

ІМУНОДІАГНОСТИКА ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО СЕПСИСУ

©О. В. Плитка, В. В. Гнатів

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. У роботі наведено огляд наукових джерел стосовно імунодіагностики перитонеального сепсису. Внаслідок прогресування запального процесу, викликаного мікроорганізмами, відбувається масивна продукція медіаторів запалення, активація специфічних та неспецифічних ланок імунного захисту.

Мета – дослідити механізм імунної відповіді при розвитку перитонеального сепсису.

Матеріал і методи. У роботі використані бібліосистематичний та аналітичний методи пошуку та аналізу наукової інформації, отриманої з наукових публікацій з імпаکت-фактором. Пошук здійснювався в базах даних Pubmed, medLine, ClinicalKey, включав публікації за останні 10 років.

Результати. Сепсис можна розглядати як змагання між патогенами та імунною відповіддю господаря; патогени шукають переваги, виводячи з ладу різні аспекти захисту організму. Наприклад, сепсис індукує апоптотичну делецію імунних ефекторних клітин, пригнічує експресію основних молекул комплексу гістосумісності класу II, збільшує експресію негативних коstimулювальних молекул, збільшує кількість протизапальних цитокінів і збільшує кількість регуляторних Т-клітин і мієлоїдних клітин. У пацієнтів із сепсисом моноцити мають знижену здатність вивільняти прозапальні цитокіни у відповідь на ендотоксин. При сепсисі Т-клітини стають малочутливими до проліферації та повертаються до профілю типу 2 із збільшенням продукції IL-4 та IL-10 та пригніченням IL-12 та IFN- γ .

Висновки. У пацієнтів із сепсисом відбувається виснаження Т-клітин. Пролонгована тривалість сепсису характеризується високим антигенним навантаженням і високим рівнем прозапальних і протизапальних цитокінів, що викликає виснаження Т-клітин. Зв'язок між виснаженням Т-клітин і смертністю при сепсисі було встановлено дослідженнями, які показали, що підвищена експресія PD-1 в циркулюючих Т-клітинах у пацієнтів із сепсисом корелювала зі зниженням проліферативної здатності та смертності Т-клітин. Основним важелем є те, що перша лінія оборони проти інфекції – вроджений імунітет, може бути двосічним мечем, так як одні й ті ж клітини, молекули і механізми, які беруть участь у захисному процесі, можуть брати участь і в патологічних запальних процесах. Тому при діагностиці потрібно знайти тонкі відмінності між СЗР і сепсисом, а при його лікуванні – зберігати баланс між адекватною імунною відповіддю і запальною реакцією, що дозволить ефективно боротися з патогенами, обмежуючи запалення, яке може завдати шкоди організму.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: імунодіагностика; сепсис; перитонеальний сепсис.

Вступ. Сепсис є поширеним клінічним станом, у більшості випадків з летальним результатом у тяжкохворих пацієнтів. Пацієнти з сепсисом часто мають лихоманку, шок і дихальну недостатність в результаті неконтрольованої прозапальної відповіді, яку називають синдромом системної запальної відповіді (SIRS) [1, 2]. Зараз визнано, що сепсис включає ранню активацію як про-, так і протизапальних реакцій. Сепсис визначається як загрозна для життя дисфункція органів, спричинена дисрегульованою реакцією організму на інфекцію.

Перитонеальний сепсис (ПС) є одним із найважливіших різновидів хірургічного сепсису [4], що досягає 30,1–39,6 % у загальній структурі сепсису [5]. Причиною цього, за даними І. А. Криворучко та С. М. Тесленко (2009), є наявність множинних чи резидуальних осередків інфекції (основні: заочеревинний простір, черевна порожнина, ШКТ; додаткові: пневмонічні осередки, у тому числі – внаслідок штучної вентиляції легень, сечові шляхи, магістральні венозні катетери); полімікробне інфікування та інші фактори [6]. Деякі дослідники також підкреслюють, що у хірургічних хворих із ПС швидко включається механізм неконтрольованої транслокації мікроорганізмів і

токсинів, розвивається інфекційно-токсичний шок і виникають поліорганна недостатність, асоціативна полімікробна інфекція, висока летальність, що вимагає чіткого дотримання трьох основних принципів терапії, а саме хірургічної санації запального вогнища, оптимізованої антимікробної терапії, стандартизованої системної коригувальної інтенсивної терапії [7, 8].

Патогенез сепсису є досить складним, однак його можна описати простими словами як прогресування та генералізацію «локальної» інфекції, що пов'язано з неконтрольованим розмноженням мікроорганізмів, вивільненням екзотоксинів у вогнищі інфекції в поєднанні зі зниженням власних факторів захисту організму. Внаслідок прогресування запального процесу, викликаного мікроорганізмами, відбувається масивна продукція медіаторів запалення, активація специфічних та неспецифічних ланок імунного захисту. Оскільки головною мішенню цих медіаторів є ендотелій судин, пряме або опосередковане його пошкодження призводить до порушення проникності судин, зменшення інтенсивності кровотоку і, як наслідок, ішемії органів і тканин, розвитку та прогресування поліорганної недостатності [3].

Мета – дослідити механізм імунної відповіді при розвитку перитонеального сепсису.

Матеріал і методи дослідження. У роботі використані бібліосистематичний та аналітичний методи пошуку та аналізу наукової інформації, отриманої з наукових публікацій з імпаکت-фактором. Пошук здійснювався в базах даних Pubmed, medLine, ClinicalKey, включав публікації за останні 10 років.

Результати й обговорення. Механізм імуносупресії, яку викликає сепсис. Початкова реакція імунного розпізнавання опосередковується молекулярними патернами, що пов'язані з патогенами і

молекулярними моделями, які пошкоджуються (рис. 1). Вони походять від бактеріальних або грибкових організмів, які є рецепторами сліпого розпізнавання, експресовані на клітинах вродженого імунітету [9]. Активація рецепторів розпізнавання призводить до виробництва численних прозапальних цитокінів, включаючи фактор некрозу пухлин (TNF)- α , інтерлейкін (IL)-1 β , IL-6, IL-8 та інтерферон (IFN)- γ та протизапальні цитокіни, які викликають надмірну гіперзапальну реакцію та протидію. Ці реакції включають хемотаксис лейкоцитів до місць запалення, пошкодження ендотелію судин, капілярів та активацію системи згортання крові [10].

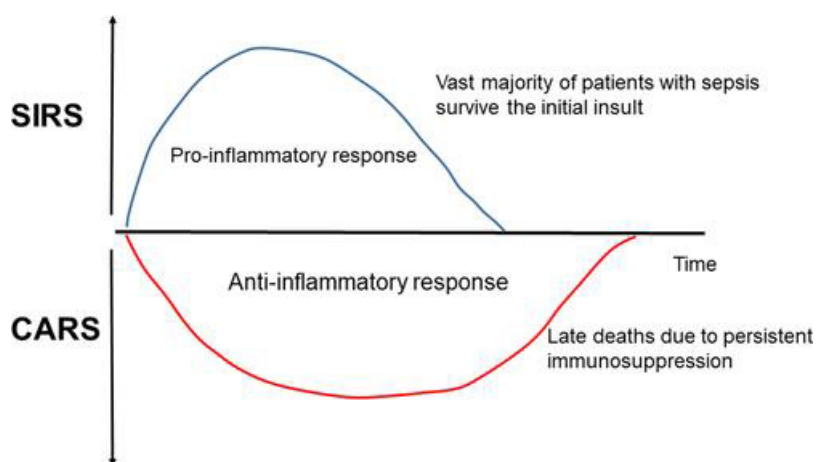


Рис. 1. Імунна відповідь організму при сепсисі. Активація як прозапальної, так і протизапальної імунної відповіді відбувається відразу після початку сепсису. Клітини вродженої імунної системи виділяють високі рівні прозапальних цитокінів. Більшість пацієнтів одужують після реакції гіперзапального «цитокінового шторму» і виживають після інфекції. Якщо сепсис триває, імунна система дає збій і у таких пацієнтів виникає імуносупресивний стан. CARS –синдром компенсаторної протизапальної реакції; SIRS – синдром системної запальної відповіді.

Донедавна більшість досліджень сепсису були зосереджені на блокуванні початкової гіперзапальної реакції. Спочатку вважалося, що прозапальна реакція є основною причиною смертності у пацієнтів із сепсисом [11]. Однак зусилля, спрямовані на прозапальні цитокіни та медіатори, такі як антагоністи TNF та IL-1 β , антагоністи ендотоксинів, блокатори Toll-подібних рецепторів (TLR) та інгібітори фактора активації тромбоцитів, були безуспішними [12].

Цей глибокий прозапальний стан, який виникає під час раннього початку сепсису, швидко врівноважується протизапальною відповіддю, яка може негативно вплинути на імунні функції [13]. Спочатку це називали синдромом компенсаторної протизапальної відповіді [14].

Імунна відповідь організму при сепсисі. Недавні дослідження показують, що активація як прозапальної, так і протизапальної імунної відповіді відбувається відразу після початку сепсису [15]. Клітини вродженого імунітету, включаючи моноцити та нейтрофіли, виділяють високі рівні прозапальних

цитокінів. Швидка смерть пацієнтів із сепсисом, як правило, пов'язана з гіперзапальною реакцією «цитокінового шторму». Якщо сепсис зберігається, відбувається збій важливих елементів як вродженої, так і адаптивної імунної системи, так що пацієнти переходять у виражений імуносупресивний стан [15]. Пацієнти, які померли від сепсису, мають виражену імуносупресію [16]. Смерть є наслідком нездатності вилікувати первинні інфекції, а також розвитку вторинних інфекцій.

Сепсис можна розглядати як змагання між патогенами та імунною відповіддю господаря; патогени шукають переваги, виводячи з ладу різні аспекти захисту організму. Наприклад, сепсис індукує апоптотичну делецію імунних ефекторних клітин, пригнічує експресію основних молекул комплексу гістосумісності класу II, збільшує експресію негативних коstimулювальних молекул, збільшує кількість протизапальних цитокінів, регуляторних T-клітин і мієлоїдних клітин [16].

Апоптоз та імуносупресія. Апоптоз – це не-оборотна реакція, при якій імунна система під-

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

тримує гомеостаз шляхом елімінації активованих клітин [17]. Центральне місце в апоптозі займають каспази, які є цистеїновими протеазами, вони руйнують клітинні білки, ядерний фактор-каппа В (NF-κB), фактор транскрипції, який активує транскрипцію як проапоптотичних генів, так і генів провиживання. [18]

Хоча делеція адаптивних імунних клітин визнана важливою частиною патології сепсису, механізми, що відповідають за це, до кінця не вивчені [19]. Апоптоз викликає помітну делецію імунних клітин, включаючи природні клітини-кілери (NK), CD4+ і CD8+. Т-клітини, В-клітини та ден-

дритні клітини (ДК) є у різних органах пацієнтів, які помирають від сепсису, що призводить до імуносупресії (рис. 2). Апоптоз імунних клітин відбувається у лімфоїдних тканинах, пов'язаних з кишечником [20]. Втрата кишкових внутрішньоепітеліальних лімфоцитів і власної пластинки лімфоцитів може сприяти транслокації бактерій у системний кровообіг, тим самим продовжуючи системну запальну відповідь на другу інфекцію. Шкідливий вплив апоптозу пов'язаний не тільки з серйозною втратою імунних клітин, а й із таким ефектом як поглинання апоптотичних клітин імунними клітинами, що вижили [21].

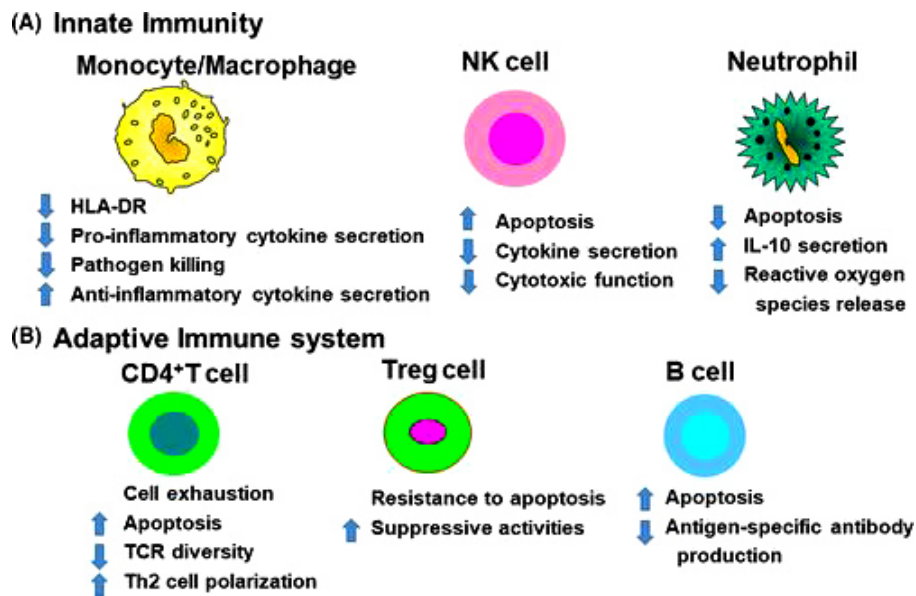


Рис. 2. Імуносупресія, спричинена сепсисом. Апоптоз викликає помітну делецію імунних клітин, включаючи природні клітини-кілери (NK), CD4+ Т-клітини та CD8+ Т-клітини та В-клітини, у різних органах пацієнтів, які помирають від сепсису, що призводить до імуносупресії. Знижена експресія людського лейкоцитарного антигену (HLA)-DR на антигенпрезентуючих клітинах, включаючи моноцити та макрофаги, є ознакою сепсису, який може погіршити оптимальну презентацію мікробних антигенів Т-клітинам. ІЛ-10 – інтерлейкін 10; TCR – Т-клітинний рецептор.

Моноцити та макрофаги. У пацієнтів із сепсисом моноцити мають знижену здатність вивільняти прозапальні цитокіни у відповідь на ендотоксин [22]. Цей висновок узгоджується з феноменом толерантності до ендотоксину. Моноцити пацієнтів із сепсисом демонструють знижену здатність вивільняти прозапальні цитокіни, такі як TNF, IL-1, IL-6 та IL-12, тоді як їхня здатність вивільняти протизапальні медіатори, такі як антагоніст рецепторів IL-1 та IL-10, або неушкоджена, або посилена [23] (рис. 2). У клінічних дослідженнях величину та стійкий характер цього рефрактерного стану пов'язують із підвищенням смертності. Двома основними наслідками толерантності до ендотоксинів у моноцитів є збільшення вивільнення імуносупресивних медіаторів, таких як IL-10, і зниження презентації антигену в результаті зниження експресії

людського лейкоцитарного антигену (HLA)-DR; обидва асоціюються з гіршим результатом сепсису [24, 25]. Тривале вивільнення IL-10 може сприяти імуносупресії, що викликана сепсисом, і, таким чином, може підвищити сприйнятливість до вторинних мікробних інфекцій [26]. IL-10 виробляється клітинами Treg і Th2-типу клітин і пригнічує реакцію Th1, ще більше посилюючи протизапальну реакцію [27]. При моделюванні сепсису на мишах було доведено, що блокування IL-10 може повернути спричинену сепсисом імуносупресію та покращити виживання [28].

Низькі рівні експресії моноцитарного людського лейкоцитарного антигену (HLA)-DR є сурогатним маркером невідповідності моноцитів [29]. Експресія людського лейкоцитарного антигену HLA-DR моноцитами периферичної крові була

знижена у пацієнтів із септичним шоком або тяжким сепсисом [30]. Кілька досліджень показали зв'язок зниження експресії HLA-DR моноцитів із порушенням функції моноцитів. Ці дані показують, що невідповідність моноцитів та імуносупресія незалежно сприяють підвищенню ризику побічних явищ при сепсисі.

Природні клітини-кілери. Природні клітини-кілери є основними продуцентами IFN- γ під час бактеріального сепсису [31]. Ці клітини виробляють велику кількість IFN- γ при стимуляції IL-12 або IL-18, обидва з яких виробляються клітинами лінії моноцитів, активованими бактеріальними патогенами, наприклад ендотоксин. IFN- γ є основним активатором макрофагів під час сепсису, і було показано, що NK-клітини є основними продуцентами IFN- γ при полімікробному сепсисі; однак роль NK-клітин під час бактеріальних септичних процесів залишається значною мірою невизначеною. Нещодавно було досліджено, що здатність мононуклеарних клітин периферичної крові людини (МККК) продукувати IFN- γ сильно погіршується як у післяопераційних пацієнтів після планової операції, так і в пацієнтів із септичними захворюваннями [32]. Порушення виробництва IFN- γ у відповідь на ліпополісахарид (LPS) було зареєстровано в NK-клітинах пацієнтів із сепсисом. Інші дослідження показали, що сепсис впливає на кількість циркулюючих NK-клітин, яка помітно зменшується у пацієнтів із сепсисом, а низька кількість NK-клітин асоціюється з підвищеною смертністю.

NK-клітини в людини серйозно ушкоджуються внаслідок хірургічного стресу більшою мірою, ніж T-клітини або B-клітини. Нещодавнє дослідження показало, що NK-клітини піддаються хірургічному стресу сильніше, ніж T-клітини або B-клітини [33].

T-клітини. При сепсисі T-клітини стають малочутливими до проліферації та повертаються до профілю типу 2 із збільшенням продукції IL-4 та IL-10 та пригніченням IL-12 та IFN- γ [32–34]. Наприкінці 1990-х років Sakaguchi et al. [35] вперше показали, що пригнічення, опосередковане CD4+ T-клітинами, здається, є результатом функції невеликої підгрупи T-клітин, які експресують CD4+CD25+. Повідомлялося, що ці CD4+CD25+ T-клітини діють на T-клітини за допомогою механізму контакту, що включає цитотоксичний антиген T-лімфоцитів, [36], а також вважають, що вони продукують IL-10 і трансформуючий фактор росту (TGF)- β та пригнічують IFN [36].

Після цього було виявлено, що білок Forkhead box 3 (Foxp3) експресується в CD4+CD25+ T-клітинах, і ці клітини згодом були названі клітинами Трег. Клітини Трег є центральними для підтримки імунологічного гомеостазу та толерантності [37, 38]. У пацієнтів із сепсисом відсоток циркулюючих

клітин Трег помітно збільшується, що, ймовірно, сприяє виникненню імуносупресії, спричиненої сепсисом. [39] Загальна кількість CD4+T-клітин і відсоток CD4+ T-клітин у лімфоцитах були значно нижчими у пацієнтів із септичним шоком, ніж у пацієнтів без септичного шоку. [40] Відсоток клітин Трег у популяції CD4+ T-клітин, а також сироваткових IL-10 та IL-6 рівнях були значно вищими у пацієнтів із септичним шоком, ніж у пацієнтів без септичного шоку.

Ці клінічні дані вказують на те, що IL-10 може сприяти підвищенню відсотка клітин Трег серед популяції CD4+ T-клітин у септичних умовах, таким чином сприяючи імуносупресивному стану, пов'язаному з рефрактерним сепсисом. У пацієнтів із септичним шоком було описано підвищений відсоток циркулюючих клітин Трег. Це збільшення спостерігалось відразу після початку сепсису, але зберігалось лише у тих пацієнтів, які згодом померли [39]. Ці результати вказують, що це відносне збільшення, ймовірно, було викликано зменшенням кількості ефекторних T-клітин. Недавні дослідження показали, що збільшення кількості клітин Трег шкідливо для сепсису та пов'язане зі зниженням ефекторної проліферації й функції T-клітин [41]. Крім того, клітини Трег можуть також пригнічувати клітини вродженого імунітету, функцію як моноцитів, так і нейтрофілів [42], і індують NK-клітинно-залежний феномен толерантності до ендотоксину, який характеризується зниженою продукцією IFN- γ [43]. Існує велика кількість доказів того, що у пацієнтів із сепсисом зростає кількість клітин Трег, які, діючи як на вроджені, так і на адаптивні імунні клітини, погіршують імунітет і сприяють септичній смертності.

У пацієнтів із сепсисом показано виснаження T-клітин. Пролонгована тривалість сепсису характеризується високим антигенним навантаженням і високим рівнем прозапальних і протизапальних цитокінів, що викликає виснаження T-клітин. Boomer et al. [16] повідомили, що дослідження селезінки, отриманої швидко після смерті пацієнтів із сепсисом, показали, що відбувається виснаження T-клітин; глибоке пригнічення продукції IFN- γ стимульованими T-клітинами; підвищена експресія запрограмованої клітинної смерті-1 (PD-1) на CD4+ T-клітинах і запрограмована клітинна смерть 1-ліганду 1 (PD-L1) на макрофагах. Зв'язок між виснаженням T-клітин і смертністю при сепсисі було встановлено дослідженнями, які показали, що підвищена експресія PD-1 у циркулюючих T-клітинах у пацієнтів із сепсисом корелювала зі зниженням проліферативної здатності та смертності T-клітин [44].

Пацієнти з сепсисом мають відносно короткочасну гіперзапальну фазу; тому ліки, спрямовані

на запалення, мають лише вузькі часові рамки, щоб проявити свою дію [14].

Висновки. У цьому огляді представлено дуже короткий опис поточної літератури про біомаркери і критична оцінка тих із них, які, швидше за все, виявляться корисними в клінічній практиці. Як показав аналіз опублікованих даних, на сьогоднішній день не існує ідеальних біомаркерів, які є точними, доступними і специфічними, що сприяють підвищенню клінічної оцінки стану пацієнта і допомагають у процесі прийняття рішень для оптимальної допомоги пацієнтам. Основним важелем є те, що перша лінія оборони проти інфекції – вроджений імунітет, може бути

двосічним мечем, так як одні й ті ж клітини, молекули і механізми, які беруть участь у захисному процесі, можуть також брати участь у патологічних запальних процесах. Тому при діагностиці потрібно знайти тонкі відмінності між СЗР і сепсисом, а при його лікуванні – зберігати баланс між адекватною імунною відповіддю і запальною реакцією, що дозволить ефективно боротися з патогенами, обмежуючи запалення, яке може завдати шкоди організму [45]. Залишається надія на те, що результати наступних наукових досліджень імунних механізмів відкриють нові шляхи ефективної діагностики сепсису і його лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Davies M. G. Systemic inflammatory response syndrome / M. G. Davies, P. O. Hagen // *Br. J. Surg.* – 1997. – No. 84. – P.920–935.
2. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer, C. S. Deutschman, C. W. Seymour [et al.] // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315, No. 8. – P. 801–810.
3. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock / A. Kumar, D. Roberts, K. E. Wood [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2006. – No. 34 (6). – P. 1589–1596.
4. Сидорчук Р. І. Абдомінальний сепсис / Р. І. Сидорчук. – Чернівці: Вид-во БДМУ, 2006. – С. 462.
5. Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. / G. Mandell, J. Bennett, R. Dolin. – Philadelphia: Churchill Livingstone, 2009. – P. 1320.
6. Криворучко І. А. Діагностика та комплексне лікування хворих на абдомінальний сепсис / І. А. Криворучко, С. М. Тесленко // *Укр. ж. хірургії.* – 2009. – № 1. – С. 77–80.
7. Дроняк М. М. Абдомінальний сепсис / М. М. Дроняк // *Укр. ж. хірургії.* – 2008. – № 1. – С. 100–104.
8. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Studies Group / A. A. Quartin, R. M. Schein, D. H. Kett, P. N. Peduzzi // *JAMA.* – 1997. – Vol. 277. – P. 1058–1063.
9. Cinel I. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer / I. Cinel, S. M. Opal // *Crit. Care Med.* – 2009. – No. 37. – P. 291–304.
10. Casey L. C. Immunologic response to infection and its role in septic shock / L. C. Casey // *Crit. Care Clin.* – 2000. – No. 16. – P. 193–213.
11. Angus D. C. The search for effective therapy for sepsis: back to the drawing board? / D. C. Angus // *JAMA.* – 2011. – No. 306. – P. 2614–2615.
12. Hotchkiss R. S. Immunotherapy for sepsis – a new approach against an ancient foe / R. S. Hotchkiss, S. Opal // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – No. 363. – P. 87–89.
13. Immunomodulatory therapies in sepsis / W. J. Kox, T. Volk, S. N. Kox, H. D. Volk // *Intensive Care Med.* – 2000. – No. 26 (Suppl. 1). – P. 124–128.
14. Bone R. C. Sepsis, SIRS, and CARS / R. C. Bone, Sir Isaac Newton // *Crit. Care Med.* – 1996. – No. 24. – P. 1125–1128.
15. Munford R. S. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive / R. S. Munford, J. Pugin // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – No. 163. – P. 316–321.
16. Boomer J. S. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure / J. S. Boomer, K. To, K. C. Chang // *JAMA.* – 2011. – No. 306. – P. 2594–2605.
17. Hotchkiss R. S. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction / R. S. Hotchkiss, P. E. Swanson, B. D. Freeman // *Crit. Care Med.* – 1999. – No. 27. – P. 1230–1251.
18. Unsinger J. Sepsis-induced human lymphocyte apoptosis and cytokine production in “humanized” mice / J. Unsinger, J. S. McDonough, L. D. Shultz // *J. Leukoc. Biol.* – 2009. – No. 86. – P. 219–227.
19. Cell death / R. S. Hotchkiss, A. Strasser, J. E. McDunn, P. E. Swanson // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – No. 361. – P. 1570–1583.
20. Hotchkiss R. S. Rapid onset of intestinal epithelial and lymphocyte apoptotic cell death in patients with trauma and shock / R. S. Hotchkiss, R. E. Schmieg, P. E. Swanson // *Crit. Care Med.* – 2000. – No. 28. – P. 3207–3217.
21. Immunosuppressive effects of apoptotic cells / R. E. Voll, M. Herrmann, E. A. Roth [et al.] // *Nature.* – 1997. – No. 390. – P. 350–351.
22. Tsujimoto H. Hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers reduced the number of CD16+ CD14+ monocytes in patients with septic shock / H. Tsujimoto, S. Ono, S. Hiraki // *J. Endotoxin. Res.* – 2004. – No. 10. – P. 229–237.
23. Biswas S. K. Endotoxin tolerance: new mechanisms, molecules and clinical significance / S. K. Biswas, E. Lopez-Collazo // *Trends Immunol.* – 2009. – No. 30. – P. 475–487.
24. Monneret G. The anti-inflammatory response dominates after septic shock: association of low monocyte

- HLA-DR expression and high interleukin-10 concentration / G. Monneret, M. E. Finck, F. Venet // *Immunol. Lett.* – 2004. – No. 95. – P. 193–198.
25. Hynninen M. Predictive value of monocyte histocompatibility leukocyte antigen-DR expression and plasma interleukin-4 and -10 levels in critically ill patients with sepsis / M. Hynninen, V. Pettila, O. Takkenen // *Shock.* – 2003. – No. 20. – P. 1–4.
26. Oberholzer A. Interleukin-10: a complex role in the pathogenesis of sepsis syndromes and its potential as an anti-inflammatory drug / A. Oberholzer, C. Oberholzer, L. L. Moldawer // *Crit. Care Med.* – 2002. – No. 30. – P. 58–63.
27. Muehlstedt S. G. Increased IL-10 production and HLA-DR suppression in the lungs of injured patients precede the development of nosocomial pneumonia / S. G. Muehlstedt, M. Lyte, J. L. Rodriguez // *Shock.* – 2002. – No. 17. – P. 443–450.
28. Neutralization of interleukin-10 or transforming growth factor-beta decreases the percentages of CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells in septic mice, thereby leading to an improved survival / S. Hiraki, S. Ono, H. Tsujimoto [et al.] // *Surgery.* – 2012. – No. 151. – P. 313–322.
29. Lukaszewicz A. C. Monocytic HLA-DR expression in intensive care patients: a predictor for prognosis and secondary infection prediction / A. C. Lukaszewicz, M. Grieneray, M. Resche-Rigon // *Crit. Care Med.* – 2009. – No. 37. – P. 2746–2752.
30. Modulation of human leukocyte antigen-DR on monocytes and CD16 on granulocytes in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber / S. Ono, H. Tsujimoto, A. Matsumoto [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2004. – No. 188. – P. 150–156.
31. Seki S. Role of liver NK cells and peritoneal macrophages in IFN-gamma and IL-10 production in experimental bacterial peritonitis in mice / S. Seki, S. Osada, S. Ono // *Infect. Immun.* – 1998. – No. 66. – P. 5286–5294.
32. Interleukin-18 restores immune suppression in patients with nonseptic surgery, but not with sepsis / S. Hiraki, S. Ono, M. Kinoshita [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2007. – No. 193. – P. 676–680.
33. Takabayashi A. Change in mitochondrial membrane potential in peripheral blood lymphocytes, especially in natural killer cells, is a possible marker for surgical stress on the immune system / A. Takabayashi, M. Kanai, Y. Kawai // *World J. Surg.* – 2003. – No. 27. – P. 659–665.
34. Interleukin-18 concentration in the peritoneal fluid correlates with the severity of peritonitis / S. Ikuta, S. Ono, M. Kinoshita [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2003. – No. 185. – P. 550–555.
35. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases / S. Sakaguchi, N. Sakaguchi, M. Asano [et al.] // *J. Immunol.* – 1995. – No. 155. – P. 1151–1164.
36. Shevach E. M. Certified professionals: CD4(+) CD25(+) suppressor T cells / E. M. Shevach // *J. Exp. Med.* – 2001. – No. 193. – P. 41–46.
37. The lifestyle of naturally occurring CD4+CD25+ Foxp3+ regulatory T cells / E. M. Shevach, R. A. DiPaolo, J. Andersson [et al.] // *Immunol. Rev.* – 2006. – No. 212. – P. 60–73.
38. Foxp3+ CD25+ CD4+ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease / S. Sakaguchi, M. Ono, R. Setoguchi // *Immunol. Rev.* – 2006. – No. 212. – P. 8–27.
39. Monneret G. Marked elevation of human circulating CD4+CD25+ regulatory T cells in sepsis-induced immunoparalysis / G. Monneret, A. L. Debarb, F. Venet // *Crit. Care Med.* – 2003. – No. 31. – P. 2068–2071.
40. Ono S. Removal of increased circulating CD4+ CD25+Foxp3+ regulatory T cells in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers / S. Ono, A. Kimura, S. Hiraki // *Surgery.* – 2013. – No. 153. – P. 262–271.
41. Venet F. Increased circulating regulatory T cells (CD4(+)CD25 (+)CD127 (-)) contribute to lymphocyte anergy in septic shock patients / F. Venet, C. S. Chung, H. Kherouf // *Intensive Care Med.* – 2009. – No. 35. – P. 678–686.
42. Venet F. Human CD4+CD25+ regulatory T lymphocytes inhibit lipopolysaccharide-induced monocyte survival through a Fas/Fas ligand-dependent mechanism / F. Venet, C. S. Chung, H. Kherouf // *J. Immunol.* – 2006. – No. 177. – P. 6540–6547.
43. Tiemessen M. M. CD4+CD25+ Foxp3+ regulatory T cells induce alternative activation of human monocytes/macrophages / M. M. Tiemessen, A. Jagger L., H. G. Evans // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – No. 104. – P. 19446–19451.
44. Guignant C. Programmed death-1 levels correlate with increased mortality, nosocomial infection and immune dysfunctions in septic shock patients / C. Guignant, A. Lepape, X. Huang // *Crit. Care.* – 2011. – No. 15. – P. 99.
45. Si-Tahar M. Innate immunity and inflammation - two facets of the same anti-infectious reaction / M. Si-Tahar, L. Touqui, M. Chignard // *Clin. Exp. Immunol.* – 2009. – Vol. 156, No. 2. – P. 194–198.

REFERENCES

1. Davies, M.G., & Hagen, P.O. (1997). Systemic inflammatory response syndrome. *Br. J. Surg.*, 84, 920-935.
2. Singer, M., Deutschman, C.S., & Seymour, C.W. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 8, 801-810.
3. Kumar, A., Roberts, D., Wood, K.E., Light, B., Parrillo, J.E., Sharma, S., Suppes, R., ... Cheang, M. (2006). Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care Med.*, 34(6), 1589-1596.
4. Sydoruchuk, R.I. (2006). *Abdominalnyi sepsis – Abdominal sepsis*. Chernivtsi: Vyd-vo BDMU, 462 [in Ukrainian].
5. Mandell, G., Bennett, J., & Dolin, R. (2009). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1320.
6. Kryvoruchko, I.A. (2009). Diagnostyka ta kompleksne likuvannja khvorykh na abdominalnyi sepsis [Diagnosis and comprehensive treatment of patients with abdominal sepsis]. *Ukr. zhurnal khirurhiji – Ukr. Journal of Surgery*, 1 77-80 [in Ukrainian].

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

7. Dronjak, M.M. (2008). Abdominalnyj sepsis [Abdominal sepsis]. *Ukr. zh. khirurhiyi – Ukr. Journal of Surgery*, 1, 100-104 [in Ukrainian].
8. Quartin, A.A., Schein, R.M., Kett, D.H., & Pezzetti, P.N. (1997). Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Studies Group. *JAMA*, 277, 1058-1063.
9. Cinel I., & Opal S.M. (2009). Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit. Care Med*, 37, 291-304.
10. Casey, L.C. (2000). Immunologic response to infection and its role in septic shock. *Crit. Care Clin*, 16, 193-213.
11. Angus, D.C. (2011). The search for effective therapy for sepsis: back to the drawing board? *JAMA*, 306, 2614-2615.
12. Hotchkiss, R.S., & Opal, S. (2010). Immunotherapy for sepsis – a new approach against an ancient foe. *N. Engl. J. Med.*, 363, 87-89.
13. Cox, W.J., Volk, T., Cox, S.N., & Volk, H.D. (2000). Immunomodulatory therapies in sepsis. *Intensive Care Med.*, 26 (1), 124-128.
14. Bone, R.C., & Sir Isaac Newton. (1996). Sepsis, SIRS, and CARS. *Crit. Care Med.*, 24, 1125-1128.
15. Munford, R.S., & Pugin, J. (2001). Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 163, 316-321.
16. Boomer, J.S., To, K., & Chang, K.C. (2011). Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA*, 306, 2594-2605.
17. Hotchkiss, R.S., Swanson, P.E., & Freeman, B.D. (1999). Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit. Care Med.*, 27, 1230-1251.
18. Unsinger, J., McDonough, J.S., & Shultz, L.D. (2009). Sepsis-induced human lymphocyte apoptosis and cytokine production in "humanized" mice. *J. Leukoc. Biol.*, 86, 219-227.
19. Hotchkiss, R.S., Strasser, A., McDunn, J.E., & Swanson, P.E. (2009). Cell death. *N. Engl. J. Med.*, 36, 1570-1583.
20. Hotchkiss, R.S., Schmiege, R.E., & Swanson, P.E. (2000). Rapid onset of intestinal epithelial and lymphocyte apoptotic cell death in patients with trauma and shock. *Crit. Care Med.*, 28, 3207-3217.
21. Voll, R.E., Herrmann, M., Roth, E.A., Stach, C., Kalden, J.R., & Girkontaite, I. (1997). Immunosuppressive effects of apoptotic cells. *Nature*, 390, 350-351.
22. Tsujimoto, H., Ono, S., & Hiraki, S. (2004). Hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers reduced the number of CD16 + CD14 + monocytes in patients with septic shock. *J. Endotoxin. Res.*, 10, 229-237.
23. Biswas, S.K., & Lopez-Collaxo, E. (2009). Endotoxin tolerance: new mechanisms, molecules and clinical significance. *Trends Immunol.*, 30, 475-487.
24. Monneret, G., Finck, M.E., & Venet, F. (2004). The anti-inflammatory response dominates after septic shock: association of low monocyte HLA-DR expression and high interleukin-10 concentration. *Immunol. Lett.*, 95, 193-198.
25. Hynninen, M., Pettila, V., & Takkunen, O. (2003). Predictive value of monocyte histocompatibility leukocyte antigen-DR expression and plasma interleukin-4 and -10 levels in critically ill patients with sepsis. *Shock*, 20, 1-4.
26. Oberholzer, A., Oberholzer, C., & Moldawer, L.L. (2002). Interleukin-10: a complex role in the pathogenesis of sepsis syndromes and its potential as an anti-inflammatory drug. *Crit. Care Med.*, 30, 58-63.
27. Muehlstedt, S.G., Lyte, M., & Rodriguez, J.L. (2002). Increased IL-10 production and HLA-DR suppression in the lungs of injured patients precede the development of nosocomial pneumonia. *Shock*, 17, 443-450.
28. Hiraki, S., Ono, S., & Tsujimoto, H. (2012). Neutralization of interleukin-10 or transforming growth factor-beta decreases the percentages of CD4 + CD25 + Foxp3 + regulatory T cells in septic mice, thereby leading to an improved survival. *Surgery*, 15, 313-322.
29. Lukaszewicz, A.C., Grienay, M., & Resche-Rigon, M. (2009). Monocytic HLA-DR expression in intensive care patients: interest for prognosis and secondary infection prediction. *Crit. Care Med.*, 37, 2746-2752.
30. Ono, S., Tsujimoto, H., Matsumoto, A., Ikuta, S., Kinoshita, M., & Mochizuki, H. (2004). Modulation of human leukocyte antigen-DR on monocytes and CD16 on granulocytes in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber. *Am. J. Surg.*, 188, 150-156.
31. Seki, S., Osada, S., & Ono, S. (1998). Role of liver NK cells and peritoneal macrophages in IFN-gamma and IL-10 production in experimental bacterial peritonitis in mice. *Infect. Immun.*, 66, 5286-5294.
32. Hiraki, S., Ono, S., Kinoshita, M., Tsujimoto, H., Seki, S., & Mochizuki, H. (2007). Interleukin-18 restores immune suppression in patients with nonseptic surgery, but not with sepsis. *Am. J. Surg.*, 193, 676-680.
33. Takabayashi, A., Kanai, M., & Kawai, Y. (2003). Change in mitochondrial membrane potential in peripheral blood lymphocytes, especially in natural killer cells, is a possible marker for surgical stress on the immune system. *World J. Surg.*, 27, 659-665.
34. Ikuta, S., Ono, S., Kinoshita, M., Tsujimoto, H., Yamauchi, A., & Mochizuki, H. (2003). Interleukin-18 concentration in the peritoneal fluid correlates with the severity of peritonitis. *Am. J. Surg.*, 185, 550-555.
35. Sakaguchi, S., Sakaguchi, N., Asano, M., Itoh, M., & Toda, M. (1995). Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J. Immunol.*, 155, 1151-1164.
36. Shevach, E.M. (2001). Certified professionals: CD4(+)CD25(+) suppressor T cells. *J. Exp. Med.*, 193, 41-46.
37. Shevach, E.M., DiPaolo, R.A., Andersson, J., Zhao D.M., Stephens, G.L., & Thornton, A.M. (2006). The lifestyle of naturally occurring CD4 + CD25 + Foxp3 + regulatory T cells. *Immunol. Rev.*, 212, 60-73.
38. Sakaguchi, S., Ono, M., & Setoguchi, R. (2006). Foxp3 + CD25 + CD4 + natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. *Immunol. Rev.*, 212, 8-27.
39. Monneret, G., Debard, A.L., & Venet, F. (2003). Marked elevation of human circulating CD4 + CD25 + regulatory T cells in sepsis-induced immunoparalysis. *Crit. Care Med.*, 3, 2068-2071.
40. Ono, S., Kimura, A., & Hiraki, S. (2013). Removal of increased circulating CD4 + CD25 + Foxp3 + regulatory T cells in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers. *Surgery*, 153, 262-271.

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

41. Venet, F., Chung, C.S., & Kherouf, H. (2009). Increased circulating regulatory T cells (CD4(+)/CD25 (+) CD127 (-)) contribute to lymphocyte anergy in septic shock patients. *Intensive Care Med.*, 5, 678-686.
42. Venet, F., Chung, C.S., & Kherouf, H. (2006). Human CD4 + CD25 + regulatory T lymphocytes inhibit lipopolysaccharide-induced monocyte survival through a Fas/Fas ligand-dependent mechanism. *J. Immunol.*, 177, 6540-6547.
43. Tiemessen, M.M., Jagger, A.L., & Evan, H.G. (2007). CD4 + CD25 + Foxp3 + regulatory T cells induce alternative activation of human monocytes/macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 104, 19446-19451.
44. Guignant, C., Lepape, A., & Huang, X. (2011). Programmed death-1 levels correlate with increased mortality, nasocomial infection and immune dysfunctions in septic shock patients. *Crit. Care*, 15, 99.
45. Si-Tahar, M., Touqui, L., & Chignard, M. (2009). Innate immunity and inflammation - two facets of the same anti-infectious reaction. *Clin. Exp. Immunol.*, 156, 194-198.

IMMUNODIAGNOSIS OF PERITONEAL SEPSIS

©O. V. Plytka, V. V. Hnativ

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. The work provides an overview of scientific sources related to immunodiagnostics of peritoneal sepsis. As a result of the progression of the inflammatory process caused by microorganisms, there is a massive production of inflammatory mediators, activation of specific and non-specific links of immune protection.

Material and Methods. The work uses bibliographic and analytical methods of searching and analyzing scientific information obtained from scientific publications with an impact factor. The search was carried out in the databases Pubmed, medLine, ClinicalKey, and included publications over the last 10 years.

Results. Sepsis can be viewed as a competition between pathogens and the host's immune response; pathogens seek advantage by disrupting various aspects of the body's defenses. For example, sepsis induces apoptotic deletion of immune effector cells, suppresses the expression of major histocompatibility complex class II molecules, increases the expression of negative costimulatory molecules, increases the number of anti-inflammatory cytokines, and increases the number of regulatory T cells and myeloid cells. In patients with sepsis, monocytes have a reduced ability to release pro-inflammatory cytokines in response to endotoxin. In sepsis, T cells become insensitive to proliferation and revert to a type 2 profile with increased production of IL-4 and IL-10 and suppression of IL-12 and IFN- γ .

Conclusions. T-cell depletion has been shown in patients with sepsis. The prolonged duration of sepsis is characterized by a high antigenic load and a high level of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, which causes exhaustion of T cells. A link between T cell depletion and mortality in sepsis has been established by studies showing that increased expression of PD-1 in circulating T cells in patients with sepsis correlated with decreased T cell proliferative capacity and mortality. The main lever is that the first line of defense against infection – innate immunity – can be a double-edged sword, since the same cells, molecules and mechanisms that participate in the protective process can also participate in pathological inflammatory processes. Therefore, in the diagnosis, it is necessary to find subtle differences between SZR and sepsis, and in its treatment – to maintain a balance between an adequate immune response and an inflammatory reaction, which will allow to effectively fight pathogens, limiting inflammation that can harm the body.

KEY WORDS: immunodiagnostics; sepsis; peritoneal sepsis.

Отримано 08.10.2022

Електронна адреса для листування: plytka@tdmu.edu.ua