

Иммунодиагностика и иммунотерапия ожогового сепсиса

© М.Н. КОЗЛОВА¹, В.М. ЗЕМСКОВ¹, А.А. АЛЕКСЕЕВ^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А. В. Вишневского, Москва, Российская Федерация

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

В статье проанализированы литературные данные и собственный опыт по исследованию иммунопатогенеза и иммунодиагностике ожогового сепсиса, обсуждены вопросы эффективного использования иммунокоррекции в комплексном лечении у тяжелообожженных.

Диагностика сепсиса после тяжелой ожоговой травмы является сложной задачей из-за совпадения признаков и клинических проявлений гиперметаболической реакции термической травмы и сепсиса. Системная воспалительная реакция, вызванная ожогами, может имитировать проявление сепсиса и усложнять его раннюю диагностику. В данном аспекте современная иммунодиагностика может служить эффективным инструментом в выявлении поврежденных ключевых иммунных маркеров при ожогах, определении степени тяжести нарушений иммунного статуса при ожоговой болезни и риске развития септических осложнений для своевременной иммунокоррекции и обеспечения соответствующей комплексной терапии пациентов с обширными ожогами.

Вместе с тем, проблема иммунокорректирующей терапии у тяжелообожженных остается чрезвычайно актуальной, дискутабельной и до конца не решенной. Именно персонализированный подход в иммунотерапии ожогового сепсиса на основе иммунного анализа и клинических рекомендаций по комплексному лечению ожоговой травмы позволит улучшить результаты лечения и, возможно, предотвратить развитие сепсиса у больных с тяжелой ожоговой травмой.

Ключевые слова: ожоговый сепсис; иммунодиагностика; иммунокоррекция

Immune Diagnostics and Immunotherapy of Burn Sepsis

© M.N. KOZLOVA¹, V.M. ZEMSKOV¹, A.A. ALEKSEEV^{1,2}

¹A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

The paper analyzes the literature data and authors' proper experience in the study of immunopathogenesis and immunodiagnosis of burn sepsis. It argues the issues of effective use of immunocorrection in the complex treatment of severely burned patients.

Diagnosis of sepsis after severe burn injury is challenging due to the overlap of signs and clinical manifestations of the hypermetabolic reaction of thermal injury and sepsis. The systemic inflammatory response caused by burns can mimic manifestations of sepsis and complicate its early diagnosis. Considering this, modern immunodiagnostics can serve as an effective tool in identifying damaged key immune markers in burns, determining the severity of immune status disorders in burn disease and the risk of developing septic complications for timely immunocorrection and providing appropriate complex therapy for patients with extensive burns.

However, the problem of immunocorrective therapy in severely burned patients remains extremely relevant, debatable and not fully resolved. It is a personalized approach based on immune analysis and clinical recommendations for the complex treatment of burn injury that should be applied in the immunotherapy of burn sepsis to improve the clinical outcomes and, possibly, prevent the development of sepsis in patients with severe burn injury.

Keywords: burn sepsis; immunodiagnostics; immunocorrection

Обширные ожоги являются тяжелой травмой, которая, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно приводит более чем к 180 тысячам смертей во всем мире [1]. В Российской Федерации ежегодно регистрируется не менее 240 тысяч пациентов с термическими ожогами, при этом госпитализируются около 43-45 тысяч, в том числе с обширными ожогами, требующие оказания специализированной, высокотехнологичной медицинской помощи [2].

Несмотря на современные достижения медицины, по-прежнему, основной причиной высокой смертности у тяжелообожженных остаются сепсис и другие инфекционные осложнения. Показатели смертности от сепсиса у взрослых пациентов по разным данным составляют 50-84% [3, 4, 5]. В ряде ожоговых центров

мира до настоящего времени 80-85% случаев гибели пациентов, получивших обширные термические травмы, обусловлены именно сепсисом. Сепсис и инфекционные осложнения не только являются основными факторами неудовлетворительных результатов лечения и высокой летальности, но и способствуют более длительному пребыванию пациентов в стационаре, увеличивая экономические затраты на лечение данной категории больных [1].

За последние годы были предприняты огромные усилия по разработке стратегии ранней диагностики и стандартов своевременного лечения сепсиса. [6, 7, 8]. Согласно новым международным консенсусным положениям по сепсису и септическому шоку (Сепсис-3), сепсис был определен как «опасная для жизни

дисфункция органов, вызванная нерегулируемой реакцией хозяина на инфекционное воспаление» [9, 10, 11].

Однако существует постоянная потребность в пересмотрах и обновлениях определений, руководств и рекомендаций по улучшению диагностики и лечению сепсиса, поскольку показатели выживаемости пациентов существенно не меняются [12]. В настоящее время не существует единого валидированного диагностического теста на сепсис, и идентификация сепсиса основывается на использовании комбинированных клинических и лабораторных критериев [9].

Кроме того, большинство крупных клинических исследований по сепсису исключили ожоговых пациентов. Основная причина исключения состоит в том, что ожоговая травма изменяет целостность кожи - основного барьера инфекционной инвазии патогенов, находящихся в окружающей среде. Таким образом, риск инфекции и сепсиса у ожоговых пациентов сохраняется до тех пор, пока раны остаются открытыми. Помимо этого, у пациентов с обширными ожогами развивается глубокая гиперметаболическая реакция, которая сохраняется в течение месяцев и при системной воспалительной реакции может вызывать полиорганную дисфункцию [13]. Кроме того, последующее состояние системного воспаления и вызванной ожогом иммуносупрессии сопровождается еще большей восприимчивостью организма к развитию инвазивной раневой инфекции и сепсису [14, 15].

Иммунопатогенез сепсиса

Сепсис оказывает глубокое влияние на иммунную систему. В прошлом сепсис иммунологически описывался как двухэтапный последовательный процесс. Первоначальный провоспалительный ответ, где преобладают врожденные механизмы иммунного ответа, приводил к синдрому системного воспалительного ответа (SIRS), с последовательным развитием синдрома компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS), с нарушением адаптивного иммунного ответа и переходом в иммуносупрессивное состояние, что способствовало утяжелению инфекционного процесса и полиорганной недостаточности [16-19].

Многоцентровое исследование, в котором оценивали экспрессию генов у пациентов с сепсисом, поставило под сомнение двухфазность провоспалительного и противовоспалительного процесса при сепсисе. Это исследование продемонстрировало одновременную активацию как про-, так и противовоспалительных генов, что было описано как «геномный шторм» и нередко преобладание гипервоспалительного ответа способствовало развитию синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [20].

Другая группа исследователей согласилась с одновременной про- и противовоспалительной реакцией организма при сепсисе, но отметила, что существуют исследования, где доминантная иммуносупрессия связана с развитием органной дисфункции [21, 22, 23, 24]. Группа ученых из Университета Флориды назва-

ла хроническое состояние, которое сохраняется при длительном сепсисе, как «синдром стойкого воспаления-иммуносупрессии и катаболизма (PICS)» [25]. Этот термин соответствует истощению и «повторному» сепсису и, вероятно, не имеет значения, являются ли поздние последствия сепсиса провоспалительным процессом или иммуносупрессией. Можно предположить, что оба пути способствуют развитию септических осложнений.

На современном этапе представлений о патогенезе развития сепсиса, совершенно очевидно, что одна из ключевых ролей принадлежит иммунным нарушениям. В первую очередь, при любом повреждении тканей, в том числе при ожоговой травме, задействуются механизмы врожденного иммунитета, включающего, в том числе, рецепторы распознавания патогенных микроорганизмов на фагоцитарных клетках и адаптивного иммунитета, состоящего из системы лимфоидных клеток и антител [26, 27, 28].

Известно, что индукторами или сигналами инициации воспалительного ответа являются молекулы, высвобождаемые из бактерий и вирусов (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны - PAMP), или из поврежденных клеток (молекулярные паттерны, связанные с повреждением - DAMP). Классическими PAMP являются липополисахарид из клеточных стенок грамотрицательных бактерий, вирусная ДНК или РНК и др. При повреждении клеток, в том числе при ожоговой травме, высвобождаются митохондрии, белки теплового шока и другие модифицированные белковые молекулы, относящиеся к DAMP, которые также иницируют воспалительный ответ. К клеточным рецепторам распознавания относятся также Toll-подобные рецепторы, которые являются важным компонентом клеток врожденной иммунной системы (моноциты, незрелые дендритные клетки и др.). Когда индукторы связываются с рецептором, внутриклеточная сигнализация иницируется множеством путей, ведущих к экспрессии генов, чтобы продуцировать медиаторы, которые используются для клеточной сигнализации между клетками иммунной системы. Классическими медиаторами являются провоспалительные цитокины, в основном такие, как фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-1 (IL-1) и интерлейкин-6 (IL-6), на высвобождение которых реагируют клетки, ткани и органы. Как только повреждение достигает определенного порогового уровня, например, после ожога 15% и более общей площади тела, массивный пул («шторм») цитокинов может попадать в системную циркуляцию локализоваться в мозге. В свою очередь, гипофиз сигнализирует о высвобождении катехоламинов и глюкокортикоидов из надпочечников, что вызывает гипертермию, тахикардию, тахипноэ и увеличение скорости обмена веществ и метаболизма в целом. Термином для этого общего состояния организма является синдром системного воспалительного ответа (SIRS). Кроме того, цитокины иницируют капиллярную утечку, в

том числе за счет взаимодействия с внутрипросветными рецепторами на эндотелиальных клетках большинства капиллярных сосудистых пластов [29, 30].

Наблюдается переход в состояние прокоагуляции, что, наряду с повреждением капилляров, усиливает адгезию тромбоцитов и потребление факторов коагуляции. Существенно, что одним из самых ранних признаков сепсиса является снижение количества тромбоцитов, а потребление факторов свертывания крови и тромбоцитов может вызвать диссеминированную внутрисосудистую коагулопатию - ДВС-синдром [31]. В ответ на гипоксию клетки вырабатывают оксид азота (NO), что способствует общему снижению системного сосудистого сопротивления, которое обычно наблюдается при сепсисе. Печень перенаправляет свою энергию для синтеза белков острой фазы, с возрастанием содержания С-реактивного белка. Недостаточная перфузия, в конечном итоге, сказывается на работе органов, повышается уровень молочной кислоты - лактата, который оказывается еще одним ранним признаком сепсиса. Если в почечных канальцах наблюдается слабый кровоток, в связи с токсическими молекулами, у пациента развивается острая почечная недостаточность, с нарастанием креатинина и мочевины крови. Подобное повреждение печени вызывает увеличение сывороточных печеночных ферментов и билирубина [32].

Таким образом, синдром полиорганной недостаточности является прямым ответом на иммунные нарушения при сепсисе. В этой связи, актуальным становится разработка ранних надежных диагностических и прогностических критериев риска развития сепсиса и инфекционных осложнений еще до начала развития полиорганной недостаточности для проведения своевременной комплексной терапии и хирургического лечения у тяжелообожженных больных.

Стратегия ранней диагностики ожогового сепсиса

Своевременная диагностика и незамедлительное лечение ожогового сепсиса являются ключевыми элементами для увеличения шансов на благоприятные исходы в популяции, подверженной риску инфекционных осложнений [33,34,35]. Большой международной группой ученых и клиницистов, в рамках международной кампании «Выживание при сепсисе», была разработана обновленная стратегия раннего лечения всех аспектов сепсиса и показано, что чем раньше происходит выявление и лечение сепсиса, тем отмечаются лучшие результаты [8]. Разумеется, что без правильного представления об этиологии и патогенезе ожоговой болезни нельзя осуществить раннюю надежную диагностику и лечение ее самого грозного осложнения - сепсиса. Известно, что у всех пациентов с ожогами более 20% поверхности тела будут наблюдаться постоянные эпизоды системной воспалительной реакции, которые могут сохраняться в течение нескольких месяцев, пока ожоговые раны не будут полностью закрыты [36].

Кроме того, пациентам с ожогами обычно требуются долгосрочные инвазивные процедуры, центральные и мочевые катетеры, интубация трахеи др. До тех пор, пока присутствуют эти инвазивные устройства, риски развития нозокомиальной пневмонии, связанной с ИВЛ, инфекции мочевыводящих путей существенно возрастают. У ожогового пациента чаще происходит колонизация множественными устойчивыми микроорганизмами, в том числе возбудителями грибковых и вирусных инфекций. Эти пациенты нуждаются в постоянном мониторинге на предмет изменений лабораторных параметров, отражающих тяжесть полиорганных нарушений и маркеров воспалительно-инфекционного процесса, спутанности сознания, гипертермии, увеличения потребности в жидкости, усиления респираторной поддержки, изменений со стороны ожоговых ран и т.д. [12].

Согласно экспертам Американской ассоциации по ожогам, развитие сепсиса у ожоговых больных определено при наличии трех или более следующих критериев:

- температура $> 39^{\circ}\text{C}$ или $< 36,5^{\circ}\text{C}$;
 - прогрессирующая тахикардия > 110 ударов в минуту;
 - прогрессирующие тахипноэ > 25 вдохов в минуту или минутная вентиляция > 12 л/мин.;
 - тромбоцитопения $< 100\ 000/\text{мкл}$ (исследование не применяется до 3 дней после ожога)
 - гипергликемия при отсутствии ранее существовавшего сахарного диабета (уровень глюкозы в плазме > 200 мг/дл или внутривенное введение инсулина > 7 единиц/час в/в, значительная резистентность к инсулину (увеличение потребности в инсулине $> 25\%$ в течение 24 часов);
 - невозможность продолжать энтеральное питание > 24 ч (вздутие живота, непереносимость энтерального питания, неконтролируемая диарея > 2500 мл / день);
 - задокументированная инфекция определена как культурально-положительная инфекция или установлен источник патологической ткани, или клинический ответ на противомикробные препараты [36].
- Клинико-лабораторная диагностика ожогового сепсиса в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского проводится по разработанным критериям:
- внезапное ухудшение общего состояния больного, не соответствующее стадии развития заболевания и характеру течения раневого процесса;
 - высокая лихорадка (постоянная или гектическая с ознобами);
 - расхождение значений температуры тела и пульса;
 - прогрессирующее ухудшение общего состояния, несмотря на активное лечение, нарушение гемодинамики, развитие почечной и печеночной недостаточности;

- ухудшение состояния ожоговой раны с появлением вторичных некрозов, атрофичных грануляций;
- прогрессирование анемии ($Hb \leq 90$ ЕД);
- лимфопения $< 10^9$ клеток/л, нейтрофилез, сдвиг формулы крови влево;
- возрастание СОЭ > 60 мм/час;
- бактериальная обсемененность ожоговых ран выше критических величин;
- выделение микробов в составе ассоциации ≥ 4 -5 микроорганизмов;
- стойкая бактериемия, выявление ассоциации микроорганизмов в гемокультуре;
- признаки иммуносупрессии - дефицит фагоцитоза, Т- и В-лимфоцитов, IgG, повышение или снижение спонтанной хемилюминесценции [37].

В первую очередь учитываются клинические признаки и такие лабораторные изменения, как стойкая, не поддающаяся коррекции анемия, лимфопения, увеличение СОЭ, положительные посевы крови в динамике [38].

Клинически трудно идентифицировать пациентов, у которых развивается сепсис, поскольку подавляющая системная воспалительная реакция, вызванная ожоговой травмой, имитирует клинико-лабораторные признаки и симптомы сепсиса. На сегодняшний день нет четких диагностических тестов и прогнозных формул, которые могли бы надежно предсказать возникновение сепсиса и инфекций у пациентов с тяжелой ожоговой травмой.

Основной причиной тяжести больных с ожогами являются обширные, глубокие ожоговые раны, приводящие к интоксикации, истощению и чрезвычайно высокому риску развития инвазивной раневой инфекции и гнойно-септических осложнений, сопровождающиеся нарушениями между иммунными механизмами и микробными факторами, что особенно выражено при тяжелой ожоговой травме [39].

Иммунная система организма является именно той системой, которая предохраняет и защищает организм главным образом от инфекционных заболеваний. Поэтому, именно разработка стратегии ранней иммунодиагностики и прогноза сепсиса, где в основу должны быть включены количественные иммунные маркеры, отражающие механизмы патогенеза про- и противовоспалительного ответа, и вовлечения всех звеньев иммунной системы (клеточного, гуморального, фагоцитарного и др.) при сепсисе, позволит улучшить результаты лечения и, возможно, предотвратить развитие сепсиса у с больных тяжелой ожоговой травмой [40].

Современные подходы иммунодиагностики и прогноза сепсиса

В настоящее время, в литературе описаны многочисленные маркеры сепсиса, которые в основном представляют собой мономаркеры септического процесса. По всей видимости, данный подход не является оптимальным в данном вопросе, поскольку вышепри-

веденные данные свидетельствуют о развитии в основном иммунных нарушений в организме ожоговых больных, затрагивающих различные иммунные звенья, при этом рядом исследователей активно разрабатываются иммунные методы диагностики и прогноза генерализации и септических осложнений на основе панелей биомаркеров.

Так, доктор Шапиро с соавторами отказался от использования только одного биомаркера для диагностики и прогноза сепсиса. В проспективном многоцентровом исследовании на 971 пациенте исследователями был проведен анализ панели биомаркеров для прогнозирования органной дисфункции, шока и госпитальной смертности у пациентов с подозрением на сепсис. Оценивали следующие биомаркеры: D-димер, МИФ, протеин С, СРП, растворимый рецептор ИЛ-1 β -R, желатиновый липокалин нейтрофилов, ФНО, пептидогликан-узнающий протеин, мозговой натрийуретический пептид. Существенно, что оптимальной 3-х маркерной панелью оказались липокалин, связанный с желатиной нейтрофилов, протеин С и антагонист рецептора интерлейкина-1. С помощью совокупного анализа данных маркеров можно было прогнозировать развитие тяжелого сепсиса и летальности за 72 часа [41].

Также считают и другие исследователи, которые использовали панели иммунных маркеров для прогнозирования септических осложнений, в отличие от манипулирования только каким-либо одним параметром [42, 43].

Поиски «септических» маркеров у ожоговых больных интенсивно продолжаются на протяжении многих десятков лет.

В НИИЦ хирургии им. А.В.Вишневского исследования иммунного статуса обожженных проводились с конца 80-х годов прошлого столетия. По определению Колкера И.И. ожоговая болезнь рассматривалась прежде всего как заболевание с «вторичной (приобременной) иммунной недостаточностью, при котором особенно подавлены клеточные механизмы защиты» [44]. Так, у обожженных выявлены морфологические и структурные нарушения периферических макрофагов и нейтрофилов, сопровождающиеся нарушением их защитных функций [45, 46, 47], подавление гиперчувствительности замедленного типа [48]. Было показано, что ожоговая травма вызывала нарушение факторов неспецифической резистентности организма, абсолютный Т-клеточный дефицит и относительный дефицит гуморального иммунитета у пострадавших с глубокими ожогами IIIБ-IV степеней с различной площадью поражения [37, 49].

Также были выделены адаптивные и дезадаптивные реакции на основе результатов цитокинового статуса и митохондриальной индукции апоптоза, продемонстрировано угнетение Th1 иммунного ответа и преждевременное формирование Th2 ответа у пострадавших с обширными ожогами [50, 51].

Другие исследователи также указывали на разнонаправленные изменения фактически всех звеньев иммунной системы у тяжелообожженных. По данным Пивоваровой Л.П. и соавторов, иммунный анализ крови 35 пострадавших с тяжелой термической травмой выявил у всех пациентов уже в момент поступления в ожоговый центр снижение содержания лимфоцитов за счёт зрелых Т-лимфоцитов. Причём более всего снижалось число лимфоцитов с экспрессией рецепторов ИЛ-2; основное число лимфоцитов с экспрессией HLA-антигенов I и II классов в общем не менялось, хотя нарастало содержание клеток с экспрессией адгезионных молекул и кислородный метаболизм фагоцитов. Эти изменения нарастали к 3-им суткам после ожоговой травмы с развитием дефицита В-лимфоцитов и гипериммуноглобулинемией IgA, тогда как уровень IgG и IgM существенно не менялся, отмечалась положительная динамика количественного содержания лимфоцитов с экспрессией рецепторов ИЛ-2 и интегринов Mac-1, что можно было рассматривать как тенденцию к восстановлению механизмов межклеточного взаимодействия и активации иммунной системы по Tх-1 клеточному типу [52].

С широким внедрением в клиническую практику высокоточных и современных методов исследования иммунного статуса, прежде всего проточной цитометрии, возникла возможность изучать не только количественные параметры иммунного статуса, но и исследовать функциональные особенности взаимодействия иммунокомпетентных клеток, основываясь на фундаментальных данных клинической иммунологии, этиологии и патогенеза иммунных нарушений при ожогах и развитии септических осложнений.

В НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневого изучена кинетика у ожоговых больных малоизвестных ранее фенотипических маркеров иммунных клеток, что дает возможность подойти к поиску новых ключевых механизмов иммунопатологии ожоговой болезни и её осложнений [53].

Показана актуальность анализа клеток с экспрессией L-селектина (CD 62L), участвующих в транслокации лейкоцитов из крови в лимфоидную ткань, где они взаимодействуют с антигеном. Интегриновые и адгезионные молекулы (CD11b, CD54) – это большое семейство молекул клеточной поверхности большинства типов клеток, которые опосредуют межклеточные взаимодействия с их микроокружением и обеспечивают адгезию нейтрофилов, базофилов, эозинофилов, моноцитов и лимфоцитов к эндотелию. Независимо от стадии ожоговой болезни, отмечено достоверное возрастание лимфоидных и гранулоцитарных клеток с экспрессией CD54+ (лиганд ICAM-1 для интегрин LFA-1) у тяжелообожженных, тогда как изменение моноцитарных клеток с экспрессией CD54+, напротив, происходило в сторону дефицита, что может свидетельствовать о повышении локальной миграции и аккумуляции лимфоидных и гранулоцитарных кле-

ток в очаги ожогового поражения с формированием местного иммунитета. При развитии воспалительно-деструктивного процесса в ожоговых ранах обнаружено достоверное возрастание моноцитов с экспрессией нейтральных адгезионных молекул NCAM-1 (CD56+). Дефицит гранулоцитов с экспрессией рецепторов для эндотоксина и липополисахарида (CD14+), в сочетании с изменением ряда маркеров врожденного иммунитета, отражал подавление утилизации бактериальных продуктов нейтрофилами, с возрастанием их токсического повреждения и индексов эндогенной интоксикации (ЛИИ), с микробным или аутоиммунным компонентом, особенно при наличии полирезистентной инвазивной раневой инфекции. При развитии глубокого дефицита естественных Т-киллерных лимфоцитов (CD3+CD56+), которые участвуют не только в цитоллизе инфицированных клеток организма, но и регулируют иммуносупрессорные реакции, нередко происходило нарушение индексов иммунорегуляции, что не исключало развитие аутоиммунного процесса в организме. Кроме того, длительно сохранялся глубокий дефицит субпопуляций естественных регуляторных и эффекторных НК-клеток, синтезирующих цитокины с разнонаправленными киллерными свойствами и цитотоксическим действием. У пациентов с площадью ожогов более 50% поверхности тела выявлено возрастание гранулоцитов с экспрессией аналогов рецепторов семейства ФНО (CD40+) при дефиците аналогичных лимфоидных клеток с возможной индукцией спонтанного апоптоза В-лимфоцитов, что отражалось на снижении их количества с развитием гипоиммуноглобулинемии, преимущественно на уровне IgG и реже IgM. Изменения оказывались значительно более выраженными у тяжелообожженных с сепсисом, преимущественно в сочетании с токсическим повреждением нейтрофилов, тяжелой эндогенной интоксикацией с микробным компонентом, на фоне выраженного лейкоцитоза со сдвигом формулы крови влево, появлением миелоцитов и юных форм нейтрофилов. При развитии сепсиса параллельно резко возрастал уровень гранулоцитов с экспрессией рецептора FcγRI (CD64+Gr), обладающего высоким аффинитетом (средством) для IgG [53, 54, 55, 56, 57].

На протяжении последних лет в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневого проводилась научно-исследовательская работа по иммунодиагностике, иммунопрофилактике и лечению септических осложнений у больных с тяжелой ожоговой травмой [40, 56, 58, 59, 60].

В процессе иммунного обследования более 200 ожоговых больных использовался комплексный анализ иммунного статуса, включающий фенотипический анализ на трех типах клеток (лимфоциты, гранулоциты, моноциты), оценку гуморального иммунного звена на уровне основных классов иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM, а также кислородного метаболизма фагоцитов. Впервые, на основе статистического анализа

полученных результатов, дополнительно к клинико-лабораторным данным удалось отобрать ряд ключевых высокоинформативных маркеров, используемых для иммунной формулы диагностики сепсиса при ожогах, обладающей 95% специфичностью и возможностью прогнозировать сепсис за несколько дней до постановки диагноза по клиническим данным.

Иммунная формула диагностики сепсиса при ожоговой болезни [61]:

- Лимфоциты (< 9,3 %) ↓↓
- Индекс эндогенной интоксикации (> 4 ЕД) ↑↑
- Естественные киллеры (< 5 %) ↓↓
- CD64+ гранулоциты (90 - 100 %) ↑↑
- HLA-DR+ моноциты (< 50%) ↓↓
- Палочко-ядерные нейтрофилы (> 21%) ↑↑
- IgG (< 6 г/л) ↓↓

Иммунный анализ позволяет не только обеспечить раннюю высокоточную диагностику септических осложнений, но и выявлять наиболее поврежденные звенья иммунной системы для последующей адресной своевременной иммунокоррекции в комплексном лечении тяжелообожженных.

Принципы иммунокоррекции у тяжелообожженных

Лечение пострадавших от ожогов – это комплексный, непрерывный и последовательный многоэтапный процесс, направленный на восстановление кожных покровов, профилактику и лечение осложнений. Успешное лечение больных с обширными и глубокими ожогами возможно только на основе своевременной, адекватной тяжести травмы и состояния больного, комплексной терапии ожоговой болезни на всем ее протяжении [62].

Основой современной концепции комплексного лечения ожогов является активная хирургическая тактика, направленная на этапное удаление некротизированных тканей и восстановление целостности кожного покрова, с использованием современных раневых покрытий, медикаментозного лечения ожоговых ран и кожной пластики для закрытия ран. Рациональное местное лечение необходимо для предупреждения и купирования общих симптомов ожоговой болезни [63].

Специализированное комплексное лечение пострадавших с обширными ожогами требует проведения интенсивной инфузионной терапии с применением противоожоговых (флюидизирующих) кроватей, антибактериальной и нутритивной терапии, поликомпонентной фармакотерапии, респираторной поддержки и экстракорпорального воздействия на кровь с применением аппаратов ультрагемофильтрации и плазмафереза по показаниям, использование эндоскопического оборудования для диагностики и лечения. Указанные методы системной терапии ожоговой болезни, по сути, направлены на компенсацию нарушенных или утраченных функций, обеспечивая наиболее благоприятный фон в пред- и послеоперационном периодах, предупреждая или устраняя возникшие осложнения ожоговой болезни [57]. Одним из ключевых

направлений комплексного лечения тяжелообожженных является внедрение и широкое применение современных методов иммунодиагностики, иммунопрофилактики и иммунотерапии.

Согласно клиническим рекомендациям РФ «Ожоги термические и химические. Ожоги солнечные. Ожоги дыхательных путей» в разделах, относящихся к иммунодиагностике и иммунокоррекции, указано:

1) рекомендовано пациенту с обширным ожогом и/или тяжелой ингаляционной травмой при наличии возможности проводить исследование иммунного статуса при смешанном иммунодефиците для его диагностики и необходимости в проведении иммунозаместительной терапии;

2) рекомендовано применение иммуноглобулинов нормальных человеческих для в/в введения у пациентов с обширными ожогами с иммунозаместительной целью при лабораторном подтверждении иммунодефицита;

3) рекомендовано использовать иммуноглобулины нормальные человеческие для в/в введения у взрослых с сепсисом или септическим шоком;

4) не рекомендуется применение препаратов иммуностимуляторов у пострадавших от ожогов [64].

Проблема иммунокорректирующей терапии у тяжелообожженных остается чрезвычайно актуальной, дискуссионной и до конца не решенной.

Среди наиболее изученных и широко используемых препаратов с доказанной эффективностью для лечения и профилактики различных иммунодефицитных, воспалительных, инфекционных и аутоиммунных заболеваний наибольший интерес представляют препараты человеческого нормального иммуноглобулина для внутривенного введения. Различные препараты внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) не являются идентичными между собой по составу основного компонента поликлонального, полиспецифического IgG (90-98% в зависимости от препарата) и целостности его Fc-фрагмента, содержат различные концентрации IgA, IgM, субклассов IgG и минорных компонентов (растворимые клеточные рецепторы, цитокины и их антагонисты, молекулы главного комплекса гистосовместимости, молекулярные компоненты Fcγ-фрагментов и др.), которые во многом обеспечивают иммуномодулирующее действие ВВИГ [65, 66, 67]. Целесообразность использования иммуноглобулина в комплексной терапии у тяжелообожженных связана с его возможностью не только восстанавливать вторичный иммунодефицит основного компонента IgG, но и восполнять широкий спектр опсонизирующих и нейтрализующих антител против различных возбудителей (более 100 типов в человеческих иммуноглобулинах), ограничивать избыточное действие провоспалительных цитокинов, связывать и ускорять выведение эндотоксинов, суперантигенов и аутоиммунных компонентов, предотвращать комплемент-опосредованное повреждение тканей, нивелировать

анергию и, тем самым, снижать риск инфекционных осложнений ожоговой болезни [68, 69, 70,71, 72]. Однако до настоящего времени четкие алгоритмы применения ВВИГ для коррекции иммунного статуса при ожоговой болезни, профилактики и лечения инфекционно-септических осложнений у тяжелообожженных не разработаны. В большинстве проведенных исследований не проводилась надлежащая комплексная оценка иммунного статуса и нельзя исключить, что многие пациенты с предрасположенными клеточными или фагоцитарными нарушениями, которые нуждались в других формах иммунотерапии, обоснованно получали препарат ВВИГ.

Именно своевременная адресная «персонализированная» иммуностропная терапия направлена на восстановление поврежденных мишеней иммунного статуса и может служить дополнительным инструментом в принятии решения о тактике лечебно-диагностических мероприятий у тяжелообожженных, позволяет незамедлительно «сообщить» о лечебной эффективности этих мероприятий и тенденции в изменении состояния пациента.

В качестве основного препарата для иммунозаместительной терапии у тяжелообожженных был использован отечественный высокоочищенный и биологически активный ВВИГ иммуноглобулин «Габриглобин-IgG», который показал себя высокоэффективным и безопасным при различных иммунодефицитных и инфекционно-септических состояниях [73,74]. На основе комплексного анализа иммунного статуса в проспективном контролируемом исследовании нами проведена оценка клинико-иммунологической эффективности иммунокорректирующей терапии габриглобином у 50 пациентов с ожоговой болезнью и разработан персонализированный алгоритм применения ВВИГ для профилактики и лечения инфекционно-септических осложнений ожоговой болезни. Для профилактики сепсиса препарат назначали по 50 мл один раз в сутки в течение 5 дней, для лечения сепсиса по 50 мл один раз в сутки 10 дней. В обоих случаях получены положительные клинико-иммунологические результаты с общей эффективностью в группе профилактики сепсиса - 72% (без габриглобина - 37%), в группе лечения - 79% (без габриглобина - 32%). Положительные результаты выражались в полном восстановлении дефицита IgG и ключевых иммунных показателей: общих лимфоцитов, В-клеток и Т-лимфоцитов, естественных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов. Происходило достоверное снижение индексов эндогенной интоксикации (ЛИИ, ИСЛК, ИС) и маркеров иммунной гиперактивации – клетки с экспрессией CD64+, CD70+, HLA-DR+, оксидативный стресс фагоцитов, улучшение или полное нивелирование основных клинико-лабораторных критериев сепсиса [75,76].

Необходимо отметить, что в повседневной практике, на основании вышеизложенного алгоритма им-

мунологического обследования, с высокой эффективностью мы используем и другие отечественные препараты ВВИГ (Иммуновенин, Имбиоглобулин и др.), в т. ч. применяя различные режимы и дозы введения препаратов, в зависимости от тяжести ожоговой травмы, состояния иммунной системы и наличия осложнений ожоговой болезни.

Используя персонализированный подход в выборе и тактике иммунокорректирующей терапии, удастся наиболее эффективно использовать ВВИГ для комплексного лечения последствий ожоговой травмы у тяжелообожженных пациентов.

Так, у 20 тяжелообожженных пациентов наиболее выраженные положительные изменения клинико-лабораторных и иммунных параметров отмечены при использовании ВВИГ в более высоких разовых дозах (0,2-0,4 г/кг), рассчитанных на массу тела больного, особенно после проведения курсового лечения в виде продленных инфузий 3-5 дней подряд при условии своевременного начала иммунозаместительной терапии до развития сепсиса. В ряде наблюдений у пациентов с обширными ожогами более 70% п.т., рефрактерным течением септического процесса, комбинированной травмой и лизисом пересаженных аутодермотрансплантатов потребовались повторные курсы введения ВВИГ (от 900 - 1200 мл) с положительным клинико-иммунологическим эффектом [68].

Заключение

Таким образом, определение и диагностические критерии сепсиса эволюционировали благодаря лучшему пониманию лежащих в его основе механизмов патофизиологии и иммунопатогенеза. Несмотря на значительные исследовательские усилия, биомаркеры со значительной прогностической или диагностической ценностью еще предстоит внедрить в рутинную клиническую практику у пациентов с ожогами. Сочетание как клинической информации, так и значительной панели биомаркеров продолжает оставаться наилучшим вариантом для раннего выявления пациентов с сепсисом. Важность ранней диагностики сепсиса и своевременного начала лечения невозможно переоценить. Ранняя диагностика сепсиса имеет первостепенное значение для выбора эффективной тактики ведения пациентов с ожогами, поскольку она оказывает заметное влияние на результаты лечения и выживаемость. Иммунодиагностическая панель биомаркеров может служить дополнительным инструментом как для ранней диагностики сепсиса, так и оптимального выбора иммунокоррекции на основе персонализированного подхода и согласно клиническим рекомендациям по комплексному лечению ожоговой травмы.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

- World Health Organization. Burns. 2018. Доступно по: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/burns>. Ссылка активна на 01.04.2023.
- Ревিশвили А.Ш., Оловянный В.Е., Сажин В.П., Анищенко М.А., Кузнецов А.В., Миронова Н.Л., Шеллина Н.В. Хирургическая помощь в Россиjsкой Федерации. М. 2021; 180.
- Dasari H, Kumar A, Sharma BR. Burns septicemia: the leading cause of burn mortality. *J Punjab Acad Forensic Med Toxicol*. 2008; 8: 2: 10–16.
- Sharma BR, Harish D, Singh VP, Bangar S. Septicemia as a cause of death in burns: an autopsy study. *Burns*. 2006; 32: 5: 545–549.
- D'Avignon LC, Hogan BK, Murray CK, Loo FL, Hospenthal DR, Cancio LC, Kim SH, Renz EM, Barillo D, Holcomb JB, Wade CE, Wolf SE. Contribution of bacterial and viral infections to attributable mortality in patients with severe burns: an autopsy series. *Burns*. 2010; 36: 6: 773–779. DOI: 10.1016/j.burns.2009.11.007
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent J-L, Levy MM; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving sepsis guidelines for severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004; 32: 858–873.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn T, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent J-L, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013; 39: 165–228.
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, Mcintyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Bellman G, Bellay-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Yataco AC, Waele JD, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Möller MH, Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McGloughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papathanassoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T, Zimmerman J, Levy M. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock, 2021. *Intensive Care Med*. 2021; Nov; 47: 11: 1181-1247.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, Poll T, Vincent J-L, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315: 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315: 762–774. DOI: 10.1001/jama.2016.0288
- Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy LM, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M; Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315: 775–787. DOI: 10.1001/jama.2016.0289
- Greenhalgh DG. Sepsis in the burn patient: a different problem than sepsis in the general population. *Burns Trauma*. 2017; Aug; 8: 5: 23.
- McConnell KW, Coopersmith CM. Organ failure avoidance and mitigation strategies in surgery. *Surg Clin N Am*. 2012; 92: 307–319.
- O'Sullivan ST, O'Connor TP. Immunosuppression following thermal injury: the pathogenesis of immunodysfunction. *Br J Plast Surg*. 1997; 50: 8: 615–623.
- Girardot T, Rimmele T, Venet F, Monneret G. Apoptosis-induced lymphopenia in sepsis and other severe injuries. *Apoptosis*. 2017; 22: 2: 295–305. DOI: 10.1007/s10495-016-1325-3
- Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med*. 1996; 24:1125–1128. DOI: 10.1097/00003246-199607000-00010
- Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003; 348: 138–150. DOI: 10.1056/NEJMra021333
- Nast-Kolb DM, Aufmkolk M, Rucholt S, Obertacke U, Waydhas C. Multiple organ failure. Still a major cause of morbidity but not mortality in blunt multiple trauma. *J Trauma*. 2001; 51: 835–841.
- Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury*. 2005; 36: 691–709.
- Xiao W, Mindronos MN, Seok J, Cuschieri J, Cuenca AG, Gao H, Hayden DL, Hennessy L, Moore EE, Minei JP, Bankey PE, Johnson JL, Sperry J, Nathens AB, Billiar TR, West MA, Brownstein BH, Mason PH, Baker HV, Finnerty CC, Jeschke MG, López MC, Klein MB, Gamelli RL, Gibran NS, Arnoldo B, Xu W, Zhang Y, Calvano SE, Grace P McDonald-Smith GP, Schoenfeld DA, Storey JD, Cobb JP, Warren HS, Moldawer LL, Herndon DN, Lowry SF, Maier RV, Davis RW, Tompkins RG; Inflammation and Host Response to Injury Large-Scale Collaborative Research Program. A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med*. 2011; 208: 2581–2590.
- Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, Bricker TL, Jarman SD, Kreisel D, Krupnick AS, Srivastava A, Swanson PE, Green JM, Hotchkiss RS. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA*. 2011; 306: 2594–2605. DOI: 10.1001/jama.2011.1829
- Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nature Rev Immunol*. 2013; 13: 862–874. DOI: 10.1038/nri3552
- Lamas D. Chronic critical illness. *N Engl J Med*. 2014; 370: 175–177.
- Kahn JM, Le T, Angus DC, Cox CE, Hough CL, White DB, Yende S, Carson SS; ProVent Study Group Investigators. The epidemiology of chronic critical illness in the United States. *Crit Care Med*. 2015; 43: 282–287. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000710
- Mira JC, Gentile LF, Mathias J, Efron PA, Brakenridge SC, Mohr AM, Moore FA, Moldawer LL. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and the persistent inflammatory-immunosuppression and catabolism syndrome. *Crit Care Med*. 2017; 45: 253–262.

References

- World Health Organization. Burns. 2018. Dostupno po: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/burns>. Ssylvka aktivna na 01.04.2023.
- Revishvili ASH, Olovyanii VE, Sajin VP, Anischenko MA, Kuznetsov AV, Mironova NL, Shelina NV. *Khirurgicheskaya pomoshh' v Rossijskoj Federacii*. M. 2021; 180. (in Russ.)
- Dasari H, Kumar A, Sharma BR. Burns septicemia: the leading cause of burn mortality. *J Punjab Acad Forensic Med Toxicol*. 2008; 8: 2: 10–16.
- Sharma BR, Harish D, Singh VP, Bangar S. Septicemia as a cause of death in burns: an autopsy study. *Burns*. 2006; 32: 5: 545–549.
- D'Avignon LC, Hogan BK, Murray CK, Loo FL, Hospenthal DR, Cancio LC, Kim SH, Renz EM, Barillo D, Holcomb JB, Wade CE, Wolf SE. Contribution of bacterial and viral infections to attributable mortality in patients with severe burns: an autopsy series. *Burns*. 2010; 36: 6: 773–779. DOI: 10.1016/j.burns.2009.11.007
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent J-L, Levy MM; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving sepsis guidelines for severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004; 32: 858–873.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn T, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent J-L, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013; 39: 165–228.
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, Mcintyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Bellman G, Bellay-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Yataco AC, Waele JD, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Möller MH, Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McGloughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papathanassoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T, Zimmerman J, Levy M. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock, 2021. *Intensive Care Med*. 2021; Nov; 47: 11: 1181-1247.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, Poll T, Vincent J-L, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315: 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315: 762–774. DOI: 10.1001/jama.2016.0288
- Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy LM, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M; Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315: 775–787. DOI: 10.1001/jama.2016.0289
- Greenhalgh DG. Sepsis in the burn patient: a different problem than sepsis in the general population. *Burns Trauma*. 2017; Aug; 8: 5: 23.
- McConnell KW, Coopersmith CM. Organ failure avoidance and mitigation strategies in surgery. *Surg Clin N Am*. 2012; 92: 307–319.
- O'Sullivan ST, O'Connor TP. Immunosuppression following thermal injury: the pathogenesis of immunodysfunction. *Br J Plast Surg*. 1997; 50: 8: 615–623.
- Girardot T, Rimmele T, Venet F, Monneret G. Apoptosis-induced lymphopenia in sepsis and other severe injuries. *Apoptosis*. 2017; 22: 2: 295–305. DOI: 10.1007/s10495-016-1325-3
- Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med*. 1996; 24:1125–1128. DOI: 10.1097/00003246-199607000-00010
- Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003; 348: 138–150. DOI: 10.1056/NEJMra021333
- Nast-Kolb DM, Aufmkolk M, Rucholt S, Obertacke U, Waydhas C. Multiple organ failure. Still a major cause of morbidity but not mortality in blunt multiple trauma. *J Trauma*. 2001; 51: 835–841.
- Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury*. 2005; 36: 691–709.
- Xiao W, Mindronos MN, Seok J, Cuschieri J, Cuenca AG, Gao H, Hayden DL, Hennessy L, Moore EE, Minei JP, Bankey PE, Johnson JL, Sperry J, Nathens AB, Billiar TR, West MA, Brownstein BH, Mason PH, Baker HV, Finnerty CC, Jeschke MG, López MC, Klein MB, Gamelli RL, Gibran NS, Arnoldo B, Xu W, Zhang Y, Calvano SE, Grace P McDonald-Smith GP, Schoenfeld DA, Storey JD, Cobb JP, Warren HS, Moldawer LL, Herndon DN, Lowry SF, Maier RV, Davis RW, Tompkins RG; Inflammation and Host Response to Injury Large-Scale Collaborative Research Program. A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med*. 2011; 208: 2581–2590.
- Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, Bricker TL, Jarman SD, Kreisel D, Krupnick AS, Srivastava A, Swanson PE, Green JM, Hotchkiss RS. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA*. 2011; 306: 2594–2605. DOI: 10.1001/jama.2011.1829
- Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nature Rev Immunol*. 2013; 13: 862–874. DOI: 10.1038/nri3552
- Lamas D. Chronic critical illness. *N Engl J Med*. 2014; 370: 175–177.
- Kahn JM, Le T, Angus DC, Cox CE, Hough CL, White DB, Yende S, Carson SS; ProVent Study Group Investigators. The epidemiology of chronic critical illness in the United States. *Crit Care Med*. 2015; 43: 282–287. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000710
- Mira JC, Gentile LF, Mathias J, Efron PA, Brakenridge SC, Mohr AM, Moore FA, Moldawer LL. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and the persistent inflammatory-immunosuppression and catabolism syndrome. *Crit Care Med*. 2017; 45: 253–262.

26. Flajnik MF, Kasahara M. Origin and evolution of the adaptive immune system: Genetic events and selective pressures. *Nature Rev Genet.* 2010;11: 47–59. DOI: 10.1038/nrg2703
27. Litman GW, Rast JP, Fugmann SD. The origins of vertebrate adaptive immunity. *Nature Rev Immunol.* 2010; 10: 543–553.
28. Ebert G. Immunity by equilibrium. *Nature Rev Immunol.* 2016; 16: 524–32.
29. Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nature Rev Immunol.* 2007; 7: 803–15.
30. Komarova YA, Kruse K, Mehta D, Mali AB. Protein interactions at endothelial junctions and signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Circ Res.* 2017; 120: 179–206.
31. Kaur A, Sethi GK, Goyal RK, Kaur A, Kaur R, Dhir SK, Gupta H. Thrombocytopenia in paediatric ICU: Incidence, transfusion requirement and role as prognostic indicator. *J Clin Diagnost Res.* 2015; 9: 5–7. DOI: 10.7860/JCDR/2015/14590.6921
32. Du Clos TW. C-reactive protein and the immune response. *Sci Med.* 2002; 8: 108–117. DOI: 10.3109/07853890009011772
33. Lopez ON, Cambiaso-Daniel J, Branski LK, Norbury WB, Herndon DN. Predicting and managing sepsis in burn patients: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2017 Aug 29; 13: 1107–1117.
34. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, Artigas A, Schorr C, Levy MM. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: Results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014; 42: 1749–1755.
35. Kaukonen K-M, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. *JAMA.* 2014; 311: 1308–1316.
36. Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH, IV, Gamelli R, Palmieri TL, Horton JW, Tompkins RG, Traber DL, Mazingo DW, Deitch EA, Goodwin CW, Herndon DN, Gallagher JJ, Sanford AP, Jeng JC, Ahrenholz DH, Neely AN, O'Mara MS, Wolf SE, Purdue GF, Garner WL, Yowler CJ, Latenser BA. American Burn Association Consensus Conference to define sepsis and infection in burns. *J Burn Care Res.* 2007; 28: 776–790
37. Алексеев А.А. Ожоговый сепсис: диагностика, профилактика, лечение. Диссертация доктора мед. наук. М. 1993; 233.
38. Алексеев А.А., Крутиков М.Г., Яковлев В.П. *Ожоговая инфекция. Этиология, патогенез, диагностика, профилактика и лечение.* М.: Вузовская книга. 2010; 416.
39. Pruitt BA, Polk HC. Burns and soft tissues. Infection and the surgical patient. *Churchill Livingstone.* 1982; 4: 113–131.
40. Zemskov VM, Alekseev AA, Kozlova MN, Shishkina NS, Gnatenko DA, Zemskov AM, Bahov NI. Immune diagnostics of septic complications in burns. *Biology bulletin reviews.* 2016; 6: 4: 344–354.
41. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM, Moretti E, Nguyen HB, Gunnerson KJ, Milzman D, Gaieski DF, Goyal M, Cairns CB, Ngo L, Rivers EP. A prospective multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit. Care Med.* 2009; 37: 1: 96–104.
42. Bozza FA, Salluh JI, Japiassu AM, Soares M, Assis EF, Gomes RN, Bozza MT, Castro-Faria-Neto HC, Bozza PT. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: A multiplex analysis. *Crit Care.* 2007; 11(2): R49. DOI: 10.1186/cc5783
43. Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J, Larsen K. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care.* 2007; 11(2): R38. DOI: 10.1186/cc5723
44. Колкер И.И. Иммунологические аспекты ожоговой болезни. III Всесоюзная конференция «Современные средства первой помощи и методы лечения ожоговой болезни». 1986; 191–193.
45. Белоцкий С.М., Снастина Т.И., Филюкова О.Б. Микробный фактор в химилюминисценции нейтрофилов периферической крови больных с гнойной хирургической инфекцией. *Журнал микробиология, эпидемиология и иммунология.* 1988; 8: 87–90.
46. Белоцкий С.М., Снастина Т.И. Роль опсонно-фагоцитарной системы в патогенезе сепсиса. *Терапевтический архив.* 1988; 5: 97–99.
47. Карелин А.А., Алексеев А.А., Глоба А.Г., Демидова В.С., Цветков В.О. Энзиматическая продукция супероксида полиморфно-ядерными лейкоцитами человека при ожоговой болезни. *Вопросы медицинской химии.* 1988; 34: 5: 107–110.
48. Сергеев О.С., Морозов С.С. К вопросу о значении при ожоговой болезни тестов местной клеточной гиперчувствительности. III Всесоюзная конференция «Современные средства первой помощи и методы лечения ожоговой болезни». 1986; 204–206.
49. Крутиков М.Г. Инфекция у обожженных: этиология, патогенез, диагностика, профилактика и лечение. Диссертация доктора мед. наук. М. 2005; 371.
50. Ушакова Т.А. Адаптивные реакции у тяжело обожженных в условиях интенсивной терапии. Диссертация доктора мед. наук. М. 2008; 268.
51. Алексеев А.А., Ушакова Т.А., Крутиков М.Г., Бобровников А.Э. Маркеры сепсиса в диагностике адаптивного воспаления при ожоговой травме. *Лечение и профилактика.* 2015; 2: 14: 84–91.
52. Пивоварова Л.П., Аришкина О.Б., Ассур М.В., Гуйда О.Г., Кладухина Н.А., Лопинова М.П., Осипова И.В., Сорокина Е.В., Разумова Т.В., Шлык И.В., Ступак Г.В. Иммунотерапия сепсиса у пострадавших с тяжелой ожоговой травмой. *Медицинская иммунология.* 1999; 1: 3–4: 126–127.
53. Земсков В.М., Козлова М.Н., Барсуков А.А., Шинкина Н.С., Земсков А.М., Алексеев А.А., Демидова В.С. Актуальность исследования лимфоидных и фагоцитарных клеток различных фенотипов при ожоговой болезни. *Российский аллергологический журнал.* 2017; 14: S1: 64–66.
54. Козлова М.Н., Земсков В.М., Барсуков А.А., Шинкина Н.С., Демидова В.С., Алексеев А.А. Иммунологический мониторинг инфекционных осложнений у тяжелообожженных. *Лабораторная служба.* 2017; 3: 6: 30.
55. Козлова М.Н., Земсков В.М., Алексеев А.А., Барсуков А.А., Шинкина Н.С., Демидова В.С. Особенности иммунного статуса и иммунокоррекции при ожоговой болезни. *Российский аллергологический журнал.* 2019; 16: 1: 76–79.
56. Zemskov VM, Alekseev AA, Gnatenko DA, Kozlova MN, Shishkina NS, Zemskov AM, Zhegalova IV, Blyekhman DA, Bahov NI, Suchkov SV. Composite
26. Flajnik MF, Kasahara M. Origin and evolution of the adaptive immune system: Genetic events and selective pressures. *Nature Rev Genet.* 2010;11: 47–59. DOI: 10.1038/nrg2703
27. Litman GW, Rast JP, Fugmann SD. The origins of vertebrate adaptive immunity. *Nature Rev Immunol.* 2010; 10: 543–553.
28. Ebert G. Immunity by equilibrium. *Nature Rev Immunol.* 2016; 16: 524–32.
29. Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nature Rev Immunol.* 2007; 7: 803–15.
30. Komarova YA, Kruse K, Mehta D, Mali AB. Protein interactions at endothelial junctions and signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Circ Res.* 2017; 120: 179–206.
31. Kaur A, Sethi GK, Goyal RK, Kaur A, Kaur R, Dhir SK, Gupta H. Thrombocytopenia in paediatric ICU: Incidence, transfusion requirement and role as prognostic indicator. *J Clin Diagnost Res.* 2015; 9: 5–7. DOI: 10.7860/JCDR/2015/14590.6921
32. Du Clos TW. C-reactive protein and the immune response. *Sci Med.* 2002; 8: 108–117. DOI: 10.3109/07853890009011772
33. Lopez ON, Cambiaso-Daniel J, Branski LK, Norbury WB, Herndon DN. Predicting and managing sepsis in burn patients: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2017 Aug 29; 13: 1107–1117.
34. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, Artigas A, Schorr C, Levy MM. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: Results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014; 42: 1749–1755.
35. Kaukonen K-M, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. *JAMA.* 2014; 311: 1308–1316.
36. Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH, IV, Gamelli R, Palmieri TL, Horton JW, Tompkins RG, Traber DL, Mazingo DW, Deitch EA, Goodwin CW, Herndon DN, Gallagher JJ, Sanford AP, Jeng JC, Ahrenholz DH, Neely AN, O'Mara MS, Wolf SE, Purdue GF, Garner WL, Yowler CJ, Latenser BA. American Burn Association Consensus Conference to define sepsis and infection in burns. *J Burn Care Res.* 2007; 28: 776–790
37. Alekseev AA. Ozhogovyy sepsis: diagnostika, profilaktika, lechenie. Dissertatsiya doktora med. nauk. M. 1993; 233. (in Russ.)
38. Alekseev AA, Krutikov MG, Yakovlev VP. *Ozhogovaya infektsiya. Etiologiya, patogenez, diagnostika, profilaktika i lechenie.* M.: Vuzovskaya kniga. 2010; 416. (in Russ.)
39. Pruitt BA, Polk HC. Burns and soft tissues. Infection and the surgical patient. *Churchill Livingstone.* 1982; 4: 113–131.
40. Zemskov VM, Alekseev AA, Kozlova MN, Shishkina NS, Gnatenko DA, Zemskov AM, Bahov NI. Immune diagnostics of septic complications in burns. *Biology bulletin reviews.* 2016; 6: 4: 344–354.
41. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM, Moretti E, Nguyen HB, Gunnerson KJ, Milzman D, Gaieski DF, Goyal M, Cairns CB, Ngo L, Rivers EP. A prospective multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit. Care Med.* 2009; 37: 1: 96–104.
42. Bozza FA, Salluh JI, Japiassu AM, Soares M, Assis EF, Gomes RN, Bozza MT, Castro-Faria-Neto HC, Bozza PT. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: A multiplex analysis. *Crit Care.* 2007; 11(2): R49. DOI: 10.1186/cc5783
43. Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J, Larsen K. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care.* 2007; 11(2): R38. DOI: 10.1186/cc5723
44. Колкер И.И. Иммунологические аспекты ожоговой болезни. III Всесоюзная конференция «Современные средства первой помощи и методы лечения ожоговой болезни». 1986; 191–193. (in Russ.)
45. Belockii SM, Snastina TI, Filyukova OB. Microbial factor in chemiluminescence of peripheral blood neutrophils in patients with purulent surgical infection. *Zhurnal mikrobiologiya, jepidemiologiya i immunologiya.* 1988; 8: 87–90. (in Russ.)
46. Belockii SM, Snastina TI. The role of the opsonophagocytic system in the pathogenesis of sepsis. *Terapevticheskiy arkhiv.* 1988; 5: 97–99. (in Russ.)
47. Karelin AA, Alekseev AA, Globa AG, Demidova VS, Cvetkov VO. Enzymatic production of superoxide by polymorphonuclear human leukocytes in burn disease. *Voprosy medicinskoj khimii.* 1988; 34: 5: 107–110. (in Russ.)
48. Sergeev OS, Morozov SS. K voprosu o znachenii pri ozhogovoy bolezni testov mestnoj kletchnoj giperchuvstvitel'nosti. III Vsesoyuznaya konferentsiya «Sovremennye sredstva pervoj pomoshchi i metody lecheniya ozhogovoy bolezni». 1986; 204–206. (in Russ.)
49. Krutikov MG. Infektsiya u obozhzhennykh: etiologiya, patogenez, diagnostika, profilaktika i lechenie. Dissertatsiya doktora med. nauk. M. 2005; 371. (in Russ.)
50. Ushakova TA. Adaptivnye reaksii u tyazhelo obozhzhennykh v usloviyakh intensivnoy terapii. Dissertatsiya doktora med. nauk. M. 2008; 268. (in Russ.)
51. Alekseev AA, Ushakova TA, Krutikov MG, Bobrovnikov AE. The sepsis markers in diagnostic of adaptive inflammation under burn trauma. *Lechenie i profilaktika.* 2015; 2: 14: 84–91. (in Russ.)
52. Pivovarova LP, Ariskina OB, Assur MV, Gujda OG, Kladukhina NA, Lopyyeva MP, Osipova IV, Sorokina EV, Razumova TV, Shlyk IV, Stupak GV. Immunotherapy of sepsis in patients with severe burn injury. *Meditsinskaya immunologiya.* 1999; 1: 3–4: 126–127. (in Russ.)
53. Zemskov VM, Kozlova MN, Barsukov AA, Shishkina NS, Zemskov AM, Alekseev AA, Demidova VS. The study of lymphoid and phagocytic cells of different phenotypes in burn disease. *Rossiiskij allergologicheskij zhurnal.* 2017; 14: S1: 64–66. (in Russ.)
54. Kozlova MN, Zemskov VM, Barsukov AA, Shishkina NS, Demidova VS, Alekseev AA. Immunological monitoring of infectious complications in severely burned patients. *Laboratornaya sluzhba.* 2017; 3: 6: 30. (in Russ.)
55. Kozlova MN, Zemskov VM, Alekseev AA, Barsukov AA, Shishkina NS, Demidova VS. Features of immune status and immunocorrection in burn disease. *Rossiiskij allergologicheskij zhurnal.* 2019; 16: 1: 76–79. (in Russ.)
56. Zemskov VM, Alekseev AA, Gnatenko DA, Kozlova MN, Shishkina NS, Zemskov AM, Zhegalova IV, Blyekhman DA, Bahov NI, Suchkov SV. Composite Biomarker Panel as a Highly Informative and Reliable Tool for Predicting Septic Complications. *Jacobs Journal of Biomarkers.* 2016; 2(1): 016: 1–10.

- Biomarker Panel as a Highly Informative and Reliable Tool for Predicting Septic Complications. *Jacobs Journal of Biomarkers*. 2016; 2(1): 016: 1-10.
57. Оптимизация диагностики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний (инновационные технологии). Под ред. Ревишвили А.Ш., Земскова В.М., Земскова А.М., Санкт-Петербург: СпецЛит. 2020; 319.
 58. Земсков В.М., Алексеев А.А., Козлова М.Н., Барсуков А.А., Соловьева М.С., Ахмадов М.А. Изменения иммунного статуса пациентов при ожоговой травме. III Съезд комбустиологов. 2010; 76-78.
 59. Земсков В.М., Алексеев А.А., Крутиков М.Г., Лагвилава М.Г., Козлова М.Н., Барсуков А.А., Соловьева М.С., Ахмадов М.А. Изменения иммунного статуса у пострадавших от ожогов, в том числе при массовых катастрофах. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2013; 6: 1: 9-18.
 60. Zemskov VM, Barsukov AA, Gnatenko DA, Shishkina NS, Kulikova AN, Kozlova MN. Fundamental and applied aspects of analysis of the oxygen metabolisms of phagocytic cells. *Biology bulletin reviews*. 2014; 4: 2: 101-111.
 61. Земсков В.М., Алексеев А.А., Козлова М.Н., Шишкина Н.С., Гнатенко Д.А., Земсков А.М., Бахов Н.И. Иммунная диагностика септических осложнений при ожогах. *Успехи современной биологии*. 2015; 135: 6: 531-541.
 62. Алексеев А.А., Бобровников А.Э., Богданов В.В. Оценка эффективности инновационных технологий лечения пострадавших от ожогов. *Медицинский алфавит*. 2020; 13: 44-47.
 63. Алексеев А.А., Салахиддинов К.З., Гаврилюк Б.К., Тюрников Ю.И. Комплексное лечение глубоких ожогов на основе применения хирургической некрэктоми и современных биотехнологических методов. *Анналы хирургии*. 2012; 6: 41-45.
 64. Клинические рекомендации: «Ожоги термические и химические. Ожоги солнечные. Ожоги дыхательных путей». 2021. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/687> 1. Ссылка активна на 01.04.2023.
 65. Durandy A, Kaveri SV, Kuijpers TW, Basta M, Miescher S, Ravetch JV, Rieben R. Intravenous immunoglobulins-understanding properties and mechanisms. *Clin. Exp. Immunol.* 2009; 158: 1: 2-13. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.04022.x
 66. Smith KG, Clatworthy MR. FcγRIIB in autoimmunity and infection: evolutionary and therapeutic implications. *Nature Reviews Immunology*. 2010; 674: 10: 328-343.
 67. Латышева Т.В. Принципы заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами. Цитокины и воспаление. 2005; 4: 3: 58 – 62.
 68. Козлова М.Н., Земсков В.М., Шишкина Н.С., Барсуков А.А., Демидова В.С., Алексеев А.А. Персонифицированный алгоритм иммунокоррекции внутривенными иммуноглобулинами для профилактики и лечения осложненной ожоговой болезни на основе комплексного анализа иммунного статуса. *Российский иммунологический журнал*. 2020; 23: 4: 523-528. DOI: 10.46235/1028-7221-459-PAO
 69. Sewell WA, Jolles S. Immunomodulatory action of intravenous immunoglobulin. *Immunology*. 2002; 107: 4: 387-393. DOI: 10.1046/j.1365-2567.2002.01545.x
 70. Takei S, Arora YK, Walker SM. Intravenous immunoglobulin contains specific antibodies inhibitory to activation of T cells by staphylococcal toxin superantigens. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 2: 602-607.
 71. Lutz HU, Stammner P, Jelezarova E, Nater M, Späth PJ. High doses of immunoglobulin G attenuate immune aggregate-mediated complement activation by enhancing physiologic cleavage of C3b in C3bn-IgG complexes. *Blood*. 1996; 88: 184-193.
 72. Zemskov VM, Alekseev AA, Kozlova MN, Shishkina NS, Bleykhan DA, Zemskov AM, Suchkov SV. Changes in the immune system depending on the stage of burn disease and the area of thermal destruction. Immunoglobulin replacement therapy with gabriglobin. *International Journal of Recent Scientific Research*. 2017; 8: 2: 15653-15662.
 73. Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х. Новый отечественный иммуноглобулин G – габриглобин в комплексной терапии больных общей вариабельной иммунной недостаточностью. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2005; 1: 41-43.
 74. Лютюв В.А., Алешкин В.А., Донуш Е.К., Заякина Л.Б., Мостовская Е.В., Соколов Д.В. Габриглобин - возможности и эффективность клинического применения. *Лечение и профилактика*. 2016; 4: 20: 74-80.
 75. Земсков В.М., Алексеев А.А., Козлова М.Н., Барсуков А.А., Соловьева М.С., Ахмадов М.А. Изучение клинико-иммунологической эффективности иммунозаместительной терапии габриглобином при лечении ожоговой болезни и ее осложнений. *РМЖ*. 2012; 5: 216-222.
 76. Алексеев А.А., Земсков В.М., Козлова М.Н., Крутиков М.Г., Барсуков А.А., Соловьева М.С., Ахмадов М.А. Применение Габриглобина для профилактики и лечения сепсиса у тяжелообожженных. *Скорая медицинская помощь*. 2011; 3: 4-7.
 57. Optimizacija diagnostiki i lechenija gnojno-vospalitel'nyh zabolevanij (innovacionnye tehnologii). Pod red. Revishvili ASH, Zemskova VM, Zemskova AM. Sankt-Peterburg: SpecLit. 2020; 319. (in Russ.)
 58. Zemskov VM, Alekseev AA, Kozlova MN, Barsukov AA, Solov'eva MS, Ahmadov MA. Izmnenija immunnogo statusa pacientov pri ozhogovoj travme. III Syezd kombustiologov. 2010; 76-78. (in Russ.)
 59. Zemskov VM, Alekseev AA, Krutikov MG, Lagvilava MG, Kozlova MN, Barsukov AA, Solov'eva MS, Ahmadov MA. Changes of the immune status at suffered from burns, including at mass accidents. *Vestnik eksperimental'noj i klinicheskoj khirurgii*. 2013; 6: 1: 9-18. (in Russ.)
 60. Zemskov VM, Barsukov AA, Gnatenko DA, Shishkina NS, Kulikova AN, Kozlova MN. Fundamental and applied aspects of analysis of the oxygen metabolisms of phagocytic cells. *Biology bulletin reviews*. 2014; 4: 2: 101-111.
 61. Zemskov VM, Alekseev AA, Kozlova MN, Shishkina NS, Gnatenko DA, Zemskov AM, Bahov NI. Immune diagnostics of septic complications in burns. *Uspehi sovremennoj biologii*. 2015; 135: 6: 531-541. (in Russ.)
 62. Alekseev AA, Bobrovnikov AE, Bogdanov VV. Meaning of innovative technologies for improvement of results in treating burned patients. *Medical alphabet*. 2020; 13: 44-47. (in Russ.)
 63. Alekseev AA, Salahiddinov KZ, Gavriljuk BK, Tjurnikov JuI. Complex treatment of deep burns on basis of surgical necrectomies and modern biotechnological methods. *Annaly hirurgii*. 2012; 6: 41-45. (in Russ.)
 64. Klinicheskie rekomendacii: «Ozhogi termicheskie i himicheskie. Ozhogi solnechnye. Ozhogi dyhatel'nyh putej». 2021. Dostupno po: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/687> 1. Ssylka aktivna na 01.04.2023. (in Russ.)
 65. Durandy A, Kaveri SV, Kuijpers TW, Basta M, Miescher S, Ravetch JV, Rieben R. Intravenous immunoglobulins-understanding properties and mechanisms. *Clin. Exp. Immunol.* 2009; 158: 1: 2-13. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.04022.x
 66. Smith KG, Clatworthy MR. FcγRIIB in autoimmunity and infection: evolutionary and therapeutic implications. *Nature Reviews Immunology*. 2010; 674: 10: 328-343.
 67. Latsysheva TV. Principles of replacement therapy with intravenous immunoglobulins. Citokiny i vospalenie. 2005; 4: 3: 58 – 62. (in Russ.)
 68. Kozlova MN, Zemskov VM, Shishkina NS, Barsukov AA, Demidova VS, Alekseev AA. Personalized algorithm of immunocorrection with intravenous immunoglobulins for preventing and treating complications of burn disease by comprehensively analyzing immune status. *Rossijskij immunologicheskij zhurnal*. 2020; 23: 4: 523-528. DOI: 10.46235/1028-7221-459-PAO (in Russ.)
 69. Sewell WA, Jolles S. Immunomodulatory action of intravenous immunoglobulin. *Immunology*. 2002; 107: 4: 387-393. DOI: 10.1046/j.1365-2567.2002.01545.x
 70. Takei S, Arora YK, Walker SM. Intravenous immunoglobulin contains specific antibodies inhibitory to activation of T cells by staphylococcal toxin superantigens. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 2: 602-607.
 71. Lutz HU, Stammner P, Jelezarova E, Nater M, Späth PJ. High doses of immunoglobulin G attenuate immune aggregate-mediated complement activation by enhancing physiologic cleavage of C3b in C3bn-IgG complexes. *Blood*. 1996; 88: 184-193.
 72. Zemskov VM, Alekseev AA, Kozlova MN, Shishkina NS, Bleykhan DA, Zemskov AM, Suchkov SV. Changes in the immune system depending on the stage of burn disease and the area of thermal destruction. Immunoglobulin replacement therapy with gabriglobin. *International Journal of Recent Scientific Research*. 2017; 8: 2: 15653-15662.
 73. Latsysheva TV, Setdikova NH. New domestic immunoglobulin G - gabriglobin in the complex therapy of patients with common variable immunodeficiency. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii*. 2005; 1: 41-43. (in Russ.)
 74. Ljutov VA, Aleshkin VA, Donjush EK, Zajakina LB, Mostovskaja EV, Sokolov DV. Gabriglobin-IgG - possibilities and efficiency of clinical application. *Lechenie i profilaktika*. 2016; 4: 20: 74-80. (in Russ.)
 75. Zemskov VM, Alekseev AA, Kozlova MN, Barsukov AA, Solov'eva MS, Ahmadov MA. Study of the clinical and immunological efficacy of immunoreplacement therapy with gabriglobin in the treatment of burn disease and its complications. *RMZh*. 2012; 5: 216-222. (in Russ.)
 76. Alekseev AA, Zemskov VM, Kozlova MN, Krutikov MG, Barsukov AA, Solov'eva MS, Ahmadov MA. The use of Gabriglobin for the prevention and treatment of sepsis in severely burned patients. *Skoraja medicinskaja pomoshh'*. 2011; 3: 4-7. (in Russ.)

Информация об авторах

1. Козлова Мария Николаевна - к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела термических поражений, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А. В. Вишневского, e-mail: mnkozlova@rambler.ru
2. Земсков Владимир Михайлович - д.м.н., профессор, главный научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А. В. Вишневского, e-mail: arturrego@yandex.ru
3. Алексеев Андрей Анатольевич - д.м.н., профессор, заместитель директора, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского, e-mail: alexseev@ixv.ru

Information about the Authors

1. Maria Nikolaevna Kozlova - Ph.D., Leading Researcher Department of Thermal Injuries, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, e-mail: mnkozlova@rambler.ru
2. Vladimir Mikhailovich Zemskov - M.D., Professor, Chief Researcher of the Clinical Diagnostic Laboratory, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, e-mail: arturrego@yandex.ru
3. Alekseyev Andrey Anatolyevich - M.D., Professor, Deputy Director of the A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, e-mail: alexseev@ixv.ru

Цитировать:

Козлова М.Н., Земсков В.М., Алексеев А.А. Иммунодиагностика и иммунотерапия ожогового сепсиса. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2023; 16: 3: 261-271. DOI: 10.18499/2070-478X-2023-16-3-261-270.

To cite this article:

Kozlova M.N., Zemskov V.M., Alekseev A.A. Immune Diagnostics and Immunotherapy of Burn Sepsis. *Journal of experimental and clinical surgery* 2023; 16: 3: 261-271. DOI: 10.18499/2070-478X-2023-16-3-261-270.