses and development of multiple organ dysfunction syndrome following traumatic injury: A prospective cohort study // *PLoS Med.* 2017;14(7):e1002338. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002338>.
 22. Chen W., Sheng J., Guo J. et al. Cytokine cascades induced by mechanical trauma injury alter voltage-gated sodium channel activity in intact cortical neurons // *J. Neuroinflammation.* 2017;14(1):73. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0847-0>.
 23. Paunel-Görgülü A., Kirichevska T., Lögters T. et al. Molecular mechanisms underlying delayed apoptosis in neutrophils from multiple trauma patients with and without sepsis // *Mol. Med.* 2012;18(1):325–35. <https://doi.org/10.2119/molmed.2011.00380>.
 24. Kottke M. A., Walters T. J. Where's the leak in vascular barriers? A review // *Shock.* 2016;46:20–36.
 25. Gentile L. F., Cuenca A. G., Efron P. A. et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care // *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012;72(6):1491–501. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318256e000>.
 26. Bandyopadhyay G., De A., Laudanski K. et al. Negative signalling contributes to T-cell anergy in trauma patients // *Critical Care Medicine.* 2007;35:794–801. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000256847.61085.A5>.
 27. Venet F., Chung C. S., Kherouf H. et al. Increased circulating regulatory T cells (CD4(+)CD25(+)CD127(-)) contribute to lymphocyte anergy in septic shock patients // *Intensive Care Medicine.* 2009;35:678–686. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1337-8>.
 28. Cheadle W. G., Pemberton R. M., Robinson D. et al. Lymphocyte subset responses to trauma and sepsis // *Journal of Trauma.* 1993;35:844–849. <https://doi.org/10.1097/00005373-199312000-00007>.
 29. Yamada R., Tsuchida S., Hara Y. et al. Apoptotic lymphocytes induced by surgical trauma in dogs // *Journal of Anesthesia.* 2002;16:131–137. <https://doi.org/10.1007/s005400200008>.
 30. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts - rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill // *Bratislavské lekárske listy.* 2001;102:5–14.
 31. Menges T., Engel J., Welters I. et al. Changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma: association with post-traumatic complications // *Critical Care Medicine.* 1999;27:733–740. <https://doi.org/10.1097/00003246-199904000-00026>.
 32. Puyana J., Pellegrini J. D., De A. K. et al. Both T-helper1 and T-helper2 type lymphokines are depressed in posttrauma anergy // *Journal of Trauma.* 1998;44:1037–1045. <https://doi.org/10.1097/00005373-199806000-00017>.
 33. Kiselevskiy M., Shubina I., Chikileva I. et al. Immune Pathogenesis of COVID-19 Intoxication: Storm or Silence? // *Pharmaceuticals (Basel).* 2020;13(8):166. <https://doi.org/10.3390/ph13080166>.
 34. Venet F., Bohé J., Debarb A. L. et al. Both percentage of gamma-delta T lymphocytes and CD3 expression are reduced during septic shock // *Critical Care Medicine.* 2005;33:2836–2840. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000189745.66585.AE>.
 35. Kiselevsky M. V., Sitdikova S. M., Abdullaev A. G. et al. Immunosuppression in sepsis and the possibility of its correction // *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2018;177(5):105–107. (In Russ.).
 36. 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;16(1):R12. <https://doi.org/10.1186/cc11157>.
 37. Lord J. M., Midwinter M. J., Chen Y. F. et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment // *Lancet.* 2014;384(9952):1455–1465. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60687-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60687-5).
 38. Kaukonen K. M., Bailey M., Pilcher D. et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis // *N. Engl. J. Med.* 2015;372(17):1629–1638. [10.1056/NEJMoa1415236](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415236).
 39. Ward N. S., Casserly B., Ayala A. The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients // *Clin. Chest. Med.* 2008;29(4):617–625. [10.1016/j.ccm.2008.06.010](https://doi.org/10.1016/j.ccm.2008.06.010).
 40. Adib-Conquy M., Cavaillon J. M. Compensatory anti-inflammatory response syndrome // *Thromb Haemost.* 2009;101(1):36–47.
 41. Xiao W., Mindrinos M. N., Seok J. et al. A genomic storm in critically injured humans // *J. Exp. Med.* 2011;208(13):2581–2590. [10.1084/jem.2011135](https://doi.org/10.1084/jem.2011135).
 42. Kruglova T. S., Fomina D. S., Poteschkina N. G. et al. Criteria for the optimal use of interleukin-6 receptor blockers in patients with COVID-19 // *Ter. Arkh.* 2021;93(11):1316–1324. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.1.201248>.
 43. Muravyeva N. V., Belov B. S. Interleukin-6 inhibitors: from the therapy of immuno-inflammatory rheumatic diseases to use in COVID-19 // *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(11):88–94. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-88-94>.
 44. Hamilton F. W., Thomas M., Arnold D. et al. Therapeutic potential of IL6R blockade for the treatment of sepsis and sepsis-related death: A Mendelian randomisation study // *PLoS Med.* 2023;20(1):e1004174. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004174>.
 45. Grumet M., Sherman J., Dorf B. S. Efficacy of MSC in Patients with Severe COVID-19: Analysis of the Literature and a Case Study // *Stem. Cells Transl. Med.* 2022;11(11):1103–1112. <https://doi.org/10.1093/stcltm/szac067>.
 46. Kiselevsky M. V., Gromova E. G., Fomin A. M. Sepsis. Etiology. Pathogenesis. Extracorporeal detoxification. Practical medicine. 2021; 170 p. (In Russ.).
 47. Francois B., Jeannot R., Daix T. et al. Interleukin-7 restores lymphocytes in septic shock: the IRIS-7 randomized clinical trial // *JCI Insight.* 2018;3(5):e98960. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98960>.

48. Daix T., Mathonnet A., Brakenridge S. et al. Intravenously administered interleukin-7 to reverse lymphopenia in patients with septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Ann. Intensive Care*. 2023;13(1):17. <https://doi.org/10.1186/s13613-023-01109-w>.

49. Shi H., Wang W., Yin J. et al. The inhibition of IL-2/IL-2R gives rise to CD8+ T cell and lymphocyte decrease through JAK1-STAT5 in critical patients with COVID-19 pneumonia // *Cell Death Dis*. 2020;11(6):429. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2636-4>.

50. Mahmoudpour S. H., Jankowski M., Valerio L. et al. Safety of low-dose subcutaneous recombinant interleukin-2: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci. Rep.* 2019;9(1):7145. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43530-x>.

51. Crespo M., Caragol I., Falcó V. et al. Efficacy of recombinant interleukin-2 (rIL-2) in patients with advanced HIV-1 infection and blunted immune response to HAART // *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:27–31. <https://doi.org/10.1157/13114392>.

52. Overwijk W. W., Tagliaferri M. A., Zalevsky J. Engineering IL-2 to give new life to T cell immunotherapy // *Annu. Rev. Med.* 2021;72:281–311. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-073118-011031>.

53. Schub D., Klemis V., Schneitler S. et al. High levels of SARS-CoV-2-specific T cells with restricted

functionality in severe courses of COVID-19 // *JCI Insight*. 2020;5(20):e142167. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.142167>.

54. Zhu M. E., Wang Q., Zhou S. et al. Recombinant interleukin-2 stimulates lymphocyte recovery in patients with severe COVID-19 // *Exp. Ther. Med.* 2021;21(3):227. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9658>.

55. Anisimov A. Yu. Immunotherapy with Roncoleukin in the Complex Treatment of Patients with Abdominal Sepsis // *Russian J. Immunol.* 2004;9(suppl.1):234. (In Russ.).

56. Lebedev V. F., Gavrilin S. V., Kozlov V. K. Immunoprophylaxis and advanced therapy of post-traumatic sepsis with yeast recombinant interleukin-2 // *Цитокينات и Воспаление*. 2002;1:46–47. (In Russ.).

57. Lebedev M. F., Gavrilin S. V., Kozlov V. K. et al. Experience of using Roncoleukin in the early period of traumatic disease // *Terra Medica*. 2001;3:35–37. (In Russ.).

58. Gavrilin S. V., Kozlov V. K., Lebedev V. F. Immunopathogenesis of severe wounds and injuries: possibilities of immunocorrection // *Греков’s Bulletin of Surgery*. 2002;4:85–90. (In Russ.).

59. Patera A. C., Drewry A. M., Chang K. et al. Frontline Science: Defects in immune function in patients with sepsis are associated with PD-1 or PD-L1 expression and can be restored by antibodies targeting PD-1 or PD-L1 // *J. Leukoc. Biol.* 2016;100:1239–125.

Информация об авторах

Киселевский Михаил Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией клеточного иммунитета, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-0132-167X; **Ивануса Сергей Ярославович**, доктор медицинских наук, профессор, полковник медицинской службы, начальник кафедры общей хирургии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3948-6928; **Лазуткин Максим Витальевич**, доктор медицинских наук, профессор, полковник медицинской службы, зам. начальника кафедры общей хирургии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4971-7734; **Драгунов Сергей Геннадьевич**, майор медицинской службы, адъюнкт кафедры общей хирургии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0001-0379-5334; **Петрова Екатерина Ивановна**, клинический ординатор кафедры общей хирургии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0005-4974-4646.

Information about the authors

Kiselevskii Mikhail V., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Cellular Immunity, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-0132-167X; **Ivanusa Sergei Ia.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Colonel of the Medical Service, Head of the Department of General Surgery, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3948-6928; **Lazutkin Maksim V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Colonel of the Medical Service, Deputy Head of the Department of General Surgery, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4971-7734; **Dragunov Sergei G.**, Major of the Medical Service, Associate Professor of the Department of General Surgery, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0001-0379-5334; **Petrova Ekaterina I.**, Clinical Resident of the Department of General Surgery, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0005-4974-4646.