



ИММУНОМОДУЛЯЦИЯ, ИММУНОСТИМУЛЯЦИЯ И ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ГЕМОКОРРЕКЦИЯ ПРИ СЕПСИСЕ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДАННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В КАРДИОХИРУРГИИ*

Д. ПАТЕРНОСТЕР¹, А. НАГИ^{1,2}

¹Отделение анестезиологии и кардиореанимации, Больница Св. Карла, Потенца, Италия

²Школа Кароли Рач для исследований при получения степени доктора философии, Университет Земмельвайса, Будапешт, Венгрия

Сепсис является жизнеугрожающим состоянием, причинами которого являются инфекционный процесс и вызванный им дисрегулируемый иммунный ответ организма. Частота возникновения сепсиса после кардиохирургических операций является невысокой и колеблется в пределах 0,39–2,50%. Тем не менее ожидаемая продолжительность жизни пациентов с сепсисом невелика, а смертность составляет от 65 до 79%.

Патофизиология и механизмы иммунопатологии сепсиса до сих пор не ясны. На самом деле мы рассматриваем сепсис как динамический процесс, имеющий два разных аспекта. Иммунная гиперактивность и иммуносупрессия представлены в виде последовательной смены этих процессов. Представление об иммуномодуляции не является чем-то новым в лечении сепсиса. В настоящее время диагноз сепсиса основывается на клинических признаках. Биомаркеры и методы молекулярной диагностики до сих пор не служат абсолютными критериями для постановки диагноза.

Актуальная концепция иммунопатофизиологии при сепсисе основана на идее динамического параллельного иммунного ответа, про- и противовоспалительные процессы развиваются с самого начала. Равновесие может быть ключом в иммунном ответе при сепсисе. Иммунная система пытается поддерживать равновесие во время сепсиса посредством баланса про- и противовоспалительных процессов. В случае дисбаланса, дисрегулируемости и радикального изменения иммунного ответа (в обоих направлениях) вероятность летальности резко возрастает. Контроль источника инфекции, адекватная антибактериальная терапия и органная поддержка являются тремя краеугольными камнями в лечении сепсиса с момента зарождения этой дефиниции.

В обзоре мы хотели бы дополнительно представить анализ двух многообещающих методик иммуномодуляции: (1) экстракорпоральной гемокоррекции; (2) иммуностимуляции.

Цель – представить современный всесторонний обзор использования методов экстракорпоральной очистки крови и иммуностимуляции при септических состояниях после кардиохирургических операций.

Ключевые слова: сепсис, иммуномодуляция, экстракорпоральное очищение крови, иммуностимуляция, иммунный ответ на сепсис

Для цитирования: Патерностер Д., Наги А. Иммуномодуляция, иммуностимуляция и экстракорпоральная гемокоррекция при сепсисе: возможности применения данных технологий в кардиохирургии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 96-106. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-96-106

IMMUNOMODULATION, IMMUNOSTIMULATION AND EXTRACORPOREAL BLOOD PURIFICATION IN SEPSIS: POTENTIALLY BENEFICIAL TECHNIQUES IN CARDIAC SURGERY

G.PATERNOSTER¹; Á.NAGY^{1,2}

¹U. O. C. Cardiac Anaesthesia and Cardiac-Intensive Care, San Carlo Hospital, Potenza, Italy

²Károly Rácz School of PhD Studies, Semmelweis University, Budapest, Hungary

Sepsis is a potentially life-threatening state caused by an infection and an inadequate, dysregulated host immune response. Focusing on cardiac surgery, the prevalence of sepsis is low, after procedures situated between 0.39% and 2.5%. Nevertheless, the current life-expectancy of septic patients are poor, mortality varying from 65% to 79%.

Pathophysiology and immunopathology of sepsis is still unclear. Actually we consider sepsis as a dynamic process with two different sides. Both immune hyperactivity and immune suppression are presented during the progression. Although immunomodulation is not a fresh idea in the treatment of sepsis. Currently the diagnosis of sepsis is based on clinical signs. The biomarkers and molecular diagnostic tools are insufficient.

The actual concept of immunopathophysiology in sepsis is based on the idea of a dynamic parallel immune response, both pro- and antiinflammatory processes are presented from the beginning. Equilibrium may be the key in the immune response of sepsis. Immune system tries to maintain the homeostatic environment during sepsis via pro- and antiinflammatory processes. In case of an unbalanced, dysregulated and radical (in both directions) response mortality become frightfully high. Infectious source control, adequate antibiotic therapy and organ support are the three corner stones in the treatment of sepsis since the definition of sepsis born.

In our review we would like to add a detailed overview on two promising modalities of immunomodulation: (1) extracorporeal blood purification; (2) immunostimulation.

The purpose of present article is to give an up-to-date, comprehensive review on the utilization of extracorporeal blood purification techniques and immunostimulation in septic patient after cardiac surgery.

Key words: sepsis, immunomodulation, extracorporeal blood purification, immunostimulation, immune response in sepsis

For citations: Paternoster G., Nagy Á. Immunomodulation, immunostimulation and extracorporeal blood purification in sepsis: potentially beneficial techniques in cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 2, P. 96-106. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-96-106

* Перевод выполнен Еленой Геннадьевной Гавриловой, к.м.н., доцентом кафедры анестезиологии и реаниматологии, заведующей отделением реанимации и интенсивной терапии Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Сепсис является опасным для жизни состоянием, вызванным инфекцией и неадекватным, разрегулированным иммунным ответом. Он входит в топ-10 причин смерти и потенциально опасен для всего населения планеты [25, 27]. В аспекте интенсивной терапии сепсис является одной из ведущих причин смертности, несмотря на огромные усилия и множество различных видов лечения [28]. В кардиохирургии частота развития сепсиса после операций довольно низка и колеблется в пределах 0,39–2,50%. Тем не менее продолжительность жизни пациентов с развившимся сепсисом невелика, а смертность колеблется от 65 до 79% [30, 49].

Разрегулированность взаимодействия между инфекционным процессом и иммунной системой организма может вести к развитию сепсиса. Применительно к кардиохирургии в периоперационном периоде имеют значение еще несколько дополнительных специфических факторов: 1) хирургическая травма; 2) эндотелиальная дисфункция вследствие биомеханического влияния нефизиологического потока крови при искусственном кровообращении, так называемый «shear stress»; 3) контакт крови с чужеродной поверхностью контура аппарата искусственного кровообращения; 4) наличие дренажей; 5) необходимость гемотрансфузий; 6) реперфузия после ишемии. Синдром ишемии-реперфузии может привести к увеличению проницаемости эндотелия, а реперфузионные изменения в стенке органов желудочно-кишечного тракта – к высвобождению эндотоксина или липополисахарида (ЛПС). Совместно эти факторы могут провоцировать изменение системного иммунного ответа [32].

Патофизиология и иммунопатология сепсиса до сих пор неясны. Мы были свидетелями нескольких смен парадигмы в течение последнего десятилетия. Фактически сейчас сепсис рассматривается как динамический процесс взаимодействия двух сторон: иммунной гиперактивности и иммуносупрессии; при развитии сепсиса оба этих процесса имеют значение [43].

Диагноз сепсиса по-прежнему базируется на клинических признаках. Биомаркеры и методы молекулярной диагностики недостаточно специфичны [26, 36]. Не произошло и существенных изменений в традиционной стратегии его профилактики и лечения. Тем не менее в последние годы было изучено несколько новых подходов, основная часть которых основана на иммуномодуляции. Основные два из них – иммуностимуляция и методы экстракорпоральной гемокоррекции. Хотя иммуномодуляция не является новым методом в лечении сепсиса, для совершенствования методов иммунотерапии роль иммунной системы в его прогрессировании следует учитывать [3, 9].

Цель – современный всесторонний обзор использования методов экстракорпоральной очистки крови и иммуностимуляции при сепсисе у пациента после кардиохирургической операции.

Иммунопатофизиология сепсиса в кардиохирургии. Актуальная концепция иммунопатофизиологии при сепсисе основана на идее динамического параллельного иммунного ответа, когда про- и противовоспалительные процессы протекают одновременно с самого начала [2]. Врожденная иммунная система ответственна за первоначальное обнаружение потенциально опасных факторов, таких как микроорганизмы и воспалительные стрессовые воздействия, связанные с периоперационным периодом. Грамотрицательные и грамположительные бактерии содержат многочисленные структуры (эндотоксин или ЛПС, липопротеин, пептидогликаны, пептидогликан-связанный липопротеин, липотейхоевая кислота, флагеллин, фимбрии), которые могут привести к интенсивному иммунному ответу, и мы называем их патоген-ассоциированными молекулами (PAMPs – pathogen-associated molecular patterns) [22]. Хирургическая травма и искусственное кровообращение вызывают появление молекул, способных инициировать неинфекционный воспалительный ответ (DAMPs – danger-associated molecular patterns). PAMP и DAMP распознаются рецепторами распознавания образов (PRR – pattern recognition receptors), представленными на дендритных клетках, моноцитах и макрофагах. Toll-подобные рецепторы (TLR – Toll-like receptors) представляют собой один из типов PRR. Связывание PAMP и DAMPs с PRR инициирует иммунный ответ организма. Через активацию различных внутриклеточных сигнальных каскадов заканчивается общая активация врожденной иммунной системы. На величину и тип первичного ответа влияют многие индивидуальные факторы, такие как возраст, вид микроорганизмов и их количество, сопутствующие заболевания и генетические факторы [23].

Провоспалительные и противовоспалительные факторы идут рука об руку, начиная с самой начальной стадии иммунного ответа. Вначале доминирует провоспалительный сценарий. Мононуклеарные клетки играют важную роль в высвобождении провоспалительных цитокинов IL-1-IL-6, TNF- α (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α). Эти классические провоспалительные медиаторы могут приводить к быстрой и интенсивной активации иммунной системы, называемой гипервоспалением [43]. Тем не менее иммунная система старается поддерживать равновесие и одновременно запускать сложную комплексную систему противоположно направленного ответного механизма [9]. Эти контррегуляторные попытки могут в конечном итоге привести к феномену, называемому «сепсис-индуцированный иммунный паралич» [44]. После ранней фазы гипервоспаления развившаяся иммуносупрессия, вероятно, открывает путь для вторичных оппортунистических инфекций. Доминирующими молекулами этого периода являются растворимые антагонисты рецептора TNF, антагонисты рецептора IL-1, IL-4, IL-10 и IL-13. Иммунный паралич развивается в результате нарушения

цитокин-продуцирующей функции лейкоцитов, апоптоза различных типов иммунных клеток, абсолютной лимфоцитопении и сниженной экспрессии важных антигенов клеточной поверхности, таких как HLA-DR на моноцитах. Феномен «сепсис-индуцированного иммунного паралича» подтверждается несколькими исследованиями и опытами.

1. В поздней фазе сепсиса у пациентов, несмотря на агрессивные терапевтические усилия, часто встречается активация слабовирулентных бактерий, вирусов и грибов.

2. Кривая смертности от сепсиса имеет три пика. Приблизительно четверть пациентов умирает через 4–5 дней. Из оставшихся выживших $\frac{1}{3}$ может перенести первичную инфекцию и восстановить иммунокомпетентность; смертность в этой группе составляет 10%. У других $\frac{2}{3}$ пациентов развивается иммунный паралич, и смертность в этой группе составляет около 65% [45].

3. В исследованиях показано отсутствие положительного эффекта от противовоспалительной терапии на исход сепсиса [23].

Равновесие может быть ключевым в иммунном ответе при сепсисе. Иммунная система пытается поддерживать постоянство среды при сепсисе через про- и противовоспалительные процессы. В случае дисбаланса, разрегулированности и радикального изменения иммунного ответа (в обоих направлениях) уровень смертности становится пугающе высоким. Конечно, на самом деле все сложнее, и четких границ между про- и противовоспалительными фазами и стадиями нет. Цитокинам не свойственна двойственность функций, но вклад в выживание или смерть может зависеть от других факторов. Отдельно взятый цитокин может действовать плейотропно (по-разному) в зависимости от фактического молекулярного микроокружения. Таким образом, конечный эффект медиатора воспаления разнообразен и сильно зависит от множества различных взаимодействий [12].

Лечение: новые подходы, основанные на иммуномодуляции. Контроль источника инфекции, адекватная антибактериальная терапия и поддержка органов являются тремя краеугольными камнями в лечении сепсиса с момента появления его как дефиниции [50]. В настоящее время становится все более очевидной недостаточность этих методов лечения для улучшения клинических исходов, особенно в поздней фазе сепсиса. Уже отмечалось, что в развитии и прогрессировании сепсиса иммунный ответ организма является чрезвычайно важным компонентом. Сложность и неоднородность иммунной системы ведут к тому, что мы гипотетически никогда не сможем найти общий ответ для каждого пациента с сепсисом. Скорее, нам следует искать индивидуальные методы лечения, основанные на клинической картине и иммунопатофизиологическом состоянии организма конкретного пациента [24, 34]. При этом данные подходы вполне применимы и в ранней стадии развития сепсиса.

Новые адьювантные методы терапии необходимы для предупреждения или лечения эффектов фазы иммунного паралича при сепсисе [23]. В наш обзор мы хотели бы включить подробное описание двух многообещающих методов иммуномодуляции, касающихся экстракорпоральной гемокоррекции и иммуностимуляции. Ранние сроки септического процесса характеризуются развитием состояния гипервоспаления с циркуляцией в организме DAMPs, PAMPs и провоспалительных цитокинов. Экстракорпоральная гемокоррекция может представлять собой полезную методику, эффективно удаляя эти молекулы из кровообращения. В поздней стадии развития сепсиса фаза иммунного паралича развивается у большинства пациентов. Для поддержания равновесия в иммунной системе иммуностимуляция, как метод лечения, может оказаться удачной перспективой [3]. Про- и противовоспалительные реакции, а также врожденные и адаптивные иммунные механизмы могут представлять одинаковую важность и стать потенциальными мишенями для стратегий иммуномодуляции с целью улучшения результата [11].

Основываясь на иммунопатофизиологии сепсиса и наших терапевтических целях достижения иммунного равновесия, мы должны признать, что иммуномодуляция должна быть начата по возможности раньше и быть целенаправленной. Необходимый мониторинг иммунного статуса имеет огромное значение для как можно более быстрого выявления пациентов с измененным иммунным ответом [12, 45]. К сожалению, детальное описание этих методов выходит за рамки настоящего обзора.

Экстракорпоральная гемокоррекция. Экстракорпоральная очистка крови имеет 15-летнюю историю в качестве метода лечения пациентов в критическом состоянии. Выраженный воспалительный ответ организма сопровождается иммунной гиперреактивностью и чрезмерным выбросом в кровоток провоспалительных цитокинов. Это ведет к органному повреждению и иммунному параличу, что в конечном итоге может привести к неблагоприятному исходу и смерти. Феномен выраженной цитокинемии привел к возникновению идеи очищения крови [8, 19, 37]. Удаление или уменьшение концентрации в крови медиаторов воспаления, бактериальных токсинов (эндотоксин, ЛПС) и продуктов распада тканей из системного кровообращения с помощью специального устройства может предотвратить полиорганную дисфункцию и иммунный паралич. В течение этого периода были разработаны такие методы, как гемофильтрация, гемосорбция, плазмаферез и др. Исследования показали многообещающие результаты, свидетельствующие о значительном снижении концентрации целевых молекул в крови. Также эти методы хорошо переносились пациентами [6]. Однако детали (соответствующая методика, выбор пациента, сроки, продолжительность процедуры и т. д.) и влияние применяемых методик на клини-

ческие конечные точки (смертность, дисфункция органов) пока неясны. В технических аспектах мы можем выделить три различных подхода: 1) гемофильтрация (высокообъемная гемофильтрация, сверхвысокообъемная гемофильтрация (EMiC2), мембраны с высоким коэффициентом отсечки); 2) гемосорбция (торамиксин, Cytosorb, Oxiris, адсорбер ЛПС и НА 330); 3) комбинированная плазмофильтрация и адсорбция (CPFA) [1]. Эти методологические подходы могут применяться самостоятельно или в качестве дополнения к заместительной почечной терапии.

Методики гемофильтрации показали достаточно высокую безопасность при сепсисе. Наверное, они могут способствовать улучшению гемодинамики. Тем не менее, несмотря на многообещающие ранние результаты, их влияние на смертность до конца не определено. Адсорбционные стратегии хорошо переносятся пациентами с сепсисом. В настоящее время нам не хватает веских доказательств, но положительная тенденция к улучшению гемодинамики и снижению смертности имеет место. Адсорбционные методики, сопряженные с плазменной фильтрацией, являются сложной, дорогостоящей технологией, связанной с многочисленными техническими проблемами. На сегодняшний день полученные данные не подтверждают наличие эффекта в клинических конечных точках, да и значимость этих испытаний ограничена [1]. Объем доступных в настоящее время доказательств по этим методам, по общему признанию, недостаточен, необходимы дальнейшие огромные усилия для выяснения положительного эффекта.

Использование цитосорба является одним из наиболее перспективных и актуальных направлений среди методов экстракорпоральной очистки крови. Лечение цитосорбом уже апробировано в разных клинических условиях. По-видимому, этот способ лечения в значительной степени эффективен в снижении концентрации токсичных молекул, а также может улучшить клинический исход [7, 29]. Три небольших РКИ при сепсисе и септическом шоке показали значительное снижение концентрации IL-6 и значительное снижение потребности в вазопрессорной поддержке, но без существенного влияния на уровень летальности [18, 38, 39]. Каждое из этих исследований подтверждает безопасность и возможность применения метода в клинике. По данным международного регистра о применении Cytosorb, у 135 пациентов с сепсисом получены сведения о снижении летальности по сравнению с ожидаемой смертностью. Однако число пациентов в исследовании является недостаточным для формулирования однозначных выводов. Несколько небольших исследований и клинических случаев также подтверждают вышеупомянутые положительные тенденции показателей гемодинамики и выживаемости [17, 21].

Иммуностимуляция. Иммунный ответ во время динамического септического процесса крайне

сложен, однако убедительные доказательства свидетельствуют о взаимосвязи между сепсис-индуцированным иммунологическим параличом и плохим клиническим исходом [12]. Многочисленные доклинические и клинические исследования свидетельствуют о том, что сепсис приводит к депрессии иммунной системы с дисфункцией Т-лимфоцитов, к нарушению функции антиген-презентирующих клеток (обычных моноцитов, макрофагов, дендритных клеток) [48]. Приблизительно 70% случаев с летальным исходом возникает на поздней стадии развития сепсиса, которая характеризуется персистирующей первичной инфекцией и иммунной супрессией, приводящей к серьезным вторичным, оппортунистическим, нозокомиальным инфекциям [31]. Следовательно, развитие стратегий для повышения иммунитета организма может представлять новое направление в лечении сепсиса. Несколько разнообразных средств уже протестировано, хотя современные представления об иммуностимуляции основаны на исследованиях на животных и на клинических испытаниях [33].

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF – Granulocyte colony stimulating factor) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF – Granulocyte-macrophage colony stimulating factor) являются цитокинами, которые стимулируют стволовые клетки, синтезирующие макрофаги, моноциты и нейтрофилы, а также приводят к улучшению высвобождения и функциональной способности этих клеток. Несколько клинических исследований показали многообещающие результаты. Метаанализ 12 клинических исследований также продемонстрировал значительное снижение частоты вторичных инфекций [5, 15]. G-CSF и/или GM-CSF потенциально могут применяться с целью эрадикации и профилактики инфекции [11].

Интерферон- γ (IFN- γ – Interferon gamma) – это один из ключевых цитокинов, ответственных за синтез и функциональные свойства моноцитов и макрофагов, которые являются важными факторами в элиминации микроорганизмов. Рекомбинантная терапия интерфероном- γ повышает антиген-презентирующие свойства и продукцию провоспалительных цитокинов у септических пациентов без побочных эффектов, связанных с терапией [43]. Эффективность данной терапии уже доказана в различных группах пациентов с нарушениями функции иммунной системы [13]. Возможно использование интерферона- γ у септических пациентов с терапевтической целью.

IL-7 является одним из наиболее важных цитокинов в синтезе и функционировании Т-лимфоцитов, а также ингибитором апоптоза лимфоцитов. Следовательно, рекомбинантный IL-7 может применяться у септических пациентов с лимфопенией [35]. Данные недавнего рандомизированного контролируемого исследования в фазе IIb позволяют предположить, что рекомбинантный IL-7 яв-

ляется препаратом выбора у пациентов с сепсисом для усиления адаптивного иммунного ответа [16].

Иммуноглобулины (Ig). Иммуноглобулины продуцируются и секретируются В-лимфоцитами, которые активируются Т-лимфоцитами. Иммуноглобулины состоят из тяжелой и легкой цепей. Изотипы иммуноглобулинов классифицируются на IgG, IgA, IgM, IgD и IgE. Обе цепи, тяжелая и легкая, разделены на два домена, один из которых является варибельным, а второй – константным. Хорошо известно, что иммуноглобулины являются основными эффекторами гуморального иммунного ответа, однако точный способ их действия остается в значительной степени не изученным. Если, с одной стороны, иммуноглобулины защищают организм от инфекции, то, с другой стороны, они могут играть двойную роль как провоспалительные, так и противовоспалительные агенты [4].

Иммуноглобулины являются обязательными элементами в адекватном распознавании патогенов и их уничтожении. Они ингибируют транскрипцию генов иммунных медиаторов и обладают антиапоптотическим эффектом [46]. Как известно, при сепсисе уровень иммуноглобулинов снижается (особенно IgG, IgM) [42, 44]. Несмотря на то что механизмы действия до конца не выяснены, большинство исследований показали, что как эндогенные иммуноглобулины, так и экзогенно вводимые могут играть основополагающую роль в воспалительно-иммунном ответе организма на инфекцию. Иммуноглобулины (особенно IgM) не только могут способствовать быстрому снижению уровня патогенов и токсинов на ранних стадиях инфекционного процесса и стимулировать чрезмерный провоспалительный ответ организма, но также они играют важную роль на поздних стадиях сепсиса, которые характеризуются выраженным угнетением врожденного и приобретенного иммунитета. Иммуноглобулины оказывают антиапоптотическое действие на лимфоциты и улучшают процессы элиминации продуктов клеточного распада с помощью IgM-опосредованного механизма, который может противодействовать сепсис-индуцированной иммунной дисфункции [40].

Недавний метаанализ с пробным последовательным анализом для первичного и вторичного исходов, который включал 15 рандомизированных контролируемых исследований с участием 712 пациентов и 4 когортных исследования с уча-

стием 818 пациентов, оценивали применение внутривенных препаратов IgM у пациентов с сепсисом старше 18 лет. Применение IgM значительно снизило показатели летальности, RR 0,60 (95%-ый ДИ 0,52–0,69). Внутригрупповой анализ показал, что эти результаты были последовательны независимо от продолжительности лечения, суточных доз, суммарной дозы, степени тяжести инфекционного процесса, продолжительности наблюдения, дизайна исследования и года публикации. Однако использование внутривенного IgM сократило продолжительность механической вентиляции, но не уменьшило время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и в стационаре.

Следовательно, возможность применения иммуноглобулина кажется оправданной. С одной стороны, результаты недавних исследований противоречивы, с другой – убедительных данных недостаточно для дальнейших заключений [20, 47].

Иммуностимуляция при сепсисе на данный момент представляет большой научный интерес и требует значительных усилий для дальнейшего развития. Многочисленные текущие исследования изучают различные другие подходы в лечении сепсиса (IL-3, IL-15, anti-PD-1 antibody, anti-PD-L1-antibody, anti-BTLA antibody, anti-CTLA4 antibody, Flt3 ligand, CAR T cell therapy) [33].

Заключение. Сепсис имеет долгую историю. Намерения вылечить септических пациентов имелись задолго до того, как было сформулировано первое определение сепсиса. За последнее десятилетие результаты лечения сепсиса у различных пациентов значительно не улучшились. Тем не менее исследования выявили сложность и разнообразие иммунного ответа у септических пациентов. Были определены многочисленные независимые друг от друга факторы, которые могут способствовать разнообразному течению сепсиса у различных пациентов. Новые виды иммуномодулирующих стратегий имеют большие перспективы. Однако потенциально полезное использование этих стратегий может потребовать более убедительных доказательств и индивидуализированного подхода для каждого пациента. Более полное понимание иммунопатофизиологии сепсиса может привести к новым подходам в его лечении для улучшения неудовлетворительных результатов на данный момент.

Introduction. Sepsis is a life-threatening state caused by an infection and an inadequate, dysregulated host immune response. In general, sepsis ranks in the top 10 causes of death and potentially harmful for the whole population of our Planet [25, 27]. From the aspect of the intensive care unit, sepsis is one of leading causes of mortality despite the huge efforts and many different type of treatments [28]. Focusing on cardiac surgery, the prevalence of sepsis is low, after proce-

dures situated between 0.39% and 2.5%. Nevertheless, the current life-expectancy of septic patients are poor, mortality varying from 65% to 79% [30, 49].

A dysregulated interaction between the infection and the host immune system possibly lead to sepsis. During perioperative period of cardiac procedures several additional, special factors are presented, such as: (1) surgical trauma; (2) shear stress; (3) blood contacts with a huge artificial surface in cardiopulmonary bypass; (4) internal

drainage system; (5) need for blood transfusion related to surgery; (6) reperfusion after ischaemia. In case of reperfusion after ischaemia can lead to an increased endothelial permeability. In the gastrointestinal tract it possibly results in endotoxin or lipopolysaccharide (LPS) release. These factors together can provoke a dynamic systematic immune response [32].

Pathophysiology and immunopathology of sepsis is still unclear. We were witnesses of several paradigm shifts during the last decade. Actually we consider sepsis as a dynamic process with two different sides. Both immune hyperactivity and immune suppression are presented during the progression [43].

Currently the diagnosis of sepsis is based on clinical signs. The biomarkers and molecular diagnostic tools are insufficient [26, 36]. Traditional prevention and treatment strategies have not changed significantly in the last decades. But during the last years several new approaches were studied. Major part based on immunomodulation, two of these are immunostimulation and extracorporeal blood purification techniques [3]. Although immunomodulation is not a fresh idea in the treatment of sepsis, in order to develop a successful method in immunotherapy we should understand the progress of sepsis from the aspect of the immune system [3, 9].

The purpose of present article is to give an up-to-date, comprehensive review on the utilization of extracorporeal blood purification techniques and immunostimulation in septic patient after cardiac surgery.

Immunopathophysiology of sepsis after cardiac surgery. The actual concept of immunopathophysiology in sepsis is based on the idea of a dynamic parallel immune response, both pro- and antiinflammatory processes are presented from the beginning [2]. The innate immune system is responsible for the initial detection of potentially harmful factors, like microorganisms and special inflammatory stress factors related to the perioperative period of cardiac surgery. Gram-negative and positive bacteria contain numerous structures (endotoxin, or lipopolysaccharide {LPS}, lipoprotein, peptidoglycans, peptidoglycan-associated lipoprotein, lipoteichoic acid, flagellin, fimbriae) that can lead to intense immune response we call them: pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) [22]. Surgical trauma and cardiopulmonary bypass cause a release of danger-associated molecular patterns (DAMPs). PAMPs and DAMPs are recognized by the pattern recognition receptors (PRRs) presented on dendritic cells, monocytes and macrophages. Toll-like receptors (TLRs) are one type of PRR. Binding of PAMPs and DAMPs to a PRR initiates the immune response of the host. Through the activation of different intracellular signalling cascades ends-up in a general activation of the innate immune system. The magnitude and type of primal response is influenced by many individual factors, like: age, type and amount of bacteria, comorbidities, genetic factors [23].

Proinflammation and antiinflammation are walking hand-by-hand from the zero time point of the immune

response. In early phase proinflammatory environment dominates. Mononuclear cells play an important role with the release of proinflammatory cytokines IL-1, IL-6, TNF- α . These classic proinflammatory mediators can lead to a fast and intense activation of the immune system called hyperinflammation [43]. Nevertheless, the immune system try to maintain balance and launch a complex system of counter-regulatory mechanisms at the same time [9]. These counter-regulatory attempts can end-up in a phenomenon called "sepsis-induced immunoparalysis" [44]. After the hyperinflammatory early phase this immunosuppression possibly open the field for secondary, opportunistic infections. Dominating molecules of this period are soluble TNF receptor antagonists, IL-1 receptor antagonists, IL-4, IL-10 and IL-13. Immunoparalysis is caused by impaired cytokine producing function of leukocytes, apoptosis of different type of immune cells, low absolute lymphocyte count and diminished expression of important cell surface antigens like HLA-DR on monocytes. The phenomenon of "sepsis-induced immunoparalysis" is supported by several studies and experiences. (1). Frequent occurrence or reactivation of less-virulent bacteria, viruses and fungi in the late phase of septic patients. Despite the aggressive therapeutic efforts. (2). Mortality distribution of sepsis shows three peaks. Approximately a quarter of patients die in 4-5 days. From the remaining survivals one-third can bear with primal infection and restore immunocompetence, mortality of this group is 10%. The other two-third develops immunoparalysis and have a mortality around 65% [45]. (3). Studies with the application of antiinflammatory therapies are lack of positive effect on sepsis outcome [23].

Equilibrium may be the key in the immune response of sepsis. Immune system tries to maintain the homeostatic environment during sepsis via pro- and antiinflammatory processes. In case of an unbalanced, dysregulated and radical (in both directions) response mortality become frightfully high. Of course in reality it is more complicated and no clear borders between phases and extremities, like pro- and antiinflammation. Cytokines do not behave in a dichotomized manner, function and contribution to survival or death can depend on the context. A single cytokine possible act pleiotropically depending on the actual molecular microenvironment. The final effect of an inflammatory mediator is therefore diverse and highly depends on numerous different interactions [12].

Treatment: new-approches based on immunomodulation. Infectious source control, adequate antibiotic therapy and organ support are the three corner stones in the treatment of sepsis since the definition of sepsis born [50]. Nowadays, becomes more clear the insufficiency of these treatments to develop clinical outcomes, especially in the late phase of sepsis. In the development and progression of sepsis host immune response is an extremely important component. Complexity and heterogeneity of our immune system hypothesis that we will never be able to find a general answer for every septic patient, rather we should search for

individual treatment modalities based on the clinical picture and immunopathophysiological background patient-by-patient [24, 34]. Although these techniques are performing well in the early phase of sepsis. New adjuvant therapies are needed to prevent or treat the effects of the immunoparalytic phase of sepsis [23]. In our review we would like to add a detailed overview on two promising modalities of immunomodulation: (1) extracorporeal blood purification; (2) immunostimulation. Early days of sepsis is ruled by a hyperinflammatory state with DAMPs, PAMPs and proinflammatory cytokines circulating in the body. Extracorporeal blood purification may represent a useful technique by removing these molecules from the circulation. In the late phase of sepsis immunoparalytic state appears in the majority of patients. To maintain equilibrium immunostimulation may offer a suitable opportunity [3]. Pro- and antiinflammatory responses and innate and adaptive immune systems may represent equal importance and become potential targets for immunomodulation strategies to improve outcome [11].

Based on the nature of the immunopathophysiology of sepsis and our therapeutic goals with immunomodulation to maintain immune equilibrium we must recognize the possible intervention points early and precisely. Appropriate immunomonitoring seems unavoidable and has a huge importance to recognize the patients with an overturned immune system as soon as possible [45, Venet et al. 2013; 12]. Unfortunately, a detailed description of these methods is beyond the scope of present review.

Extracorporeal blood purification. Extracorporeal blood purification techniques have a history of 15 years in the treatment of critically ill patients. A serious inflammatory host response includes an immune hyperactivity and an excessive release of proinflammatory cytokines. It leads to organ damage, dysfunction and immune-paralysis which possibly end-up in adverse outcomes, finally death. This phenomenon summoned the original idea of blood purification [8, 19, 37]. Removing or reducing the blood concentrations of inflammatory mediators, bacterial toxins (endotoxin, LPS) and tissue degradation products from the systemic circulation with a special device can provide beneficial effects (preventing multi-organ dysfunction and immune-paralysis). Through that period numerous different strategies were studied, such as hemofiltration, hemoadsorption, plasmapheresis etc. Studies reported promising results, these approaches can significantly reduce the blood concentration of the targeted molecules and well tolerated by the patients [6]. However, the details (appropriate technique, patient selection, timing, duration etc.) and the effect on clinical endpoints (mortality, organ dysfunction) is unclear yet. In technical aspects we can distinguish three different types: (1) hemofiltration (high volume hemofiltration, very high volume hemofiltration, high cut-off membranes); (2) adsorption (Toraymyxin, EMiC2, Cytosorb, Oxiris, LPS adsorber and HA 330) (3) coupled plasma filtration adsorption [1]. These methodologies

can be applied with appropriate renal replacement therapy devices as an adjuvant treatment or alone.

Hemofiltration techniques are feasible and safety in the setting of sepsis. Probably it can improve hemodynamics. Nevertheless, the effect on mortality is unclear, despite of the promising early results. Adsorption strategies are well-tolerated and feasible in septic patients. Currently we are lack of robust evidence, however, a positive trend seems to be emerging with improved hemodynamics and decreased mortality. Coupled plasma filtration adsorption technique is complex, expensive and associated with multiple technical issues. Evidence suggests feasibility and ineffectiveness in clinical endpoints to date the power of these trials are limited [1]. In overall, the magnitude of currently available evidence on these techniques are admittedly insufficient, further huge efforts are warranted to ascertain the beneficial effects.

Utilization of Cytosorb is one of the most promising and actual field among extracorporeal blood purification techniques. Cytosorb treatment is already tested in different clinical settings. It seems significantly effective in reducing toxic molecules and may improve the clinical outcome [7, 29]. Three small RCTs in the setting of sepsis and septic shock showed significant reduction in IL-6 concentration and significant reduction in vasopressor need, but no significant difference in mortality [18, 38, 39]. Each study confirms the safety and feasibility of the method. The international registry on the use of Cytosorb with 135 septic patients reported an improvement in observed mortality compared to predicted mortality, however, the patients number is still a huge barrier to make further conclusions [7]. Several smaller studies and case series also supporting the above mentioned beneficial trends in hemodynamics and survival [17, 21].

Immunostimulation. Immune response during the dynamic process of sepsis is complex and contextual, however, a robust body of evidence remark a relationship between the presence of sepsis-induced immunoparalysis and poor clinical outcomes [12]. Numerous pre-clinical and clinical study reported data, that sepsis leads to an overall state of immune depression with T cell dysfunction, impaired antigen presenting cell functions (monocytes, macrophages, dendritic cells) [48]. Approximately 70% of sepsis related mortality occurs in later phase of progression, which is defined by the persisting primary infection and sepsis related immune suppression with serious secondary opportunistic, nosocomial infections [31]. Therefore, the development of novel strategies to augment host immunity may represent useful tool in the treatment of sepsis. Several, diverse agents are already tested, although our current knowledge based on animal studies and few clinical studies [33].

Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) and Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) are cytokines, which can stimulate stem cells to produce macrophages, monocytes and neutrophils and also improve release and function. Several

clinical studies reported promising results and also a meta-analysis of 12 clinical studies demonstrated a significantly reduced the rate of secondary infections [15, 5]. G-CSF and/or GM-CSF potentially become useful in the eradication and prevention of infections [11].

Interferon gamma (IFN- γ) is one of the key cytokines responsible for appropriate monocyte and macrophage function, which are important factors in microbial elimination. Recombinant IFN- γ therapy increase antigen presenting capacity and proinflammatory cytokine production in septic patient without therapy related adverse outcomes [43]. Beneficial effects are already proofed in different patient population with an impaired immune system [13]. Careful utilization of IFN- γ may provide a therapeutic intervention for septic patient.

IL-7 is one of the most important cytokines in T cell production and function and also inhibits lymphocyte apoptosis. Therefore, recombinant IL-7 might offer benefit in lymphopenic septic patients [35]. A recent phase IIb randomized controlled trial results are suggesting recombinant IL-7 is a safe and feasibly option to enhance the adaptive immune response in septic patients [16].

Immunoglobulins (Ig). Immunoglobulins are produced and secreted by B-cells that are activated and propagated by the T cells. Igs are constituted by heavy (H) and light (L) chains and Ig isotypes are classified into IgG, IgA, IgM, IgD and IgE. Both H and L chains are divided into one variable and one constant domain [41]. It is well known that Igs are the major effectors of the humoral immune response, nevertheless, the exact mode of action of Ig remains largely unexplored. If, on the one hand, Igs have the role to protect the host from infection, on the other hand they may play a dual antithetical role as pro-inflammatory or anti-inflammatory agents [4].

Immunoglobulins are mandatory elements of adequate pathogen recognition and clearance. They inhibit the transcription of immune mediator genes and have anti-apoptotic effect [46]. Sepsis is associated with decreased circulating immunoglobulin levels (especially IgG and IgM) levels [42, 44]. Even if the mechanisms of action are still not fully elucidated, basic immunology and more recent studies indicate that endogenous Ig as well as the possible Ig supplementation may play a fundamental role in the host inflammatory-immune response to infection. Not only Ig (particularly IgM) can facilitate the rapid pathogen and toxin clearance in

the early phases of infection and modulate the excessive pro-inflammatory host response, but they may be also beneficial in the late phases of sepsis characterized by a profound depression of innate and adaptive immunity. Ig exert a direct anti-apoptotic effect on lymphocytes and facilitate the clearance of apoptotic cells by an IgM-mediated mechanism that may counteract sepsis-induced immune-dysfunction [40].

A recent meta-analysis with trial sequential analysis (TSA) for the primary and secondary outcomes which included 15 RCTs, involving 712 patients, and four cohort studies, involving 818 patients, assessed the use of intravenous (IV) IgGM preparations in adults with sepsis. IV IgGM administration significantly reduced mortality rates, with an RR of 0.60 (95% CI 0.52–0.69). Subgroup analysis showed that these results were generally consistent, regardless of duration of treatment, daily dose, total dose, variety of disease severity scores, follow-up duration, study design and year of publication. However, use of IV IgGM shortens mechanical ventilation days but not length of intensive care until stay or length of hospital stay [10].

Therefore, the possibility of direct immunoglobulin supplementation seems to be a worthwhile attempt. On one hand, results of recent studies are inconsistent [20, 47]. On the other hand, the body of evidence is still insufficient for making further conclusions.

Immunostimulation in sepsis is currently in the scope of high scientific interest with great efforts to develop further progress. Numerous ongoing projects are investigating for other possible therapeutic interventions (IL-3, IL-15, anti-PD-1 antibody, anti-PD-L1-antibody, anti-BTLA antibody, anti-CTLA4 antibody, Flt3 ligand, CAR T cell therapy) [33].

Conclusion. Sepsis already has a long history, the intention to cure septic patients probably far older than the first definition of sepsis. During the last decade the potential outcome of sepsis in different patient population has not improved significantly. Nevertheless, studies revealed the complexity and diversity of the immune response in septic patient. Numerous individual factors are recognized, which can lead to different progression patient-by-patient. Different type of immunomodulation techniques has a great prospect. However, the potentially beneficial utilization may require a bigger and stronger body of evidence and an individualized approach for every single septic patient. The more accurate understanding of the immunopathophysiology of sepsis can lead to new approaches in treatment to improve the currently poor outcome.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ankawi G., Mauro N., Jingxiao Z. et al. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls // 2019. – <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2181-z>.
2. Annane D., Bellissant E., Cavaillon J.-M. Septic shock // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365 (9453). – P. 63–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17667-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17667-8).

REFERENCES

1. Ankawi G., Mauro N., Jingxiao Z. et al. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls. 2019. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2181-z>.
2. Annane D., Bellissant E., Cavaillon J.-M. Septic shock. *Lancet*, 2005, vol. 365 (9453), pp. 63–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17667-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17667-8).

3. Antonopoulou A., Giamarellos-Bourboulis E. J. Immunomodulation in sepsis: state of the art and future perspective // *Immunotherapy*. – 2011. – <https://doi.org/10.2217/imt.10.82>.
4. Berlot G., Rossini P., Turchet F. Biology of Immunoglobulins // *Translational Medicine @ UniSa*. – 2019. – Vol. 11. – P. 24–27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25674545>.
5. Bo L., Fei W., Jiali Z. et al. Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) and Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) for Sepsis: A meta-analysis // *Crit. Care*. – 2011. – Vol. 15 (1). – R58. <https://doi.org/10.1186/cc10031>.
6. Born F., Nestler F., Nierhaus A. et al. International registry on the use of the CytoSorb adsorber in ICU patients // *Intensivmedizin Und Notfallmedizin*. – 2017. – <https://doi.org/10.1007/s00063-017-0342-5>.
7. Calabrò M. G., Febres D., Recca G. et al. Blood purification with cytosorb in critically ill patients: single-center preliminary experience // *Artificial Organs*. – 2019. – Vol. 43, № 2. – P. 189–94. <https://doi.org/10.1111/aor.13327>.
8. Carlo J., Di V., Alexander S. R. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis // *The International Journal of Artificial Organs*. – 2005. – Vol. 28, № 8. – P. 777–786. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16211527>.
9. Cohen J. The Immunopathogenesis of Sepsis // *Nature*. – 2002. – Vol. 420. – P. 885–891. <https://doi.org/10.1038/nature01326>.
10. Cui J., Xuxia W., Haijin L. et al. The clinical efficacy of intravenous igm-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in sepsis or septic shock: a meta-analysis with trial sequential analysis // *Ann. Intens. Care*. – 2019. – Vol. 9, № 1. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0501-3>.
11. Delano M. J., Ward P. A. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? // *J. Clin. Investigation*. – 2016. – Vol. 126, № 1. – P. 23–31. <https://doi.org/10.1172/JCI82224>.
12. Denstaedt S. J., Singer B. H., Standiford T. J. Sepsis and nosocomial infection: patient characteristics, mechanisms, and modulation // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9, № 2. – P. 24–46. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02446>.
13. Dries D. J., Jurkovich G. J., Maier R. V. et al. Effect of interferon gamma on infection-related death in patients with severe injuries. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)*. – 1994. – Vol. 129, № 10. – P. 1031–1042. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7944932>.
14. Fan X., Zheng L., He J. et al. Alterations of dendritic cells in sepsis: featured role in immunoparalysis // *BioMed Research International*. – 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/903720>.
15. Francisco-Cruz A., Aguilar-Santelises M., Ramos-Espinosa O. et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: not just another haematopoietic growth factor // *Medical Oncology*. – 2014. – Vol. 31, № 1. – P. 774. <https://doi.org/10.1007/s12032-013-0774-6>.
16. Francois B., Jeannot R., Daix T. et al. Interleukin-7 restores lymphocytes in septic shock: The IRIS-7 Randomized Clinical Trial // *JCI Insight*. – 2018. – Vol. 3, № 5. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98960>.
17. Friesecke S., Stecher S.-S., Gross S. et al. Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study // *J. Artificial Organs*. – 2017. – Vol. 20, № 3. – P. 252–259. <https://doi.org/10.1007/s10047-017-0967-4>.
18. Hawchar F., Ildiko L., Nandor O. et al. Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: a proof of concept randomized, controlled pilot study // *J. Crit. Care*. – 2019. – Vol. 49. – P. 172–178. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.11.003>.
19. Honore P.M., Matson J.R. Extracorporeal removal for sepsis: acting at the tissue level - the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock // *Crit. Care Med*. – 2004. – Vol. 32, № 3. – P. 896–897. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15090989>.
20. Kakoullis L., Pantzaris N.-D., Platanaki C. et al. The use of IgM-Enriched immunoglobulin in adult patients with sepsis // *J. Crit. Care*. – 2018. – Vol. 47. – P. 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.06.005>.
21. Kogelmann K., Jarczak D., Scheller M. et al. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series // *Critical Care (London, England)*. – 2017. – Vol. 21, № 1. – <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1662-9>.
22. Kumar H., Taro K., Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system.² international reviews of immunology. – 2011. – Vol. 30, № 1. – P. 16–34. <https://doi.org/10.3109/08830185.2010.529976>.
23. Leentjens J., Kox M., van der Hoeven J. G. et al. Immunotherapy for the adjunctive treatment of sepsis: from immunosuppression to immunostimulation. time for a paradigm change? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2013. – Vol. 187, № 12. – P. 1287–1293. <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0036CP>.
3. Antonopoulou A., Giamarellos-Bourboulis E.J. Immunomodulation in sepsis: state of the art and future perspective. *Immunotherapy*, 2011. <https://doi.org/10.2217/imt.10.82>.
4. Berlot G., Rossini P., Turchet F. Biology of Immunoglobulins. *Translational Medicine @ UniSa*, 2019, vol. 11, pp. 24–27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25674545>.
5. Bo L., Fei W., Jiali Z. et al. Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) and Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) for Sepsis: A meta-analysis. *Crit. Care*, 2011, vol. 15(1), R58. <https://doi.org/10.1186/cc10031>.
6. Born F., Nestler F., Nierhaus A. et al. International registry on the use of the CytoSorb adsorber in ICU patients. *Intensivmedizin Und Notfallmedizin*, 2017, <https://doi.org/10.1007/s00063-017-0342-5>.
7. Calabrò M.G., Febres D., Recca G. et al. Blood purification with cytosorb in critically ill patients: single-center preliminary experience. *Artificial Organs*, 2019, vol. 43, no. 2, pp. 189–94. <https://doi.org/10.1111/aor.13327>.
8. Carlo J., Di V., Alexander S.R. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis. *The International Journal of Artificial Organs*, 2005, vol. 28, no. 8, pp. 777–786. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16211527>.
9. Cohen J. The Immunopathogenesis of Sepsis. *Nature*, 2002, vol. 420, pp. 885–891. <https://doi.org/10.1038/nature01326>.
10. Cui J., Xuxia W., Haijin L. et al. The clinical efficacy of intravenous igm-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in sepsis or septic shock: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Ann. Intens. Care*, 2019, vol. 9, no. 1. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0501-3>.
11. Delano M.J., Ward P.A. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? *J. Clin. Investigation*, 2016, vol. 126, no. 1, pp. 23–31. <https://doi.org/10.1172/JCI82224>.
12. Denstaedt S.J., Singer B.H., Standiford T.J. Sepsis and nosocomial infection: patient characteristics, mechanisms, and modulation. *Frontiers in Immunology*, 2018, vol. 9, no. 2, pp. 24–46. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02446>.
13. Dries D.J., Jurkovich G.J., Maier R.V. et al. Effect of interferon gamma on infection-related death in patients with severe injuries. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)*, 1994, vol. 129, no. 10, pp. 1031–1042. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7944932>.
14. Fan X., Zheng L., He J. et al. Alterations of dendritic cells in sepsis: featured role in immunoparalysis. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/903720>.
15. Francisco-Cruz A., Aguilar-Santelises M., Ramos-Espinosa O. et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: not just another haematopoietic growth factor. *Medical Oncology*, 2014, vol. 31, no. 1, pp. 774. <https://doi.org/10.1007/s12032-013-0774-6>.
16. Francois B., Jeannot R., Daix T. et al. Interleukin-7 restores lymphocytes in septic shock: The IRIS-7 Randomized Clinical Trial. *JCI Insight*, 2018, vol. 3, no. 5. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98960>.
17. Friesecke S., Stecher S.S., Gross S. et al. Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study. *J. Artificial Organs*, 2017, vol. 20, no. 3, pp. 252–259. <https://doi.org/10.1007/s10047-017-0967-4>.
18. Hawchar F., Ildiko L., Nandor O. et al. Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: a proof of concept randomized, controlled pilot study. *J. Crit. Care*, 2019, vol. 49, pp. 172–178. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.11.003>.
19. Honore P.M., Matson J.R. Extracorporeal removal for sepsis: acting at the tissue level - the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock. *Crit. Care Med*, 2004, vol. 32, no. 3, pp. 896–897. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15090989>.
20. Kakoullis L., Pantzaris N.D., Platanaki C. et al. The use of IgM-Enriched immunoglobulin in adult patients with sepsis. *J. Crit. Care*, 2018, vol. 47, pp. 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.06.005>.
21. Kogelmann K., Jarczak D., Scheller M. et al. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Critical Care (London, England)*, 2017, vol. 21, no. 1. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1662-9>.
22. Kumar H., Taro K., Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system.² international reviews of immunology. 2011, vol. 30, no. 1, pp. 16–34. <https://doi.org/10.3109/08830185.2010.529976>.
23. Leentjens J., Kox M., van der Hoeven J.G. et al. Immunotherapy for the adjunctive treatment of sepsis: from immunosuppression to immunostimulation. time for a paradigm change? *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 2013, vol. 187, no. 12, pp. 1287–1293. <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0036CP>.

24. Leligdowicz A., Matthay M. A. Heterogeneity in sepsis: new biological evidence with clinical applications // *Crit. Care* (London, England). – 2019. – Vol. 23, № 1. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2372-2>.
25. Lever A., Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis // *BMJ*. – 2007. – Vol. 335 <https://doi.org/10.1136/BMJ.39346.495880.AE>.
26. Levy M. M., Evans L. E., Andrew Rhodes. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update // *Critical Care Medicine*. – 2018. – <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003119>.
27. Martin G. S., Mannino D. M., Eaton S. et al. The epidemiology of sepsis in the united states from 1979 through 2000–2003 // *New Engl. J. Med.* – Vol. 348, № 16. – P. 1546–1554. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022139>.
28. Mayr F. B., Yende S., Angus D. C. Epidemiology of severe sepsis // *Virulence*. – 2014. – Vol. 5, № 1. <https://doi.org/10.4161/VIRU.27372>.
29. Nemeth E., Kovacs E., Racz K. et al. Impact of intraoperative cytokine adsorption on outcome of patients undergoing orthotopic heart transplantation-an observational study // *Clinical Transplantation*. – 2018. – Vol. 32, № 4. – P. e13211. <https://doi.org/10.1111/ctr.13211>.
30. Oliveira D. C., de Oliveira F. J. B., Silva R. F. et al. Sepsis in the postoperative period of cardiac surgery: problem description // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. – 2010. – Vol. 94, № 3. – P. 332–336, 352–356. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20730262>.
31. Otto G. P., Sossdorf M., Claus R. A. et al. The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate // *Critical Care*. – 2011. – Vol. 15, № 4. – P. R183. <https://doi.org/10.1186/cc10332>.
32. Paternoster G., Guarracino F. Sepsis after cardiac surgery: from pathophysiology to management // *J. Cardioth. Vasc. Anesthesia*. – 2016. – <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2015.11.009>.
33. Patil N. K., Bohannon J. K., Sherwood E.R. Immunotherapy: a promising approach to reverse sepsis-induced immunosuppression // *Pharmacological Research*. – 2016. – Vol. 111. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.07.019>.
34. Rello J., Valenzuela-Sánchez F., Ruiz-Rodríguez M. et al. Sepsis: a review of advances in management” advances in therapy. – 2017. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0622-8>.
35. Rezoagli E., Masterson C. H., McCarthy S. D. et al. Sepsis: Therapeutic Potential of Immunosuppression versus Immunostimulation // *Am. J. Respir. Cell Molec. Biology*. – 2019. – Vol. 60, № 1. – P. 128–130. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2018-0284RO>.
36. Rhodes A., Evans L. E., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 // *Intens. Care Med.* – 2017. – Vol. 43, № 3. – P. 304–377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>.
37. Rimmele T., Kellum J. A. Clinical review: blood purification for sepsis // *Crit. Care*. – 2011. – Vol. 15, № 1. – P. 205. <https://doi.org/10.1186/cc9411>.
38. Schädler D. C., Porzelius A. J., Marx G. et al. A multicenter randomized controlled study of an extracorporeal cytokine hemoabsorption device in septic patients // *Crit. Care*. – 2013. – Vol. 17, Suppl. 2. – P. 62. <https://doi.org/10.1186/CC12000>.
39. Schädler D., Pausch C., Heise D. et al. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoabsorption device on IL-6 elimination in septic patients: a randomized controlled trial // *PLOS ONE*. – 2017. – Vol. 12, № 10. – e0187015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187015>.
40. Schwab L., Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? // *Nature Reviews Immunology*. – 2013. – Vol. 13, № 3. – P. 176–189. <https://doi.org/10.1038/nri3401>.
41. Shankar-Hari M., Spencer J., Sewell W. A. et al. Bench-to-bedside review: immunoglobulin therapy for sepsis – biological plausibility from a critical care perspective // *Crit. Care*. – 2011. – Vol. 16, № 2. – P. 206. <https://doi.org/10.1186/cc10597>.
42. Taccone F. S., Stordeur P., de Backer D. et al. γ -Globulin levels in patients with community-acquired septic shock // *Shock*. – 2009. – Vol. 32, № 4. – P. 379–385. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3181a2c0b2>.
43. Ton A., Kox M., Abdo W. F. et al. Precision Immunotherapy for Sepsis // *Front. Immunol.* – 2018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01926>.
44. Venet F., Gebeile R., Bancel J. et al. Assessment of plasmatic immunoglobulin g, a and m levels in septic shock patients // *Internat. Immunopharmacology*. – 2011. – Vol. 11, № 12. – P. 2086–2090. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2011.08.024>.
45. Venet F., Lukaszewicz A.-C., Payen D. et al. Monitoring the immune response in sepsis: a rational approach to administration of immunoadjuvant therapies // *Curr. Opin. Immunology*. – 2013. – Vol. 25, № 4. – P. 477–483. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2013.05.006>.
24. Leligdowicz A., Matthay M.A. Heterogeneity in sepsis: new biological evidence with clinical applications. *Crit. Care* (London, England), 2019, vol. 23, no. 1. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2372-2>.
25. Lever A. and Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ*, 2007, vol. 335. <https://doi.org/10.1136/BMJ.39346.495880.AE>.
26. Levy M.M., Evans L.E., Andrew Rhodes. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Critical Care Medicine*, 2018. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003119>.
27. Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S. et al. The epidemiology of sepsis in the united states from 1979 through 2000–2003. *New Engl. J. Med.*, vol. 348, no. 16, pp. 1546–1554. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022139>.
28. Mayr F.B., Yende S., Angus D.C. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*, 2014, vol. 5, no. 1. <https://doi.org/10.4161/VIRU.27372>.
29. Nemeth E., Kovacs E., Racz K. et al. Impact of intraoperative cytokine adsorption on outcome of patients undergoing orthotopic heart transplantation-an observational study. *Clinical Transplantation*, 2018, vol. 32, no. 4, pp. e13211. <https://doi.org/10.1111/ctr.13211>.
30. Oliveira D.C., de Oliveira F.J.B., Silva R.F. et al. Sepsis in the postoperative period of cardiac surgery: problem description. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2010, vol. 94, no. 3, pp. 332–36, 352–56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20730262>.
31. Otto G.P., Sossdorf M., Claus R.A. et al. The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate. *Critical Care*, 2011, vol. 15, no. 4, pp. R183. <https://doi.org/10.1186/cc10332>.
32. Paternoster G., Guarracino F. Sepsis after cardiac surgery: from pathophysiology to management. *J. Cardioth. Vasc. Anesthesia*, 2016. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2015.11.009>.
33. Patil N.K., Bohannon J.K., Sherwood E.R. Immunotherapy: a promising approach to reverse sepsis-induced immunosuppression. *Pharmacological Research*, 2016, vol. 111. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.07.019>.
34. Rello J., Valenzuela-Sánchez F., Ruiz-Rodríguez M. et al. Sepsis: a review of advances in management.” advances in therapy. 2017. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0622-8>.
35. Rezoagli E., Masterson C.H., McCarthy S.D. et al. Sepsis: Therapeutic Potential of Immunosuppression versus Immunostimulation. *Am. J. Respir. Cell Molec. Biology*, 2019, vol. 60, no. 1, pp. 128–130. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2018-0284RO>.
36. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intens. Care Med.*, 2017, vol. 43, no. 3, pp. 304–377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>.
37. Rimmele T., Kellum J.A. Clinical review: blood purification for sepsis. *Crit. Care*, 2011, vol. 15, no. 1, pp. 205. <https://doi.org/10.1186/cc9411>.
38. Schädler D.C., Porzelius A.J., Marx G. et al. A multicenter randomized controlled study of an extracorporeal cytokine hemoabsorption device in septic patients. *Crit. Care*, 2013, vol. 17, suppl. 2, pp. 62. <https://doi.org/10.1186/CC12000>.
39. Schädler D., Pausch C., Heise D. et al. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoabsorption device on IL-6 elimination in septic patients: a randomized controlled trial. *PLOS ONE*, 2017, vol. 12, no. 10, pp. e0187015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187015>.
40. Schwab I., Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nature Reviews Immunology*, 2013, vol. 13, no. 3, pp. 176–189. <https://doi.org/10.1038/nri3401>.
41. Shankar-Hari M., Spencer J., Sewell W.A. et al. Bench-to-bedside review: immunoglobulin therapy for sepsis – biological plausibility from a critical care perspective. *Crit. Care*, 2011, vol. 16, no. 2, pp. 206. <https://doi.org/10.1186/cc10597>.
42. Taccone F.S., Stordeur P., de Backer D. et al. γ -Globulin levels in patients with community-acquired septic shock. *Shock*, 2009, vol. 32, no. 4, pp. 379–385. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3181a2c0b2>.
43. Ton A., Kox M., Abdo W.F. et al. Precision Immunotherapy for Sepsis. *Front. Immunol.*, 2018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01926>.
44. Venet F., Gebeile R., Bancel J. et al. Assessment of plasmatic immunoglobulin g, a and m levels in septic shock patients. *Internat. Immunopharmacology*, 2011, vol. 11, no. 12, pp. 2086–2090. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2011.08.024>.
45. Venet F., Lukaszewicz A.C., Payen D. et al. Monitoring the immune response in sepsis: a rational approach to administration of immunoadjuvant therapies. *Curr. Opin. Immunology*, 2013, vol. 25, no. 4, pp. 477–483. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2013.05.006>.

46. Vincent J.-L., Wasineenart M. Expert Review of Anti-infective therapy non-antibiotic therapies for sepsis: an update. – 2019. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1581606>.
47. Welte T.R., Dellinger P., Ebel H. et al. Efficacy and safety of trimodulin, a novel polyclonal antibody preparation, in patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase ii trial (CIGMA Study) // *Intens. Care Med.* – 2018. – Vol. 44, № 4. – P. 438–448. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5143-7>.
48. Williams M. A., Withington S., Newland A.C. Monocyte anergy in septic shock is associated with a predilection to apoptosis and is reversed by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor ex vivo // *J. Infect. Diseases.* – 1998. – Vol. 178, № 5. – P. 1421–1433. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9780264>.
49. Yaroustovsky M., Abramyan M., Krotenko N. et al. Endotoxin adsorption using polymyxin b immobilized fiber cartridges in severe sepsis patients following cardiac surgery," the international journal of artificial organs. – 2014. – Vol. 37, № 4. – P. 299–307. <https://doi.org/10.5301/ijao.5000322>.
50. Zimmerman J. L., Jean-Louis V., Levy M. M. et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock // *Intens. Care Med.* – 2004. – Vol. 30, № 4. – P. 536–555. <https://doi.org/10.1007/s00134-004-2210-z>.
46. Vincent J.L., Wasineenart M. Expert Review of Anti-infective therapy non-antibiotic therapies for sepsis: an update. 2019. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1581606>.
47. Welte T.R., Dellinger P., Ebel H. et al. Efficacy and safety of trimodulin, a novel polyclonal antibody preparation, in patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase ii trial (CIGMA Study). *Intens. Care Med.*, 2018, vol. 44, no. 4, pp. 438–448. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5143-7>.
48. Williams M.A., Withington S., Newland A.C. Monocyte anergy in septic shock is associated with a predilection to apoptosis and is reversed by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor ex vivo. *J. Infect. Diseases*, 1998, vol. 178, no. 5, pp. 1421–1433. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9780264>.
49. Yaroustovsky M., Abramyan M., Krotenko N. et al. Endotoxin adsorption using polymyxin b immobilized fiber cartridges in severe sepsis patients following cardiac surgery," the international journal of artificial organs. 2014, vol. 37, no. 4, pp. 299–307. <https://doi.org/10.5301/ijao.5000322>.
50. Zimmerman J.L., Jean-Louis V., Levy M.M. et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intens. Care Med.*, 2004, vol. 30, no. 4, pp. 536-555. <https://doi.org/10.1007/s00134-004-2210-z>.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**Патерностер Джанлука**

Отделение анестезиологии и кардиореанимации,
Больница Св. Карла, Потенца, Италия
Email: paternostergianluca@gmail.com

Наги Адам

Отделение анестезиологии и кардиореанимации,
Больница Св. Карла, Потенца, Италия и Школа Кароли
Рач для исследований при получения степени доктора
философии, Университет Земмельвайса,
Будапешт, Венгрия

FOR CORRESPONDENCE:**Paternoster Gianluca**

U.O.C. Cardiac Anaesthesia and Cardiac-Intensive Care,
San Carlo Hospital, Potenza, Italy.
Email: paternostergianluca@gmail.com

Nagy Ádám

U.O.C. Cardiac Anaesthesia and Cardiac-Intensive Care,
San Carlo Hospital, Potenza,
Italy and Károly Rácz School of PhD Studies,
Semmelweis University,
Budapest, Hungary