

Патоморфологическая оценка эффективности современной иммунотерапии хирургического сепсиса

Ю.П. Грибунов, Г.А. Баранов, Т.И. Давыдовская, О.И. Скалозуб
ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ

Проведены анализ результатов лечения 76 больных с клинико-лабораторной картиной сепсиса (39 мужчин и 37 женщин в возрасте от 17 до 92 лет) и гистоморфологические исследования костного мозга, селезенки и лимфоузлов 19 умерших пациентов, у которых основным патологическим процессом или осложнением был верифицированный сепсис. Выявлены особенности патоморфологической картины изученных иммунокомпетентных органов при хирургическом сепсисе, что позволило подтвердить стадийность септического процесса. Изучены влияние поликлональных иммуноглобулинов, примененных в комплексном лечении хирургического сепсиса, на морфофункциональное состояние основных иммунокомпетентных органов и результаты лечения.

Ключевые слова: хирургический сепсис, поликлональные иммуноглобулины, иммунокомпетентные органы.

The results of treatment of 76 patients with a clinico-laboratory picture of sepsis (39 men and 37 women aged 17-92) and histomorphologic studies of bone marrow, spleen and lymph nodes taken from 19 died patients who had a verified sepsis as a main pathologic process or as a complication have been analyzed. Peculiarities of a pathomorphologic picture of the studied immunocompetent organs in surgical sepsis have been defined. Effects of polyclonal immunoglobulins, which were prescribed in the complex treatment of surgical sepsis, at the morphofunctional state of basic immunocompetent organs and treatment outcomes have been studied as well.

Key words: surgical sepsis, polyclonal immunoglobulins, immunocompetent organs.

Сепсис представляет собой достаточно распространенное и крайне тяжелое заболевание, частота которого достигает 11% [18, 22], а летальность – 70% [9, 11, 19].

Актуальность проблемы сепсиса определяется многообразием этиологических причин, особенностями клинических проявлений, высокой летальностью, отсутствием у клиницистов и патоморфологов единой точки зрения на понимание пато- и танатогенеза сепсиса, отсутствием универсальных лечебных препаратов с высокой клинической эффективностью среди многофакторных лечебных мероприятий [4, 7, 8, 11].

В соответствии с современными представлениями, под сепсисом понимают такой вариант хирургической инфекции, при котором имеется наличие первичного гнойного очага и совокупность двух и более признаков, составляющих синдром системной воспалительной реакции (см. таблицу).

Подобное определение сепсиса является довольно конкретным и удобным для клинической диагностики сепсиса в практической деятельности хирурга, поскольку включает четкий алгоритм, в основе которого – обязательное сочетание входных ворот и ответ макроор-

Таблица

Критерии диагностики сепсиса и классификация ACC/SCCM (1992 г.)*

Патологический процесс	Клинико-лабораторные признаки
Синдром системной воспалительной реакции (SIRS) – системная реакция организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.)	Характеризуется двумя и более из следующих признаков: - температура выше 38°C или ниже 36°C - ЧСС > 90 в минуту - ЧД > 20 в минуту или гипервентиляция (PaCO ₂ < 32 мм рт. ст.) - лейкоциты крови > 12·10 ⁹ /л, или < 4·10 ⁹ /л, или незрелых форм > 10%.
Сепсис – синдром системной воспалительной реакции на инвазию микроорганизмов	Наличие очага инфекции и двух или более признаков синдрома системного воспалительного ответа
Тяжелый сепсис	Сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипотензией, нарушением тканевой перфузии. Проявлением последнего, в частности, является повышение концентрации лактата, олигурия, острое нарушение сознания
Септический шок	Сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов

* Цит. по: Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика: Практическое руководство. -М.: Издательство НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. –2004. – С. 7.

ганизма на микробную инвазию в виде перечня известных симптомов. Тем не менее предложенные критерии могут трактоваться неоднозначно.

Некоторые авторы [1] указывают, что при таком подходе резко возрастает частота клинических случаев хирургического сепсиса, многие из которых вызывают сомнения. При этом в качестве примера приводится банальная ситуация, когда при локальных проявлениях какого-либо гнойно-воспалительного заболевания регистрируется повышение температуры тела выше 38°C, тахикардия 90 и более в 1 мин, лейкоцитоз в периферической крови более $12 \cdot 10^9$ /л, нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы влево до 12% палочкоядерных форм нейтрофилов. Однако после хирургической санации гнойного очага (в широком смысле ее понимания) упомянутый спектр симптомов тотчас исчезает при абсолютно понятных для практического врача обстоятельствах. При этом подчеркивается, что такая трактовка нехарактерна для септического процесса, а скорее укладывается в понимание так называемой гнойной-резорбтивной лихорадки, когда весь симптомокомплекс обусловлен не цитокинами (фактор некроза опухолей- α , интерлейкином -1 (α , β), интерлейкином -6, моноцитстимулирующим фактором роста [12–14], а резорбцией продуктов гнилостного распада тканей в гнойном очаге.

Сегодня считается, что именно эндокринный эффект (биологический эффект на дистанции) большого количества вышеуказанных цитокинов, вызывающий повреждение витальных органно-системных структур, лежит в основе патогенеза сепсиса [10, 11, 15, 16, 20].

Таким образом, функции иммунной системы при сепсисе отводится основное место в патогенезе заболевания [21]. А достижение адекватной функции иммунной системы на всех стадиях септического процесса может привести к значимому положительному результату лечения [6].

Такой взгляд на проблему сепсиса побудил нас исследовать патоморфологическую картину основных иммунокомпетентных органов (костный мозг, селезенка, лимфоузел) при сепсисе, а также влияние поликлональных иммуноглобулинов на их морфофункциональную структуру. Это позволило подтвердить стадийность септического процесса и получить дополнительные критерии хирургического сепсиса, которые могут быть использованы при патоморфологической его диагностике. При этом отмечено положительное влияние поликлональных иммуноглобулинов, примененных в комплексном лечении хирургического сепсиса, на морфофункциональную структуру изученных иммунокомпетентных органов и результаты лечения.

Обзор литературы дает основание констатировать, что реакции иммунокомпетентных органов при инфекционном воспалении, в том числе и при сепсисе, следует оценивать в качестве критерия эффективности проводимого лечения [2, 3, 5, 17, 21].

Материалы и методы

Проведен анализ лечения 76 больных хирургическим сепсисом в условиях ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ с 1995 по 2012 г. Из них 39 мужчин и 37 женщин в возрасте от 17 до 92 лет.

Наблюдаемые больные по степени тяжести патологического процесса распределились следующим образом: на стадии сепсиса было 36 пациентов, на стадии тяжелого

сепсиса — 40. У 7 пациентов из числа наблюдаемых больных развился септический шок.

Для оценки клинической эффективности иммунотерапии поликлональными иммуноглобулинами были сформированы 2 группы больных. 1-ю группу составили 49 больных, в лечении которых не было возможности применить поликлональные иммуноглобулины и оценивались результаты внутривенного введения донорской плазмы. Использование больших объемов плазмы крови расценивали и как способ заместительной иммунотерапии у больных сепсисом. У 16 больных этой группы отмечена трансфузия свежезамороженной плазмы в количестве 2 объема и более циркулирующей крови.

Во 2-ю группу включили 27 больных, в комплексном лечении которых в качестве заместительной иммунотерапии применяли поликлональные иммуноглобулины. У 18 из 27 больных был применен препарат Пентаглобин, содержащий практически все классы иммуноглобулинов, — 12% IgM и 75% IgG. В остальных случаях использовали препараты Интраглобин, Октагам и Хумаглобин. Препараты вводили из расчета 100–500 мг на 1 кг массы тела через день, используя 2–3-кратное их введение. Введение иммуноглобулинов проводилось после детоксикационных мероприятий (дискретный плазмаферез, гемодиализация).

С целью верификации возможных механизмов положительного эффекта лечения мы исследовали иммунокомпетентные органы и ткани на разных стадиях септического процесса с применением поликлональных иммуноглобулинов и без них. Были выполнены гистоморфологические исследования костного мозга, селезенки, лимфоузлов у 19 умерших пациентов, у которых основным патологическим процессом или осложнением был верифицированный сепсис.

В первой серии наблюдений были исследованы ткани 10 умерших пациентов (3 мужчин, 7 женщин в возрасте от 59 до 93 лет), которые в комплексном лечении не получили поликлональные иммуноглобулины. У 2 умерших основным клиническим диагнозом был сахарный диабет, осложненный гангреной нижних конечностей и флегмоной мягких тканей, в 1 случае — рак холедоха. В остальных случаях преобладали церебральная патология и обширные пролежни, осложненные развитием сепсиса. Во всех случаях сепсиса было проведено прижизненное бактериологическое исследование крови: в 5 случаях возбудителем сепсиса явился *Staphylococcus*, в 2 случаях — *Acinetobacter*, в 1 — смешанная микробная флора, состоящая из *Echerihia coli*, *Klebsiellae*, *Pseudomonas aeruginosae*. В 2 случаях посев крови оставался стерильным.

Во второй серии исследовали иммунокомпетентные органы и ткани 9 умерших (1 женщина в возрасте 72 лет и 9 мужчин в возрасте от 59 до 72 лет), получавших в комплексном лечении хирургического сепсиса поликлональные иммуноглобулины. В одном наблюдении основным клиническим диагнозом был тяжелый метроэндометрит, параметрит, осложненный абсцедированием малого таза; в 3 случаях — ангиопатия нижних конечностей смешанного генеза (атеросклероз, сахарный диабет), осложненная гангреной, сепсисом, в 3 случаях — некротическая флегмона мягких тканей, в 2 наблюдениях — онкологические заболевания.

Прижизненное бактериологическое исследование крови в 3 случаях выявило *Pseudomonas aeruginosae*, в 2 —

Staphylococcus aureus, в остальных — смешанную микробную флору.

При изучении иммунокомпетентных органов и тканей основной упор был сделан на их клеточный состав.

Для морфологического изучения кусочки органов фиксировали в 10% нейтральном формалине. После фиксации кусочки промывали водопроводной водой, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заключали в парафин. Гистологические срезы толщиной до 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Препараты подвергались световой микроскопии и изучались на базе патологоанатомического корпуса ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов лечения хирургического сепсиса среди исследованных больных показал, что общая летальность при хирургическом сепсисе остается высокой — 39,4% ($n=30$), несмотря на применение радикальных адекватных хирургических методов лечения гнойных очагов, в том числе и с применением современных экстракорпоральных методов детоксикации. Следует отметить, что на разных стадиях септического процесса летальность различалась. На стадии сепсиса летальность составила 19,4% ($n=7$), при тяжелом сепсисе летальность составила уже 57,5% ($n=23$). С применением же поликлональных иммуноглобулинов удается снизить летальность на стадии сепсиса с 27% (умерли 7 из 26 больных) до 0% (всего $n=10$) и с 60,8% (14 из 23) до 52,9% (9 из 17) на стадии тяжелого сепсиса.

Учитывая полученные данные, считаем, что именно стадия тяжелого сепсиса в дальнейшем должна рассматриваться как основное направление для разработок оптимальных программ иммунотерапии с использованием предельных концентраций поликлональных иммуноглобулинов для более значимого клинического эффекта.

При гистоморфологическом исследовании костного мозга, селезенки и лимфоузлов в первой серии наблюдений отмечались резкие изменения морфологии иммунокомпетентных тканей, отражающие интенсивность генерализованного воспаления. При исследовании селезенки, лимфоузлов, костного мозга был выявлен широкий диапазон морфологических изменений, в первую очередь зависящий от стадии заболевания, вида возбудителя, качества иммунной реакции.

В части наблюдений преобладали признаки выраженной реактивной гиперплазии. Наблюдалось не просто выраженное заселение селезенки (рис. 1, 2), лимфоузлов (рис. 3, 4), костного мозга (рис. 5) плазматическими клетками, но и их омоложение с появлением плазмобластов, что соответствует, по нашему мнению, напряженному иммунному ответу и фазе компенсации функции исследуемых органов с наличием активных межклеточных взаимодействий, сопровождающихся высоким уровнем синтеза цитокинов.

Однако в ряде наблюдений этой серии была выявлена недостаточность как гуморального, так и клеточного звена иммунитета в виде распространенной делимфатизации, что было интерпретировано как фаза декомпенсации. Так, в селезенке (рис. 6) отмечалось практически полное отсутствие белой пульпы с единичными скоплениями лимфоидных клеток, большая часть которых представляет собой зрелые плазматические клетки. В тимусзависимой зоне

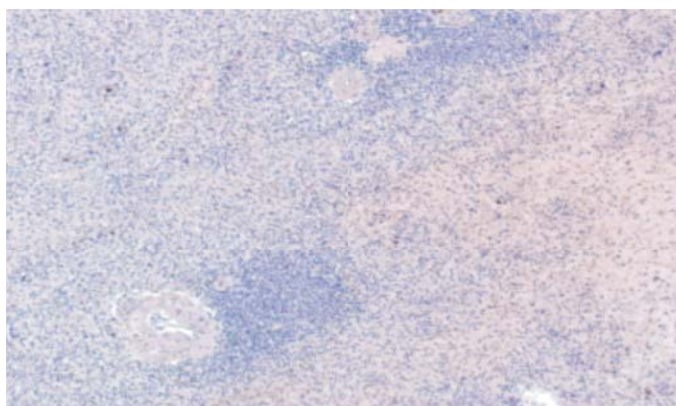


Рис. 1. Сепсис, лечение без Ig. Селезенка. Мелкие фолликулы с измененным клеточным составом. Выражено отложение кислого гематина в красной пульпе с напряжением макрофагальной активности синусных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 5×10.

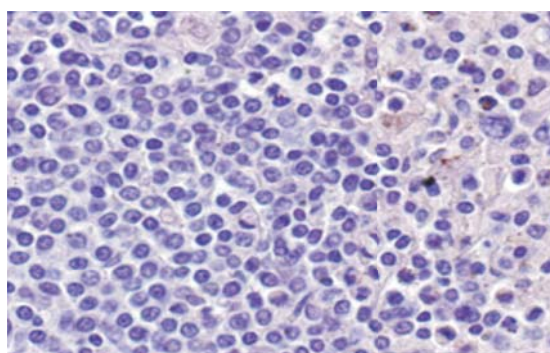


Рис. 2. Сепсис, лечение без Ig. Селезенка. Изменение клеточного состава мелких фолликулов с преобладанием плазматических клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40×10.

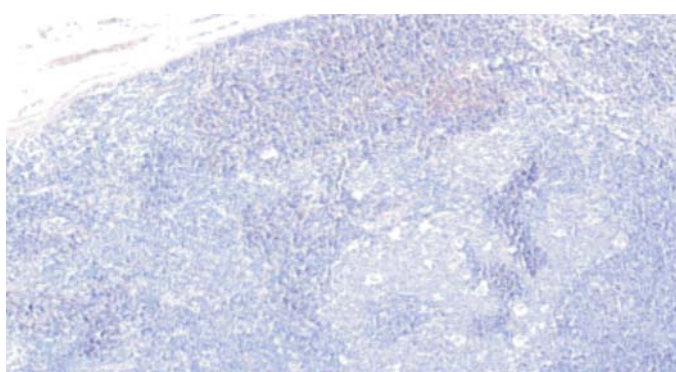


Рис. 3. Сепсис, лечение без Ig. Лимфоузел, часть фолликулов с мелкими реактивными центрами. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 5×10.

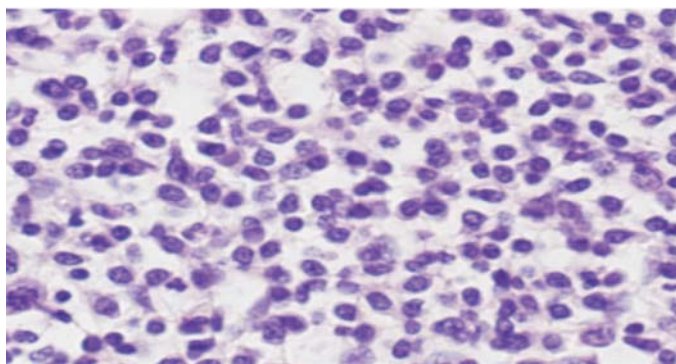


Рис. 4. Сепсис, лечение без Ig. Лимфоузел. Увеличение количества плазматических клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40×10.

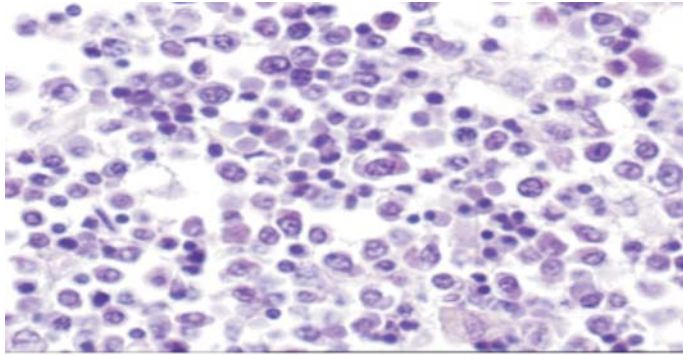


Рис. 5. Сепсис, лечение без Ig. Костный мозг. Гиперплазия миелоидного ростка. Увеличенное содержание плазматических клеток, их полиморфизм. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40×10.

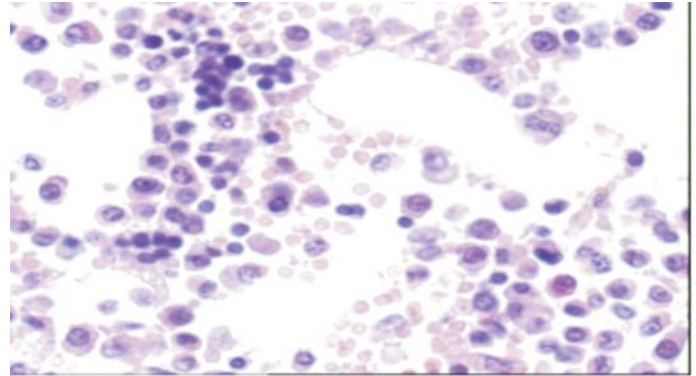


Рис. 8. Сепсис, лечение без Ig. Костный мозг. Задержка с созревания клеток миелоидного ростка. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40×10.

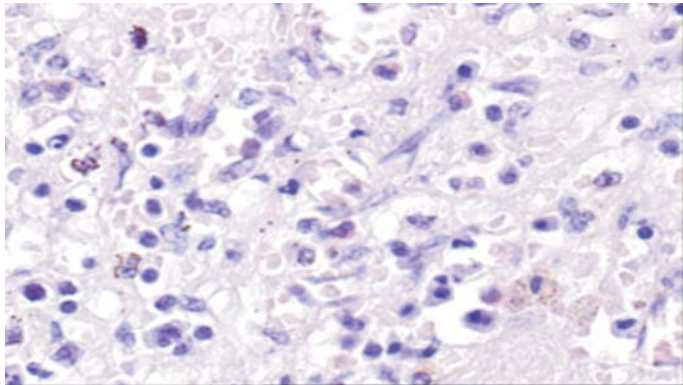


Рис. 6. Сепсис, лечение без Ig. Селезенка. Площадь синусов увеличена за счет отека, полнокровия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40×10.

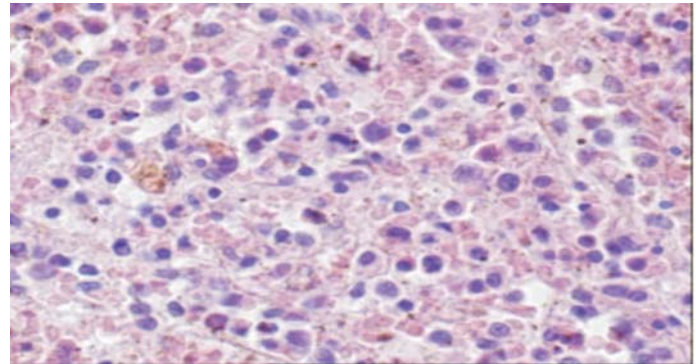


Рис. 9. Сепсис, лечение без Ig. Селезенка. Гипоплазия. Повышение макрофагальной активности синусных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40×10.

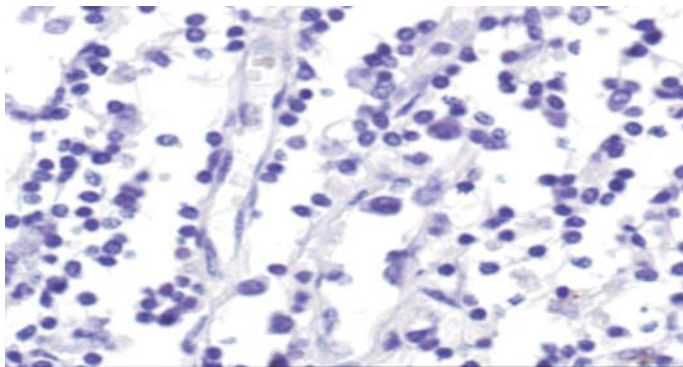


Рис. 7. Сепсис, лечение без Ig. Лимфоузел. В синусах скудное количество плазматических клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40×10.

отмечен алимфоцитоз, отсутствие макрофагальной реакции. Площадь синусов при этом увеличена за счет отека, полнокровия, что характеризует результат системного повреждения цитокинами сосудистой стенки. Как следствие этого выявлен дефицит лимфоидных клеток, характеризующий отсутствие плацдарма, иммунокомпетентных зон для пролиферации Т- и В-лимфоцитов. В лимфоузлах (рис. 7) наблюдалось отсутствие ожидаемого реактивного напряжения, наоборот: общая структура лимфоузлов была близка к норме, площадь синусов также была увеличена за счет отека, полнокровия. Так же, как и в селезенке, отмечен дефицит лимфоидных клеток. В костном же мозге (рис. 8) системное повреждение сосудов приводит к дисмиелопоэзу с задержкой созревания клеток миелоидного ростка на уровне промежуточных форм, умень-

шение общего количества клеток эритроидного ростка с наличием единичных эритробластов и редких рассеянных нормобластов, что обуславливает хроническую анемию у больных сепсисом. Отмечены единичные мегакариоциты при таком же отсутствии плазматических клеток, лимфоцитов.

Между описанными крайними состояниями исследуемых органов в третьей серии исследований были выявлены и переходные изменения, которые характеризовались различной степенью реактивности.

Таким образом, в терминальной стадии септического процесса в первой серии наблюдений выявлялись слабо-выраженные признаки репарации, что следует расценивать как развитие необратимой морфофункциональной декомпенсации исследуемых иммунокомпетентных органов и тканей из-за первоначально напряженного иммунного ответа, сопровождавшегося системным повреждающим действием большого количества цитокинов вследствие активных взаимодействий иммунокомпетентных клеток (гиперергические иммунные реакции).

При исследовании селезенки, лимфоузлов, костного мозга во второй серии наблюдений были выявлены морфологические признаки изменений структуры исследуемых органов, характеризующие компенсаторную направленность примененных иммуноглобулинов. После применения поликлональных иммуноглобулинов отмечено изменение качественного состава фолликулярного аппарата селезенки (рис. 9) и лимфоузлов (рис. 10) в виде преобладания зрелых лимфоцитов и значительного уменьшения количества плазматических клеток, заселение ими петель стромы костного мозга. Преобладание зре-

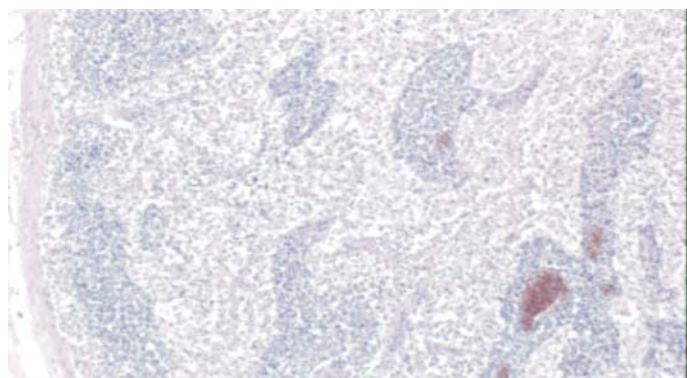


Рис. 10. Сепсис, лечение без Ig. Лимфоузел. Гипоплазия фолликулов с отсутствием реактивных центров сочетается с синусгистиоцитозом. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 5×10.

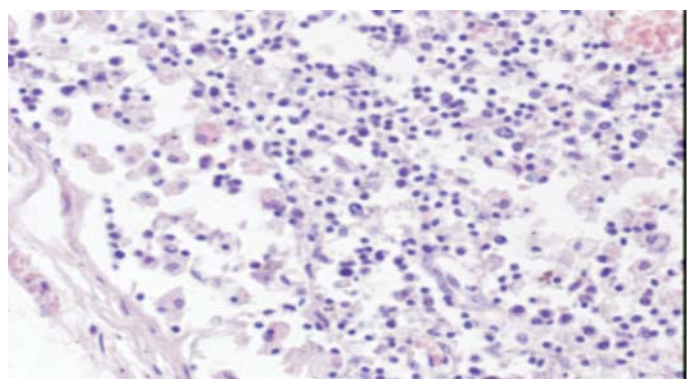


Рис. 11. Сепсис, лечение без Ig. Лимфоузел. Макрофагальная активность синусных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 20×10.

лых лимфоцитов в данном случае следует рассматривать как следствие снижения интенсивности пролиферации иммунокомпетентных клеток, вероятной причиной чего является связывание антигенов введенными поликлональными иммуноглобулинами. Низкая интенсивность пролиферации лимфоцитов обуславливает и уменьшение образования плазматических клеток — продуцентов естественных иммуноглобулинов.

Снижение антигенной нагрузки, по-видимому, приводит и к выраженному увеличению макрофагальной активности синусных клеток селезенки, лимфоузлов (рис. 11) и повышению макрофагальной активности костного мозга.

Сравнительное исследование патоморфологических картин первой и второй серии наблюдений выявило основные сходные изменения в виде гипоплазии белой пульпы селезенки, гипоплазии фолликулов лимфоузлов, отсутствия герминативных центров. Однако если в первой серии гипоплазия герминативных центров расценивалась как проявление иммунодекомпенсации с алимфоцитозом, отёком и полнокровием синусов селезенки и лимфоузлов, то для второй серии отсутствие алимфоцитоза с сохранением структуры стромы селезенки, лимфоузлов, повышением макрофагальной активности является признаком компенсации.

Существенные различия касаются клеточного состава органов. Так, если для первой серии наблюдений в фазе компенсации характерно увеличенное содержание полиморфных плазматических клеток во всех отделах селезенки, что вызывается высокой антигенной нагрузкой, то во второй серии наблюдается неравномерное распре-

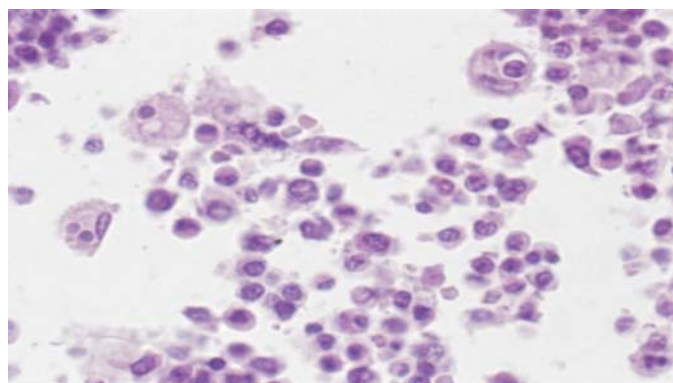


Рис. 12. Сепсис, лечение без Ig. Костный мозг. Повышенная макрофагальная активность, увеличенное количество плазматических клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40×10.

деление плазматических клеток за счет количественного их уменьшения с обеднением белой пульпы, где основной клеточной популяцией служат зрелые лимфоциты и только единичные, в основном мелкие, плазмциты. Другим отличием при исследовании второй серии, особенно ярко выраженным в лимфоузлах, является стойкая, выраженная активизация барьерной функции в виде повышенной макрофагальной активности синусных клеток.

Сравнительное исследование костного мозга показало сходную гиперплазию миелоидного ростка с признаками дисмиелопоэза с преобладанием промежуточных форм клеток, обладающих более низкой функциональной активностью и усугубляющих общую клеточную ареактивность. Отличие заключается в заселении петель стромы костного мозга плазматическими клетками, основной их локализации при нормальном иммунном ответе, и повышении макрофагальной активности клеток (рис. 12).

В красной пульпе селезенки, синусах лимфоузлов сохраняются плазматические клетки, но их количество по сравнению с таковым в первой серии наблюдений значительно уменьшено.

Характерная во второй серии наблюдений менее интенсивная и поэтому более зрелая пролиферация лимфоцитов, ведущая к уменьшению плазматических клеток в селезенке, лимфоузлах, может свидетельствовать о снижении синтеза и выброса в системный кровоток цитокинов, что «прерывает» течение системной воспалительной реакции и способствует нормализации системного кровотока в тканях, устранению гипоксии и связанного с ней образования новых аутоантигенов за счет гибели собственных клеток организма.

Таким образом, получено морфологическое подтверждение эффективности применения поликлональных иммуноглобулинов в комплексном лечении хирургического сепсиса.

Заключение

Полученные данные о клинической эффективности поликлональных иммуноглобулинов в комплексном лечении хирургического сепсиса позволяют сделать вывод о том, что использование поликлональных иммуноглобулинов показано на всех стадиях септического процесса. Они оказывают положительное влияние на морфофункциональное состояние основных иммунокомпетентных органов, выражающееся в уменьшении признаков их функционального напряжения.

Патоморфологически отмеченные фазы компенсации и декомпенсации функции иммунной системы подтверждают стадийность септического процесса и соответствуют стадиям сепсиса и тяжелого сепсиса по современной классификации.

При отсутствии микробиологического подтверждения сепсиса в гемокультуре результаты гистологического исследования селезенки, костного мозга и лимфоузлов могут являться специфическими критериями наличия септического процесса.

Литература

1. Белокуров Ю.Н., Ларицев А.Б. Актуальные вопросы хирургического сепсиса // Раны и раневая инфекция. Материалы IV Всероссийской конференции общих хирургов. / Под ред. А.Б. Ларицева – Ярославль. – 2007. – С. 69–74.
2. Выренков Ю.Е., Вторенко В.И. Лимфогенные методы в комплексном лечении хирургической патологии // Анналы хирургии. – 1996. – № 1. – С. 50–54.
3. Выренков Ю.Е., Шевхужев З.А. Лимфогенная терапия воспалительных заболеваний органов брюшной полости // Сердечно-сосудистые заболевания – 2003. – Т. 4. – № 5. – С. 80.
4. Гринберг Л.М., Руднов В.А. Сепсис и теория системной воспалительной реакции: Попытка клинкоморфологического консенсуса // Архив патологии – 2007 – № 4. – С. 56 – 59.
5. Кодина Т.В. Морфология лимфатических узлов брюшной полости в норме и при экспериментальном иммунодефиците // Автореф. дис..... канд. мед. наук: Ярославль, 2005 – 25 с.
6. Козлов В.К. Сепсис: Этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии / Под ред. В.К. Козлова. – Спб.: Изд-во Диалект, 2006. – С. 295.
7. Луцевич О.Э., Вторенко В.И., Ширинский В.Г., Толстых М.П., Городов С.Ю. Оценка эффективности и тактики эндолимфатической лекарственной терапии при различных степенях выраженности синдрома системной воспалительной реакции // Новые медицин. технологии, 2010. – № 1. – С. 34–40.
8. Мишнев О.Д., А.И. Щеголев, О.А. Трусов. Патологоанатомическая диагностика сепсиса // Сепсис в начале XXI века под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. – М., 2006 г. – С. 139–157.
9. Руднов В.А. Сепсис на пороге XXI века: основные итоги, новые проблемы и ближайшие задачи // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – № 3. – С. 64–69.
10. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Мишнев О.Д., Щеголев А.И. Хирургический сепсис: Клинико-патологоанатомические аспекты // Архив патологии. – 2007. – № 4. – С. 59–63.
11. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. – М.: Медицинское информационное агентство, 2011. – С. 352.
12. Хаитов Р.М. Физиология иммунитета // Аллергия, астма и клин. иммунол. – 2000. – № 2. – С. 3–16.
13. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы // Рос. Физиол. Журнал им. И.М. Сеченова. – 2000. – №86 (3). – С. 252–267.
14. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы / под ред. Р.М. Хаитова. – М.: ВИНТИ РАН., 2005. – С. 224.
15. Цыбульский Э. К. Угрожающие состояния у детей. Экстренная врачебная помощь / Э.К. Цыбульский. – М.: Гэотар-Медиа, 2007. – С. 224.
16. Шляпников С.А. Проблемы классификации, диагностики и лечения сепсиса // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – №4 (1). – С. 7–10.
17. Ярема И.В., Бабаев Р.С. Эндолимфатическая терапия в профилактике гнойно-воспалительных осложнений после эхинококкэктомии из печени // Сердечно-сосудистые заболевания. – 2003. Т. 4. – № 5. – С. 80.
18. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J, Clermont G, Carcillo J., Pinsky M.R. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care // Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 29. – P. 1303–1310.
19. Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F. et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N. Engl J Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 699–709.
20. Bone R.S., Godzin C.J. Balk R.A. Sepsis: A New Hypothesis for Pathogenesis of the Disease Process // Chest. – 1997, Vol. 112. – P. 235–243.
21. Eremin O., Sewell H. Essential Immunology for Surgeons // Oxford Univ. Press. – 2011. – P. 546.
22. Martin T.R., Nakamura M., Matute-Bello G. The role of apoptosis in acute lung injury // Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 31(4 Suppl.2). – P. 184–187.