

# Использование селективной гемосорбции липополисахаридов в комплексном лечении сепсиса

Г.В. Булава\*, С.И. Рей, Г.А. Бердников, О.В. Никитина, А.К. Шабанов, Н.В. Боровкова, Н.Н. Салина, М.А. Годков

Лаборатория клинической иммунологии

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

\* Контактная информация: Булава Галина Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: gbulava@mail.ru

<b>АКТУАЛЬНОСТЬ</b>	Сепсис и септический шок являются грозными осложнениями в хирургии с летальностью 20–50%. В патогенезе сепсиса значимая роль принадлежит бактериальному эндотоксину (ЛПС – липополисахарид).
<b>ЦЕЛЬ</b>	Оценка эффективности использования селективной гемосорбции липополисахаридов (СГЛ) в комплексном лечении сепсиса.
<b>МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ</b>	Обследованы 65 пациентов, у которых развился сепсис с подозрением или наличием граммотрицательной инфекции. Пациенты ретроспективно были разделены на две группы. В одной 27 пациентам применяли гемосорбент, содержащий Полимиксин-В (PMX) с использованием колонок Тореймиксин, в другой 38 больным – гемосорбент Альтеко (ЛПС-А).
<b>РЕЗУЛЬТАТЫ</b>	Установлено, что 28-дневная летальность составила 11,1% в группе PMX и 28,9% – в группе ЛПС-А, $p=0,091$ , 60-дневная – 33,3% и 55,3% соответственно ( $p=0,065$ ). Применение СГЛ способствовало снижению активности эндотоксина (ЕАА) с 0,52 (0,39; 0,65) до 0,40 (0,36; 0,57); ЕУ ( $p=0,330$ ) в группе PMX и с 0,59 (0,42; 0,72) до 0,54 (0,40; 0,81); ЕУ ( $p=0,981$ ) в группе ЛПС-А. При этом уровень прокальцитонина (ПКТ) в крови статистически значимо снижался с 8,4 (3,6; 29,0) до 4,8 (1,9; 36,3) нг/мл ( $p=0,0117$ ) только в группе ЛПС-А. Уровень С-реактивного белка (СРБ) в крови статистически значимо снижался только в группе PMX – с 205 (154; 264) до 162 (106; 202) мг/л ( $p<0,001$ ). После процедур СГЛ отмечалась тенденция к снижению уровня в крови цитокинов в обеих группах.
<b>ВЫВОДЫ</b>	1. При использовании колонок с Полимиксином-В в процессе гемоперфузии отмечается тенденция к лучшей выживаемости пациентов по сравнению с результатами адсорбции липополисахарида с использованием колонок Альтеко: так, 28-дневная летальность составила 11,1 и 28,9% (различия статистически незначимы). 2. В результате процедуры селективной гемосорбции липополисахаридов на гемосорбенте с Полимиксином-В в крови статистически значимо снижался уровень С-реактивного белка (на 21%), отмечалось статистически незначимое снижение уровня активности эндотоксина (на 23,1%), содержания в крови липополисахарид-связывающего белка (на 21,6%), прокальцитонина (в 2,4 раза), пресепсина (на 20%), а также уровня интерлейкина-6 (в 3,4 раза) и интерлейкина-10 (в 1,6 раза). Адсорбция липополисахарида с использованием колонок Альтеко ведет к статистически значимому снижению уровня в крови прокальцитонина (в 1,8 раза), статистически незначимо снижались уровни в крови: активности эндотоксина (на 9,3%), содержания в крови липополисахарид-связывающего белка (на 28,6%), интерлейкина-6 (в 3,8 раза), интерлейкина-10 (в 7,1 раза) и растворимого рецептора к интерлейкину-2 (в 2,2 раза).
<b>Ключевые слова:</b>	сепсис, септический шок, эндотоксин, селективная гемосорбция липополисахаридов, Полимиксин-В, гемоперфузия, ЛПС-адсорбер Альтеко, экстракорпоральная гемокоррекция
<b>Для цитирования</b>	Булава Г.В., Рей С.И., Бердников Г.А., Никитина О.В., Шабанов А.К., Боровкова Н.В. и др. Использование селективной гемосорбции липополисахаридов в комплексном лечении сепсиса. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2020;9(2):201–209. <a href="https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-201-209">https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-201-209</a>
<b>Конфликт интересов</b>	Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
<b>Благодарность, финансирование</b>	Исследование не имеет спонсорской поддержки

ИЛ – интерлейкин  
ИЛ-2R – растворимый рецептор к ИЛ-2  
К–М – анализ выживаемости больных с использованием метода Каплана–Майера  
ЛПС – липополисахарид  
ЛПС-А – адсорбция липополисахарида с использованием колонок Альтеко  
ЛСБ – липополисахарид-связывающий белок  
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование  
ПКТ – прокальцитонин

ПСР – пресепсин  
СГЛ – селективная гемосорбция липополисахаридов  
СРБ – С-реактивный белок  
ФНО $\alpha$  – фактор некроза опухолей  $\alpha$   
ЕАА – (Endotoxin Activity Assay) уровень активности эндотоксина  
NF- $\kappa$ B – ядерный фактор «каппа-би»  
PMX – Полимиксин-В  
TLR4 – Толл-подобный рецептор 4  
U – непараметрический критерий Манна–Уитни  
W – непараметрический критерий Вилкоксона

Сепсис и септический шок являются нередкими и часто смертельными осложнениями многих хирургических заболеваний и тяжелой сочетанной травмы. Так, в США [1] в 2014 г. из 2,9 млн госпитализированных пациентов сепсис выявлен у 6%, из них септический шок развился в 15,8% случаев, летальность в стационаре составила 15%, а 6% пациентов были переведены в хосписы. При сравнении результатов двух многонациональных, мультицентровых исследований (*SOAP* и *ICON*) выявлено, что за 10 лет с 2002 по 2012 г. частота развития сепсиса в отделениях реанимации и интенсивной терапии увеличилась с 29,6% до 31,9% со снижением летальности с 32,2% до 25,1% соответственно [2].

Согласно результатам 3-й согласительной конференции по определению сепсиса и септического шока [3], сепсис является «опасным для жизни состоянием, когда в результате дисрегуляции ответной реакции иммунной системы организма на инфекцию повреждаются свои собственные ткани и органы». При сепсисе одновременно происходит гиперактивация одних звеньев иммунной системы и подавление других. Установлено, что как механическая и хирургическая травма, так и массивное инфицирование вызывают ранний гипервоспалительный ответ. В более поздние сроки при вторичном эндогенном или экзогенном инфицировании на фоне разбалансировки клеточного и гуморального звеньев иммунной системы разворачивается клиническая картина сепсиса. Отсутствие адекватного воспалительного ответа за счет гиперпродукции противовоспалительных цитокинов часто приводит к «иммунному параличу» [4–6].

В патогенезе сепсиса значимая роль принадлежит бактериальному эндотоксину, представляющему собой липополисахарид (ЛПС), который составляет до 75% внешней мембраны грамотрицательных бактерий. В кровотоке он связывается с липополисахарид-связывающим белком (ЛСБ) и образует комплекс, который взаимодействует с CD-14-рецептором моноклеарных фагоцитов, увеличивая чувствительность этих клеток к ЛПС в 100–1000 раз, что происходит с участием фактора миелоидной дифференцировки 2-го типа. В результате активации процесса фагоцитоза в крови повышается концентрация пресепсина (ПСП). Кроме того, ЛПС активирует Толл-подобный рецептор 4 (*TLR4*), что ведет к фосфорилированию неактивного комплекса ингибиторного белка *kB* и других факторов транскрипции, запускающих ядерный фактор каппа-би (*NF-kB*). Гены цитокинов, хемокинов, факторов свертывания, комплемента, острофазных белков и синтазы оксида азота содержат участки связывания *NF-kB* в своих промоторных зонах [7]. В результате происходит изменение транскрипции генов, отвечающих за клеточный и гуморальный компоненты системной воспалительной реакции, запускаются механизмы выработки цитокинов и других факторов воспаления. ЛПС, изменяя экспрессию генов, активирует эндотелиоциты и лейкоциты, которые продуцируют провоспалительные медиаторы (особенно ФНО $\alpha$ , интерлейкины — ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-12), а также запускает процесс активации комплемента и свертывания крови [8]. Провоспалительные цитокины и медиаторы воспаления приводят к высвобождению активных метаболитов кислорода, в том числе окиси азота, развитию неконтролируемого окислительного взрыва в полиморфноядерных нейтрофилах и мак-

рофагах, что оказывает повреждающее действие как на эндотелий, так и на клетки органов и тканей и в конечном итоге приводит к органной недостаточности [9–11].

В связи с этим возможность элиминации ЛПС с помощью селективной гемосорбции липополисахаридов (СГЛ) представляет значительный интерес, поскольку осуществляется воздействие на пусковое звено патогенеза сепсиса. В настоящее время в мире и России наиболее часто используются следующие гемосорбенты. Во-первых, это колонка Тореймексин. В ней эндотоксин специфически связывается с Полимиксином-В, адсорбированным на полистироловой мембране (*PMX*). С 1994 г. в мире выполнено более 150 000 процедур с использованием *PMX* у пациентов с сепсисом и септическим шоком [12, 13]. Во-вторых — селективный гемосорбент, в котором сорбция ЛПС осуществляется посредством связывания его с синтетическим пептидом *NAE 27* с высокой аффинностью к эндотоксину — ЛПС-адсорбер Альтеко (ЛПС-А).

При анализе литературы мы не встретили работ, сравнивающих эффективность использования различных селективных сорбентов для сорбции ЛПС.

**Целью** настоящего исследования явилась оценка эффективности использования СГЛ в комплексном лечении сепсиса.

**Задачи** — провести сравнение исходов лечения у пациентов с использованием двух селективных гемосорбентов. Оценить динамику маркеров системного воспаления при проведении процедур СГЛ.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 65 пациентов (37 мужчин и 28 женщин), находившихся на лечении в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с января 2008 г. по июль 2018 г., у которых течение основного заболевания осложнилось развитием сепсиса и септического шока. Основанием для включения в комплексную терапию пациентов процедуры экстракорпоральной гемокоррекции — СГЛ было следующее: подтвержденный грамотрицательный сепсис или подозрение на него, септический шок, полиорганная дисфункция и уровень прокальцитонина (ПКТ) в крови более 2 нг/мл. Пациенты ретроспективно были разделены на две группы в зависимости от применяемых колонок для СГЛ. В одной (27 пациентов, группа *PMX*) применяли гемоперфузию Полимиксином-В с использованием колонок *Toraymyxin «PMX-20R»*, *Toray Industries, Inc.* (Япония) для удаления эндотоксина, в другой (38 пациентов, группа ЛПС-А) — гемосорбент «*Alteco® LPS Adsorber*» (*Alteco Medical AB*, Швеция). Для проведения процедур использовали аппараты для непрерывной заместительной почечной терапии и экстракорпоральной гемокоррекции *Aquarius*, *NIKKISO* (Япония) и *Multifiltrate*, *Fressenius Medical Care* (Германия) в режиме гемоперфузии.

Для статистической обработки полученных результатов использовали программы *SPSS 19.0* (*SPSS, Inc.*) и *STATISTIKA 12.0* (*Stat.Soft, Inc.*). Все выборки проверялись на нормальность распределения с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Рассчитывали медиану и интерквартильный размах. Для сравнения переменных с нормальным распределением пользовались парным *t*-критерием Стьюдента (для связанных и независимых выборок). При распределении, отличном от нормального, для несвязанных выборок использовали непараметрический критерий Манна–Уитни (*U*), для связанных выборок — критерий Вилкоксона (*W*). Для

анализа выживаемости больных использовали метод Каплана–Майера (К–М). Для сравнения номинативных данных использовали критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Полученные результаты признавали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

Группы статистически значимо не различались (табл. 1) по возрасту: 37,0 (27; 59) лет в группе РМХ и 41,0 (29; 54) лет — в группе ЛПС-А ( $p=0,852$ ,  $t$ -критерий для независимых выборок), полу ( $p=0,486$ , критерий  $\chi^2$ ) и тяжести состояния пациентов по шкале APACHE II — 23,0 (16; 25) и 21,0 (16; 24) балла соответственно ( $p=0,793$ ,  $U$ -критерий). По источнику сепсиса группы также статистически значимо не различались, кроме подгруппы тяжелого острого панкреатита в фазе гнойно-септических осложнений, частота которого в группе РМХ составила 33%, а в группе ЛПС-А — 13,2% ( $p=0,0512$ , критерий  $\chi^2$ ).

Всего было выполнено 44 процедуры РМХ и 56 — ЛПС-А-гемоперфузии. В обеих группах проводили от 1 до 5 процедур с интервалом обычно 24 часа, 1,0, медиана (1; 2) ( $p=0,441$ ,  $U$ -критерий). Длительность сеансов СГЛ составила 4,0 (3,0; 7,5) и 3,0 (2,0; 5,0) часа соответственно ( $p=0,263$ ,  $U$ -критерий). Сроки от момента госпитализации до проведения первой процедуры — 9,5 (5,0; 27) и 11,0 (4,0; 28,0) суток — статистически значимо не различались ( $p=0,989$ ,  $U$ -критерий). Скорость кровотока в обеих группах составляла от 90 до 160 мл/мин, при этом в группе РМХ скорость кровотока была статистически значимо выше 120 (110; 140) по сравнению со 100 (100; 120) мл/мин в группе ЛПС-А ( $p=0,0002$ ,  $U$ -критерий). Антикоагуляцию осуществляли постоянной инфузией гепарина, 10–20 ед/кг/ч, под контролем времени свертывания крови.

Диагноз сепсиса и септического шока ставили на основании критериев согласительной конференции «сепсис-3» [3]. Рассчитывали 28-, 60-, 90-дневную и госпитальную летальность. Длительность пребывания пациентов в стационаре сравнивали у выживших.

Активность эндотоксина «Endotoxin Activity Assay» (EAA) в крови оценивали с помощью тест-системы «Spectral Diagnostics Inc.» (Канада) и люминометра «Smartline TL» (Berthold, Германия). Для оценки выраженности системного воспаления определяли концентрацию в крови С-реактивного белка (СРБ), ПКТ, ПСП, ИЛ-6, ИЛ-10, растворимого рецептора к ИЛ-2 (ИЛ-2R) и ЛСБ. Взятие проб крови осуществляли до и в течение 24 часов после проведения процедуры СГЛ. Концентрацию ПКТ, ИЛ-6 и ИЛ-10 определяли иммуноферментным методом с помощью набора реагентов «Вектор-Бест» на микропланшетном ридере Synergy HT (Bio-Tek Instruments, США). СРБ исследовали на автоматическом анализаторе BN «ProSpec» (Dade Behring, Германия). ЛСБ и ИЛ-2R определяли на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе IMMULITE2000 (DPC, США). Определение уровня ПСП выполняли на иммунохемилюминесцентном анализаторе PATHFAST (Япония).

Определение EAA было предпринято при проведении 25 процедур СГЛ, ИЛ-2R и ЛСБ — при 11, ИЛ-6 — при 34, ИЛ-10 — при 12, ПСП — при 26, ПКТ — при 88 и СРБ — при 93 процедурах.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении летальности выявлено, что в группе РМХ отмечается тенденция к лучшей выживаемости по сравнению с группой ЛПС-А (табл. 2) (рис. 1): так, 28-

Таблица 1

### Характеристика пациентов в сравниваемых группах

Table 1

#### Characteristics of patients in the compared groups

Показатели	Группа РМХ (n=27)	Группа ЛПС-А (n=38)	p	Критерии
Возраст, лет	37,0 (27; 59)	41,0 (29; 54)	0,852	t-критерий Стьюдента для независимых выборок
Пол, м/ж	14/13	23/15	0,486	$\chi^2$
APACHE II, баллы	23,0 (16; 25)	21,0 (16; 24)	0,793	U
Перитонит, n (%)	2 (7,4)	8 (21,1)	0,1330	$\chi^2$
Медиастинит, n (%)	2 (7,4)	2 (5,3)	0,7230	$\chi^2$
Тяжелая сочетанная травма с повреждениями трех и более анатомических областей (ISS более 25 баллов), n (%)	7 (25,9)	7 (18,4)	0,4683	$\chi^2$
Тяжелый острый панкреатит, n (%)	9 (33,3)	5 (13,2)	0,0512	$\chi^2$
Другие источники сепсиса, n (%)	7 (25,9)	16 (42,1)	0,1789	$\chi^2$
Из них после трансплантации органов, n (%)	3 (11,1)	5 (13,2)	0,8045	$\chi^2$
Количество процедур	1,0 (1; 2)	1,0 (1; 2)	0,441	U
Длительность процедур, час	4,0 (3,0; 7,5)	3,0 (2,0; 5,0)	0,263	U
Скорость кровотока, мл/мин	120 (110; 140)	100 (100; 120)	0,0002	U
Начало процедур от момента госпитализации, сут	9,5 (5,0; 27)	11,0 (4,0; 28,0)	0,989	U

Примечания: данные представлены медианой и интерквартильным размахом (25-й и 75-й перцентили);  $\chi^2$  – критерий хи-квадрат; U – непараметрический критерий Манна–Уитни; n – количество больных; ЛПС-А – адсорбция липополисахарида с использованием колонок Альтеко; РМХ – Полимиксин-В  
Notes: data presented with median and interquartile range (25 5th, and 75 th percentiles).  $\chi^2$  – chi-square test; ЛПС-А – lipopolysaccharide adsorption using Alteco cartridges; n – number of patients; РМХ – polymyxin; U – nonparametric Mann-Whitney test

дневная летальность составила 11,1% и 28,9% ( $p=0,091$ , К–М), 60-дневная — 33,3% и 55,3% ( $p=0,065$ , К–М), 90-дневная — 37,0% и 57,9% ( $p=0,069$ , К–М), а госпитальная летальность — 44,4% и 57,9%, 57,9% соответственно ( $p=0,147$ , К–М). Только в группе РМХ госпитальная летальность была на 3,4% ниже расчетной по шкале APACHE II — 47,8 (23,5; 53,3)%, а до 60 суток оставалась ниже на 14,5%. В группе ЛПС-А летальность уже на 60-е сутки на 16,4% превышала расчетную, равную 38,9 (23,5; 49,7)%, а госпитальная — на 19%. Сроки лечения выживших больных в стационаре статистически значимо не различались и составили в группе РМХ 90 (63; 116) суток, в группе ЛПС-А — 96 (47; 131) суток ( $p=0,937$ ,  $U$ -критерий).

Установлено (табл. 3), что у пациентов с сепсисом отмечается повышение активности эндотоксина до процедур в обеих группах: медиана составила 0,52 (0,39; 0,65) EU в группе РМХ и 0,59 (0,42; 0,72) EU — в группе ЛПС-А. Применение СГЛ способствовало снижению уровня эндотоксина в крови на 23,1% в группе РМХ ( $p=0,330$ ,  $W$ -критерий), что практически не наблюдалось в группе ЛПС-А ( $p=0,981$ ,  $W$ -критерий).

Исходно в обеих группах уровень ЛСБ, острофазного белка — переносчика эндотоксина с молекулярной массой около 50 кДа, в 5 раз превышал верхнюю гра-

Таблица 2

## Исходы лечения у пациентов с сепсисом

Table 2

## Treatment outcomes in patients with sepsis

Показатели	Группа РМХ (n=27)	Группа ЛПС-А (n=38)	p	Критерии
Расчетная летальность по шкале APACHE II, %	47,8 (23,5; 53,3)	38,9 (23,5; 49,7)	0,634	U
28-дневная летальность, %	3 (11,1%)	11 (28,9%)	0,091	K-M
60-дневная летальность, %	9 (33,3%)	21 (55,3%)	0,065	K-M
90-дневная летальность, %	10 (37,0%)	22 (57,9%)	0,069	K-M
Госпитальная летальность, %	12 (44,4%)	22 (57,9%)	0,147	K-M
Длительность пребывания выживших больных в стационаре, сут	90 (63; 116)	96 (47; 131)	0,937	U

Примечания: данные представлены медианой и интерквартильным размахом (25-й и 75-й перцентили). ЛПС-А – адсорбция липополисахарида с использованием колонок Альтеко; РМХ – Полимиксин-В; U – непараметрический критерий Манна-Уитни; K-M – метод Каплана-Мейера;

Notes: data presented with median and interquartile range (25 %th, and 75 th percentiles). K-M – Kaplan-Meier method; ЛПС-А – lipopolysaccharide adsorption using Alteco cartridges; n – number of patients; РМХ – polymyxin; U – nonparametric Mann-Whitney test

ницу нормальных значений. После СГЛ он снижался в группе РМХ на 21,6% ( $p=0,362$ ,  $W$ -критерий), а в группе ЛПС-А – на 22,2% ( $p=0,169$ ,  $W$ -критерий).

Уровень ПКТ в крови до процедур был повышен в обеих группах и составил 17,5 (2,4; 56,6) нг/мл в группе РМХ и 8,4 (3,6; 29,0) нг/мл в группе ЛПС-А. После СГЛ он статистически значимо снижался в 1,75 раза ( $p=0,0117$ ,  $W$ -критерий) только в группе ЛПС-А, в отличие от группы РМХ, где снижение в 2,4 раза было статистически незначимым ( $p=0,509$ ,  $W$ -критерий). ПКТ является полипептидом с молекулярной массой 12793 Да и периодом полужизни 22–35 часов, его содержание в крови значимо повышается через 3 часа после развития системной воспалительной реакции и быстро снижается при уменьшении активности воспалительного процесса [17].

СРБ состоит из 5 мономеров с молекулярной массой 115 кДа, появляется в циркуляции через 4–6 часов от начала воспаления, его значительное количество циркулирует в крови в виде мономеров с молекулярной массой 22–25 кДа [5]. Уровень СРБ статистически значимо снижался на 21% только в группе РМХ ( $p<0,001$ ,  $W$ -критерий).

В нашем исследовании уровень ПСП в крови был повышен в обеих группах: медиана составила 1879 пг/мл в группе РМХ и 2047 пг/мл – в ЛПС-А группе. Применение СГЛ вызвало разнонаправленные изменения ПСП. Если в группе РМХ отмечалось его снижение на 20% ( $p=0,849$ ,  $W$ -критерий), то в группе ЛПС-А концентрация ПСП повысилась на 190% ( $p=0,282$ ,  $W$ -критерий). ПСП – белок, с молекулярной массой 13 кДа, фрагмент мембранного рецептора моноцитов  $mCD14$ , образуется при фагоцитозе бактерий, его уровень в крови повышается через 1,5 часа от развития сепсиса.

Исходно уровень ИЛ-6, одного из важнейших провоспалительных цитокинов (гликопротеид с молекулярной массой 19–24 кДа), был в 4 раза выше в группе РМХ по сравнению с группой ЛПС-А, 2900 (1066;

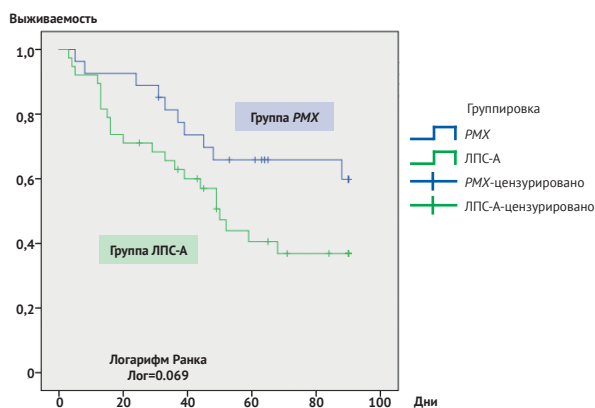


Рис. 1. Функция дожития (90 дней) в зависимости от типа примененного селективного гемосорбента

Примечания: ЛПС-А – адсорбция липополисахарида с использованием колонок Альтеко; РМХ – Полимиксин-В

Fig. 1. Survivorship function (90 days) depending on the type of selective hemoadsorbent

Notes: ЛПС-А – lipopolysaccharide adsorption using Alteco cartridges; РМХ – polymyxin

Таблица 3

## Влияние селективной гемосорбции липосахаридов на показатели системного воспаления у больных сепсисом

Table 3

## The effect of selective lipopolysaccharides hemoadsorption on indicators of systemic inflammation in patients with sepsis

Показатели (диапазон нормы)	РМХ (n=44)			ЛПС-А (n=56)		
	Исходно	После сорбции	p	Исходно	После сорбции	p
ЕАА, ЕУ (0,1–0,4)	0,52 (0,39; 0,65)	0,40 (0,36; 0,57)	0,330	0,59 (0,42; 0,72)	0,54 (0,40; 0,81)	0,981
ЛСБ, мкг/мл (2,2–11,4)	49,5 (26,8; 60,3)	38,8 (24,1; 55,5)	0,362	50,3 (49,3; 72,3)	39,1 (27,2; 52,8)	0,169
ПКТ, нг/мл (0–1,0)	17,5 (2,4; 56,6)	7,4 (3,6; 47,2)	0,509	8,4 (3,6; 29,0)	4,8 (1,9; 36,3)	0,0117
СРБ, мг/л (0–5)	205 (154; 264)	162 (106; 202)	<0,001	192 (152; 270)	195 (128; 270)	0,432
ПСП, пг/мл (0–337)	1879 (578; 3893)	1504 (509; 3786)	0,849	2047 (981; 3890)	3891 (1765; 4963)	0,282
ИЛ-6, пг/мл (0–10)	2900 (1066; 6000)	861 (300; 2900)	0,505	710 (82; 3954)	186 (50; 3509)	0,347
ИЛ-10, пг/мл (0–20)	62,7 (11,9; 196,9)	39,1 (17,1; 77,3)	0,282	67,7 (17,6; 249,9)	9,5 (6,3; 67,8)	0,221
ИЛ-2R, Е/мл (158–623)	2245 (924; 5722)	2680 (814; 4428)	0,75	2263 (1207; 3794)	1025 (807; 2031)	0,233

Примечания: данные представлены медианой и интерквартильным размахом (25-й и 75-й перцентили). Для сравнения показателей изначально и после сорбции внутри групп использовали критерий Вилкоксона, между группами – критерий Манна-Уитни; n – количество процедур в каждой группе; ИЛ – интерлейкин; ЛПС-А – адсорбция липополисахарида с использованием колонок Альтеко; ЛСБ – липополисахарид-связывающий белок; ПКТ – прокальцитонин; ПСП – пресепсин; СРБ – С-реактивный белок; ЕАА – уровень активности эндотоксина; РМХ – Полимиксин-В

Notes: data presented with median and interquartile range (25 %th, and 75 th percentiles). To compare the indicators, initially and after sorption, the Wilcoxon test was used within groups, and the Mann-Whitney test was used between groups. ЕАА – endotoxin activity; СРБ – C-reactive protein; ЛСБ – lipopolysaccharide binding protein; ЛПС-А – lipopolysaccharide adsorption using Alteco cartridges; n – number of patients; PCT – procalcitonin; ПСП – presepsin; U – nonparametric Mann-Whitney test

6000) пг/мл и 710 (82; 3954) пг/мл соответственно ( $p=0,102$ ,  $U$ -критерий). После процедур СГЛ отмечалось его снижение в группах РМХ и ЛПС-А в 3,4 и 3,8 раза соответственно.

ИЛ-10 – противовоспалительный цитокин с молекулярной массой 17–21 кДа. После СГЛ более выраженное снижение ИЛ-10 было отмечено в группе ЛПС-А, в 7,1 раза ( $p=0,221$ ,  $W$ -критерий), чем в группе РМХ – в

1,6 раза ( $p=0,082$ ,  $W$ -критерий). Концентрация растворимого рецептора для ИЛ-2 состоит из трех различных полипептидных субъединиц: ИЛ-2Ra, ИЛ-2Rb и ИЛ-2Rg, образующих мембраносвязанный белок молекулярной массой 55–65 кДа. Его уровень после процедуры СГЛ увеличивался в группе *PMX* на 19,4% ( $p=0,75$ ,  $W$ -критерий) и в 2,2 раза снижался в группе ЛПС-А ( $p=0,233$ ,  $W$ -критерий).

В то же время у 6 пациентов обеих групп после СГЛ концентрации исследованных биомаркеров повысились, при этом клинические признаки интоксикации на фоне продолжающегося септического процесса сохранялись (рис. 2). У всех этих больных септический процесс был обусловлен *St. aureus*.

### ОБСУЖДЕНИЕ

За последние 10 лет опубликован ряд работ, оценивающих эффективность использования селективной сорбции эндотоксина у пациентов с сепсисом и септическим шоком. В основном эти исследования касались применения гемоперфузии с помощью колонок *PMX*. Прежде всего, это опубликованное в 2009 г. мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) *EUPHAS*, в котором *PMX* применяли у больных с абдоминальным сепсисом [14]. Авторы отметили статистически значимое снижение тяжести органной дисфункции в группе с *PMX*-гемоперфузией, в основном за счет улучшения показателей гемодинамики и почечной функции, снижение 28-дневной летальности, которая составила 32% в исследуемой группе по сравнению с 53% в контрольной. Исследование было прервано по рекомендации этического комитета. В 2015 г. опубликованы результаты РКИ *ABDOMIX* [15], которые не показали улучшения выживаемости больных с абдоминальным сепсисом при использовании *PMX*-гемоперфузии. 28-дневная летальность в группе *PMX* составила 27,7%, а в контрольной — 19,5%. Авторы не отмечали различий в снижении тяжести органной дисфункции на 3-и, 7-е и 14-е сутки. Однако к этому исследованию возникло значительное количество вопросов в связи с проблемами при проведении процедур у 30,2% пациентов (тромбоз контура и другие технические проблемы, гемодинамическая нестабильность). В 2016 г. опубликованы данные регистра *PMX EUPHAS 2* [16], в котором представлены результаты проведения процедуры *PMX*-гемоперфузии у 357 пациентов с 2010 по 2014 г. в 57 центрах из Европы и Азии. Источником сепсиса и септического шока наиболее часто служила абдоминальная инфекция (44%), в 17,6% — легочная. 28-дневная летальность составила 45,5%, при этом, если лечение начинали в течение 24 часов после диагностики абдоминального сепсиса, летальность составляла 34,5%, что соответствует результатам исследования *EUPHAS*. Авторы отметили различную летальность при сравнении центров в Европе и Азии — так, 28-дневная летальность составляла 41,2% и 65,5% соответственно.

Результаты лечения в группе *PMX*, представленные в нашем исследовании, согласуются с данными европейской подгруппы *EUPHAS 2*, при сходной тяжести состояния по шкале *APACHE II* (23,0 и 21,8 балла) госпитальная летальность составила 44,4% и 46,8% соответственно. В 2018 г. были опубликованы результаты РКИ *EUPHRATES* [17]. В исследование были включены 450 пациентов с септическим шоком и уровнем *EAA* выше 0,6 у.е. При первичном анализе 28-дневная летальность в основной и контрольной группах

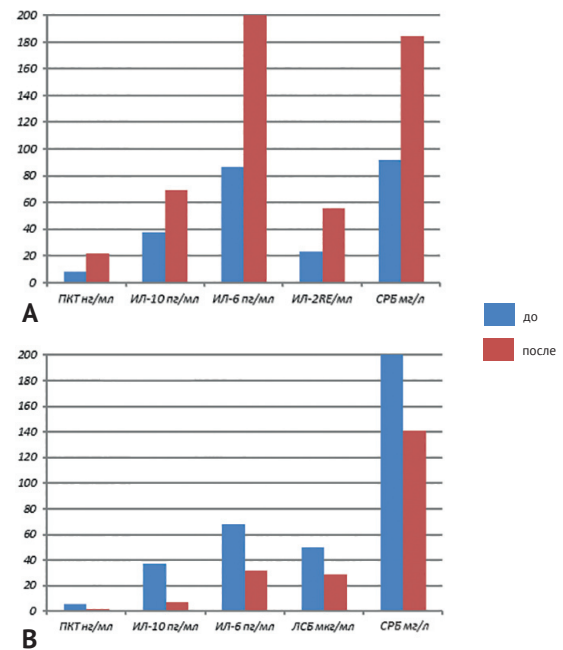


Рис. 2. Динамика маркеров сепсиса в зависимости от этиологии инфекционного процесса. А — грамположительная микрофлора; В — грамотрицательная микрофлора

Fig. 2. The dynamics of sepsis markers depending on the etiology of infectious process. A — Gram-positive microflora; B — Gram-negative microflora

(37,7% и 34,5% соответственно) не различалась, не было также различий в подгруппе с тяжестью органной дисфункции по *MODS* более 9 баллов (44,5% и 43,9% соответственно). Только в последующем анализе, исключив пациентов с *EAA* более 0,89 у.е. [18], авторы выявили статистически значимое различие в 28-дневной летальности — 26,1% и 36,8% соответственно. Необходимо отметить, что в исследовании *EUPHRATES*, несмотря на высокие показатели *EAA*, бактериемия выявлялась только у 33% пациентов в группе *PMX* и у 28,1% — в контрольной группе, грамотрицательные микроорганизмы высеивались в 23,9% и 13,3% случаев соответственно. Не было выявлено статистически значимых отличий в уровне *EAA* у пациентов обеих групп исходно, через 10 и 24 часа после окончания двух процедур:  $0,79 \pm 0,13$  и  $0,77 \pm 0,13$  у.е.,  $0,71 \pm 0,23$  и  $0,71 \pm 0,23$  и  $0,66 \pm 0,21$  и  $0,65 \pm 0,22$  у.е. соответственно. По-видимому, в ряде случаев высокие показатели *EAA* связаны с бактериальной транслокацией из кишечника.

Значительно меньше работ посвящено исследованию результатам ЛПС-А-гемоперфузии. Так, в работе из Польши [19], в отличие от наших результатов, ее применение приводило к статистически значимому снижению *EAA* через 24 часа после процедуры — от 0,70 (0,66; 0,77) до 0,56 (0,43; 0,77) у.е. В то же время не отмечалось снижения летальности, которая составила 33% в основной, по сравнению с 30% в контрольной группе.

Наши результаты согласуются с опубликованными данными о снижении концентрации в крови острофазных белков, цитокинов и хемокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ , *High-mobility group box 1*) после СГЛ у пациентов с сепсисом, септическим шоком после хирургических вмешательств и трансплантации почки [20–24]. Однако в опубликованном в 2017 г. исследовании [25] снижение уровня в крови цитокинов (ФНО- $\alpha$ ,

ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1 RA) после процедуры РМХ-гемоперфузии сопровождалось таким же снижением содержания данных цитокинов и в контрольной группе, за исключением ИЛ-17А. Так, например, уровень ИЛ-6 исходно в основной и контрольной группах статистически значимо не различался (2199 и 2035 пг/мл), снижаясь после проведения двух сеансов РМХ до 339 пг/мл и 197 пг/мл, соответственно.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши данные подтверждают возможность применения селективной гемосорбции липополисахаридов у пациентов с грамотрицательным сепсисом или септическим шоком для элиминации липополисахаридов, снижение уровня в крови цитокинов происходит как за счет связывания эндотоксина, запускающего воспалительный каскад, так и за счет их сорбции на гемосорбенте. В большей степени это относится к процедурам селективной гемосорбции липополисахаридов с использованием колонок, содержащих Полимиксин-В. В то же время, используя колонки Альтеко, после процедуры мы выявили увеличение уровня в крови С-реактивного белка и пресепсина, что может быть связано с их меньшей сорбционной емкостью. Применение Полимиксина-В сопровождается улучшением выживаемости пациентов по сравнению с группой адсорбции липополисахарида с использованием колонок Альтеко. Однако наше исследование лимитировано ретроспективным характером и небольшим числом наблюдений уровня активности эндотоксина, концентраций цитокинов и ряда маркеров системного воспаления, что требует дальнейшего изучения.

### ЛИТЕРАТУРА

- Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA*. 2017;318(15):1241-1249. PMID: 28903154 <https://doi.org/10.1001/jama.2017.13836>
- Vincent JL, Lefrant JY, Kotfis K, Nanchal R, Martin-Loeches I, Wittebole X, et al. Comparison of European ICU patients in 2012 (ICON) versus 2002 (SOAP). *Intensive Care Med*. 2018;44(3):337-344. PMID: 29450593 <https://doi.org/10.1007/s00134-017-5043-2>
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. PMID: 26903338 <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Chen XH, Yin YJ, Zhang JX. Sepsis and immune response. *World J Emerg Med*. 2011;2(2):88-92. PMID: 25214990
- Lewis DH, Chan DL, Pinheiro D, Armitage-Chan E, Garden OA. The immunopathology of sepsis: pathogen recognition, systemic inflammation, the compensatory anti-inflammatory response, and regulatory T cells. *J Vet Intern Med*. 2012;26:457-482. PMID: 22428780 <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00905.x>
- Яковлев М.Ю. Кишечный липополисахарид: системная эндотоксинемия – эндотоксиновая агрессия – SIRS-полиорганная недостаточность как звенья одной цепи. *Бюллетень ВНИИ СО РАМН*. 2005;(1):15-18.
- Triantafilou M, Triantafilou K. Sepsis: molecular mechanisms underlying lipopolysaccharide recognition. *Expert Rev Mol Med*. 2004;6(4):1-18. PMID: 14987416 <https://doi.org/10.1017/S1462399404007409>
- Marshall JC, Foster D, Vincent JL, Cook DJ, Cohen J, Dellinger RP, et al. Diagnostic and Prognostic Implications of Endotoxemia in Critical Illness: Results of the MEDIC Study. *J Infect Dis*. 2004;190(3):527-534. PMID: 15243928 <https://doi.org/10.1086/422254>
- Reade MC, Huang DT, Bell D, Coats TJ, Cross AM, Moran JL, et al. Variability in management of early severe sepsis. *Emerg Med J*. 2010;27(2):110-115. PMID: 20156862 <https://doi.org/10.1136/emj.2008.070912>
- Solomkin JS, Bauman MR, Neeson RD, Simmons RL. Neutrophils dysfunction during the course of intra-abdominal infection. *Ann Surg*. 1981;194(1):9-17. PMID: 7247540 <https://doi.org/10.1097/0000658-198107000-00003>
- Triantafilou M, Triantafilou K. Lipopolysaccharide recognition: CD14, TLRs and the LPS-activation cluster. *Trends Immunol*. 2002;23(6):301-304. PMID: 12072369

### ВЫВОДЫ

1. При использовании Полимиксина-В отмечается лучшая выживаемость по сравнению с группой адсорбции липополисахарида с использованием колонок Альтеко: 28-дневная летальность составила 11,1% и 28,9%, 60-дневная — 33,3% и 55,3%, а госпитальная летальность — 44,4% и 57,9% соответственно. Различия не были статистически значимыми.

2. Применение селективной гемосорбции липополисахаридов в составе комплексного лечения сепсиса по данным лабораторных исследований сопровождается снижением активности системного воспалительного ответа. В результате процедур гемоперфузии с использованием Полимиксина-В в крови статистически значимо снижался уровень С-реактивного белка — на 21%, отмечалось статистически незначимое снижение уровня в ней активности эндотоксина — на 23,1%, липополисахарид-связывающего белка — на 21,6%, прокальцитонина — в 2,4 раза, пресепсина — на 20%, а также уровня интерлейкина-6 — в 3,4 раза и интерлейкина-10 — в 1,6 раза. Использование адсорбции липополисахарида с помощью колонок Альтеко вело к статистически значимому снижению уровня прокальцитонина в крови в 1,8 раза, статистически незначимо снижались: уровень активности эндотоксина — на 9,3%, липополисахарид-связывающего белка — на 28,6%, интерлейкина-6 — в 3,8 раза, интерлейкина-10 — в 7,1 раза, а также растворимого рецептора к интерлейкину-2 — в 2,2 раза.

- Cruz DN, Perazella MA, Dellomo R, de Cal M, Polanco N, Corradi V, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit Care*. 2007;11(2):R 47 PMID: 17448226 <https://doi.org/10.1186/cc5780>
- Ikeda T, Ikeda K, Nagura M, Taniuchi H, Matsushita M, Kiuchi S, et al. Clinical evaluation of PMX-DHP for hypercytokinemia caused by septic multiple organ failure. *Ther Apher Dial*. 2004;8(4):293-298. PMID: 15274680 <https://doi.org/10.1111/j.1526-0968.2004.00167.x>
- Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(23):2445-2452. PMID: 19531784 <https://doi.org/10.1001/jama.2009.856>
- Payen DM, Guillhot J, Launey Y, Lukaszewicz AC, Kaaki M, Veber B, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med*. 2015;41(6):975-984. PMID: 25862039 <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3751-z>
- Cutuli SL, Artigas A, Fumagalli R, Monti G, Ranieri VM, Ronco C, et al. EUPHAS 2 Collaborative Group. Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):77. PMID: 27502196 <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0178-9>
- Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, Foster DM, Klein DJ, Marshall JC, et al. EUPHRATES Trial Investigators. Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients With Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(14):1455-1463. PMID: 30304428 <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14618>
- Klein DJ, Foster D, Walker PM, Bagshaw SM, Mekonnen H, Antonelli M. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med*. 2018;44(12):2205-2212. PMID: 30470853 <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5463-7>
- Adamik B, Zielinski S, Smiechowicz J, Kübler A. Endotoxin Elimination in Patients with Septic Shock: An Observation Study. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2015;63(6):475-483. PMID: 26093653 <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0348-8>
- Zagli G, Bonizzoli M, Spina R, Cianchi G, Pasquini A, Anichini V, et al. Effects of hemoperfusion with an immobilized polymyxin-B fibers column on cytokine plasma levels in patients with abdominal sepsis. *Minerva Anestesiol*. 2010;76(6):405-412. PMID: 20473253

21. Nakamura T, Ebihara I, Shimada N, Koide H. Changes in plasma erythropoietin and interleukin-6 concentrations in patients with septic shock after hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers. *Intensive Care Med.* 1998;24(12):1272–1276. PMID: 9885879
22. Крстич М., Зул'карнаев А.Б. Селективная адсорбция эндотоксина в лечении гнойно-септических осложнений у пациентов с урологическими заболеваниями после трансплантации почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2014;16(1):21–28.
23. Yaroustovsky M, Plyushch M, Popov D, Samsonova N, Abramyan M, Popok Z, et al. Prognostic value of endotoxin activity assay in patients with severe sepsis after cardiac surgery. *J Inflamm (Lond).* 2013;10(1):8. PMID: 23510603 <https://doi.org/10.1186/1476-9255-10-8>
24. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, Kawagoe Y, Maeda S, Yamagishi S. Suppression of high-mobility group box-1 and receptor for advanced glycation end-product axis by polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion in septic shock patients. *J Crit Care.* 2011;26(6):546–549. PMID: 21273029 <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.11.010>
25. Coudroy R, Payen D, Launey Y, Lukaszewicz AC, Kaaki M, Veber B, et al. Modulation by Polymyxin-B Hemoperfusion of Inflammatory Response Related to Severe Peritonitis. *Shock.* 2017;47(1):93–99. PMID: 27984535 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000725>

## REFERENCES

1. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009–2014. *JAMA.* 2017;318(15):1241–1249. PMID: 28903154 <https://doi.org/10.1001/jama.2017.15836>
2. Vincent JL, Lefrant JY, Kottis K, Nanchal R, Martin-Loeches I, Wittebole X, et al. Comparison of European ICU patients in 2012 (ICON) versus 2002 (SOAP). *Intensive Care Med.* 2018;44(3):337–344. PMID: 29450593 <https://doi.org/10.1007/s00134-017-5045-2>
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–810. PMID: 26903538 <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
4. Chen XH, Yin YJ, Zhang JX. Sepsis and immune response. *World J Emerg Med.* 2011;2(2):88–92. PMID: 25214990
5. Lewis DH, Chan DL, Pinheiro D, Armitage-Chan E, Garden OA. The immunopathology of sepsis: pathogen recognition, systemic inflammation, the compensatory anti-inflammatory response, and regulatory T cells. *J Vet Intern Med.* 2012;26:457–482. PMID: 22428780 <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00905.x>
6. Yakovlev MYu. Kishechnyy lipopolisakharid: sistemnaya endotoksinemiya – endotoksinovaya agressiya – SIRS-poliorgannaya nedostatocnost' kak zven'ya odnogo tsepi. *Byulleten' Volgogradskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk i Administratsii Volgogradskoy Oblasti.* 2005;(1):15–18. (In Russ.).
7. Triantafyllou M, Triantafyllou K. Sepsis: molecular mechanisms underlying lipopolysaccharide recognition. *Expert Rev Mol Med.* 2004;6(4):1–18. PMID: 14987416 <https://doi.org/10.1017/S1462399404007409>
8. Marshall JC, Foster D, Vincent JL, Cook DJ, Cohen J, Dellinger RP, et al. Diagnostic and Prognostic Implications of Endotoxemia in Critical Illness: Results of the MEDIC Study. *J Infect Dis.* 2004;190(3):527–534. PMID: 15243928 <https://doi.org/10.1086/422254>
9. Reade MC, Huang DT, Bell D, Coats TJ, Cross AM, Moran JL, et al. Variability in management of early severe sepsis. *Emerg Med J.* 2010;27(2):110–115. PMID: 20156862 <https://doi.org/10.1136/emj.2008.070912>
10. Solomkin JS, Bauman MR, Neeson RD, Simmons RL. Neutrophils dysfunction during the course of intra-abdominal infection. *Ann Surg.* 1981;194(1):9–17. PMID: 7247540 <https://doi.org/10.1097/0000658-198107000-00003>
11. Triantafyllou M, Triantafyllou K. Lipopolysaccharide recognition: CD14, TLRs and the LPS-activation cluster. *Trends Immunol.* 2002;25(6):301–304. PMID: 12072369
12. Cruz DN, Perazella MA, Dellomo R, de Cal M, Polanco N, Corradi V, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit Care.* 2007;11(2):R 47 PMID: 17448226 <https://doi.org/10.1186/cc5780>
13. Ikeda T, Ikeda K, Nagura M, Taniuchi H, Matsushita M, Kiuchi S, et al. Clinical evaluation of PMX-DHP for hypercytokinemia caused by septic multiple organ failure. *Ther Apher Dial.* 2004;8(4):293–298. PMID: 15274680 <https://doi.org/10.1111/j.1526-0968.2004.00167.x>
14. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(23):2445–2452. PMID: 19531784 <https://doi.org/10.1001/jama.2009.856>
15. Payen DM, Guilhot J, Launey Y, Lukaszewicz AC, Kaaki M, Veber B, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med.* 2015;41(6):975–984. PMID: 25862039 <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3751-z>
16. Cutuli SL, Artigas A, Fumagalli R, Monti G, Ranieri VM, Ronco C, et al. EUPHAS 2 Collaborative Group. Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1):77. PMID: 27502196 <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0178-9>
17. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, Foster DM, Klein DJ, Marshall JC, et al. EUPHRATES Trial Investigators. Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients With Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320(14):1455–1463. PMID: 30304428 <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14618>
18. Klein DJ, Foster D, Walker PM, Bagshaw SM, Mekonnen H, Antonelli M. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med.* 2018;44(12):2205–2212. PMID: 30470853 <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5463-7>
19. Adamik B, Zielinski S, Smiechowicz J, Kübler A. Endotoxin Elimination in Patients with Septic Shock: An Observation Study. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2015;63(6):475–483. PMID: 26093653 <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0348-8>
20. Zagli G, Bonizzoli M, Spina R, Cianchi G, Pasquini A, Anichini V, et al. Effects of hemoperfusion with an immobilized polymyxin-B fibers column on cytokine plasma levels in patients with abdominal sepsis. *Minerva Anesthesiol.* 2010;76(6):405–412. PMID: 20473253
21. Nakamura T, Ebihara I, Shimada N, Koide H. Changes in plasma erythropoietin and interleukin-6 concentrations in patients with septic shock after hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers. *Intensive Care Med.* 1998;24(12):1272–1276. PMID: 9885879
22. Krstic M., Zul'karnaev A.B. Endotoxin Adsorption in Treatment of Selective Septic Complications in Patients with Urological Diseases after Renal Transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2014;16(1):21–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2014-1-21-28>
23. Yaroustovsky M, Plyushch M, Popov D, Samsonova N, Abramyan M, Popok Z, et al. Prognostic value of endotoxin activity assay in patients with severe sepsis after cardiac surgery. *J Inflamm (Lond).* 2013;10(1):8. PMID: 23510603 <https://doi.org/10.1186/1476-9255-10-8>
24. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, Kawagoe Y, Maeda S, Yamagishi S. Suppression of high-mobility group box-1 and receptor for advanced glycation end-product axis by polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion in septic shock patients. *J Crit Care.* 2011;26(6):546–549. PMID: 21273029 <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.11.010>
25. Coudroy R, Payen D, Launey Y, Lukaszewicz AC, Kaaki M, Veber B, et al. Modulation by Polymyxin-B Hemoperfusion of Inflammatory Response Related to Severe Peritonitis. *Shock.* 2017;47(1):93–99. PMID: 27984535 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000725>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

### Булава Галина Владимировна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/000-002-1244-2135>, [gbulava@mail.ru](mailto:gbulava@mail.ru);

20%: разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация результатов исследования биомаркеров до и после селективной гемосорбции липополисахарида, анализ литературы для обоснования актуальности работы и обсуждения ее результатов, написание рабочего варианта статьи

### Рей Сергей Игоревич

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0001-7802-2283>, [reysi@sklif.mos.ru](mailto:reysi@sklif.mos.ru);

20%: разработка дизайна исследования, анализ литературы для обоснования актуальности и обсуждения. Отбор пациентов для проведения селективной гемосорбции липополисахарида и выполнение процедур, анализ результатов, статистическая обработка данных, участие в написании

- Бердников Геннадий Анатольевич** кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0002-3726-3256>, [polina1905@yandex.ru](mailto:polina1905@yandex.ru);  
10%: проведение процедур селективной гемосорбции липополисахарида, участие в редактировании рукописи
- Никитина Ольга Владимировна** кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0002-3516-5492>, [o.v.nikitina@mail.ru](mailto:o.v.nikitina@mail.ru);  
10%: отбор и лечение пациентов с сепсисом, осложнившимся перитонит, медиастинит, участие в анализе результатов исследования
- Шабанов Аслан Курбанович** доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей реанимации, зам. главного врача по анестезиологии и реанимации ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0002-3417-2682>, [aslan\\_s@mail.ru](mailto:aslan_s@mail.ru);  
10%: отбор и лечение пациентов с сепсисом после тяжелой сочетанной травмы, участие в анализе результатов исследования
- Борковская Наталья Валерьевна** доктор медицинских наук, заведующая научным отделением биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0002-8897-7523>, [borovkovanv@yandex.ru](mailto:borovkovanv@yandex.ru);  
10%: обеспечение проведения исследования эндотоксина, анализ динамики его содержания в крови и интерпретация результатов работы
- Салина Нелли Николаевна** врач лаборатории клинической иммунологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0002-8229-238X>, [nelly9.69@mail.ru](mailto:nelly9.69@mail.ru);  
10%: обеспечение проведения исследований СРБ, ПКТ и ПСП
- Годков Михаил Андреевич** доктор медицинских наук, заведующий научным отделом лабораторной диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0001-9612-6705>, [mgodkov@yandex.ru](mailto:mgodkov@yandex.ru);  
10%: обеспечение проведения иммунологических исследований, проверка и контроль интеллектуального содержания

Received on 29.08.2019

Accepted on 30.08.2019

Поступила в редакцию 29.08.2019

Принята к печати 30.08.2019

## The Use of Selective Hemosorption of Lipopolysaccharides in the Complex Treatment of Sepsis

G.V. Bulava\*, S.I. Rey, G.A. Berdnikov, O.V. Nikitina, A.K. Shabanov, N.V. Borovkova, N.N. Salina, M.A. Godkov

Laboratory of Clinical Immunology

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department  
3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow 129090, Russian Federation

\* **Contacts:** Galina V. Bulava, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher at the Laboratory of Clinical Immunology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.  
Email: [gbulava@mail.ru](mailto:gbulava@mail.ru)

**BACKGROUND** Sepsis and septic shock are formidable and complications in surgery with mortality 20–50%. In the pathogenesis of sepsis, a significant role belongs to bacterial endotoxin (LPS – liposaccharide).

**AIM OF STUDY** Assessment of the efficacy of selective lipopolysaccharides hemosorption (SLH) in treatment of sepsis.

**MATERIAL AND METHODS** We examined 65 patients with developed sepsis or suspected presence of gram-negative infection. Patients were retrospectively divided into two groups. In Group 1, 27 patients received Polymyxin B hemoperfusion using Toraymyxin cartridges. In Group 2 (38 patients), adsorber Alteco (LPS-A) was used.

**RESULTS** It was established that 28-day mortality was 11.1% in Polymyxin group and 28.9% in LPS group A,  $p = 0.091$ , 60-day mortality was 33.3 and 55.3%, respectively ( $p=0.065$ ).

The use of SLH contributed to a decrease in the activity of endotoxin (EAA) from 0.52 (0.39; 0.65) to 0.40 (0.36; 0.57) EU ( $p=0.330$ ) in Polymyxin group and from 0.59 (0.42; 0.72) to 0.54 (0.40; 0.81) EU ( $p = 0.981$ ) in the LPS-A group. At the same time, the level of procalcitonin (PCT) in the blood statistically significantly decreased from 8.4 (3.6; 29.0) to 4.8 (1.9; 36.3) ng/ml ( $p=0.0117$ ) only in the LPS-A group. The level of C-reactive protein (CRP) in the blood statistically significantly decreased only in the Polymyxin group, from 205 (154; 264) to 162 (106; 202) mg/L ( $p<0.001$ ). After SPH procedures, there was a tendency to a decrease in the level of blood cytokines in both groups.

**CONCLUSION** 1. The trend of better survival among patients was noted during hemoperfusion when using Polymyxin B in comparison with the results of adsorption of lipopolysaccharide with Alteco cartridges: so, 28-day mortality was 11.1 and 28.9%, respectively (statistically not significant).

2. As a result, the procedure of selective lipopolysaccharides hemosorption on hemosorbents with Polymyxin B in blood significantly decreased level of C-reactive protein (21%), there was statistically insignificant decrease in the level of endotoxin activity (23.1%), lipopolysaccharide binding protein (21.6%), procalcitonin (2.4 times), presepsin (20%), as well as the level of interleukin-6 (3.4 times) and interleukin-10 (1.6 times). Adsorption of lipopolysaccharide with Alteco cartridges leads to a statistically significant reduction of procalcitonin in blood (1.8 times), and statistically insignificant decrease of: endotoxin activity (9.3%), lipopolysaccharide binding protein (28.6%), interleukin-6 (3.8 times), interleukin-10 (7.1 times) and soluble receptor to interleukin-2 (2.2 times).

**Keywords:** sepsis, septic shock, endotoxin lipopolysaccharide selective hemosorption, Polymyxin B hemoperfusion, LPS adsorber Alteco, extracorporeal hemocorrection

**For citation** Bulava GV, Rey SI, Berdnikov GA, Nikitina OV, Shabanov AK, Borovkova NV, Salina NN, Godkov MA. The Use of Selective Hemosorption of Lipopolysaccharides in the Complex Treatment of Sepsis. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2020;9(2):201–209. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-201-209> (in Russ.)

**Conflict of interest** Authors declare lack of the conflicts of interests



**Acknowledgments, sponsorship** The study had no sponsorship

**Affiliations**

Galina V. Bulava	Dr. Med. Sci., Leading Researcher at the Laboratory of Clinical Immunology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <a href="https://orcid.org/000-002-1244-2135">https://orcid.org/000-002-1244-2135</a> ; gbulava@mail.ru 20%, study design, analysis and interpretation of biomarker research results before and after selective hemosorption of lipopolysaccharide, literature analysis to justify relevance and discussion, writing a draft article
Sergey I. Rey	Cand. Med. Sci., Senior Researcher of the Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <a href="https://orcid.org/0000-0001-7802-2283">https://orcid.org/0000-0001-7802-2283</a> , reysi@sklif.mos.ru; 20%, study design, literature analysis to justify relevance and discussion, selection of patients for selective hemosorption of lipopolysaccharide and the implementation of procedures, analysis of results, statistical data processing, writing a draft article
Gennady A. Berdnikov	Cand. Med. Sci., Senior Researcher at the Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <a href="https://orcid.org/0000-0002-3726-3256">https://orcid.org/0000-0002-3726-3256</a> , polina1905@yandex.ru; 10%, conducting selective hemosorption lipopolysaccharide procedures
Olga V. Nikitina	Cand. Med. Sci., Senior Researcher at the Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <a href="https://orcid.org/0000-0002-3516-5492">https://orcid.org/0000-0002-3516-5492</a> , o.v.nikitina@mail.ru; 10%, selection and treatment of patients with sepsis complicating peritonitis, mediastinitis, participation in the analysis of treatment outcomes and outcomes
Aslan K. Shabanov	Dr. Med. Sci., Senior Researcher at the Department of General Resuscitation, Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Intensive care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <a href="https://orcid.org/0000-0002-3417-2682">https://orcid.org/0000-0002-3417-2682</a> , aslan_s@mail.ru; 10%, selection and treatment of patients with sepsis after severe concomitant injury, participation in the analysis of treatment outcomes and outcomes
Natalia V. Borovkova	Dr. Med. Sci., Head of the Scientific Laboratory Cell Transplantation and Immunotyping Biotechnology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <a href="https://orcid.org/0000-0002-8897-7523">https://orcid.org/0000-0002-8897-7523</a> , borovkovanv@yandex.ru; 10%, endotoxin research support, analysis of the dynamics of its content in the blood and interpretation of results
Nelly N. Salina	Clinical Immunology Laboratory Physician, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <a href="https://orcid.org/0000-0002-8229-238H">https://orcid.org/0000-0002-8229-238H</a> , nelly9.69@mail.ru; 10%, support for CRP research, procalcitonin and presepsin
Mikhail A. Godkov	Dr. Med. Sci., Head of the Research Department of the Laboratory Diagnostics, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <a href="https://orcid.org/0000-0001-9612-6705">https://orcid.org/0000-0001-9612-6705</a> , mgodkov@yandex.ru; 10%, immunological studies support, verification and control of intellectual content