

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ СЕПСИСЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДА

Савочкина А.Ю., Полторак А.Е., Никушкина К.В., Зотова М.А.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Резюме. В современном понимании сепсис – это прежде всего патология иммунной системы, вызванная основной инфекцией, с индивидуально развившейся реакцией организма хозяина. Таким образом, сепсис не следует классифицировать как отдельный про- или противовоспалительный синдром, а скорее как переменный континуум накладывающихся иммунных механизмов. Роль врожденного иммунитета при сепсисе, вероятно, является ведущей, так как именно он отвечает за ранний по времени и неспецифический ответ на любой чужеродный агент. Характер взаимосвязи может определять состояние иммунной системы. Для более глубокого изучения механизмов противоинфекционной защиты, был проведен анализ взаимосвязей между иммунологическими показателями периферической крови у больных сепсисом в зависимости от исхода заболевания. В цельной периферической крови больных сепсисом определяли общее количество лейкоцитов, нейтрофилов, с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества нейтрофильных внеклеточных ловушек. В сыровотке крови изучали уровни прокальцитонина, пептидил-аргинин-деиминазы 4 и цитокинов методом твердофазного иммуноферментного анализа. Для изучения взаимосвязей между показателями врожденного иммунитета использовали корреляционный анализ, который проводили методом ранговой корреляции по Спирмену.

При проведении корреляционного анализа сильных корреляционных связей между иммунологическими показателями периферической крови у пациентов с сепсисом не выявлено, независимо от исхода заболевания.

При благоприятном исходе выявлено 10 взаимосвязей, при неблагоприятном исходе – 7 взаимосвязей. Все обнаруженные взаимосвязи средней силы.

Независимо от исхода сепсиса установлены достоверные взаимосвязи между количеством лейкоцитов и уровнем нейтрофильных внеклеточных ловушек, также выявлены положительные взаимосвязи между провоспалительными цитокинами IL-1 – IL-6, TNF – IL-18, однако при благоприятном исходе эти связи – достоверные, а при летальном исходе они становятся слабее и теряют свою значимость.

Из выявленных взаимосвязей наиболее интересны взаимосвязи при благоприятном исходе сепсиса с IL-10, который является противовоспалительным цитокином и координирует врожденные иммунные реакции. При летальном исходе отсутствуют взаимосвязи с IL-10.

Так как IL-10 – цитокин с противовоспалительными свойствами, который ограничивает иммунный ответ на патогены и тем самым предотвращает повреждение хозяина. Возможно, в связи с этим, взаимосвязи (их сила и достоверность) IL-10 с другими иммунологическими показателями периферической крови при сепсисе могут влиять на исход заболевания.

Ключевые слова: сепсис, врожденный иммунитет, взаимосвязи, прокальцитонин, цитокины, пептидил-аргинин-деиминаза 4

Адрес для переписки:

Зотова Мария Александровна
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
Тел.: 8 (909) 072-30-55.
E-mail: zotova.chel@mail.ru

Address for correspondence:

Zotova Maria A.
South-Ural State Medical University
454092, Russian Federation, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64.
Phone: 7 (909) 072-30-55.
E-mail: zotova.chel@mail.ru

Образец цитирования:

А.Ю. Савочкина, А.Е. Полторак, К.В. Никушкина,
М.А. Зотова «Анализ взаимосвязей между
показателями врожденного иммунитета при
сепсисе в зависимости от исхода» // Российский
иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 3. С. 291–294.
doi: 10.46235/1028-7221-1123-RBT
© Савочкина А.Ю. и соавт., 2022

For citation:

A. Yu. Savochkina, A. E. Poltorak, K. V., Nikushkina
M. A. Zotova “Relationships between the indices of innate
immunity in sepsis depend on clinical outcomes”, Russian
Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii
Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 3, pp. 291–294.
doi: 10.46235/1028-7221-1123-RBT
DOI: 10.46235/1028-7221-1123-RBT

RELATIONSHIPS BETWEEN THE INDICES OF INNATE IMMUNITY IN SEPSIS DEPEND ON CLINICAL OUTCOMES

Savochkina A.Yu., Poltorak A.E., Nikushkina K.V., Zotova M.A.

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. At the present time, sepsis is primarily considered a disorder of the immune system caused by dominant infection, manifesting with individual response reaction of the host organism. Hence, sepsis should not be classified as a distinct pro- or anti-inflammatory syndrome, but rather as a variable continuum of overlapping immune mechanisms. The role of innate immunity in sepsis is probably the leading one, since it exerts an early and nonspecific response to any foreign agent. The nature of appropriate relationships may determine current state of the immune system. To perform a deeper study of the anti-infectious protective mechanisms, we have evaluated the relationships between the immunological parameters of peripheral blood in patients with sepsis, depending on the outcome of the disease. Total number of leukocytes, and neutrophils was determined in whole peripheral blood of the patients with sepsis, along with calculation of leukocyte counts and numbers of neutrophil extracellular traps. Serum levels of procalcitonin, peptidyl-arginine deiminase 4, and cytokines were studied by ELISA assay. To study the relationship between the indices of innate immunity, we used correlation analysis, which was carried out by the Spearman rank criterion. When conducting the statistical analysis, strong correlations between the immunological parameters of peripheral blood in patients with sepsis were not revealed, regardless of the outcome of the disease. In cases of favorable outcome, 10 relationships were identified, with an unfavorable outcome, 7 relationships were registered. All the relationships were of medium strength. Regardless of clinical outcome of sepsis, the significant relationships were established between the number of leukocytes and the level of neutrophil extracellular traps; positive relationships were also found between pro-inflammatory cytokines IL-1 – IL-6, TNF – IL-18. However, these relationships were significant in cases with favorable outcome, while becoming weaker and losing their significance for the group with lethal outcomes.

Among the revealed relationships, the most interesting finding was an association between favorable outcome of sepsis with IL-10 contents, which is an anti-inflammatory cytokine coordinating the innate immune response. In lethal outcomes, such relationship with IL-10 was not revealed. IL-10, a cytokine with anti-inflammatory properties may limit the immune response to pathogens and, thus, potentially prevent damage to the host. Therefore, the relationship between IL-10 and other immunological parameters of peripheral blood in sepsis may affect the outcome of this condition.

Keywords: sepsis, innate immunity, relationships, procalcitonin, cytokines, peptidyl-arginine deiminase 4

Введение

Сепсис является одной из самых обсуждаемых проблем современной медицины. Это связано прежде всего с увеличением частоты его возникновения и высокой смертностью, достигающей даже в ведущих клиниках 40% при сепсисе и 80-90% при септическом шоке [7].

Основы современной концепции сепсиса были заложены в 90-х годах прошлого столетия. В 1991 году R. Vone предложил рассматривать сепсис как системную воспалительную реакцию организма больного на инфекцию [2].

Сепсис является мультидисциплинарной проблемой. Действительно, надеяться на успех в лечении сепсиса можно только при слаженной командной работе врачей различных специальностей: анестезиологов-реаниматологов, хирургов, терапевтов, клинических лабораторных диагностов, клинических фармакологов и др. [4].

Понимание причин и патофизиологических основ сепсиса постоянно менялось в течение последних десятилетий. В современном понимании сепсис – это прежде всего патология иммунной

системы, вызванная основной инфекцией, с индивидуально развившейся реакцией хозяина. Таким образом, сепсис не следует классифицировать как отдельный про- или противовоспалительный синдром, а, скорее, как переменный континуум накладывающихся иммунных механизмов. В то время как при раннем сепсисе преобладает чрезмерная иммунная реакция, которая быстро компенсируется, часто приводя к иммунной дисфункции, делая хозяина восприимчивым к вторичным инфекциям [5].

С позиций иммунологии биологическая роль воспаления заключается в концентрации различных защитных факторов в зоне повреждения для ликвидации патогенного материала и последующего восстановления структуры и функции поврежденной ткани [1].

Реакция иммунной системы на патоген или повреждение всегда начинается с включения механизмов врожденного иммунитета. При этом скорость запуска компонентов врожденной защиты составляет секунды, минуты или часы, а система приобретенного иммунитета включается лишь при неэффективности врожденных механизмов защи-

ты. Главным местом реализации как врожденного, так и адаптивного иммунитета является очаг воспаления. Роль врожденного иммунитета при сепсисе, вероятно, является ведущей, так как именно он отвечает за ранний по времени и неспецифический ответ на любой чужеродный агент [1].

Для более глубокого изучения механизмов противоинфекционной защиты был проведен анализ взаимосвязей между иммунологическими показателями периферической крови у больных сепсисом. Характер взаимосвязи может определять состояние иммунной системы. Наличие сильных корреляционных связей свидетельствует об устойчивом состоянии иммунной системы, а уменьшение силы взаимосвязей характеризует неустойчивое состояние иммунной системы и возможность ее функционального срыва.

Цель – провести анализ взаимосвязей между показателями врожденного иммунитета при сепсисе в первые сутки заболевания в зависимости от исхода.

Материалы и методы

Работа выполнена в НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В исследовании участвовали 44 пациента с сепсисом (20 женщины и 24 мужчины) группу сравнения составили 20 условно здоровых лиц. Пациенты с сепсисом были разделены на 2 группы в зависимости от исхода: в 1-ю группу (n = 25) включены пациенты с благоприятным исходом, во 2-ю группу (n = 19) – пациенты с летальным исходом. Материалом для исследования служила цельная периферическая кровь и полученная из нее сыворотка крови. В цельной периферической крови определяли общее количество лейкоцитов, нейтрофилов, с подсчетом лейкоцитарной формулы, и количество нейтрофильных внеклеточных ловушек. Нейтрофильные внеклеточные ловушки определяли согласно патенту № 271555 от 02.03.2020 г. «Способ обнаружения внеклеточной ДНК в цельной периферической крови». Для изучения уровней прокальцитонина, пептидил-аргинин-деиминазы 4 и цитокинов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем.

Для изучения взаимосвязей между показателями врожденного иммунитета использовали корреляционный анализ, который проводили методом ранговой корреляции по Спирмену.

Результаты и обсуждение

При проведении корреляционного анализа на первые сутки заболевания сильных корреляционных связей между иммунологическими показателями периферической крови у пациентов с сепсисом не выявлено, независимо от исхода заболевания (табл. 1, 2).

ТАБЛИЦА 1. ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ СЕПСИСЕ У ПАЦИЕНТОВ С БЛАГОПРИЯТНЫМ ИСХОДОМ НА 1-е СУТКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

TABLE 1. RELATIONSHIP BETWEEN THE INDICATORS OF INNATE IMMUNITY IN SEPSIS IN PATIENTS WITH A FAVORABLE OUTCOME ON THE 1st DAY OF THE DISEASE

Пациенты с благоприятным исходом (n = 25) Patients with a favorable outcome (n = 25)		
Показатели Indicators	Коэффициент корреляции (ρ) Correlation coefficient (ρ)	p
НВЛ – IL-1 NET – IL-1	-0,385	0,058
Лейкоциты – IL-1 White blood cells – IL-1	-0,392	0,053
IL-1 – IL-6	0,482	0,015
TNF – IL-18	0,428	0,033
Лейкоциты – IL-10 White blood cells – IL-10	0,421	0,036
TNF – IL-10	0,584	0,009
PAD4 – IL-6	0,345	0,091
PAD4 – IL-18	-0,358	0,079
НВЛ – PAD4 NET – PAD4	0,401	0,047
Лейкоциты – НВЛ White blood cells – NET	0,599	0,002

ТАБЛИЦА 2. ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ СЕПСИСЕ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ НА 1-е СУТКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

TABLE 2. RELATIONSHIP BETWEEN THE INDICATORS OF INNATE IMMUNITY IN SEPSIS IN PATIENTS WITH FATAL OUTCOME ON THE 1st DAY OF THE DISEASE

Пациенты с летальным исходом (n = 19) Patients with fatal outcome (n = 19)		
Показатели Indicators	Коэффициент корреляции (ρ) Correlation coefficient (ρ)	p
IL-1 – IL-18	-0,531	0,019
IL-6 – IL-10	0,379	0,062
IL-6 – PAD4	0,457	0,049
TNF – IL-18	0,419	0,074
Лейкоциты – IL-18 White blood cells – IL-18	0,428	0,067
НВЛ – TNF NET – TNF	0,536	0,018
Лейкоциты – НВЛ White blood cells – NET	0,514	0,024

При благоприятном исходе выявлено 10 взаимосвязей, при неблагоприятном исходе – 7. Все обнаруженные взаимосвязи средней силы.

Независимо от исхода сепсиса установлены достоверные взаимосвязи между количеством лейкоцитов и уровнем НВЛ, также выявлены положительные взаимосвязи между провоспалительными цитокинами IL-1 – IL-6; TNF – IL-18, однако при благоприятном исходе эти связи – достоверные, а при летальном исходе они становятся слабее и теряют свою значимость.

Взаимосвязь между TNF и НВЛ (при летальном исходе) можно объяснить тем, что TNF является сильным активатором, который использовали для создания экспериментальной модели сепсиса [3], а при сепсисе увеличивается количество нейтрофилов и образование НВЛ.

Наиболее интересные взаимосвязи при благоприятном исходе сепсиса с IL-10, который является противовоспалительным цитокином и координирует врожденные иммунные реакции. При летальном исходе отсутствуют взаимосвязь с IL-10 не является достоверной.

Выводы

IL-10 – цитокин с противовоспалительными свойствами, который ограничивает иммунный ответ на патогены и тем самым предотвращает повреждение хозяина [6]. В связи с этим взаимосвязи (их сила и достоверность) IL-10 с другими иммунологическими показателями периферической крови при сепсисе могут влиять на исход заболевания.

Список литературы / References

1. Черешнев В.А., Шмагель К.В. Иммунология: учебник. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Центр стратегического партнерства, 2014. 520 с. [Chereshnev V.A., Shmagel K.V. Immunology: textbook. 4th ed., rev. and suppl.]. Moscow: Center for Strategic Partnership, 2014. 520 p.
2. Bone R.C. Toward an epidemiology and history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). *JAMA*, 1992, Vol. 268, no. 24, pp. 3452-3455.
3. Ghezzi P., Cerami A. Tumor necrosis factor as a pharmacological target. *Methods Mol. Med.*, 2004, Vol. 98, pp. 1-8.
4. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J., Opal S.M., Vincent J.-L., Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit. Care Med.*, 2003, Vol. 29, pp. 530-538.
5. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2018, Vol. 18, no. 2, 134-147.
6. Saraiva M., O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010, Vol. 10, no. 3, pp. 170-181
7. Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L., Seymour C.W., Liu V.X., Deutschman C.S., Angus D.C., Rubenfeld G.D., Singer M., Sepsis Definitions Task Force. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, Vol. 315, no. 8, pp. 775-787.

Авторы:

Савочкина А.Ю. – д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Полторак А.Е. – старший лаборант кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Никушкина К.В. – к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Зотова М.А. – к.б.н., старший научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Authors:

Savochkina A. Yu., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Poltorak A.E., Senior Laboratory Assistant, Department of Hospital Surgery, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Nikushkina K.V., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Institute of Immunology, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Zotova M.A., PhD (Biology), Senior Research Associate, Institute of Immunology, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 14.05.2022
Принята к печати 29.05.2022

Received 14.05.2022
Accepted 29.05.2022