

- lung] / A.K. Mironova, E.I. Dorofeeva, E.A. Filippova // Anesteziya i reanimaciya v akusherstve i neonatologii: materialy V Vseros. obrazovatel'nogo kongressa. — M., 2012. — S.86—87.
14. Mironyuk, O.A. Ul'trazvukovye simptomy nekroticheskogo enterokolita [Ultrasonic symptoms of necrotizing enterocolitis] / O.A. Mironyuk, M.I. Pykov // Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika [Ultrasound and functional diagnostics]. — 2013. — № 4. — S.49—54.
  15. Ol'hova, E.B. Ul'trazvukovaya diagnostika portal'nogo tromboza u novorozhdennykh. Klinicheskie nablyudeniya i obzor literatury [Ultrasound Diagnostics of Portal Vein Thrombosis of a Newborn (Clinical Reports and Literature Overview)] / E.B. Ol'hova, G.T. Tumanyan, E.V. Kuznecova // Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika [Ultrasound and functional diagnostics]. — 2002. — № 1. — S.65—74.
  16. Ol'hova, E.B. Ul'trazvukovaya diagnostika ostryyh zabolevaniy moshonki u novorozhdennykh [Ultrasound Diagnosticsof the Acute Scrotum Diseases in Newborn] / E.B. Ol'hova // Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika [Ultrasound and functional diagnostics]. — 2003. — № 1. — S.76—83.
  17. Ol'hova, E.B. Ostraya pochechnaya nedostatochnost' u novorozhdennykh [Acute Renal Failure in Neonatal] / E.B. Ol'hova // Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika [Ultrasound and functional diagnostics]. — 2004. — № 4. — S.92—99.
  18. Ol'hova, E.B. «Gaz portal'noi sistemy» kak ehograficheskii fenomen u novorozhdennykh [«Gas in Portal System» as an Echographic Phenomenon in Neonatals] / E.B. Ol'hova // Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika [Ultrasound and functional diagnostics]. — 2005. — № 5. — S.44—49.
  19. Ol'hova, E.B. Vozmozhnosti ehograficheskoi vizualizatsii krovoizliyanii v zadnyuyu cherepnuyu yamku u novorozhdennykh [Possibility of echographic imaging hemorrhages in the posterior cranial fossa in newborns] / E.B. Ol'hova // Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika [Ultrasound and functional diagnostics]: tez. VI S'ezda Rossiiskoi assotsiatsii specialistov ul'trazvukovoi diagnostiki v medicine. — 2011. — № 5. — S.91—92.
  20. Prikaz MZ RF ot 15 noyabrya 2012 g. № 921n «Ob utverzhdenii poryadka okazaniya medicinskoj pomoschi po profilu "neonatologiya"».
  21. Pykov, M.I. Ul'trazvukovaya diagnostika patologii legkih i plevry [Ultrasound Diagnosis of Lungs and Pleura Pathology in Newborn] / M.I. Pykov, D.S. Dubovik, M.S. Efimov // Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika [Ultrasound and functional diagnostics]. — 2008. — № 3. — S.69—73.
  22. Pykov, M.I. Vliyaniye gemodinamicheskoi znachimogo otkrytogo arterial'nogo protoka na pokazateli central'noi gemodinamiki i organ'nogo krovotoka u nedonoshennykh novorozhdennykh [Influence of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus on Central Hemodynamic and Organ Blood Flow Parameters in Premature Newborns] / M.I. Pykov, M.S. Efimov, T.I. Vokueva // Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika [Ultrasound and functional diagnostics]. — 2008. — № 3. — S.26—33.
  23. Pykov, M.I. Vozmozhnosti ul'trazvukovogo issledovaniya v diagnostike sekvestrov legochnoi tkani u novorozhdennykh [Possibility of ultrasound in the diagnosis of lung tissue seizures in newborns] / M.I. Pykov, E.I. Dorofeeva, A.K. Mironova [i dr.] // Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika [Ultrasound and functional diagnostics]a. — 2012. — № 6 — S.79.
  24. Ul'trazvukovaya diagnostika v neonatologii [Ultrasound diagnosis in neonatology] / pod red. I.V. Dvoryakovskogo, G.V. Yacyk. — M.: Izdat. dom «Atmosfera», 2009. — 168 s.

Поступила 23.10.2014

© X.C. Хаертынов, В.А. Анохин, С.В. Бойчук

УДК 616.94-053.31-092

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА

**ХАЛИТ САУБАНОВИЧ ХАЕРТЫНОВ**, канд. мед. наук, доцент кафедры детских инфекций ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, тел. 8-903-342-96-27, e-mail: khalit65@rambler.ru

**ВЛАДИМИР АЛЕКСЕЕВИЧ АНОХИН**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой детских инфекций ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, тел. 8-903-306-33-70, e-mail: anokhin56@mail.ru

**СЕРГЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ БОЙЧУК**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, тел. 8-917-894-03-22, e-mail: boichuksergei@mail.ru

**Реферат.** *Актуальность.* Среди инфекционных заболеваний периода новорожденности наибольшую актуальность представляет сепсис, что обусловливается значительной ее распространенностью и летальностью в данной возрастной группе. *Предрасполагающие факторы.* В развитии сепсиса важную роль играют как особенности микроорганизма, так и состояние иммунной системы организма. Одним из основных предрасполагающих факторов, способствующих развитию сепсиса у новорожденных детей, является незрелость иммунной системы, особенно у недоношенных, проявляющаяся дефицитом факторов адаптивного и врожденного иммунитета. Важным предрасполагающим к развитию неонатального сепсиса фактором является снижение экспрессии рецепторов врожденного иммунитета и полиморфизм их генов, в частности толл-подобных рецепторов. *Иммунный ответ* при сепсисе является двухфазным и характеризуется последовательной сменой синдрома системного воспалительного ответа и синдрома противовоспалительного ответа. Летальный исход при неонатальном сепсисе может наступить на любой стадии заболевания, однако современные методы лечения привели к смещению этого показателя во вторую фазу, характеризующуюся формированием иммуносупрессии. Одним из основных механизмов формирования иммуносупрессии при сепсисе является апоптоз клеток. В результате сепсисиндуцированного апоптоза у новорожденных детей снижается количество клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Кроме иммунной системы апоптоз регистрируется в клетках паренхиматозных органов, эндотелии сосудов, эпителии пищеварительного тракта. Результатом сепсисиндуцированного апоптоза является заметное снижение эффективности иммунного ответа и ухудшение клиренса внутренних сред организма. *Заключение.*

Современные представления о патофизиологии неонатального сепсиса диктуют необходимость использования в диагностике этого заболевания широкого спектра исследований, направленных на выявление маркеров как воспаления, так иммуносупрессии.

**Ключевые слова:** неонатальный сепсис, врожденный иммунитет, маркеры воспаления, иммуносупрессия.

## PATHOPHYSIOLOGY OF NEONATAL SEPSIS

**KHALIT S. KHAERTYNOV**, Ph.D., associate of Professor of Department of children infectious diseases

of SBEI HPE «Kazan State Medical University», Kazan, Russia, tel. 9-903-342-96-27, e-mail: khalit65@rambler.ru

**VLADIMIR A. ANOKHIN**, M.D., Professor, Head of Department of children infectious diseases of of SBEI HPE «Kazan State Medical University», Kazan, Russia, tel. 8-903-306-33-70, e-mail: anokhin56@mail.ru

**SERGEY V. BOICHUK**, M.D., professor, Head of department of pathophysiology of SBEI HPE «Kazan State Medical University», Kazan, Russia, tel. 8-917-894-03-22, e-mail: boichuksergei@mail.ru

**Abstract. Relevance.** Among infectious diseases neonatal sepsis has the greatest relevance caused by a significant prevalence and mortality in this age group. **Predisposing factors.** As a particular microorganism and the immune system of the body both plays an important role in developing sepsis. One of the main predisposing factors contributing to the development of sepsis in newborn infants is the immune system immaturity, especially in preterm manifested by adaptive and innate immunity factors deficiency. An important predisposing factor for the development of neonatal sepsis is reduced expression of receptors of innate immunity and polymorphism of genes, in particular Toll-like receptors. **Immune response** in sepsis is biphasic and characterized by a succession of systemic inflammatory response syndrome and anti-inflammatory response syndrome. Fatal neonatal sepsis can occur at any stage of the disease, however, the modern methods of treatment have led to a shift of this indicator in the second phase, characterized by the formation of immunosuppression. One of the main mechanisms of formation of immunosuppression in sepsis is apoptosis. The result of sepsis-induced apoptosis in neonates is reduced number of innate and adaptive immunity cells. Along with immune system, apoptosis registers in cells of parenchymatous organs, vascular endothelium and epithelium of digestive tract. The result of sepsis-induced apoptosis is a marked decrease of the immune response efficiency and internal environment clearance deterioration. **Conclusion.** Modern concepts of the pathophysiology of neonatal sepsis necessitate using a wide range of studies aimed at identifying markers as inflammation, so immunosuppression.

**Key words:** neonatal sepsis, innate immunity, inflammatory markers, immunosuppression.

В структуре инфекционных заболеваний периода новорожденности наибольшую актуальность представляет сепсис, что обусловливается значительной ее распространенностью в этой возрастной группе [39]. Существующие в настоящее время терапевтические подходы, ориентированные, в первую очередь, на возбудителя инфекционного процесса, практически исчерпали свои возможности. Летальность при неонатальном сепсисе (НС) остается достаточно высокой [23]. В связи с этим по-прежнему актуальным является поиск новых, эффективных подходов терапии сепсиса, которые, как нам представляется, находятся в плоскости взаимодействия микроорганизма с макроорганизмом.

История изучения сепсиса насчитывает несколько тысячелетий — заболевание известно со времен *Гиппократ*. Эволюция представлений о сепсисе тесно связана с достижениями в разных областях медицины — микробиологии, иммунологии, патанатомии и патофизиологии. В течение длительного времени представления о развитии сепсиса ассоциировались исключительно с инфекционным фактором. В 1914 г. немецким врачом *Хуго Шоттмюллером* была сформулирована микробиологическая концепция сепсиса, согласно которой главная роль в развитии сепсиса отводилась микроорганизму, поступающему в кровоток из инфекционного очага. Однако уже в начале XX в. канадский врач *Вильям Ослер* указывал на важность изучения ответа организма на инфекцию, что положило начало развитию иммунологической концепции сепсиса. Согласно современным представлениям в основе этой концепции лежит «дисбаланс иммунитета и депрессия всех эндогенных механизмов противинфекционной

защиты» (Marshall J., 2000) [26]. Современное понимание сепсиса объединяет в себе обе эти концепции, признающей роль как возбудителя заболевания, так и реакцию организма в ответ на инфекционную агрессию.

**Терминология.** Сепсис — это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую) [9]. Это определение сепсиса было принято в 1991 г. на согласительной конференции Американского общества торакальных хирургов и врачей медицины экстренных состояний [9]. Основными критериями в диагностике сепсиса являются наличие очага инфекции в сочетании с двумя и более признаками синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) [9]. Критерии ССВО применительно к детям были сформулированы Международной консенсусной конференцией по педиатрическому сепсису в 2005 г. [37] (табл. 1).

ССВО устанавливается при наличии двух и более из следующих признаков:

- температура тела  $>38,5^{\circ}\text{C}$  или  $<36^{\circ}\text{C}$ ;
- тахикардия, либо брадикардия;
- тахипноэ;

• лейкоциты крови увеличены или снижены по сравнению с нормой, или количество незрелых форм  $> 10\%$ .

**Классификация неонатального сепсиса (НС).** Выделяют ранний неонатальный сепсис (НС), при котором клинические проявления развиваются в первые трое суток после рождения ребенка и поздний неонатальный сепсис, манифестация которого отмечается с 4-го по 28-й день жизни.

Критерии ССВО у детей (Goldstein B., Giroir B., Randolph A. et al.)

Возрастная группа	ЧСС в мин		Число дыханий в 1 мин	Число лейкоцитов, 10 <sup>9</sup> /л	Систолическое АД, мм рт.ст.
	тахикардия	брадикардия			
0—7 дней	> 180	< 100	> 50	> 34	< 65
1 нед—1 мес	> 180	< 100	> 40	> 19,5; < 5	< 75

НС классифицируют также и по этиологическому принципу, который лег в основу классификации заболевания по МКБ-10. Этиологию заболевания определяют по результатам микробиологического исследования крови, ликвора, мочи, кала, аспирата из трахеи, содержимого из гнойно-воспалительных очагов. При этом бактериемия рассматривается как один из возможных, но не обязательных проявлений сепсиса. Отсутствие бактериемии не исключает развития сепсиса при наличии основных критериев этого заболевания, поскольку даже при использовании современных методов исследования частота обнаружения возбудителя в крови не превышает 45% [35].

#### Классификация неонатального сепсиса по МКБ-10

R36.0 Сепсис новорожденного, обусловленный стрептококком группы В.  
 R36.1 Сепсис новорожденного, обусловленный другими и неуточненными стрептококками.  
 R36.2 Сепсис новорожденного, обусловленный золотистым стафилококком.  
 R36.3 Сепсис новорожденного, обусловленный другими и неуточненными стафилококками.  
 R36.4 Сепсис новорожденного, обусловленный кишечной палочкой.  
 R36.5 Сепсис новорожденного, обусловленный анаэробными микроорганизмами.  
 R36.8. Сепсис новорожденного, обусловленный другими бактериальными агентами.  
 R36.9 Бактериальный сепсис новорожденного неуточненный.

Современные представления о диагностике сепсиса тесно связаны с концепцией *PIRO*, сформулированной *M.M. Lavy, M.P. Fink, J.C. Marshall et al.* в 2003 г. [24], учитывающей предрасположенность (P), этиологию инфекционного процесса (I), системную реакцию организма (R) и наличие органной дисфункции (O).

**Предрасположенность к сепсису (P).** Основными факторами риска развития раннего НС являются: колонизация матери стрептококком группы В, хориоамнионит, длительный безводный период (более 18 ч), преждевременные роды [2, 5]. Инфекция передается от матери, как правило, при прохождении через родовые пути на фоне урогенитальной инфекции. Поэтому профилактика раннего НС заключается в предупреждении и лечении инфекционных заболеваний у матери (например, инфекции, обусловленной стрептококком группы В). К факторам риска возникновения позднего НС относятся: недоношенность, очень низкая масса тела при рождении, различные инвазивные процедуры (использование внутривенных, мочевых катетеров и др.), продолжительная искусственная вентиляция легких, длительная антибиотикотерапия [2, 5]. Как правило, поздний НС представляет собой

нозокомиальную инфекцию. Поэтому профилактика развития позднего НС связана с созданием максимально возможных стерильных условий нахождения новорожденного ребенка (использование ламинарных боксов, минимизация контактов с медицинским персоналом).

**Роль микроорганизмов.** Исход любого инфекционного заболевания, в том числе сепсиса, определяется «соотношением сил» между инфекционным агентом и иммунной системой организма. Для обеспечения «перевеса сил» в свою сторону микроорганизмы располагают широким спектром возможностей, в частности, способностью продуцировать различные «факторы агрессии»: разного рода токсины, гемолизины, протеазы и др., способствующие формированию местного или генерализованного инфекционного процесса. Кроме того, для обеспечения результативности «инфекционного вторжения» микроорганизмами используется принцип «коллективного взаимодействия» (механизм «*quorum-sensing system*») — бактерии не синтезируют факторы агрессии и не атакуют клетки хозяина до тех пор, пока не будет достигнута такая плотность микроорганизмов, при которой образующийся объем факторов патогенности будет гарантировать «успешное» развитие инфекционного процесса. Наконец, для «ускользания» от реакции иммунной системы микроорганизмы используют самые различные механизмы — образование капсулы, формирование биопленки, внутриклеточное паразитирование, антигенная изменчивость и пр.[1].

**Роль иммунной системы.** Чтобы успешно противостоять инфекционной агрессии макроорганизм располагает широким арсеналом средств противoinфекционной защиты, представленной компонентами как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Прогноз и исход инфекционного заболевания часто определяются эффективностью иммунного ответа организма. Иммунная система новорожденного ребенка (особенно недоношенного) характеризуется незрелостью и недостаточностью факторов врожденного и адаптивного иммунитета [25]. В обеспечении противoinфекционной защиты у детей этого возраста основную роль выполняют компоненты врожденного иммунитета, тогда как адаптивный иммунитет отличается незрелостью, а иммунологическая память находится на стадии формирования [40]. Наиболее выраженные признаки иммунологической незрелости выявляются у недоношенных детей. По этой причине в 46% случаях рождения детей ранее 25-й нед гестации отмечается развитие сепсиса [38]. Существует гипотеза, что значительная распространенность сепсиса среди недоношенных новорожденных детей обусловлена

недостаточностью в первую очередь врожденного иммунитета [40].

Компонентами врожденного иммунитета, как известно, являются моноциты, дендритные клетки, нейтрофилы, *Toll-like*-рецепторы (*TLR*), а также трансплацентарно переданные от матери плоду иммуноглобулины G. Врожденный иммунитет у новорожденных характеризуется снижением в крови пула нейтрофилов и моноцитов, нарушением их функциональной активности (снижение хемотаксиса, фагоцитарной активности, сниженная продукция антимикробных белков и пептидов), дефицитом компонентов системы комплемента (*C1*, *C4*), фактора *B*, маннозасвязывающего лектина (МСЛ), участвующих в активации системы комплемента [8]. Была выявлена ассоциация между низким уровнем МСЛ и высокой частотой развития нозокомиального сепсиса у новорожденных детей [15].

Важную роль в защите организма новорожденных от бактериальных инфекций выполняют материнские антитела класса G. Однако передача их происходит после 32-й нед гестации. Поэтому недоношенные дети представляют группу высокого риска по развитию сепсиса и других бактериальных инфекций. Отмечено, что у недоношенных, рожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), частота развития сепсиса значительно выше по сравнению с детьми, вес которых при рождении превышает 2500 г. Участвуя в процессе опсонизации бактерий, IgG-антитела обеспечивают завершенность фагоцитоза, нейтрализацию бактерий и вырабатываемых ими токсинов. Поскольку даже при самых тяжелых формах инфекционного процесса бактерицидность самих нейтрофилов редко снижается более чем на 20%, считается, что наиболее уязвимым местом процесса фагоцитоза является опсонический потенциал организма [1].

Высокая вероятность развития НС может быть также обусловлена уровнем экспрессии на поверхности иммунокомпетентных клеток и наличием мутаций рецепторов врожденного иммунитета — *Toll-like*-рецепторов (*TLR*).

Уровень экспрессии рецепторов врожденного иммунитета у новорожденных детей определяется гестационным возрастом и массой тела при рождении: у новорожденных с ЭНМТ экспрессия рецепторов на поверхности клеток значительно более низкая по сравнению с доношенными детьми и взрослыми — было отмечено снижение экспрессии на поверхности макрофагов *TLR2*, *TLR4*, *CD14* у недоношенных детей [40]. Поэтому стимулированная липополисахаридом секреция провоспалительных цитокинов у детей, рожденных ранее своего срока, оказывается сниженной, что может быть причиной их повышенной восприимчивости к грамотрицательным бактериальным инфекциям [17, 36].

**Генетическая предрасположенность.** Сниженная экспрессия факторов врожденного иммунитета может быть также генетически обусловленной, связанной с полиморфизмом генов, их кодирующих, что предрасполагает к возникновению различных инфекций. В частности, была установлена связь между мутациями в генах *TLR* и развитием инфек-

ционных заболеваний. Известны 2 мутации гена *TLR4* (*Asp299Gly* и *Thr399Ile*), с которыми связано отсутствие адекватного иммунного ответа на липополисахарид грамотрицательных бактерий [4]. У носителей этих мутаций отмечается повышенный риск развития грамотрицательных инфекций. У недоношенных детей описаны мутации генов рецепторов врожденного иммунитета, ассоциированные с сепсисом: *TLR4* (*TLR4-896G*) и *CD14* (*CD14-159T*) [7]. С мутацией гена *TLR2* (*Arg32Gln*) у детей связана склонность к рецидивирующим респираторным инфекциям, а с мутацией *TLR2* (*Arg753Gln*) — к грамположительному сепсису [36, 42]. Мутации в генах адаптерных белков *MyD88* и *IRAK-4*, участвующих в трансмиссии сигнала от *TLR* внутрь клетки, ассоциируются с высоким риском развития бактериальных инфекций [13, 34, 44].

**Этиология инфекционного процесса (I).** Выявление возбудителя заболевания имеет решающее значение при принятии решения о проведении этиотропной терапии. В то же время, как уже было отмечено, вероятность выделения возбудителя заболевания из крови не превышает 45% (табл. 2). В этих условиях выбор эмпирической терапии, как правило, определяется локализацией первичного очага инфекции, а также сроками развития НС (ранний или поздний).

Таблица 2

Микроорганизмы, ассоциированные с развитием неонатального сепсиса [37]

Вариант неонатального сепсиса	Микроорганизмы
Ранний неонатальный сепсис	Стрептококк группы В. <i>Escherichia coli</i> . <i>Streptococcus viridans</i> . <i>Enterococci</i> . <i>Staphylococcus aureus</i>
Поздний неонатальный сепсис	Коагулазонегативные стафилококки. <i>Staphylococcus aureus</i> . <i>Candida albicans</i> . <i>Escherichia coli</i> . <i>Klebsiella pneumonia</i> . <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Enterococci</i>

**Системная реакция организма (R).** Развитие воспалительной ответа, как известно, представляет собой естественную реакцию организма в ответ на инфекционную агрессию, направленную на локализацию инфекционного процесса и минимизацию развивающихся при этом нарушений со стороны органа-мишени.

В процессе взаимодействия между микроорганизмами и клетками иммунной системы центральную роль выполняют рецепторы врожденного иммунитета *TLR* [10, 13]. *TLR* обнаруживаются на поверхности различных клеток организма: лейкоцитов, эпителия пищеварительного тракта, эндотелия сосудов, кератиноцитах кожи, микроглии [3, 27]. Как известно, основной функцией *TLR* является раннее распознавание инфекционных агентов и «сигнализация» об инфекционном вторжении. С *TLR* взаимодействуют наиболее консервативные структурные

молекулы микроорганизмов, получивших название «патогенассоциированных молекулярных образцов» (*PAMP*) [3, 10, 11] — липополисахарид (ЛПС) грамотрицательных бактерий, липотейхоевые кислоты грамположительных микроорганизмов, пептидогликаны, ДНК бактерий и вирусов. В результате взаимодействия *TLR* и *PAMP* происходит передача сигнала внутрь клетки при участии различных адаптерных белков, активация нуклеарного фактора (*NF-κB*), экспрессия генов провоспалительных цитокинов, синтез цитокинов, действующих в пределах очага воспаления [3, 11, 25]. В зависимости от вида инфекционного агента экспрессируются разные типы *TLR*: в процессах связывания *PAMP* грамположительных бактерий участвуют *TLR2*; при инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями, — *TLR4* [43, 45].

*Иммунный ответ при сепсисе* имеет двухфазный характер [30]. Начальная фаза протекает с развитием синдрома ССВО, проявляющегося преимущественным синтезом провоспалительных цитокинов, в частности, интерлейкина 1b (ИЛ-1b), интерлейкина 6 (ИЛ-6), интерлейкина 8 (ИЛ-8), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), распространяющихся далеко за пределы первичного очага воспаления, других маркеров воспаления — прокальцитонина, С-реактивного белка (СРБ), прочих «острофазных» протеинов, а также изменениями в периферической крови в виде лейкоцитоза или лейкопении. Наиболее выраженное повышение уровня медиаторов воспаления («цитокиновый шторм») наблюдается при септическом шоке, сопровождающемся дисфункцией одного или нескольких органов — полиорганной недостаточностью (ПОН), что может стать причиной наступления летального исхода в эту фазу заболевания [30]. В клинической практике среди маркеров ССВО наибольшее диагностическое значение имеет определение содержания в крови уровня СРБ и прокальцитонина. При диагностике грамотрицательного сепсиса перспективным может быть также исследование пресепсина. Вторая фаза иммунного ответа характеризуется формированием синдрома противовоспалительного ответа (СПВО) на фоне преимущественного синтеза противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов-4, 10) и развития иммуносупрессии [30]. Иммуносупрессия и развивающийся при этом иммунный паралич являются основными причинами летальности в эту фазу сепсиса [32]. Основными маркерами иммуносупрессии при сепсисе являются снижение экспрессии *HLA-DR* на поверхности моноцитов, усиление апоптоза иммунокомпетентных клеток (выше 10%), развитие лимфопении.

Летальный исход при сепсисе может наступить на любой стадии заболевания (начальной или поздней), однако современные методы лечения привели к смещению этого показателя во вторую фазу, характеризующуюся формированием иммуносупрессии. В настоящее время более чем в 70% случаев летальные исходы при сепсисе регистрируются позже 3-го дня заболевания [32]. Особенностью иммунного ответа при НС является

частое развитие преимущественно СПВО уже на ранних стадиях заболевания на фоне слабовыраженной воспалительной реакции [13]. В связи этим выделяют 2 варианта начала НС: гиперэргический (с преобладанием ССВО) и гипозэргический (с преобладанием СПВО) [5]. Клинически отличить сепсис, протекающий с преобладанием ССВО от сепсиса с преобладанием СПВО, достаточно сложно. Раннее развитие септического шока может указывать на превалирование ССВО, сопровождающегося «цитокиновым штормом». Единственно надежный способ определения характера иммунного ответа — проведение исследования крови на маркеры ССВО, СПВО и иммуносупрессии.

**Органная дисфункция (О).** В основе развития органной дисфункции при сепсисе лежит повреждение клетки. Основными механизмами, способными вызвать клеточные повреждения, являются тканевая ишемия, цитопатическое действие провоспалительных цитокинов и других продуктов воспаления, усиление апоптоза клеток организма.

*Тканевая ишемия* сопровождается поражением эндотелия сосудов и нарушением микроциркуляции. Повреждение эндотелия сосудов развивается вследствие взаимодействия между эндотелиальными клетками и активированными нейтрофилами, сопровождающееся секрецией активных форм кислорода, литических ферментов и вазоактивных субстанций. Нарушение микроциркуляции часто является результатом дисбаланса в системах свертывания крови и фибринолиза, активация которых происходит при сепсисе.

*Цитопатическое действие* провоспалительных цитокинов, других продуктов воспаления и оксида азота может стать причиной митохондриальной дисфункции, проявляющейся нарушением энергетического обмена, транспорта электронов и цитотоксичностью.

*Роль апоптоза.* Апоптоз — генетически программируемая гибель клеток, лежащая в основе патогенеза различных заболеваний (онкологических, аутоиммунных), в том числе и инфекционных (ВИЧ-инфекция, сепсис) [14]. Индукция этого процесса может осуществляться двумя путями: либо через экспрессию *Fas*-рецепторов плазматической мембраны (внешний путь), либо через снижение мембранного потенциала митохондрий (внутренний путь) [14]. Лабораторными маркерами апоптоза иммунокомпетентных клеток являются выраженная экспрессия белков *CD95* (*Fas*-рецептор) и *CD120* (рецептор к фактору некроза опухоли) на плазматических мембранах, снижение мембранного потенциала митохондрий и высвобождение цитохрома *C*, транслокация фосфатидилсерина с внутренней на наружную поверхность мембраны клеток, повышение активности каспаз [14]. Характерными морфологическими признаками апоптоза являются дегидратационное сжатие клеток, утрата межклеточных контактов, блеббинг, разрушение цитоскелета, конденсация хроматина, фрагментация ядра и деградация ДНК [21].

В результате сепсисиндуцированного апоптоза у взрослых и детей (в том числе периода

новорожденности) снижается количество клеток врожденного и адаптивного иммунитета — CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, CD<sub>8</sub><sup>+</sup>-лимфоцитов, В-лимфоцитов и дендритных клеток [29, 41]. В сохранивших жизнеспособность дендритных клетках, моноцитах и макрофагах выявляется снижение экспрессии *HLA-DR* и повышенный синтез интерлейкина 10 [33]. Было показано, что снижение экспрессии *HLA-DR* на поверхности моноцитов у детей и взрослых ассоциируется с высоким риском развития нозокомиальных инфекций и летального исхода при сепсисе [18, 22]. У новорожденных с экспрессией *HLA-DR* на поверхности моноцитов менее 30% риск летального исхода был в 30 раз выше, чем у новорожденных с более высокой экспрессией *HLA-DR* [18]. Результаты морфологических исследований тканей людей, умерших от сепсиса, также выявляют наличие выраженного апоптоза иммунных клеток, что наблюдалось у людей различного возраста: новорожденных, детей старшего возраста и у взрослых [16, 28, 41]. Апоптоз клеток иммунной системы регистрируется в различных лимфоидных органах — селезенке, лимфатических узлах, тимусе, а также ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани. Кроме иммунной системы аналогичные изменения регистрируются в клетках паренхиматозных органов, эндотелии сосудов, эпителии пищеварительного тракта и лежат в основе механизма органной дисфункции у пациентов с сепсисом [6]. Снижение количества лимфоцитов в эпителии кишечника может способствовать транслокации бактерий в системный кровоток, развитию ССВО и увеличению вероятности развития сепсиса [31]. Результатом сепсис-индуцированного апоптоза является заметное снижение эффективности иммунного ответа и ухудшение клиренса внутренних сред организма [20]. При этом выраженность апоптоза лимфоцитов прямо коррелирует с тяжестью септического процесса и степенью иммуносупрессии [10]. Было показано, что эффективное подавление апоптоза при сепсисе снижает и риск развития полиорганной недостаточности и соответственно летального исхода [12]. Поэтому оценка активности апоптотических процессов потенциально может быть использована как в диагностике развивающейся иммуносупрессии, так и в оценке прогноза заболевания.

Органная дисфункция, развивающаяся при сепсисе, может отмечаться со стороны различных органов и систем. Для оценки органной дисфункции у новорожденных используются различные шкалы (*PELOD*, *PRISM* и др.) [19].

**Заключение.** Современные представления о патофизиологии неонатального сепсиса, включающей незрелость и недостаточность иммунной системы новорожденного ребенка, в том числе генетически обусловленные, а также характер развивающегося иммунного ответа, причины развития органной дисфункции, диктуют необходимость использования в диагностике сепсиса широкого спектра исследований, направленных на выявление маркеров ССВО, СПВО, иммуносупрессии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Маянский, А.Н.* Реактивность нейтрофила / А.Н. Маянский, А.Н. Галиуллин. — Казань, 1984. — 157 с.
2. *Самсыгина, Г.А.* О предрасполагающих факторах и факторах риска развития неонатального сепсиса и о современных подходах его лечения / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 3. — С.32—37.
3. *Симбирцев, А.С.* Функциональный полиморфизм генов регуляторных механизмов воспаления / А.С. Симбирцев, А.Ю. Громова // Цитокины и воспаление. — 2005. — № 1.
4. *Толстопятова, М.А.* Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей / М.А. Толстопятова, Г.А. Буслаева, И.Г. Козлов // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, № 1. — С.115—120.
5. *Шабалов, Н.П.* Неонатология / Н.П. Шабалов. — МЕДпресс-информ, 2009. — Т. 2.
6. *Широкова, А.В.* Апоптоз. Сигнальные пути и изменение водного и ионного баланса клетки / А.В. Широкова // Цитология. — 2007. — Т. 49, № 5. — С.385—394.
7. *Ahrens, P.* Mutation of genes involved in the innate immune system as predictors of sepsis in very low birth weight infants / P. Ahrens, E. Kattner, B. Kohler [et al.] // J. Pediatr. Res. — 2004. — Vol. 55. — P.652—656.
8. *Bektas, S.* Decreased Adherence, Chemotaxis and Phagocytic Activities of Neutrophils from Preterm Neonates / S. Bektas, B. Goetze, C.P. Speer // Acta Paediatr. Scand. — 1990. — Vol. 79. — P.1031—1038.
9. *Bone, R.C.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference committee / R.C. Bone, R.A. Balk, F.B. Cerra // Chest. — 1992. — Vol. 101. — P.1644—1655.
10. *Bochud, P.Y.* Pathogenesis of sepsis: new concepts and implication for future treatment / P.Y. Bochud, Th. Calandra // BMJ. — 2003. — Vol. 326, № 738. — P.262—265.
11. *Chang, ZI.* Important aspects of Toll-like receptors, ligands and their signaling pathways / ZI. Chang // Inflamm. Res. — 2010. — Vol. 59, № 10. — P.791—808.
12. *Coopersmith, C.M.* Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis / C.M. Coopersmith, P.E. Stromberg, W.M. Dunne [et al.] // JAMA. — 2002. — Vol. 287. — P.1716.
13. *Cuenca, A.G.* / Role of Innate Immunity in Neonatal Infection / A.G. Cuenca, J.L. Wynn, L.L. Moldawer [et al.] // Am. J. Perinatol. — 2013. — Vol. 30, № 2. — P.105—112.
14. *Elmore, S.* // Toxicologic Pathology. — 2007. — Vol. 35, issue 4. — P.495—516.
15. *Dzwonek, A.B.* The role of mannose-binding lectin in susceptibility to infection in preterm neonates / A.B. Dzwonek, O.W. Neth, R. Thiebaut [et al.] // Pediatr. Res. — 2008. — Vol. 63, № 6. — P.680—685.
16. *Felmet, K.A.* Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure / K.A. Felmet, M.W. Hall, R.S. Clark [et al.] // J. Immunol. — 2005. — Vol. 174. — P.3765—3772.
17. *Forster-Waldi, E.K.* Monocyte TLR4 expression and LPS-induced cytokine production increase during gestational aging / E.K. Forster-Waldi, D. Sadeghi, B. Tamandl [et al.] // J. Pediatr. Res. — 2005. — Vol. 58. — P.121—124.
18. *Genel, F.* Monocyte HLA-DR expression as predictor of poor outcome in neonates with late onset neonatal sepsis / F. Genel, F. Atlihan, E. Ozsu [et al.] // Journal of infection. — 2010. — Vol. 60, № 3. — P.224—228.

19. Goldstein, B. International pediatric sepsis consensus conference: Definition for sepsis and organ dysfunction in pediatrics / B. Goldstein, B. Giror, A. Randolph [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 6, № 1. — P.2—8.
20. Kasten, K.R. / T cells are potent early mediators of the host response to sepsis / K.R. Kasten, J. Tschöp, S.G. Adediran [et al.] // *Shock.* — 2010. — Vol. 34, № 4. — P.327—336.
21. Hacker, G. The morphology of apoptosis / G. Hacker // *Cell Tissue Res.* — 2000. — Vol. 301. — P.5—17.
22. Landelle, C. Low monocyte human leukocyte antigen-DR is independently associated with nosocomial infections after septic shock / C. Landelle [et al.] // *Intensive Care Med.* — 2010. — Vol. 36. — P.1859—1866.
23. Lawn, J.E. Lancet Neonatal Survival Steering. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? / J.E. Lawn, S. Cousens, J.T. Zupan // *Lancet.* — 2005. — Vol. 365. — P.891—900.
24. Levy, M.M. SCCM/ESICM/ACP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference / M.M. Levy, M.P. Fink, J.P. Marshall [et al.] // *Int. Care Med.* — 2003. — Vol. 29. — P.530—538.
25. Marodi, L. Innate cellular immune responses in newborns / L. Marodi // *Linical. Immunology.* — 2006. — Vol. 18, № 2/3. — P.137—144
26. Marshall, J.P. Complexity, chaos and incomprehensibility: Parsing the biology of critical illness / J.P. Marshall // *Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 28. — P.2648.
27. Medzhitov, R. Toll-like receptors and innate immunity / R. Medzhitov // *Nature Rev. Immunol.* — 2001. — Vol. 1. — P.136—144.
28. Hotchkiss, R.S. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction / R.S. Hotchkiss [et al.] // *Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 27. — P.1230—1251.
29. Hotchkiss, R.S. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T-lymphocytes in humans / R.S. Hotchkiss, K.W. Tinsley, P.E. Swanson [et al.] // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 166. — P.6952—6963.
30. Hotchkiss, R.S. The pathophysiology and treatment of sepsis / R.S. Hotchkiss, I.E. Karl // *The New England journal of medicine.* — 2003. — Vol. 348, № 2. — P.138—150.
31. Hotchkiss, R.S. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy / R.S. Hotchkiss, G. Monneret, D. Payen // *Immunology.* — 2013. — Vol. 13. — P.862—874.
32. Hotchkiss, R.S. Immunosuppression in sepsis: novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach / R.S. Hotchkiss, G. Monneret, D. Payen // *Lancet Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 13. — P.260—268.
33. Pastille, E. Modulation of dendritic cell differentiation in the bone marrow mediates sustained immunosuppression after polymicrobial sepsis / E. Pastille [et al.] // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 186. — P.977—986.
34. Picard, C. Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency / C. Picard, H. von Bernuth, P. Ghandil [et al.] // *Medicine (Baltimore).* — 2010. — Vol. 89, № 6. — P.403—425.
35. Reinhart, K. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers / K. Reinhart, M. Bauer, N.C. Riedemann [et al.] // *Clin. Microbiology Rev.* — 2012. — Vol. 25, № 4. — P.609—634.
36. Sadeghi, K. Immaturity of infection control in preterm and term newborns is associated with impaired toll-like receptor signaling / K. Sadeghi, A. Berger, M. Langgartner [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 195, № 2. — P.296—302.
37. Shah, B.A. Neonatal sepsis. An old problem with new insights / B.A. Shah, J.F. Padbury // *Virulence.* — 2014. — Vol. 5, № 1. — P.163—171.
38. Stoll, J. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network / J. Stoll, N.I. Hansen, A.A. Fanaroff [et al.] // *Pediatrics.* — 2002. — Vol. 110. — P.285—291.
39. Stoll, J. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E.coli disease continues / J. Stoll, I. Hansen, P.J. Sanchez [et al.] // *Pediatrics.* — 2011. — Vol. 127, № 5. — P.817—826.
40. Tissieres, P. Innate Immune Deficiency of Extremely Premature Neonates Can Be Reversed by Interferon- $\gamma$  / P. Tissieres, A. Ochoda, I. Dunn-Siegrist [et al.] // *PLoS ONE.* — 2012. — Vol. 7, issue 3.
41. Toti, P. Spleen depletion in neonatal sepsis and chorioamnionitis / P. Toti [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2004. — Vol. 122. — P.765—771.
42. Viemann, D. Expression of toll-like receptors in neonatal sepsis / D. Viemann, G. Dubbel, S. Schleifenbaum [et al.] // *Pediatric Research.* — 2005. — Vol. 58, № 4. — P.654—659.
43. Wittebole, X. Toll-like Receptor 4 Modulation as a Strategy to Treat Sepsis / X. Wittebole, D. Castanares-Zapatero, P.F. Laterre // *Mediators of Inflammation.* — 2010.
44. Yan, S.R. Role of MyD88 in diminished tumor necrosis factor alpha production by newborn mononuclear cells in response to lipopolysaccharide / S.R. Yan, G. Qing, D.M. Byers [et al.] // *Infect. Immun.* — 2004. — Vol. 72, № 3. — P.1223—1229.
45. Zhang, J.P. Changes and clinical significance of Toll-like receptor 2 and 4 expression in neonatal infections / J.P. Zhang, C.C. Yang, Y. Changes // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* — 2007. — Vol. 45, № 2. — P.130—133.

## REFERENCES

1. Mayanskii, A.N. Reaktivnost' neitrofila / A.N. Mayanskii, A.N. Galiullin. — Kazan', 1984. — 157 s.
2. Samsygina, G.A. O predraspologayuschih faktorah i faktorah riska razvitiya neonatal'nogo sepsisa i o sovremennyh podhodah ego lecheniya / G.A. Samsygina // *Pediatriya.* — 2012. — T. 91, № 3. — S.32—37.
3. Simbircev, A.S. Funkcional'nyi polimorfizm genov regulyatornyh mehanizmov vospaleniya / A.S. Simbircev, A.Yu. Gromova // *Citokiny i vospalenie.* — 2005. — № 1.
4. Tolstopyatova, M.A. Rol' receptorov vrozhdennogo immuniteta v razviti'i infekcionoi patologii u novorozhdennyh detei / M.A. Tolstopyatova, G.A. Buslaeva, I.G. Kozlov // *Pediatriya.* — 2009. — T. 87, № 1. — S.115—120.
5. Shabalov, N.P. Neonatologiya / N.P. SHabalov. — MEDpress-inform, 2009. — T. 2.
6. Shirokova, A.V. Apoptoz. Signal'nye puti i izmenenie vodnogo i ionnogo balansa kletki / A.V. Shirokova // *Citologiya.* — 2007. — T. 49, № 5. — S.385—394.
7. Ahrens, P. Mutation of genes involved in the innate immune system as predictors of sepsis in very low birth weight infants / P. Ahrens, E. Kattner, B. Kohler [et al.] // *J. Pediatr. Res.* — 2004. — Vol. 55. — P.652—656.
8. Bektas, S. Decreased Adherence, Chemotaxis and Phagocytic Activities of Neutrophils from Preterm Neonates / S. Bektas, B. Goetze, C.P. Speer // *Acta Pediatr. Scand.* — 1990. — Vol. 79. — P.1031—1038.
9. Bone, R.C. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference committee / R.C. Bone, R.A. Balk, F.B. Cerra // *Chest.* — 1992. — Vol. 101. — P.1644—1655.

10. *Bochud, P.Y.* Pathogenesis of sepsis: new concepts and implication for future treatment / P.Y. Bochud, Th. Calandra // *BMJ*. — 2003. — Vol. 326, № 738. — P.262—265.
11. *Chang, ZI.* Important aspects of Toll-like receptors, ligands and their signaling pathways / ZI. Chang // *Inflamm. Res.* — 2010. — Vol. 59, № 10. — P.791—808.
12. *Coopersmith, C.M.* Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis / C.M. Coopersmith, P.E. Stromberg, W.M. Dunne [et al.] // *JAMA*. — 2002. — Vol. 287. — P.1716.
13. *Cuenca, A.G.* / Role of Innate Immunity in Neonatal Infection / A.G. Cuenca, J.L. Wynn, L.L. Moldawer [et al.] // *Am. J. Perinatol.* — 2013. — Vol. 30, № 2. — P.105—112.
14. *Elmore, S.* // *Toxicologic Pathology*. — 2007. — Vol. 35, issue 4. — P.495—516.
15. *Dzwonek, A.B.* The role of mannose-binding lectin in susceptibility to infection in preterm neonates / A.B. Dzwonek, O.W. Neth, R. Thiebaut [et al.] // *Pediatr. Res.* — 2008. — Vol. 63, № 6. — P.680—685.
16. *Felmet, K.A.* Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure / K.A. Felmet, M.W. Hall, R.S. Clark [et al.] // *J. Immunol.* — 2005. — Vol. 174. — P.3765—3772.
17. *Forster-Waldi, E.K.* Monocyte TLR4 expression and LPS-induced cytokine production increase during gestational aging / E.K. Forster-Waldi, D. Sadeghi, B. Tamandl [et al.] // *J. Pediatr. Res.* — 2005. — Vol. 58. — P.121—124.
18. *Genel, F.* Monocyte HLA-DR expression as predictor of poor outcome in neonates with late onset neonatal sepsis / F. Genel, F. Atlihan, E. Ozsu [et al.] // *Journal of infection*. — 2010. — Vol. 60, № 3. — P.224—228.
19. *Goldstein, B.* International pediatric sepsis consensus conference: Definition for sepsis and organ dysfunction in pediatrics / B. Goldstein, B. Giror, A. Randolph [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 6, № 1. — P.2—8.
20. *Kasten, K.R.* / T cells are potent early mediators of the host response to sepsis / K.R. Kasten, J. Tschöp, S.G. Adediran [et al.] // *Shock*. — 2010. — Vol. 34, № 4. — P.327—336.
21. *Hacker, G.* The morphology of apoptosis / G. Hacker // *Cell Tissue Res.* — 2000. — Vol. 301. — P.5—17.
22. *Landelle, C.* Low monocyte human leukocyte antigen-DR is independently associated with nosocomial infections after septic shock / C. Landelle [et al.] // *Intensive Care Med.* — 2010. — Vol. 36. — P.1859—1866.
23. *Lawn, J.E.* Lancet Neonatal Survival Steering. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? / J.E. Lawn, S. Cousens, J.T. Zupan // *Lancet*. — 2005. — Vol. 365. — P.891—900.
24. *Levy, M.M.* SCCM/ESICM/ACP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference / M.M. Levy, M.P. Fink, J.P. Marshall [et al.] // *Int. Care Med.* — 2003. — Vol. 29. — P.530—538.
25. *Marodi, L.* Innate cellular immune responses in newborns / L. Marodi // *Linical. Immunology*. — 2006. — Vol. 18, № 2/3. — P.137—144
26. *Marshall, J.P.* Complexity, chaos and incomprehensibility: Parsing the biology of critical illness / J.P. Marshall // *Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 28. — P.2648.
27. *Medzhitov, R.* Toll-like receptors and innate immunity / R. Medzhitov // *Nature Rev. Immunol.* — 2001. — Vol. 1. — P.136—144.
28. *Hotchkiss, R.S.* Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction / R.S. Hotchkiss [et al.] // *Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 27. — P.1230—1251.
29. *Hotchkiss, R.S.* Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T-lymphocytes in humans / R.S. Hotchkiss, K.W. Tinsley, P.E. Swanson [et al.] // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 166. — P.6952—6963.
30. *Hotchkiss, R.S.* The pathophysiology and treatment of sepsis / R.S. Hotchkiss, I.E. Karl // *The New England journal of medicine*. — 2003. — Vol. 348, № 2. — P.138—150.
31. *Hotchkiss, R.S.* Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy / R.S. Hotchkiss, G. Monneret, D. Payen // *Immunology*. — 2013. — Vol. 13. — P.862—874.
32. *Hotchkiss, R.S.* Immunosuppression in sepsis: novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach / R.S. Hotchkiss, G. Monneret, D. Payen // *Lancet Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 13. — P.260—268.
33. *Pastille, E.* Modulation of dendritic cell differentiation in the bone marrow mediates sustained immunosuppression after polymicrobial sepsis / E. Pastille [et al.] // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 186. — P.977—986.
34. *Picard, C.* Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency / C. Picard, H. von Bernuth, P. Ghandil [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 2010. — Vol. 89, № 6. — P.403—425.
35. *Reinhart, K.* New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers / K. Reinhart, M. Bauer, N.C. Riedemann [et al.] // *Clin. Microbiology Rev.* — 2012. — Vol. 25, № 4. — P.609—634.
36. *Sadeghi, K.* Immaturity of infection control in preterm and term newborns is associated with impaired toll-like receptor signaling / K. Sadeghi, A. Berger, M. Langgartner [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 195, № 2. — P.296—302.
37. *Shah, B.A.* Neonatal sepsis. An old problem with new insights / B.A. Shah, J.F. Padbury // *Virulence*. — 2014. — Vol. 5, № 1. — P.163—171.
38. *Stoll, J.* Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network / J. Stoll, N.I. Hansen, A.A. Fanaroff [et al.] // *Pediatrics*. — 2002. — Vol. 110. — P.285—291.
39. *Stoll, J.* Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E.coli disease continues / J. Stoll, I. Hansen, P.J. Sanchez [et al.] // *Pediatrics*. — 2011. — Vol. 127, № 5. — P.817—826.
40. *Tissieres, P.* Innate Immune Deficiency of Extremely Premature Neonates Can Be Reversed by Interferon-γ / P. Tissieres, A. Ochoda, I. Dunn-Siegrist [et al.] // *PLoS ONE*. — 2012. — Vol. 7, issue 3.
41. *Toti, P.* Spleen depletion in neonatal sepsis and chorioamnionitis / P. Toti [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2004. — Vol. 122. — P.765—771.
42. *Viemann, D.* Expression of toll-like receptors in neonatal sepsis / D. Viemann, G. Dubbel, S. Schleifenbaum [et al.] // *Pediatric Research*. — 2005. — Vol. 58, № 4. — P.654—659.
43. *Wittebole, X.* Toll-like Receptor 4 Modulation as a Strategy to Treat Sepsis / X. Wittebole, D. Castanares-Zapatero, P.F. Laterre // *Mediators of Inflammation*. — 2010.
44. *Yan, S.R.* Role of MyD88 in diminished tumor necrosis factor alpha production by newborn mononuclear cells in response to lipopolysaccharide / S.R. Yan, G. Qing, D.M. Byers [et al.] // *Infect. Immun.* — 2004. — Vol. 72, № 3. — P.1223—1229.
45. *Zhang, J.P.* Changes and clinical significance of Toll-like receptor 2 and 4 expression in neonatal infections / J.P. Zhang, C.C. Yang, Y. Changes // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. — 2007. — Vol. 45, № 2. — P.130—133.

Поступила 21.10.2014