

## Использование сорбента на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом при гемоперфузии для лечения пациентов с септическим шоком

М. А. Магомедов<sup>1,2</sup>, Т. Г. Ким<sup>1</sup>, С. В. Масолитин<sup>1</sup>,  
А. В. Яралян<sup>1</sup>, Е. Ю. Калинин<sup>1</sup>, В. М. Писарев<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница №1 им. Н. И. Пирогова, Департамент здравоохранения г. Москвы, Россия, 119049, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 8.

<sup>2</sup> НИИ клинической хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>3</sup> НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНЦ РР, Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

<sup>4</sup> Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

## Use of Sorbent Based on Hypercrosslinked Styrene-Divinylbenzene Copolymer With Immobilized LPS-Selective Ligand In Hemoperfusion For Treatment of Patients With Septic Shock

Marat A. Magomedov<sup>1,2</sup>, Timur G. Kim<sup>1</sup>, Sergei V. Masolitin<sup>1</sup>,  
Artur V. Yaralian<sup>1</sup>, Evgeny Yu. Kalinin<sup>1</sup>, Vladimir M. Pisarev<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow Department of Health, 8 Leninsky Prospect, 119049 Moscow, Russia

<sup>2</sup> Research Institute of Clinical Surgery, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, 1 Ostrovityanova Str., 117997 Moscow, Russia

<sup>3</sup> V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology of the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, 25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

<sup>4</sup> Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 3a Novogireevskaya Str., 111123 Moscow, Russia

**Для цитирования:** М. А. Магомедов, Т. Г. Ким, С. В. Масолитин, А. В. Яралян, Е. Ю. Калинин, В. М. Писарев. Использование сорбента на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом при гемоперфузии для лечения пациентов с септическим шоком. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (6): 31–53. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-6-31-53>. [На русск. и англ.]

**For citation:** Marat A. Magomedov, Timur G. Kim, Sergei V. Masolitin, Artur V. Yaralian, Evgeny Yu. Kalinin, Vladimir M. Pisarev. Use of Sorbent Based on Hypercrosslinked Styrene-Divinylbenzene Copolymer with Immobilized LPS-Selective Ligand in Hemoperfusion for Treatment of Patients With Septic Shock. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2020; 16 (6): 31–53. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-6-31-53>. [In Russ. and Engl.]

### Резюме

**Цель исследования:** оценка безопасности и определение возможности применения гемосорбента на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера с иммобилизованным липополисахарид (ЛПС)-селективным лигандом, предназначенного для удаления из кровотока эндотоксинов, для лечения пациентов с септическим шоком.

**Материалы и методы.** Девяти пациентам (средний возраст 58 лет, 5 мужчин и 4 женщины, начальные значения медиан для APACHE II 28 баллов, для SOFA 10 баллов) с подтвержденной грам-негативной бактериальной инфекцией и септическим шоком (СЕПСИС-3, 2016) проводили ЛПС-селективную гемоперфузию (ЛСГ) с помощью колонки с сорбентом на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом в течение 6 часов с последующей продленной вено-венозной гемодиализацией. До ЛСГ (день 0), сразу после нее, через сутки после ее окончания (день 1) и ежедневно на протяжении последующих 4-х суток определяли показатели гемодинамики, оксигенации, органной недостаточности, содержание лейкоцитов, прокальцитонина, С-реактивного белка, биохимические показатели.

#### Адрес для корреспонденции:

Владимир Митрофанович Писарев  
E-mail: [vpisarev@gmail.com](mailto:vpisarev@gmail.com)

#### Correspondence to:

Vladimir M. Pisarev  
E-mail: [vpisarev@gmail.com](mailto:vpisarev@gmail.com)

**Результаты.** Проведение ЛСГ приводило к быстрому снижению активности эндотоксина (ЕАА тест), более чем двукратному уменьшению содержания интерлейкина-1 (иммуноферментный тест) в плазме крови. По окончании процедуры снижалась концентрация лактата в плазме крови, доходя до нормальных значений на 3-е сутки, восстанавливались до нормальных значения рН на 1–2-е сутки. Потребность в нордреналине быстро снижалась и полностью прекращалась на 1–3-е сутки, что соответствовало восстановлению значений среднего артериального давления. Значения индекса оксигенации  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  значительно повышались через сутки, значения медианы 300 удерживались на протяжении всех последующих дней наблюдения. Проведение ЛСГ обеспечивало быстрое, в течение первых суток, снижение показателей по шкалам АРАСНЕ II и SOFA, в то время как показатели острой почечной недостаточности (содержание мочевины и креатинина) градуально снижались вплоть до нормальных значений к 5-му дню. Проведение ЛСГ не приводило к изменению ненарушенных показателей системы свертывания (протромбина, фибриногена, МНО). В течение первых суток после процедуры наблюдали кратковременное 1,5-кратное снижение содержания тромбоцитов с последующим восстановлением на 2–3-и сутки у большинства пациентов. Двое пациентов, отличающихся до лечения от остальных пациентов наиболее высокими значениями оценки по шкале АРАСНЕ II (выше 30), по показателям АЧТВ (свыше 40) и значениям активности эндотоксина в тесте ЕАА (свыше 0,9), погибли на 4-й и 8-й дни лечения. Остальные пациенты живы, с клиническим улучшением по всем показателям.

**Заключение.** Результаты проведения экстракорпорального очищения крови с помощью колонки с сорбентом на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензолного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом указывают на высокий терапевтический потенциал примененного метода и обосновывают необходимость проведения расширенных клинических исследований с целью оценки эффективности его использования в клинической практике ОРИТ для снижения высокой летальности пациентов с септическим шоком.

**Ключевые слова:** гемосорбция; вено-венозная гемодиафильтрация; экстракорпоральное удаление ЛПС; септический шок; сверхсшитый стирол-дивинилбензолный сополимер

**Конфликт интересов.** Авторы не получали от АО Эфферон или аффилированных с ним компаний финансовых или иных средств и заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной работы.

## Summary

**Aim of the study:** to evaluate safety and feasibility of clinical use of an extracorporeal blood adsorber based on a hypercrosslinked styrene-divinylbenzene copolymer with immobilized lipopolysaccharide (LPS)-selective ligand designed to remove endotoxins from the bloodstream to treat patients with septic shock.

**Materials and methods.** Nine patients (mean age 58 years, 5 men and 4 women, initial median APACHE II score 28 points, SOFA score 10 points) with confirmed Gram-negative bacterial infection and septic shock (SEPSIS-3, 2016) underwent LPS-selective hemoperfusion using an extracorporeal blood adsorber based on a hypercrosslinked styrene divinylbenzene copolymer with immobilized LPS-selective ligand for 6 hours, followed by prolonged veno-venous hemodiafiltration. Before the hemoperfusion (day 0), immediately after it, a day after its end (day 1) and once daily for the next 4 days we assessed the hemodynamic parameters, oxygenation, organ failure signs, white blood cell count, procalcitonin, C-reactive protein, clinical chemistry parameters.

**Results.** Hemoperfusion resulted in a rapid decrease in the endotoxin activity (EAA test), more than twofold decrease in plasma level of interleukin-1 (immunoenzyme test). At the end of the procedure, the plasma lactate level decreased to normal values by day 3, pH values restored to normal within 1–2 days. The noradrenaline requirement rapidly decreased and completely resolved within 1–3 days, which corresponded to the restoration of mean blood pressure values. The values of the  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  oxygenation index increased significantly after 24 hours, and the median values of 300 were maintained during all subsequent days of observation. During the first day, hemoperfusion caused a rapid decline in APACHE II and SOFA scores, while acute renal failure (estimated by urea and creatinine levels) resolved gradually by day 5. The hemoperfusion did not affect the unchanged coagulation parameters (prothrombin, fibrinogen, INR). During the first day after the procedure, we observed a short-term 1.5-fold decrease in platelet count with subsequent recovery by days 2–3 in most patients. Two patients, both differing from the rest of the patients prior to treatment in the highest values of APACHE II score (above 30), APTT (above 40) and endotoxin activity in EAA test (above 0.9), died on the 4<sup>th</sup> and 8<sup>th</sup> days of treatment. The rest of the patients survived, with clinical improvement in all parameters.

**Conclusion.** The results of extracorporeal blood purification using Efferon LPS extracorporeal blood adsorber indicate a high therapeutic potential of the method and suggest the need for extended clinical trials to assess its clinical efficacy in ICU to reduce the high mortality in patients with septic shock.

**Keywords:** hemoadsorption; veno-venous hemodiafiltration; extracorporeal LPS clearance; septic shock; hypercrosslinked styrene-divinylbenzene copolymer

**Conflict of interests.** The authors did not receive any financial or other support from Efferon JSC and affiliated companies. The authors declare no conflict of interest in this study.

## Введение

Сепсис, согласно последнему консенсусному определению (SEPSIS-3, 2016), является патологическим состоянием, характеризующимся наличием жизнеугрожающей органной недостаточности, наступившей в результате нарушенной регуляции ответа организма на инфекцию [1–3]. Сепсис продолжает оставаться основной причиной летальности в отделениях реанимации и интенсивного лечения практически в любой стране мира.

В 2017 г. ВОЗ объявила сепсис глобальным приоритетом в здравоохранении [4]. Недавний анализ 109 миллионов официальных свидетельств о смерти, выданных в мире в 2017 г., выявил, что смертность пациентов с сепсисом, диагностированным по критериям SEPSIS-3, достигала 11 миллионов, что составляло 19,7% всех регистрируемых в год смертных случаев [5]. Иными словами, каждый пятый погибший в мире имел признаки сепсиса согласно последнему определению этого критического состояния.

Наибольшая летальность при сепсисе связана с развитием септического шока (СШ) [1, 6–9]. Под СШ понимают состояние сепсиса (по критериям SEPSIS-3, 2016), сопровождаемое выраженными гемодинамическими, клеточными и метаболическими расстройствами, с более высоким риском развития летального исхода, чем сепсис без проявлений шока [10, 11]. В среднем СШ обнаруживают с частотой 8,3–10,4% среди пациентов ОРИТ, а летальность, по последним оценкам, составляет 38–50% [6, 12–14] и даже выше [15], превышая 50–80% при такой коморбидности, как сахарный диабет [16].

Успехи в лечении септического шока традиционно связываются с адекватной вазопресорной, антибактериальной, противошоковой терапией, включающей инотропную поддержку [17–19]. Вместе с тем, такие факторы как множественная антибиотикорезистентность грамотрицательных бактерий [10, 21], изменения микробиоты кишечника и связанного с ней профиля бактериальных метаболитов, выходящих в циркуляцию и участвующие в патогенезе сепсиса [22], другие продукты бактерий — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (структуры ПАМР) и индуцированные ими цитокины, эндотоксины бактерий [23, 24], в наибольшей степени способствующие развитию полиорганной недостаточности (ПОН [25]) — в настоящее время рассматриваются как новые мишени, которые необходимо учитывать при разработке эффективных средств противодействия последствиям септического шока.

Учитывая ключевую роль бактериальных эндотоксинов в патогенезе септического шока и отсутствие значимой тенденции в снижении

## Introduction

Sepsis, according to the latest consensus definition (SEPSIS-3, 2016), is a disease characterized by life-threatening organ failure resulting from a disordered regulation of the body's response to infection [1–3]. Sepsis continues to be the leading cause of death in intensive care units in almost any country in the world.

In 2017, WHO declared sepsis a global health care priority [4]. A recent analysis of 109 million official global death certificates issued in 2017 found that 11 million patients diagnosed with sepsis under the SEPSIS-3 criteria died, representing 19.7% of all reported deaths per year [5]. In other words, one in five people who died globally had signs of sepsis according to the latest definition of this critical condition.

The highest mortality rate in sepsis is associated with the development of septic shock (SS) [1, 6–9]. Septic shock is defined as sepsis (according to the criteria of SEPSIS-3, 2016) accompanied by severe hemodynamic, cellular and metabolic disorders, with a higher risk of fatal outcome than sepsis without shock [10, 11]. On average, SS is detected with a frequency of 8.3–10.4% among ORIT patients, and its mortality, according to recent estimates, reaches 38–50% [6, 12–14] and even higher [15], exceeding 50–80% with such comorbidity as diabetes mellitus [16].

Success in treating septic shock is traditionally associated with adequate vasopressor, antibacterial, and anti-shock therapy, including inotropic support [17–19]. At the same time, such factors as multiple antibiotic resistance of Gram-negative bacteria [10, 21], changes in the intestinal microbiota and associated profile of bacterial metabolites entering circulation and participating in the pathogenesis of sepsis [22], other bacterial products such as pathogen-associated molecular patterns (PAMP structures) and cytokines induced by them, bacterial endotoxins [23, 24] contributing most to the multiorgan failure [25], nowadays are considered as new targets for developing effective mtools of controlling the septic shock sequelae.

Taking into account the key role of bacterial endotoxins in the pathogenesis of septic shock and the absence of a significant trend for reducing mortality in response to the medication treatment [26–29], increasing interest is being focused on extracorporeal methods of clearing the endotoxins and inflammatory immune mediators from the bloodstream [30–32]. Such methods are designed to reduce the levels of pathogenetically significant molecules in the systemic circulation down to less critical values at least for a certain period of time in order to enable the immune system and antibiotics to reduce the bacterial load and the production of new endotoxin molecules [33–45].

летальности при применения лекарственной терапии [26–29], возрастающий интерес уделяется экстракорпоральным методам удаления эндотоксинов и воспалительных медиаторов иммунного ответа из кровотока [30–32]. Такие методы призваны снизить в системном кровотоке содержание патогенетически значимых для жизнеугрожающих состояний молекул до менее критичных значений хотя бы на определенное время, чтобы дать возможность иммунной системе и антибиотикам обеспечить снижение бактериальной нагрузки, а значит — и продукции новых молекул эндотоксина [33–35].

Перспективными являются применяемые и разрабатываемые методы селективной сорбции молекул эндотоксина из кровяного русла [36–41], обеспечивающие на ранних этапах развития патологического процесса прерывание активируемого ими каскада провоспалительных реакций клеток врожденного иммунитета, приводящих к развитию органной дисфункции. Мета-анализ, проведенный по данным клинических исследований применения картриджа Тогаумулин РМХ-20R, содержащего иммобилизованный Полимиксин Б для связывания бактериального липополисахарида (ЛПС), как наиболее изученного эндотоксина, в комбинации с обменом плазмы позволил связать использование ЛПС-селективной гемоперфузии со снижением летальности септических пациентов [42]. Опыт клинического применения селективной гемоперфузии с использованием Полимиксин Б-содержащих картриджей в России также подтвердил эффективность этого метода [43, 44].

Вместе с тем, место ЛПС-селективной гемоперфузии в терапии сепсиса до сих пор точно не определено [45–47]. Мультицентровое рандомизированное исследование в США EUPHRATES выявило клиническую эффективность селективной сорбции эндотоксина при использовании колонок Тогаумулин по показателю выживаемости среди пациентов с уровнем биологической активности эндотоксина от 0,6 до 0,9 единиц: относительный риск летального исхода был снижен на 30% [48–49]. Исследования продолжаются в текущем году в рамках нового многоцентрового исследования Tigris в США, использующего те же критерии для набора пациентов [50].

Недавно сообщалось о первом клиническом опыте использования колонки нового поколения — Эфферон ЛПС для успешного лечения пациента с сепсисом [51]. Эта колонка содержит мультимодальный сорбент на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензолного сополимера [52, 53] с ковалентно иммобилизованным лигандом к домену липида А молеку-

The methods used and developed with respect to selective adsorption of endotoxin molecules from the bloodstream [36–41] are promising. They provide, at early stages of the disease, interruption of the pro-inflammatory cascade initiated by inborn immune cells and causing organ dysfunction. The meta-analysis including clinical studies of the Toraymyxin PMX-20R cartridge containing immobilized Polymixin B to bind bacterial lipopolysaccharide (LPS), as the most studied endotoxin, in combination with plasma exchange, made it possible to build a clinical «bridge» between the use of LPS-selective hemoperfusion and reduced mortality in septic patients [42]. The clinical experience with selective hemoperfusion using Polymixin B-containing cartridges in Russia also confirmed the clinical efficacy of this method [43, 44].

At the same time, the place of LPS-selective hemoperfusion in sepsis therapy is still not clearly defined [45–47]. The US-based multicenter randomized trial EUPHRATES revealed the clinical efficacy of selective endotoxin sorption using Toraymyxin columns with respect to the survival rate among patients with endotoxin biological activity level from 0.6 to 0.9 units: the relative risk of death was reduced by 30% [48–49]. Research is still ongoing this year as part of a new Tigris multicenter study in the United States that uses the same criteria for patient recruitment [50].

Recently, the first clinical experience of using a new generation of Efferon LPS medical device for successful treatment of a patient with sepsis has been reported [51]. This extracorporeal adsorber contains a multimodal sorbent based on a hypercrosslinked styrene-divinylbenzene copolymer [52, 53] with a covalently immobilized ligand to the Lipid A domain of LPS molecule [39, 40, 54]. The combination of a porous matrix containing mesopores and ligand provides selective and simultaneous action of the adsorbent on two types of dissimilar therapeutic targets (cytokines and endotoxins, respectively) [38, 55]. The aim of the study was to evaluate the safety and clinical eligibility of a novel medical device based on a hypercrosslinked styrene divinylbenzene copolymer with an immobilized LPS-selective ligand designed to remove endotoxins from the bloodstream for treatment of patients with septic shock.

## Materials and Methods

The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration after obtaining the approval of the Clinic's Ethics Committee. The study included 9 surgical patients with clinical signs of septic shock (SEPSIS-3, 2016) who were admitted to the intensive care unit (ICU) in 2020. The decision to use the sorbent in a particular patient was made by the attending doctor with the participation of a medical consultant team in accordance with clinical indications. The criteria for patient inclusion

лы ЛПС [39, 40, 54]. Сочетание пористой матрицы, содержащей мезопоры, и лиганда обеспечивает избирательное воздействие сорбента сразу на два типа разнородных терапевтических мишеней (эндотоксины и цитокины) [38, 55].

Цель работы — оценка безопасности и определение возможности применения гемосорбента на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензолного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом, предназначенного для удаления из кровотока эндотоксинов, для лечения пациентов с септическим шоком.

## Материал и методы

Исследование провели в соответствии с Хельсинкской декларацией после получения разрешения Этического комитета клиники. В исследование включили 9 пациентов хирургического профиля с клиническими признаками септического шока (СЕПСИС-3, 2016), поступивших в отделение реаниматологии и интенсивного лечения (ОРИТ) в 2020 г. Решение о применении сорбента конкретному пациенту принимал лечащий доктор с участием консилиума врачей в соответствии с клиническими показаниями. Критериями включения пациентов в исследование было наличие одновременно следующих клинико-лабораторных признаков септического шока согласно СЕПСИС-3 (2016) [1–3]: (1) обнаружение грам-отрицательных возбудителей в посевах крови; или локализация очага инфекции, предполагающая наличие грам-отрицательных возбудителей; или подозреваемая инфекция, о которой можно было судить по состоянию пациента, наличию минимум двух критериев системной воспалительной реакции и концентрации прокальцитонина (ПКТ)  $\geq 2$  нг/мл, (2) тяжесть органной дисфункции, оцениваемой по шкале Sepsis-related Organ failure Assessment (SOFA)  $> 4$  баллов как результат явной или предполагаемой инфекции; (3) необходимость в применении вазопрессорной поддержки после введения жидкостей для поддержания среднего артериального давления не менее 65 мм рт. ст. и содержание лактата в сыворотке крови  $> 2$  ммоль/л (дополнительно, для диагноза септического шока). С учетом данных EUPHRATES об эффективности ЛПС-специфической гемосорбции для пациентов с определенным уровнем активности эндотоксина согласно EAA теста, дополнительным критерием явилось наличие активности эндотоксина выше 0,6 ед., определяемой в EAA тесте [48, 49].

Критериями исключения являлись: терминальное состояние, продолжающееся внутреннее кровотечение или высокий риск его развития, тяжелая сердечная недостаточность (фракция выброса левого желудочка  $< 25\%$ ), декомпенсированная печеночная недостаточность, масса тела меньше 20 кг, возраст  $< 18$  или  $> 75$  лет. Определение острой почечной недостаточности проводили в соответствии с рекомендациями «Международной организации по улучшению глобальных результатов лечения заболевания почек» (KDIGO) [56]. У всех пациентов верифицировали очаг инфекции, выполнили оперативное лечение (санация) и продолжили

were the following clinical and laboratory signs of septic shock according to SEPSIS-3 (2016) [1–3]: (1) Gram-negative agents in the blood; or detection of an infection focus suggesting Gram-negative agents; or suspected infection based on patient condition, presence of at least two criteria for a systemic inflammatory response and procalcitonin (PCT) level  $\geq 2$  ng/ml; (2) severity of organ dysfunction assessed on a Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) scale  $> 4$  points as a result of an evident or suspected infection; (3) need for vasopressor support after administration of fluids to maintain an average blood pressure of at least 65 mmHg. (3) the need for vasopressor support after administration of fluids to maintain average blood pressure of at least 65 mm Hg and lactate level in serum  $> 2$  mmol/l (optional, for diagnosis of septic shock). Taking into account EUPHRATES data on the efficacy of LPS-specific hemisorption for patients with a predefined level of endotoxin activity according to EAA test, an additional criterion was the endotoxin activity exceeding 0.6 units according to EAA test [48, 49].

The criteria for exclusion were terminal condition, ongoing internal bleeding or high risk of bleeding, severe heart failure (left ventricular ejection fraction  $< 25\%$ ), decompensated liver failure, body weight less than 20 kg, age  $< 18$  or  $> 75$  years. The diagnosis of acute renal failure was made in accordance with the «Kidney Disease Improving Global Outcomes» (KDIGO) guidelines [56]. The focus of infection was verified in all patients, surgical treatment (lavage/debridement) was carried out and comprehensive intensive care was continued in accordance with international guidelines for treatment of sepsis and SS (2016) [20].

**Laboratory diagnosis.** Complete blood count was performed to all patients twice a day using a Drew D-3 hematology analyser (Drew Scientific, UK). Hemoglobin, red blood cells, white blood cells and hematocrit were quantified using spectrophotometry and conductometry methods. The WBC differential was determined by a unified method with blood smear staining and visual examination using light microscopy («Olympus»). The coagulation study was performed once a day on a «Destiny Plus» automatic coagulometer (Ireland), where the levels of fibrinogen, APTT, INR, prothrombin index and prothrombin time were measured using a standardized clotting method. Blood clinical chemistry testing was carried out once a day on the Dimension X-pand biochemical analyzer (USA) using standard photometric, kinetic, colorimetric, spectrophotometric and luminometric methods to determine a series of parameters (total protein, albumin, creatinine, urea, ALT, AST, AP, LDH, CPK, CRP, amylase, PCT). Measurement of electrolytes, metabolites, gases and blood oximetry (pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, ctO<sub>2</sub>, sO<sub>2</sub>, p50, SBC, SBE, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup>, lactate, THb, O<sub>2</sub>Hb, COHb, MetHb, RHb, HHb) was performed on the «ABL-835 FLEX» analyzer (Denmark) using a standardized potentiometer with Siemens reagents (USA).

Endotoxin Activity Assay Kit (EAA TM) (Spectral Medical Inc., Canada; Certificate No. FSZ 2009/04982) was used to determine endotoxin activity (EAA) using chemiluminescent rapid test and immunodiagnostic reagent set according to the manufacturer's protocol. The plasma IL-1 $\beta$  level was measured using immunoenzyme assay by the commercial INVITRO medical laboratory.

SOFA and APACHE II scales were used for comprehensive assessment of clinical status and risk of adverse outcomes. In the course of treatment, adverse re-

проведение комплексной интенсивной терапии в соответствии с международными рекомендациями по лечению сепсиса и СШ, 2016 г. [20].

#### Лабораторная диагностика.

Ежедневно 2 раза в сутки пациентам определяли клинический анализ крови на гематологическом анализаторе Drew D-3 (Drew Scientific, Великобритания). С помощью методов спектрофотометрии и кондуктометрии количественно определяли содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, а также гематокрит. Лейкоцитарную формулу определяли унифицированным методом с окраской мазков крови и визуальным мониторингом с помощью световой микроскопии («Olympus»). Показатели коагулограммы определяли раз в сутки на автоматическом коагулометре «Destiny Plus» (Ирландия), оценивая содержание фибриногена, АЧТВ, МНО, ПТИ, ПТВ. Биохимическое исследование крови проводили раз в сутки на биохимическом анализаторе «Dimension X-pand» (США), используя унифицированные фотометрические, кинетические, колометрические, спектрофотометрические и люминиметрические методы для определения серии показателей (общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, КФК, СРБ, амилаза, РСТ). Определение электролитов, метаболитов, газов и оксиметрию крови (рН, рО<sub>2</sub>, рСО<sub>2</sub>, стО<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, р50, SBC, SBE, К<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Са<sup>2+</sup>, Сг, лактат, ТНб, О<sub>2</sub>Нб, СОНб, МетНб, RHb, HHb) проводили на анализаторе «ABL-835 FLEX» (Дания) с помощью унифицированного метода потенциометрическим способом с использованием реактивов фирмы «Siemens» (США).

Активность эндотоксина (ЕАА) определяли с помощью хемилюминесцентного экспресс-теста и набора иммунодиагностических реагентов Endotoxin Activity Assay Kit (ЕАА ТМ) (Spectral Medical Inc., Канада; Удостоверение №ФСЗ 2009/04982) согласно протоколу производителя. Исследование интерлейкина 1бета в плазме пациентов было выполнено на коммерческой основе с помощью иммуноферментного анализа медицинской компанией «ИНВИТРО».

Для интегральной оценки клинического статуса и риска неблагоприятного исхода пациентов использовали шкалы SOFA и APACHE II. В процессе лечения оценивали нежелательные реакции в ходе проведения процедур и окончательные результаты пребывания в клинике (длительность пребывания в ОРИТ и стационаре, 28-дневная летальность).

**Методика проведения ЛПС-селективной гемоперфузии и вено-венозной гемодиафильтрации.** Сорбцию с помощью колонки Эфферон ЛПС проводили госпитализированным пациентам, характеризовавшимся нестабильной гемодинамикой, с четко выявляемыми признаками септического шока согласно СЕПСИС-3 (2016), в течение первых часов после диагноза септического шока. Процедуры осуществляли на аппарате «MultiFiltrate» (Fresenius) по вено-венозному контуру. Перед процедурой через колонку пропускали 3 л стерильного физиологического раствора, содержащего 10 000 ед. гепарина в режиме «на слив», далее в течение 15–20 мин 0,4–0,5 л изотонического раствора хлорида натрия с 5 000 ед. гепарина перфузировали в режиме рециркуляции. Подключение системы осуществляли одномоментно, перфузию крови проводили

actions during the procedures and final outcome of the hospital stay (duration of stay in ICU and other departments, 28-day mortality) were assessed.

**Technique of LPS-selective hemoperfusion and veno-venous hemodiafiltration.** Hemoperfusion through the Efferon LPS adsorber was performed in hospitalized patients with unstable hemodynamic parameters, obvious signs of septic shock according to SEPSIS-3 (2016), during the first hours after making the diagnosis of septic shock. The procedures were performed on MultiFiltrate (Fresenius) machine along the veno-venous bypass. Before the procedure 3 liters of sterile normal saline solution with 10,000 IU heparin were passed through the adsorber in the «drain» mode, then 0.4–0.5 liters of sodium chloride isotonic solution with 5,000 IU heparin were perfused in the recirculation mode for 15–20 minutes. Blood perfusion was carried out from bottom to top at the rate of 100–150 ml/min. The blood perfusion amount was 4–6 circulating blood volumes (CBV). Blood was stabilized with heparin 300–500 IU/h. The average time of hemoperfusion system operation was 4–6 hours. The central vein (double lumen catheter) was used for vascular access. After LPS-selective hemoperfusion procedure, continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF) was performed on MultiFiltrate (Fresenius) machine. Replacement flow rate was 30–50 ml/kg/h with blood flow rate 200–250 ml/min, with ultrafiltration rate 50–150 ml/h. Replacement solutions «MultiBig 4» with a volume of 5000 ml were used. The criteria for treatment initiation were acute renal failure 2 KDIGO, non-controllable metabolic acidosis with pH < 7.1, hyperkalemia > 8.0 mmol/l, oliguria < 20 ml/hour [54]. Blood was stabilized with heparin 500–1000 IU/h.

**Statistical analysis.** Statistical analysis of research data was carried out using descriptive statistics and statistical criteria in the environment of Microsoft Excel 2016 spreadsheet with XLStat add-in software. The test for normal distribution of paired variable changes before and after hemosorption was performed for each data group using the Shapiro-Wilk test, the hypothesis of normal distribution was rejected at  $P < 0.05$ . To assess the statistical significance of differences between groups, in distribution differing from the normal, the bilateral Wilcoxon test for paired samples or Mann–Witney test for independent groups were used. In normal distribution of paired variable changes in groups, the significance of differences was assessed using the Student's paired bilateral  $t$ -criterion. The value of  $P < 0.05$  was taken as the cutoff value for statistical significance. When comparing groups by categories of treatment outcome «survived-dead» in the group of patients undergoing hemosorption and the group of patients with abdominal sepsis who did not get hemosorbents (control sample), the exact Fisher's test and the calculation of sample power adequacy at  $\alpha = 0.05$  were used (SigmaPlot 12.5, Systat Software, USA). The Fisher test was also used to compare the percentage of abdominal sepsis and the sex distribution between the above-mentioned groups of patients (table 2).

## Results and Discussion

The demographic profile and key baseline clinical parameters are presented in table 1.

All patients (four women and five men, mean age 58 years, 31 to 76 years) were diagnosed with

снизу вверх со скоростью 100–150 мл/мин. Объем перфузии крови составлял 4–6 объемов циркулирующей крови (ОЦК). Стабилизацию крови осуществляли гепарином в дозе 300–500 ЕД/час. Среднее время работы гемоперфузионной системы составило 4–6 часов. В качестве сосудистого доступа использовали центральную вену (2-просветный катетер). После проведения процедуры ЛПС-селективной гемоперфузии проводили процедуру продленной вено-венозной гемодиализации (continuous veno-venous hemodiafiltration, CVVHDF) на аппарате «MultiFiltrate» (Fresenius). Потоки замещения составляли 30–50 мл/кг/час со скоростью кровотока 200–250 мл/мин, с ультрафильтрацией от 50–150 мл/час. Растворы замещения «MultiBig 4» объемом 5000 мл. Критериями начала служили острая почечная недостаточность II ст. (KDIGO), некорректируемый метаболический ацидоз с  $pH < 7,1$ , гиперкалиемия более 8,0 ммоль/л, олигурия  $< 20$  мл/час [54]. Стабилизацию крови осуществляли гепарином в дозе 500–1000 ЕД/час.

**Статистические методы.** Статистическую обработку данных проводили с использованием методов описательной статистики и статистических критериев в среде электронной таблицы Microsoft Excel 2016 с надстройкой XLStat. Тест на нормальность распределения парных изменений величин, до и после применения гемосорбентов, проводили для каждой группы данных с помощью теста Шапиро-Уилка, гипотезу о нормальности распределения отвергали при  $p < 0,05$ . Для оценки статистической значимости различий между группами, в случае распределения, отличающегося от нормального, использовали парный двухсторонний тест Уилкоксона или тест Манна-Уитни для независимых групп. В случае нормального распределения парных изменений величин в группах, значимость различий оценивали по парному двухстороннему  $t$ -критерию Стьюдента. За величину статистической значимости изменения показателей было принято значение  $p < 0,05$ . При сравнении групп по категориям исхода лечения «выжили-умерли» в группе пациентов, подвергшихся гемосорбции, и группе пациентов с абдоминальным сепсисом, при лечении которых гемосорбенты не применяли (контрольная выборка), использовали точный тест Фишера (SigmaPlot 12.5, Systat Software, США). Тест Фишера использовали и для сравнения доли абдоминального сепсиса и распределения полов между приведенными группами пациентов (табл. 2).

## Результаты и обсуждение

Профиль демографических и ключевых базовых клинических показателей представлен в табл. 1.

У всех пациентов (4 женщины и 5 мужчин, средний возраст 58 лет, от 31 года до 76 лет) был поставлен диагноз септического шока, поскольку их состояние отвечало критериям септического шока согласно СЕПСИС-3 (2016). Длительность искусственной вентиляции легких — от 6 до 16 дней (среднее значение 9,9 дней).

Динамика клинических и клинико-лабораторных показателей в ходе лечения пред-

septic shock because their condition met the criteria for septic shock according to SEPSIS-3 (2016). Duration of mechanical lung ventilation was from 6 to 16 days (average 9.9 days).

Changes in clinical and laboratory parameters during the treatment are presented in fig. 1–6. The days of observations were plotted along the horizontal axis; for adequate assessment of changes in parameters, they were measured twice during the first day of extracorporeal treatment: immediately before the use of Efferon LPS columns (point 0) and at the beginning of the first hemosorption. Subsequently, measurements were made every day for five days (days 1, 2, 3, 4 and 5).

Due to the development of septic shock, the blood pressure in patients was maintained with noradrenaline for an average of 2.5 days — from 26 to 116 hours (table 1).

On average, patients stayed in ICU for 8.1 days, in the hospital — 18.1 days. For the purpose of the analysis, the whole sample was divided into 3 groups, which were equal in number of patients, but differed in age: below 55 years old (group 1), from 55 to 68 years old (group 2) and older than 68 years old (group 3). As it can be seen from table 1, 2 out of 9 patients with septic shock, females from the oldest group (group 3, 68–76 years old), did not survive, the death was recorded early, on days 4 and 8, despite the maximum inotropic support in these patients which had been provided for 92–114 hours (table 1).

Infection in all patients with septic shock was confirmed by obtaining the bacterial culture in all 9 patients. fig. 1 shows the data characterizing the rate of culturing the opportunistic bacteria from biological samples of patients (bronchoalveolar lavage, urine, abdominal fluid, blood).

As it can be seen from the figure 1, *K. pneumonia* (9 patients) was the most frequent agent, *A. baumannii* and *E. coli* were in the second place (5 patients), the growth of *P. aeruginosa* and *E. fecalis* was much less common (1 case each). Other microorganisms, *Proteus* spp and *Candida albicans*, were isolated in one and two patients, respectively.

**Shock-reversing effect of LPS-selective hemosorption.** Changes in parameters indicating shock are presented in fig. 2, a. As it can be seen from fig. 2, a, after the hemosorption procedure, the mean blood pressure (MBP) increased considerably, practically reaching normal values in most patients the next day.

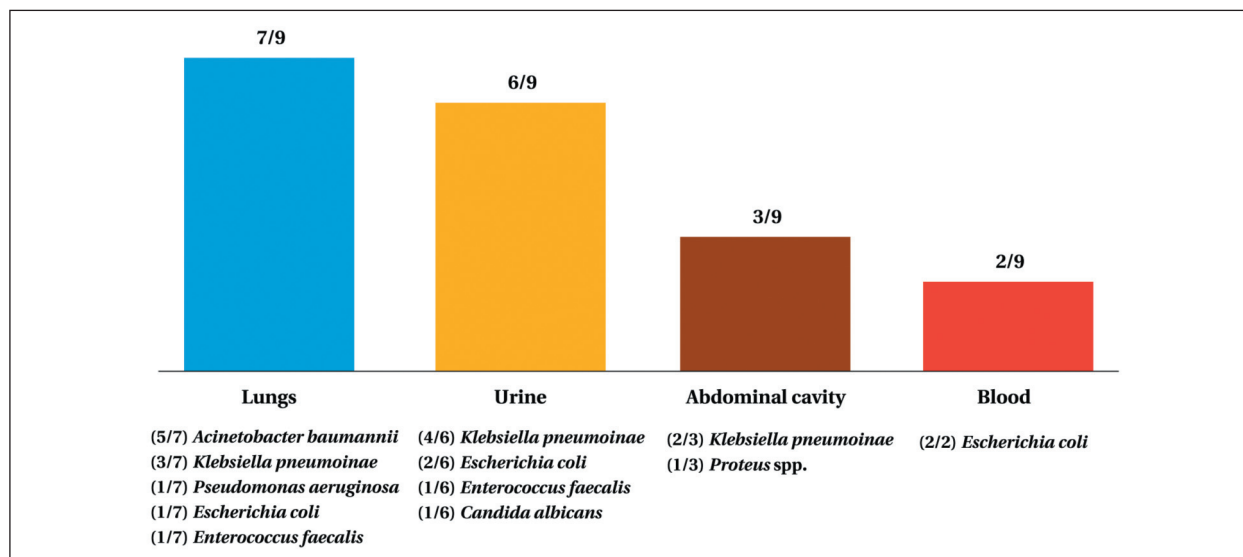
At the same time, the dose of inotropic drugs decreased gradually due to the reduced requirement for their administration (fig. 2, b). The increased lactate level during the day decreased significantly, however, remaining above 2 mmol/L in several surviving patients on the second day after LPS-selective hemoperfusion, too (fig. 2, c). However, on the 3<sup>rd</sup> day lactate was found to be elevated only in two pa-

**Таблица 1. Основные демографические и клинические параметры пациентов.**  
**Table 1. Main demographic and clinical parameters of patients.**

Patient, no.	Age	Age group	Gender	MVL, days	Inotropic support, hrs	Acidosis, hrs	Days in ICU	Hospital, days	28-day survival
8	31	1	M	14	27	30	14	24	1
2	38	1	M	10	68	70	8	23	1
1	52	1	M	7	28	43	5	18	1
6	56	2	M	7	41	23	5	17	1
3	63	2	F	13	87	78	11	28	1
5	66	2	M	15	53	44	13	27	1
4	68	3	F	8	114	68	8	8	0
7	76	3	F	4	92	92	4	4	0
9	75	3	F	7	26	22	5	14	1
Average	58.3	NA	NA	9.9	59.6	52.2	8.1	18.1	NA
Median	63.0	NA	NA	10.0	53.0	44	8.0	18.0	NA
SD	15.7	NA	NA	3.4	32.4	25.6	3.8	8.3	NA
SE	5.2	NA	NA	1.1	10.8	8.5	1.3	2.8	NA
Range	31-76		NA	6-15	26-114	22-92	4-14	4-28	NA

**Note.** NA — not applicable.

**Примечание.** Patient, no. — пациент, №; age — возраст; age group — возрастная группа; gender — пол; M (male) — мужской; F (female) — женский; MLV (mechanical lung ventilation) — искусственная вентиляция легких; days — дней; inotropic support — инотропная поддержка, hrs — часов; acidosis — длительность ацидоза; in ICU — пребывание в ОРИТ; hospital — продолжительность госпитализации; 28-day survival — выживаемость в течение 28 дней; average — среднее; median — медиана; SD (standard deviation) — стандартное отклонение; SE (standard error) — ошибка средней; range — размах значений; NA — (not applicable) — не применимо.



**Рис. 1. Рост бактерий, выделенных при микробиологическом исследовании пациентов с септическим шоком.**  
**Fig. 1. Growth of bacteria isolated in microbiological testing of patients with septic shock.**

**Note.** The growth of bacteria isolated in microbiological testing of patients with septic shock. On the horizontal axis, the sources of samples are indicated, and above the columns, the ratio of patients with bacteria isolated from a specific source to the total number of patients with isolated microorganisms. Isolated microorganisms are shown below the columns (ratio of isolated bacteria to the total number of microbiological studies of a specific source is shown in brackets).

**Примечание.** Lungs — легкие; urine — моча; abdominal cavity — брюшная полость; blood — кровь. По оси абсцисс указаны источники получения образцов, над столбцами — отношение пациентов, у которых из данного источника выделены бактерии, к общему числу пациентов с выделенными микроорганизмами. Под столбцами указаны выделенные микроорганизмы (в скобках — отношение выделенных бактерий к общему числу микробиологических исследований данного источника).

ставлена на рис. 1–6. Дни наблюдений отложены по оси абсцисс; в целях адекватного анализа динамики показателей в первые сутки экстракорпорального лечения показатели измеряли дважды: первый раз непосредственно до начала гемосорбции (точка 0), а второй раз — непосредственно после процедуры. Впо-

tients resistant to treatment who died on the 4<sup>th</sup> and 8<sup>th</sup> days (see internal graph in fig. 2, c).

The significant decrease of lactate 18 hours after the end of 6-hour hemoperfusion session also corresponded to the restoration of blood pH value, which was observed during the days 1–2 after the beginning of the procedure in 8 out of 9 patients



следствии измерения показателей проводили каждые сутки в течение пяти дней.

В связи с развитием септического шока артериальное давление у пациентов поддерживали введением норадреналина в среднем на протяжении 2,5 суток — от 26 до 116 часов (табл. 1).

В среднем, пациенты пробыли в ОРИТ в течение 8,1 суток, в клинике — 18,1 суток. Для целей анализа всю выборку разделили на 3 равные по числу пациентов группы, отличающиеся по возрасту: до 55 лет (группа 1), от 55 до 68 лет (группа 2) и начиная с 68 лет и старше (группа 3). Как видно из табл. 1, из 9 пациентов с септическим шоком двое пациентов — женщины старшей группы (группа 3: 68–76 лет), не выжили — летальный исход был зарегистрирован на 4-е и 8-е сутки, несмотря на максимальную инотропную поддержку этих пациентов — 92–114 часов (табл. 1).

Наличие инфекции у пациентов с септическим шоком было подтверждено высевом бактерий у всех 9 пациентов. На рис. 1 представили данные, характеризующие частоту высева из биообразцов пациентов (БАЛ, моча, брюшная полость, кровь) условно-патогенных бактерий.

Как видно из рис. 1, по встречаемости у пациентов доминировали *K. pneumonia* (выделены у 9 пациентов), *A. baumannii* и *E. coli* были на втором месте (выделены у 5 пациентов), значительно реже был выявлен рост *P. aeruginosa* и *E. fecalis* (по 1 выделению). Другие микроорганизмы — *Proteus spp.* и *Candida albicans* — были выделены у одного и двух пациентов, соответственно.

**Динамика противошокового эффекта ЛПС-селективной гемоперфузии.** Динамику показателей, характеризующих состояние шока, представили на рис. 2. Как видно на рис. 2, *a*, после проведения процедуры гемосорбции среднее артериальное давление (САД) повышалось достаточно, практически нормализуясь у большинства пациентов на следующий день.

Параллельно этому, доза инотропных препаратов градуально снижалась вследствие уменьшения потребности в их введении (рис. 2, *b*). Повышенное содержание лактата в течение суток статистически значимо снижалось, оставаясь, однако, выше 2 ммоль/л у некоторых выживших пациентов и на вторые сутки после ЛПС-селективной гемоперфузии (рис. 2, *c*). Однако на 3-и сутки лактат оказался повышенным только у двоих пациентов, устойчивых к лечению, скончавшихся на 4-е и 8-е сутки (см. внутренний график рис. 2, *c*).

Значительному снижению лактата через 18 часов после окончания 6-часовой гемосорбции соответствовало и восстановление значе-

(рис. 2, *d*). Only one of two dead patients had no pH recovery (fig. 2*d*, see internal graph).

Thus, the use of hemoperfusion led to rapid normalization of the mean blood pressure, a gradual decrease in the need for noradrenaline up to its complete withdrawal by the day 2–3 after the beginning of LPS-selective hemoperfusion, a sharp decrease in lactate level, full recovery of pH values. A sustained antishock effect was observed in 7 patients, while the rapid effect was not achieved in two patients who died soon.

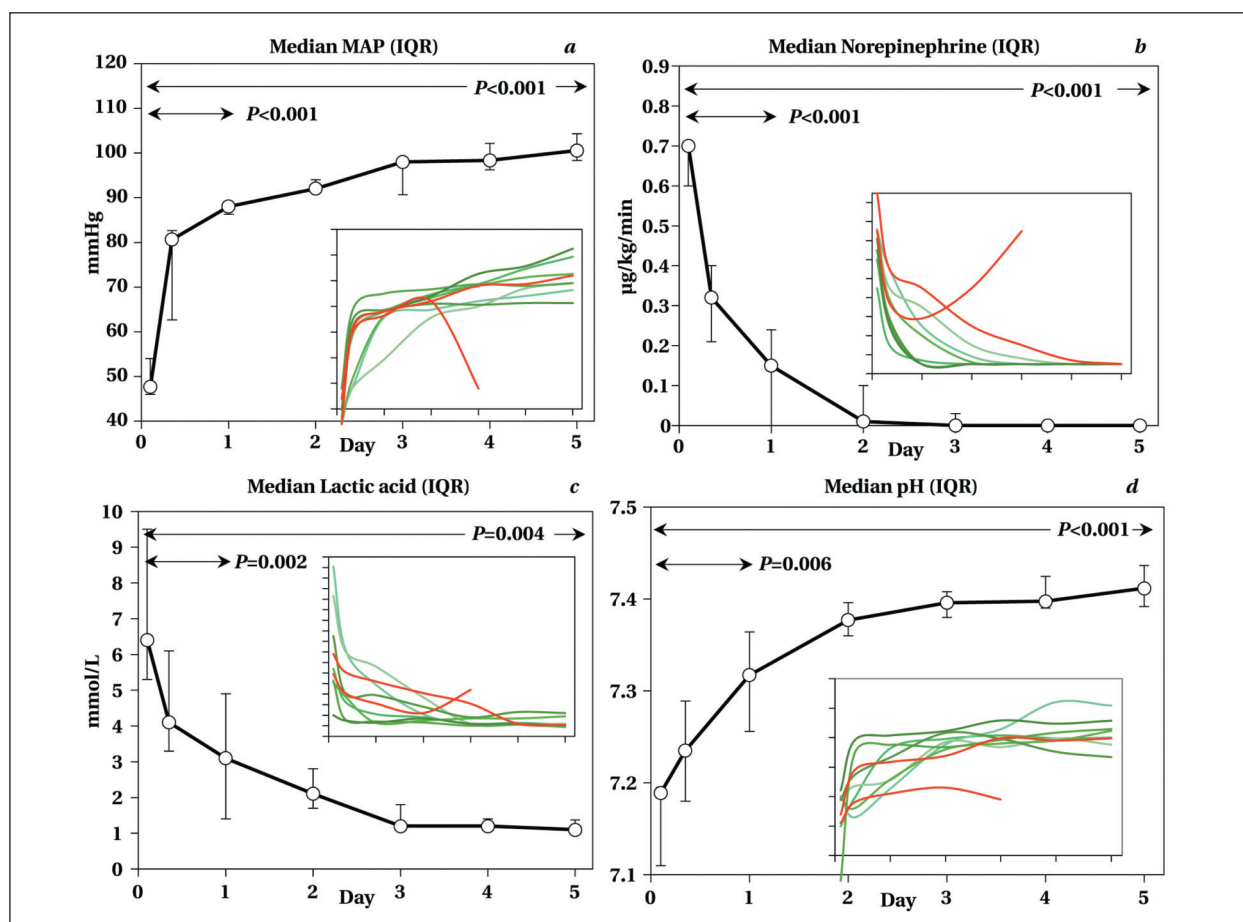
**The severity of the condition and organ disorders during treatment.** Prior to treatment, patients were characterized by high values of APACHE II and SOFA scores, characterizing the severity of the condition and organ disorders, respectively. Use of LPS-selective hemoperfusion was associated with a significant decrease of APACHE II (fig. 3, *a*) and SOFA (fig. 3, *b*) scores in 8 out of 9 patients starting from the first day after the hemosorption procedure.

Organ disorders in patients were diverse and had different duration, sometimes extending beyond the 5-day study duration. This pattern was observed in renal, gastrointestinal and pulmonary disorders (fig. 3, *c*). The delayed complete recovery of organ disorders was possibly due to the variability of oxygenation index: the respiratory index PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> varied significantly, remaining below 300 even after the first day in 4 patients, two of whom later died. In the other 5 patients, the oxygenation index values fully recovered after a day from the beginning of hemosorption, remaining within the normal range in the future (fig. 3, *d*, internal graph).

Measurement of the main functional parameters of liver (alanine transferase, ALT, and aspartate transferase, AST) and kidneys (urea and creatinine) (fig. 4) performed prior to the procedures revealed no liver disorders (fig. 4, *a, b*) but has shown abnormal renal function (fig. 4, *c, d*).

As it can be seen in Fig. 4, *c*, the blood urea level in all the surviving patients started to decrease as early as on day 1 after LPS-selective hemoperfusion procedure, remaining unchanged only in patients who died later. Such resistance to treatment, apparently, explains absence of significant difference ( $P=0.07$ ) between the median values in the whole group of patients before and after hemosorption (measurement interval was 1 day) while one median value was 2 times greater than the other. Significant differences between the studied values (urea levels before and after the procedure) were found only by the 5th day from the LPS-selective hemoperfusion ( $P=0.009$ , fig. 4, *c*).

The creatinine level changes were similar: due to the high heterogeneity of the group in respect of creatinine level prior to the LPS-selective hemoperfusion, the differences were not significant after 1 day, however, by the 5<sup>th</sup> day of the study there was



**Рис. 2.** Динамика клинических и лабораторных показателей, характеризующих шоковое и послешоковое состояние, у пациентов в ходе лечения.

**Fig. 2.** Changes in clinical and laboratory parameters characterizing the shock and post-shock conditions in patients during treatment.

**Note.** Here and on the pictures 3–7. The time points of the study starting from the first day are shown on the horizontal axis: point 0 — prior to hemosorption; the next point between 0 and 1 — immediately after the hemosorption procedure — after 6 hours; points 1–5 correspond to the day after the beginning of hemosorption. On the vertical axis the numerical values of the specified parameter, median and interquartile intervals, percentiles (25%–75%) are shown. Horizontal lines in the upper part of the figure and the numerical value reflect *P* value and time points, between which the significance of differences using the paired criterion was estimated. Internal graphs illustrate the changes in parameters at the same time points for each patient; green lines represent surviving patients; red lines represent deceased patients. *a* — mean blood pressure, mm Hg; *b* — noradrenaline dose, µg/kg/min; *c* — lactate, mmol/L; *d* — pH values.

**Примечание.** Здесь и на рис. 3–7: по оси абсцисс — временные точки исследования, начиная с первого дня: точка 0 — до применения гемосорбции; следующая точка между 0 и 1 — сразу после процедуры гемосорбции — через 6 часов; точки 1–5 соответствуют суткам, прошедшим после начала гемосорбции. По оси ординат — численные значения обозначенного показателя, медианы и интерквартильные интервалы, перцентили (25%–75%). Горизонтальные линии в верхней части рисунка и цифровое значение отражают значение *P* и временные точки, между которыми оценивали достоверность различий по парному критерию. Внутренние графики иллюстрируют динамику изменений показателей по тем же временным точкам у каждого пациента; зеленые линии — выжившие пациенты; красные линии — погибшие пациенты. *a* — среднее артериальное давление, мм рт. ст.; *b* — доза норадреналина, мкг/кг/мин; *c* — лактат, мМ/Л; *d* — значения рН, ед.

ния рН крови, наблюдавшееся в течение первых — вторых суток после начала процедуры у 8 из 9 пациентов (рис. 2, *d*). Только у одного из двух погибших пациентов восстановления рН так и не произошло (рис. 2, *d*, см. внутренний график).

Таким образом, применение гемосорбции привело к быстрой нормализации среднего артериального давления, градуальному снижению потребности в норадреналине вплоть до его полной отмены к 2–3-м суткам после нача-

а significant reduction of creatinine level, with its median almost reaching the upper limit of normal reference (Fig.4, *d*). CVVHD being continued during the next day could have greatly contributed to creatinine level stabilization.

Changes in coagulation parameters are presented in fig. 5.

As seen in the figure, only the platelet count decreased significantly (during the first day after LPS-selective hemoperfusion) (fig. 5, *a*) for a short time, while other indices such as prothrombin

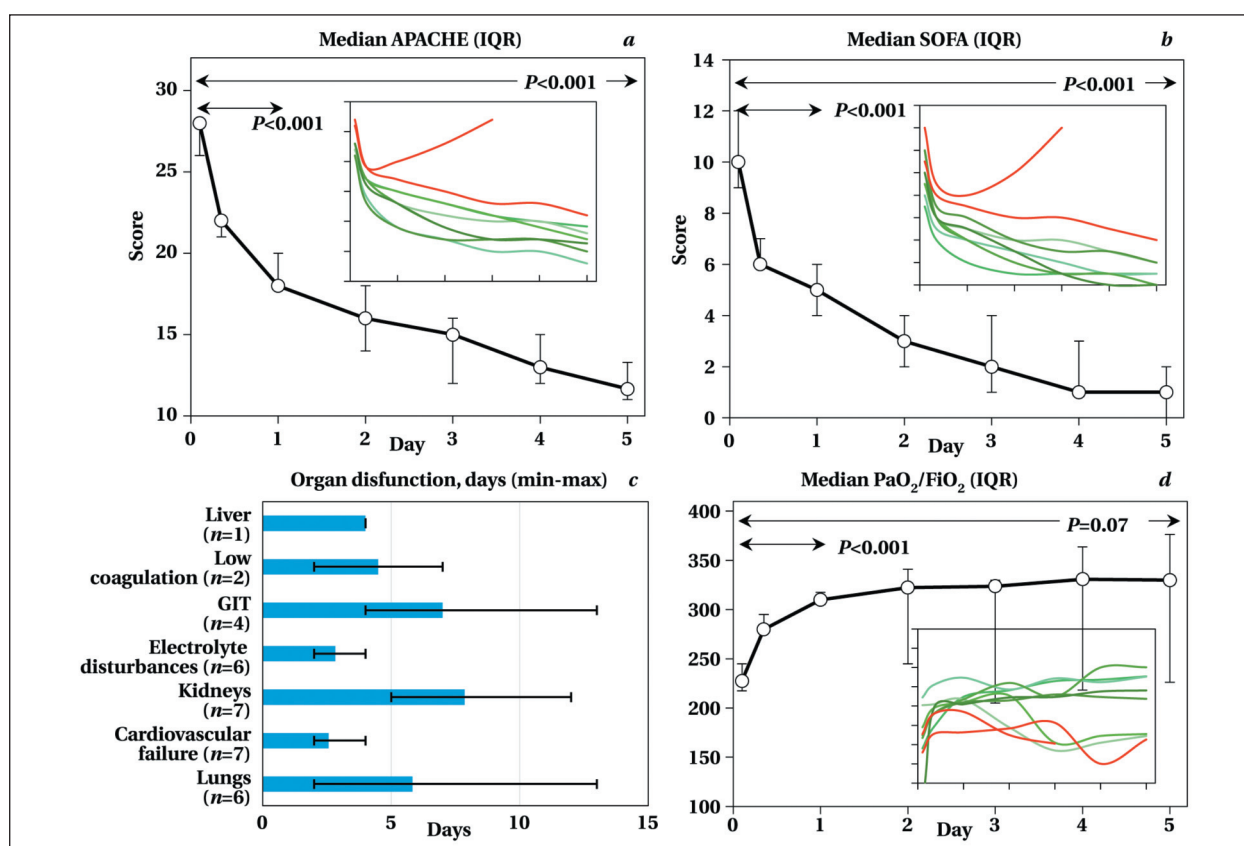


Рис. 3. Динамическая характеристика изменений состояния здоровья, органных нарушений и перфузии до и после гемосорбции.

Fig. 3. Temporal changes in vital parameters, organ disorders and perfusion before and after hemoperfusion.

Note. *a* — APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) scores; *b* — SOFA (The Sequential Organ Failure Assessment) scores; *c* — duration of organ disorders, median and range of values (minimum and maximum), days; *d* —  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  (respiratory index, ratio of partial oxygen pressure in arterial blood to oxygen fraction on inhalation).

Примечание. Liver — печень; low coagulation — гипокоагуляция; GIT — ЖКТ; fluid and electrolyte disorders — водно-электролитное нарушение; kidneys — почки; cardiovascular failure — сердечно-сосудистая недостаточность; lungs — легкие. *a* — баллы по шкале классификации острых функциональных и хронических изменений в состоянии здоровья APACHE II; *b* — баллы по шкале органной недостаточности SOFA; *c* — длительность органных нарушений, медиана и размах значений (минимум и максимум), дни; *d* —  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  — индекс оксигенации (реаспираторный индекс, отношение парциального напряжения кислорода в артериальной крови к фракции кислорода на вдохе).

ла применения ЛПС-селективной гемоперфузии, резкому снижению содержания лактата, полному восстановлению значений pH. Выраженный противошоковый эффект наблюдали у 7 пациентов, в то время как быстрого эффекта не удалось добиться у двух пациентов, вскоре погибших.

**Тяжесть состояния и динамика органных нарушений в ходе лечения.** До лечения пациенты характеризовались высокими значениями показателей APACHE II и SOFA, отражающих тяжесть состояния и выраженность органных нарушений, соответственно. Применение ЛПС-селективной гемоперфузии сопровождалось значительным снижением показателя по шкалам APACHE II (рис. 3, *a*) и SOFA (рис. 3, *b*) у 8 из 9 пациентов, начиная с первых суток после начала процедуры гемосорбции.

Органные нарушения у пациентов были разнообразны и имели различную продолжи-

тельность (рис. 3, *c*), индекс оксигенации (рис. 3, *d*) не изменился в течение всего периода наблюдения. При анализе индивидуальных реакций пациентов на ЛПС-селективную гемоперфузию, наиболее тяжело больные, которые в конечном итоге умерли, были обнаружены у тех, кто имел наибольшее снижение уровня тромбоцитов, начиная с первого дня после гемосорбции и оставаясь на самом низком уровне в последующие дни (рис. 3, *a*).

**Уровни эндотоксина и про-воспалительных маркеров.** Клиренс ЛПС и снижение уровня про-воспалительных иммунных медиаторов является ключевой целью патогенетического лечения селективной биоспецифической гемосорбцией. Экстракорпоральный адсорбент Efferon LPS использовался в исследовании селективно адсорбирует различные терапевтические мишени из этих категорий из-за (а) наличия ЛПС-селективных лигандных молекул ЛПС с высокой аффинностью к липиду А, и (б) специфической пористой структуры, связывающей небольшие и средние молекулы белков до 60 кДа [53]. Поэтому, экстракорпоральная детоксикация

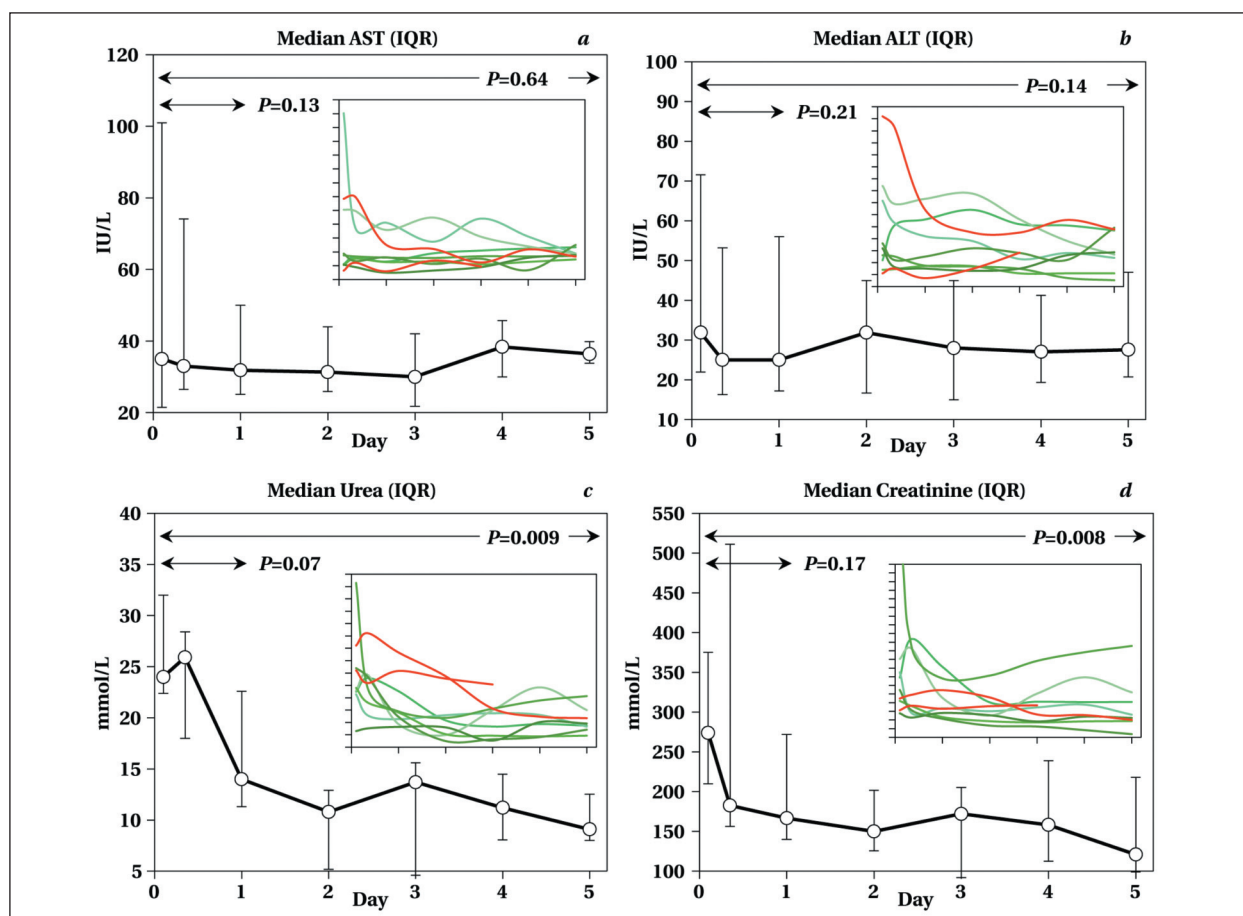


Рис. 4. Характеристика некоторых органных нарушений пациентов в ходе гемосорбции.

Fig. 4. Characterization of some organ disorders in patients during hemosorption.

Note. a — level of AST, IU/L; b — level of ALT, IU/L; c — blood urea level, mmol/L; d — blood creatinine level, mmol/L.

Примечание. a — содержание АСТ, МЕ/Л; b — содержание АЛТ, МЕ/Л; c — концентрация мочевины в крови, мм/л; d — концентрация креатинина в крови, мм/л.

тельность, выходящую за пределы 5-дневного исследования у отдельных пациентов; эта закономерность касалась нарушений со стороны почек, желудочно-кишечного тракта, легких (рис. 3, c). Возможно, что продолжительность органных нарушений была связана с изменчивостью показаний индекса оксигенации: респираторный индекс  $PaO_2/FiO_2$  значительно варьировал, оставаясь ниже 300 и после первых суток у 4-х пациентов, двое из которых погибли. У остальных 5 пациентов значения индекса оксигенации полностью восстановились уже после суток от начала гемосорбции, оставаясь в пределах нормы в дальнейшем (рис. 3, d, внутренний график).

Исследование динамики показателей нарушений функционирования паренхиматозных органов — печени (аланинаминотрансферазы, АЛТ, и аспаратаминотрансферазы, АСТ) и почек (мочевины и креатинина) (рис. 4) выявило у пациентов до проведения гемосорбции отсутствие нарушений со стороны печени (рис. 4, a, b) и их наличие — со стороны почек (рис. 4, c, d).

using an adsorbent with such properties would be expected to reduce the levels of both LPS molecules and pro-inflammatory cytokines. Indeed, as it can be seen in fig. 6, a single hemoperfusion has resulted in a significant reduction of LPS, major inflammatory cytokine IL-1beta, and enterotoxin-binding mediator presepsin (fig. 6, a, b, c).

The levels of LPS, interleukin-1 and presepsin molecules decreased significantly starting from the end of hemoperfusion (fig. 6). Interestingly, the level of C-reactive protein (CRP), pathogenetically significant for congenital and adaptive immune reactions and a highly informative inflammatory biomarker, also decreased significantly, starting from the first day of hemosorption, remaining reduced on the 5<sup>th</sup> day ( $P < 0.001$ , fig. 6, d). While the two former proteins with molecular weight 13 and 18 kDa, respectively, can be removed from the bloodstream using the Efferon LPS column, CRP molecules with molecular weight greater than 100 kDa should have continued to circulate in the bloodstream. Therefore, the decrease of this protein in circulation as a result of hemosorption is most likely due to the sorption of LPS molecules as inducers of CRP pro-

Как видно на рис. 4, с, у всех выживших пациентов уровень мочевины в крови начинал снижаться уже на 1-е сутки после процедуры ЛПС-селективной гемоперфузии, оставаясь неизменным только у впоследствии погибших пациентов. Резистентность последних пациентов к лечению, видимо, объясняет, почему значения медианы у всей группы пациентов до и после сорбции (интервал измерений — 1 сутки), различаясь двукратно, значимо не отличались ( $p=0,07$ ). Значительные различия между исследуемыми величинами — содержанием мочевины до и после процедуры — определяли лишь к 5-му дню от проведения ЛПС-селективной гемоперфузии ( $p=0,009$ , рис. 4, с).

Динамика содержания креатинина была сходной: вследствие высокой гетерогенности группы по уровню показателя до проведения ЛПС-селективной гемоперфузии различия через сутки были не значимы, однако, к 5-м суткам исследования выявляли значительное снижение концентрации креатинина, по значению медианы почти достигающего верхней границы нормы (рис. 4, d). Вероятно, в стабилизацию этого показателя вносит существенный вклад продолжавшаяся в течение последующих суток CVVHD.

Динамику изменений показателей свертывания крови представили на рис. 5.

Как видно на рис. 5, только содержание тромбоцитов кратковременно (в течение первых суток после проведения ЛПС-селективной гемоперфузии) статистически значимо снижалось (рис. 5, a), тогда как другие показатели — протромбиновый индекс (рис. 5, в), МНО (рис. 5, с), содержание фибриногена (рис. 5, d) не менялись в течение всего периода наблюдения. При анализе индивидуальных реакций пациентов на ЛПС-селективную гемоперфузию установили, что именно у наиболее тяжелых пациентов, не выживших в ходе лечения, максимально снижалось содержание тромбоцитов, начиная с первых суток после гемосорбции, оставаясь на наиболее низком уровне и в последующие дни (рис. 5, a).

**Динамика показателей, характеризующих содержание эндотоксина и провоспалительных маркеров.** Удаление ЛПС и снижение содержания провоспалительных медиаторов иммунной системы является ключевой задачей патогенетического лечения с помощью селективной биоспецифической гемосорбции. Используемая в исследовании сорбционная колонка Эфферон ЛПС избирательно поглощает молекулы из этих разнородных групп терапевтических мишеней благодаря (a) наличию ЛПС-селективного лиганда, проявляющего аффинность к домену липида А, и (б) специфической пористой структуре, связывающей

duction by the cells [57, 58]. The evidence suggests that the use of the column allowed effective clearance of both LPS molecules (by binding to affinity ligands) and interleukin-1 $\beta$  being the key pro-inflammatory cytokine (by sorption of polymer sorbent in mesopores), which indicates a multifaceted nature of the sorbent action.

Thus, LPS-selective hemoperfusion was associated with rapid, within 24 hours from the beginning of the procedure, recovery of the abnormal APACHE II, SOFA scores, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> respiratory index in the majority of patients, which associated with return of the values of SOFA, the integral index of organ disorders, to normal values in the whole group of patients receiving hemosorption on the 1<sup>st</sup> and 5<sup>th</sup> days ( $P<0.001$  vs the values prior to the procedure). At the same time, significant recovery of the impaired renal function was achieved only on the 5<sup>th</sup> day after LPS-selective hemoperfusion ( $P<0.009$  and  $0.008$ , fig. 6, c and fig. 6, d, respectively). Apparently, it was promoted by prolonged (low-flow) veno-venous hemofiltration (CVVHD) immediately after LPS-selective hemoperfusion, which has been well proven to be effective in restoring the damaged functional activity of kidneys [42].

**Changes in immune system cellular biomarkers.** The use of LPS-selective hemoperfusion in the comprehensive treatment of septic shock led to a rapid decrease in the WBC count: within a day after the start of the procedure, it was significantly reduced, gradually reaching normal values on day 5 ( $P<0.001$  vs the baseline 0, fig. 7, a).

The lymphocyte count did not change significantly, however, it varied throughout the entire 5-day period of clinical observation within narrow limits of the lower normal reference values from  $0.97-5.3 \times 10^9/L$  on day 0 to  $0.8-1.3 \times 10^9/L$  on day 5 (fig. 7, b, internal graph). It should be noted that such small fluctuations resulted in a statistically significant decrease of the parameter on day 5 after LPS-selective hemoperfusion, however, as can be seen in fig. 7, b, the median values of the parameters were still within the normal ranges (more than  $1 \times 10^9/L$ ).

The data obtained indicate that a rapid and persistent decrease in white blood cell count after LPS-selective hemoperfusion was not accompanied by significant changes in the blood lymphocyte count.

The ultimate goal of the study was to improve treatment outcomes in patients with septic shock and acute renal failure through combined use of LPS-selective hemoperfusion and prolonged veno-venous hemodiafiltration. Septic shock (SEPSIS-3, 2016) was verified in all 9 patients who were found to have opportunistic Gram-negative bacteria of the ESCAPE group generally responsible for most health care associated infections, including nosocomial ones (fig. 1). The data obtained suggest that

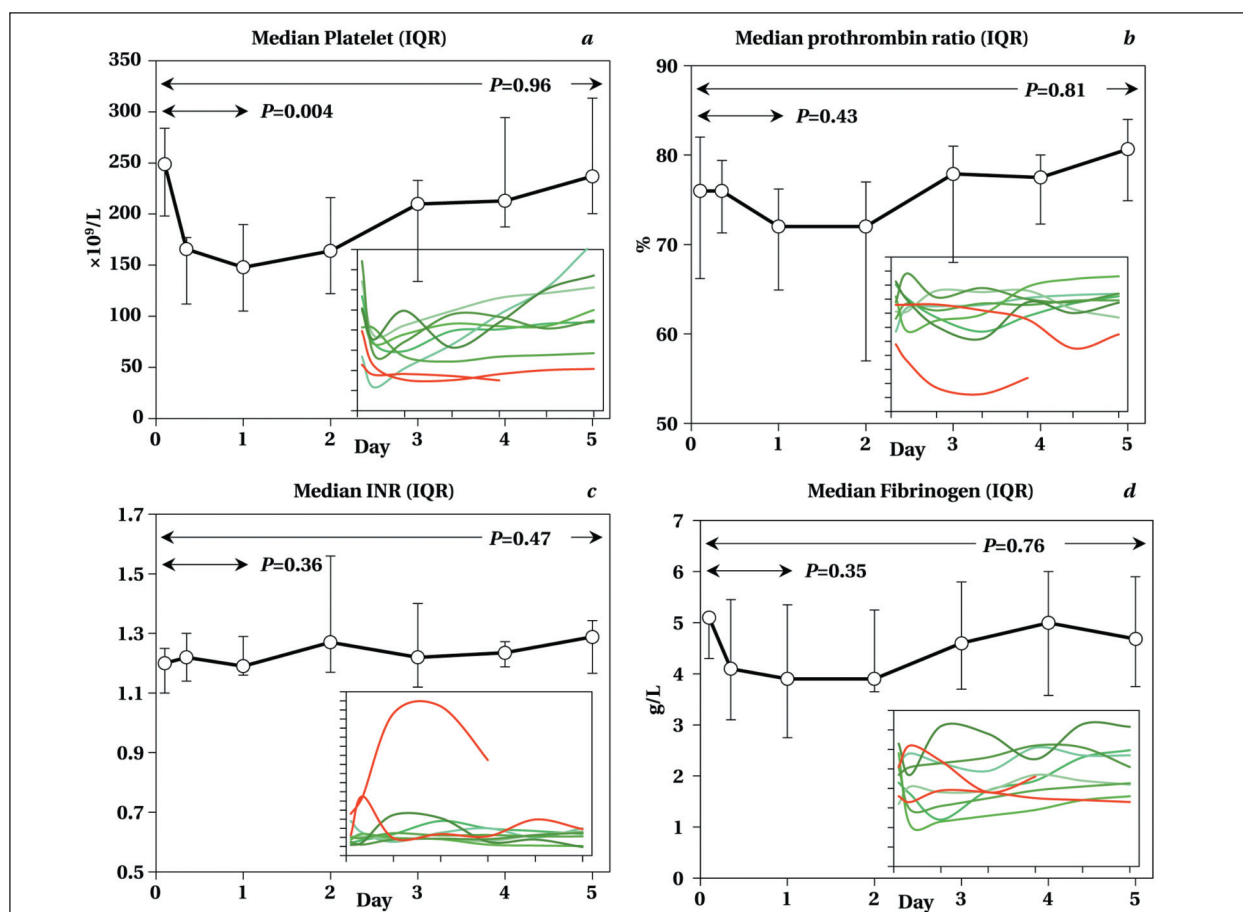


Рис. 5. Динамика показателей системы свертывания у пациентов.

Fig. 5. Changes in coagulation parameters in patients.

*a* — blood platelet count,  $\times 10^9/L$ ; *b* — prothrombin index, %; *c* — international normalized ratio characterizing the external pathway of blood coagulation, units; *d* — fibrinogen, g/L.

**Примечание.** *a* — содержание тромбоцитов в крови,  $\times 10^9/л$ ; *b* — протромбиновый индекс ПТИ, %; *c* — международное нормализованное отношение, характеризующее внешний путь свертывания крови, ед.; *d* — фибриноген, г/л.

малые и средние белковые молекулы размером до 60 кДа [53]. Поэтому ожидали, что экстракорпоральная детоксикация с использованием такого сорбента приведет к снижению содержания как молекул ЛПС, так и провоспалительных цитокинов. Действительно, как видно на рис. 6, уже однократная гемоперфузия привела к значительному снижению содержания и ЛПС в крови и основного цитокина воспаления — интерлейкина-1 $\beta$ , и пресепсина — медиатора, связывающего энтеротоксин (рис. 6, *a, b, c*).

При этом концентрации как ЛПС, так и молекул интерлейкина-1 $\beta$  и пресепсина значительно снижались, начиная с окончания гемоперфузии (рис. 6).

Интересно, что содержание патогенетически значимого для развития врожденных и адаптивных иммунных реакций, высокоинформативного биомаркера воспаления — С-реактивного белка (CRP) также значительно снижалось, начиная с первых суток после начала гемосорбции, оставаясь сниженным и

a single LPS-selective hemoperfusion procedure alone allowed within 1–5 days to significantly improve hemodynamic parameters of patients by restoring impaired blood pressure, reducing blood lactate level, and lowering the dose of inotropic support (fig. 2). Significantly reduced organ failure indices according to SOFA scale and restoration of tissue oxygenation observed during comprehensive treatment using the Efferon LPS columns (fig. 3) are in line with clinical trials conducted with different selective hemosorbents for affinity clearance of Gram-negative bacteria endotoxins [31, 37, 60]. The rapid trend towards a decrease in the basic indices of acute renal failure is noteworthy, however it gained statistical significance only by day 5 after the onset of hemoperfusion procedures (fig. 4).

Blood coagulation parameters and their changes during treatment are generally accepted informative biomarkers of toxicity and success of the therapy. In this study only a short-term (during Day 1) 40–50% reduction in the blood platelet count with subsequent restoration was observed (fig. 5). These data, as well as no evidence of other

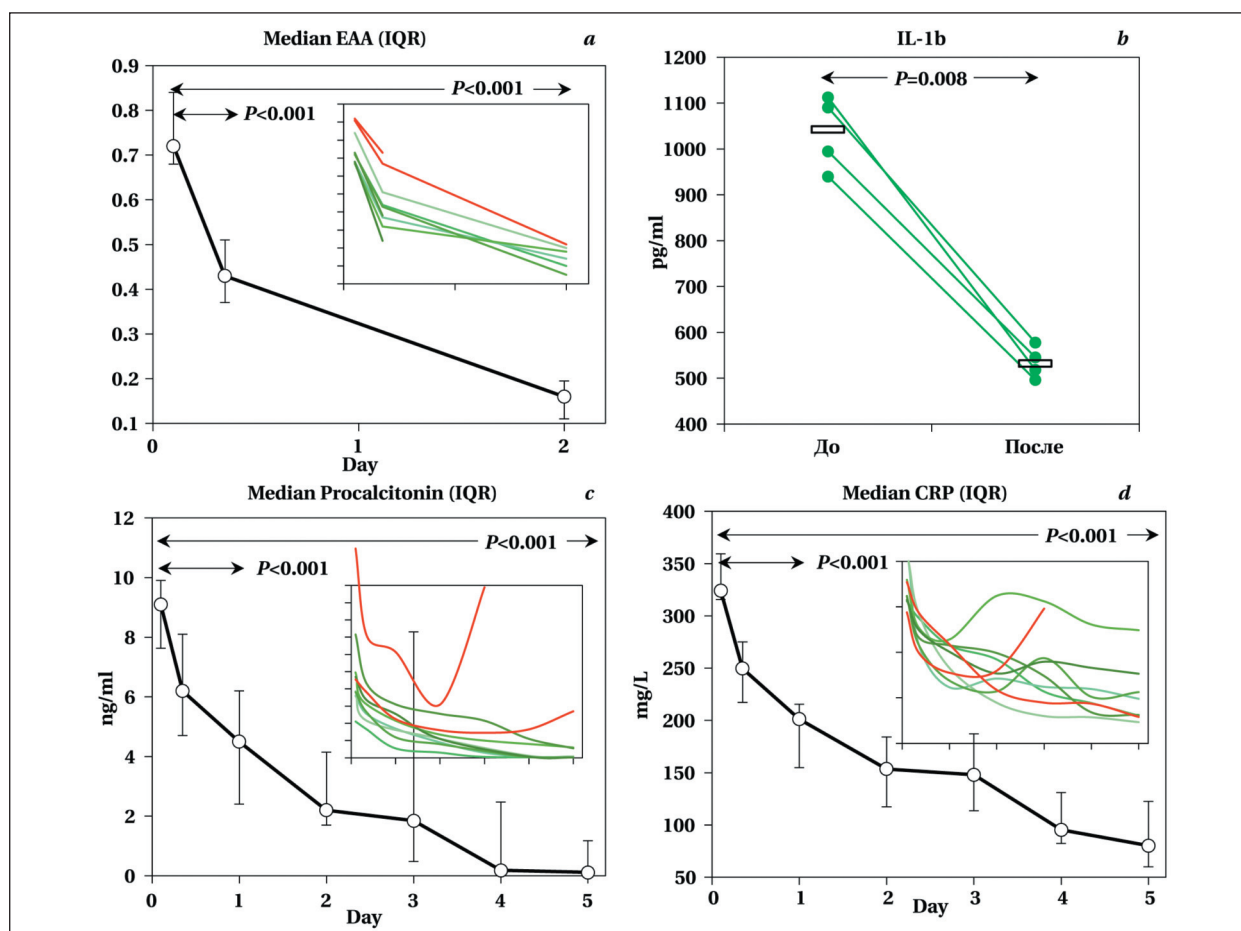


Рис. 6. Содержание эндотоксина и провоспалительных биомаркеров в крови.

Fig. 6. Blood levels of endotoxin and proinflammatory biomarkers.

Note. *a* — endotoxin activity by EAA test, units; *b* — level of interleukin-1, pg/ml; *c* — procalcitonin level, ng/ml; *d* — CRP (C-reactive protein).

Примечание. *a* — показатель активности эндотоксина ЕАА, ед.; *b* — содержание интерлейкина-1, пкг/мл; *c* — концентрация прокальцитонина, нг/мл; *d* — CRP, С-реактивный белок.

на 5-е сутки ( $p < 0,001$ , рис. 6, *d*). Если первые два белка с молекулярной массой 13 и 18 кДа, соответственно, могут быть удалены из кровотока при использовании колонки «Эфферон ЛПС», то молекулы CRP с молекулярной массой более 100 кДа должны были бы продолжить циркуляцию в кровотоке. Поэтому снижение этого белка в циркуляции в результате применения гемосорбции обусловлено, наиболее вероятно, сорбцией молекул ЛПС как индукторов продукции CRP в клетках организма [57, 58]. Данные указывают на то, что применение колонки позволяло эффективно удалять как молекулы ЛПС (посредством связывания с аффинными лигандами), так и ключевой провоспалительный цитокин — интерлейкин-1 $\beta$  (посредством сорбции в мезопорах полимерного сорбента), что указывает на мультимодальный характер действия сорбента.

Таким образом, проведение ЛПС-селективной гемоперфузии ассоциировалось с быстрым, в течение суток от начала процедуры, вос-

coagulation abnormalities (fig. 5) indicate biosafety of the Efferon LPS medical device. Such a slight and reversible decrease in platelet count immediately after hemoperfusion is well documented for various extracorporeal adsorbers including Alteco LPS [59], CytoSorb [60]. Similar results, with a minor 40% reduction in platelet count, have been described by Yamashita et al. using the Toraymyxin PMX-20R column (Toray Industries, Tokyo, Japan), which is widely available worldwide for treating sepsis patients [38]. The absence of a significant decrease in lymphocyte counts within 5 days after hemoperfusion and a simultaneous drop in white blood cell count suggests the lack of an adverse effect of the Efferon LPS column (fig. 7). Thus, the favourable risk-benefit ratio of the Efferon LPS column confirms the earlier opinion based on a clinical case report, claiming the prospects of using this extracorporeal therapy for life support in patients with septic shock [51].

The hypothesis of the «multimodal» mechanism of action of the Efferon LPS adsorbent beads is con-

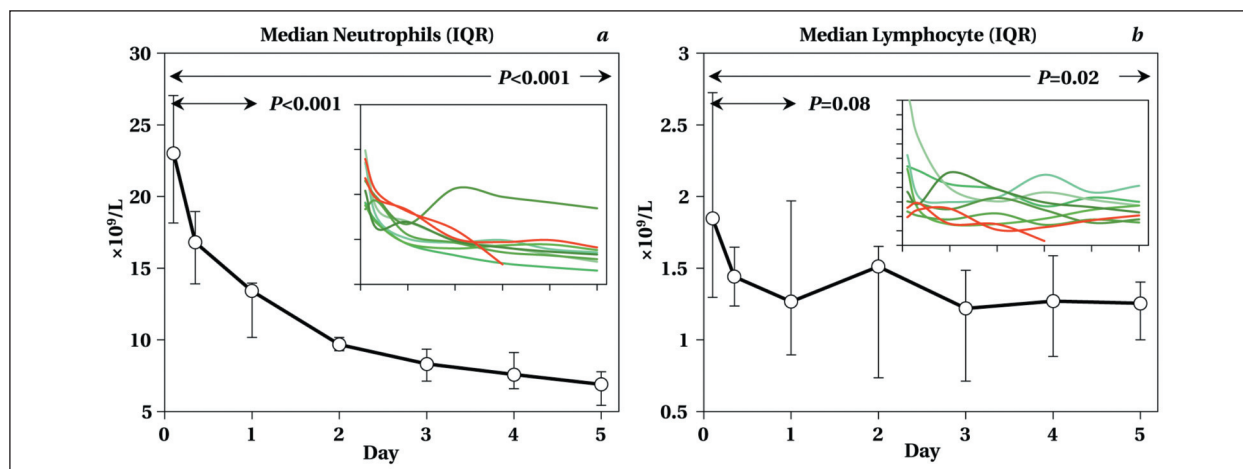


Рис. 7. Количественные изменения содержания клеток иммунной системы в ходе лечения.

Fig. 7. Quantitative changes in immune system cell counts during treatment.

Note. The changes in the blood counts of neutrophils (a) and lymphocytes (b),  $\times 10^9/L$  during treatment are presented.

Примечание. Представлены изменения содержания нейтрофилов (a) и лимфоцитов (b),  $\times 10^9/л$ , в крови пациентов в ходе лечения.

становлением нарушенных показателей APACHE II, SOFA, респираторного индекса  $PaO_2/FiO_2$  у большинства пациентов, что привело к восстановлению значений интегрального показателя органических нарушений — SOFA до нормальных значений во всей группе пациентов с гемосорбцией на 1-й и 5-й дни ( $p < 0,001$  по сравнению со значениями, определяемыми до процедуры). Вместе с тем, значительное восстановление нарушенной функции почек достигалось только на 5-е сутки после проведения ЛПС-селективной гемоперфузии ( $p < 0,009$  и  $0,008$ , рис. 6, c и рис. 6, d, соответственно). По-видимому, этому способствовало последовавшее непосредственно после ЛПС-селективной гемоперфузии применение продленной (низкопоточной) вено-венозной гемофильтрации (CVVHD), эффективность которой в отношении восстановления функциональной активности пораженных почек хорошо доказана [42].

**Динамика изменений клеточных биомаркеров иммунной системы.** Применение ЛПС-селективной гемоперфузии в комплексном лечении септического шока приводило к быстрому снижению содержания лейкоцитов в крови: уже через сутки после начала применения процедуры количество лейкоцитов значительно уменьшалось, приходя постепенно к нормальным значениям на 5-й день ( $p < 0,001$  по сравнению с исходной точкой 0, рис. 7, a).

При этом содержание лимфоцитов значительно не изменялось, однако, варьировало на протяжении всего 5-дневного периода клинического наблюдения в узких пределах маргинальных значений нижней границы нормы от  $0,97-5,3 \times 10^9/л$  в день 0 до  $0,8-1,3 \times 10^9/л$  в день +5 (рис. 7, b, внутренний график). Следует отметить, что такие колебания в узком диапазоне

firming by evidence of a rapid decrease in both LPS molecules and interleukin- $1\beta$ , a relatively low molecular weight cytokine, a key component of innate immunity that triggers a cascade of inflammatory reactions [25] (fig. 6). More than twofold decrease in blood level of procalcitonin, another low-molecular participant of inflammatory reactions, after a single hemisorption (fig. 6, c) confirms this feature of the column. At the same time, the level of C-reactive protein, a high-molecular (over 100 kDa) pro-inflammatory mediator (fig. 6, d), was also reduced, apparently due to the decreased blood concentration of LPS of the Gram-negative bacteria, a powerful inducer of C-reactive protein production [57, 58].

The results of the pilot clinical study indicate that the Efferon LPS hemisorption column has a high potential for use in life support in patients with septic shock. In fact, the global ICU mortality rate in septic shock is still extremely high. According to a recent analysis of European and North American treatment institutions, the mortality rate in ICU was 37.3% (95% CI 31.5–43.5%), in the other hospital departments it reached 39.0% (95% CI 34.4–43.9%), and overall mortality is as high as 38% [6]. A series of global data indicate even higher mortality in patients with septic shock which could be 40–60% [9, 12–15]. Analysis of our own database of clinical trials of sepsis with different localizations of infection indicates a significant mortality rate in the group of patients with diagnosed septic shock (mainly with abdominal sepsis) which totals 65% ( $n=86$ , of which 30 patients died and 56 survived; clinical data recently provided by the Moscow Buyanov Hospital) [17]. This group of patients received standard treatment without LPS-selective hemoperfusion. In both groups, in more than half of the cases the source of infection was in the abdominal cavity. We specifically selected this ran-



значений содержания лимфоцитов привели даже к статистически значимому снижению показателя на 5-й день после применения ЛПС-селективной гемоперфузии, однако, как видно на рис. 7, *b*, медианные значения показателя находились все еще в пределах нормальных значений (более  $1 \times 10^9/\text{л}$ ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что быстрое и стойкое снижение содержания лейкоцитов после применения ЛПС-селективной гемоперфузии сопровождалось отсутствием существенных изменений со стороны такого показателя, как содержание лимфоцитов в крови.

Конечная цель предпринятого исследования — улучшение результатов лечения пациентов с септическим шоком и проявлениями острой почечной недостаточности посредством комбинированного применения ЛПС-селективной гемоперфузии и продленной вено-венозной гемодиализации. Септический шок (СЕПСИС-3, 2016) был верифицирован у всех 9 пациентов, в биожидкостях которых были выявлены условно-патогенные грамотрицательные бактерии группы ESCAPE, ответственные, как правило, за большинство инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в том числе — внутрибольничных инфекций (рис. 1). Полученные данные свидетельствуют о том, что проведение только лишь одной процедуры ЛПС-селективной гемоперфузии позволяло в течение 1–5 суток значительно улучшить гемодинамические параметры пациентов, восстановив нарушенные показатели артериального давления, уменьшить содержание лактата в крови и снизить дозу инотропной поддержки (рис. 2). Значительное снижение показателей органной недостаточности по шкале SOFA и восстановление оксигенации тканей, наблюдавшиеся в ходе комплексного лечения с использованием колонок «Эфферон ЛПС» (рис. 3), соответствуют данным клинических исследований, проведенных с использованием других селективных гемосорбентов для афинного удаления эндотоксинов грамотрицательных бактерий [31, 37, 59]. Заслуживает внимания быстро возникшая тенденция к снижению основных показателей острой почечной недостаточности, достигавшая, однако, статистической значимости лишь к 5-м суткам после начала гемосорбции (рис. 4).

Показатели свертывания крови и их изменения в ходе лечения являются общепринятыми информативными биомаркерами токсичности и успешности применяемого лечения. В ходе данного исследования наблюдали лишь кратковременное, в течение первых суток, 40–50-процентное снижение количества тром-

domly recruited in 2016–2018 group of patients as a comparison group, excluding only one patient who had undergone hemoperfusion using another LPS-selective adsorber. Other patients were not prescribed extracorporeal LPS sequestration, but, as in our study, they received standard treatment for sepsis and septic shock according to guidelines.

Comparisons of groups of patients treated in various institutions cannot be ideal and cannot be an evidence base to assess the effectiveness of treatment. However, given that the latter was not the purpose of our study in this paper, it seemed appropriate to compare two groups of patients with respect to the outcome of critical conditions, as this, in our view, could be useful in encouraging us to consider continuing research.

The main parameters of two groups of patients from different studies are presented in table 2.

As can be seen from the table, the groups did not differ in the main demographic and some clinical parameters (sex, age, presence of abdominal sepsis in most patients with septic shock, duration of ICU stay and hospital stay). However, there were also more patients in less critical condition in the comparison group, judging by significantly lower APACHE and SOFA scores (table 2). Nevertheless, as it can be seen from table 2, the mortality rate in the group of patients who had hemosorption was much lower vs the comparison group, despite the fact that the APACHE and SOFA scores were 2–3 times higher in the main group. The odds ratio of survival in the main group (2 died, 7 survived) and in the comparison group (56 died, 30 survived) was 6.533 (95% confidence interval: 1.276–33.44,  $P=0.026$ , power=0.7 at alpha value=0.05, Fisher test, SigmaPlot 12.5). This may indicate a more than 6-fold increase in the survival chances in patients with septic shock using hemosorption vs the comparison group consisting of patients with septic shock who have not received hemosorption procedures. Despite the statistically significant difference in survival, we admit some limitations of the study, namely small size of the main group and possible bias, therefore, further studies are required to confirm this observation.

While discussing the obtained data, it should be noted that two patients, both with baseline characteristics strongly different from their peers, with the highest values of endotoxin activity according to EAA test (over 0.9, fig. 2), APACHE II scores (over 30, fig. 4) and APTT (over 40, fig. 6) died on the 4<sup>th</sup> and 8<sup>th</sup> days of treatment. Interestingly, although the number of patients was relatively small, the results for EAA and mortality are fully consistent with those obtained in the analysis of clinical results of a recently completed study on the efficacy of hemoperfusion with LPS-specific adsorbent under the EU-PHRATES program. The increased survival was significant in the group of patients with initial values (before hemoperfusion) of endotoxin activity in the

**Таблица 2. Сравнение демографических и основных клинических показателей в двух выборках пациентов с септическим шоком.****Table 2. Comparison of the demographic and main clinical parameters in two samples of patients with septic shock.**

Groups	n	Sex, m/f	Age, years	Abdominal sepsis, n (%)	APACHE	SOFA	ICU stay, days	Hospital stay, days	Mortality, %
1 Main	9	5/4	63 (45; 71.5)	5 (55.6)	28 (26; 29.5)	10 (8.5; 12)	8 (4.5; 12)	18 (11; 25.5)	22.2
2 Comparison	86	47/38	62 (51.7; 69)	67 (77.0)	15 (12; 18)	3 (2; 5)	6 (3; 16)	11 (5; 19)	65.1
P		1.0*	0.785	0.221*	<0.001	<0.001	0.95	0.125	0.026*

**Note.** The median values are given, the 25- and 75-percentiles are given in parentheses, the gender percentage is indicated by a slash. P — significance of intergroup differences calculated using the Mann–Whitney test (no asterisk) or Fischer exact test (with asterisk \*).

**Примечание.** Groups — группы; main — основная; Comparison — сравнения; Sex, m/f — пол м/ж; age, years — возраст, лет; ICU/ stay, days — пребывание в ОРИТ/госпитале, дней; mortality — летальность. Представлены значения медианы, в скобках — 25-процентили и 75-процентили, дробью указаны соотношения полов. p — значимость различий между группами рассчитана с помощью теста Манна–Уитни (без звездочки) или точного метода Фишера (\*).

боцитов в крови с последующим восстановлением их содержания (рис. 5). Эти данные, а также тот факт, что другие показатели свертываемости крови нарушены не были (рис. 5), свидетельствуют о биобезопасности использования колонки «Эфферон ЛПС». Подобное незначительное и обратимое снижение числа тромбоцитов сразу после гемоперфузии хорошо описано для различных сорбционных колонок — Alteco LPS [59], CytoSorb [60]. Сходные результаты — с небольшим 40-процентным снижением содержания тромбоцитов — были описаны Yamashita и соавторами при использовании широко применяемой в мире для лечения пациентов с сепсисом колонкой ToraymuXin PMX-20R (Toray Industries, Токио, Япония) [38]. В пользу отсутствия неблагоприятного эффекта при применении колонки «Эфферон ЛПС» свидетельствует и отсутствие существенного снижения числа лимфоцитов в течение 5 дней после гемоперфузии при одновременном падении содержания лейкоцитов в крови (рис. 7). Таким образом, соотношение «риск-польза» у колонки «Эфферон ЛПС» подтверждает ранее высказанное мнение, основанное на описании клинического случая, о перспективности использования такой экстракорпоральной поддержки для жизнеобеспечения пациентов с септическим шоком [51].

Гипотеза о «мультимодальном» характере действия колонки Эфферон ЛПС подтверждается полученными данными о быстром снижении как молекул ЛПС, так и относительно низкомолекулярного цитокина — интерлейкина-1 $\beta$ , ключевого компонента врожденного иммунитета, запускающего каскад воспалительных реакций [25] (рис. 6). Более чем двукратное снижение содержания в крови другого низкомолекулярного участника воспалительных реакций — прокальцитонина после однократной гемосорбции (рис. 6, с) подтверждает эту особенность применяемой колонки. При этом также снижался и высокомолекулярный (свыше 100 кДа) провоспа-

EAA test in the range of 0.6–0.9 units [52–54]. Further studies will help to confirm this observation, as well as to establish whether high APACHE II score and APTT level can be limiting factors for effective treatment with an Efferon LPS medical device, thus allowing personalization of this treatment modality.

Early reduction of interleukin-1 level after the procedure indicates possible cytokine adsorption on this column. The feasibility of effective adsorption of other pathogenic molecules playing key role in life-threatening conditions in bacterial and viral (COVID-19) sepsis, such as pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-8, IL-17, TNF), circulating extracellular DNA fragments [61, 62], and low-molecular microbial metabolites [63], should be demonstrated by further studies.

## Conclusion

The obtained data confirm the prospects of conducting further clinical research of the Efferon LPS extracorporeal adsorber, containing the multimodal sorbent based on the hypercrosslinked styrene-divinylbenzene copolymer beads with immobilized LPS-selective ligand for extracorporeal detoxification of patients with septic shock.

LPS-selective hemoperfusion using the Efferon LPS extracorporeal blood adsorber is a safe and valid method of treating patients with septic shock allowing rapid normalization of clinical and laboratory parameters including the ones essential for the development of a life-threatening critical illness.

Efferon LPS can be regarded as a medical device for life support in sepsis.

Our results suggest the need for extended clinical trials of the device to evaluate its clinical efficacy in ICU and determine the candidate markers for the personalized use of the Efferon LPS adsorber to reduce the high mortality in patients with septic shock.

**Acknowledgements.** The authors would like to express their gratitude to Tyurin I. N., MD, PhD and Cherpakov R. A., MD (Moscow Buyanov' Hospital) for the data on patients with septic shock for the comparison group.

лительный медиатор — С-реактивный белок (рис. 6, *d*), по-видимому, вследствие уменьшенного содержания в циркуляции одного из мощных индукторов С-реактивного белка в клетках — ЛПС грамотрицательных бактерий [57, 58].

Результаты проведенного пилотного клинического исследования свидетельствуют о том, что клиническое применение гемосорбционной колонки Эфферон ЛПС имеет высокий потенциал для использования в целях жизнеобеспечения пациентов с септическим шоком. Ведь до сих пор в мире частота летального исхода от септического шока в ОРИТ чрезвычайно высока — по данным недавнего анализа европейских и северо-американских лечебных учреждений, летальность в ОРИТ составила 37.3% (95% CI 31,5–43,5%), в клинике — 39.0% (95% CI 34,4–43,9%), и в целом — приблизительно 38% [6]. Ряд мировых данных свидетельствует о еще более высокой смертности пациентов с септическим шоком — 40–60% [9, 12–15]. Анализ собственной базы данных клинических исследований сепсиса с разной локализацией инфекции указывает на значительную частоту летального исхода в группе пациентов с установленным септическим шоком (преимущественно с абдоминальным сепсисом) — 65% ( $n=86$ , из которых 30 пациентов умерли, 56 пациентов выжили; клинические данные, полученные в ГКБ им. В. М. Буянова) [17]. Эта группа пациентов получала стандартное лечение без применения ЛПС-селективной гемоперфузии. В обеих группах более чем в половине случаев источник инфекции находился в брюшной полости. Мы специально взяли в качестве группы сравнения эту случайно набранную в 2016–2018 гг. группу пациентов практически целиком, исключив только одного пациента, которому проводили гемосорбцию с использованием другой колонки. Остальным пациентам гемосорбция назначена не была, но, как и в нашем исследовании, они получали стандартное лечение сепсиса и септического шока, согласно принятым рекомендациям.

Сравнение групп пациентов, прошедших лечение в разных лечебных учреждениях, не может являться идеальным, и не может служить доказательной базой оценки эффективности лечения. Однако, с учетом того, что в данной работе последнее не относилось к целям нашего исследования, мы посчитали уместным сравнить две группы пациентов по исходу критических состояний — для обоснования целесообразности или нецелесообразности продолжения исследований.

Основные показатели двух групп пациентов из разных исследований представили в табл. 2.

Как видно из табл. 2, по основным демографическим и ряду клинических параметров

(пол, возраст, наличие абдоминального сепсиса у большинства пациентов с септическим шоком, продолжительность лечения в ОРИТ и длительность госпитализации) группы не отличались. Однако, в группу сравнения были включены и менее тяжелые пациенты, чем в основной группе, судя по значительно меньшим значениям баллов по шкалам APACHE и SOFA (табл. 2,  $p<0,001$ ). Тем не менее, как видно из табл. 2, летальность в группе пациентов, получивших гемосорбцию (основная группа), была значительно ниже по сравнению с группой сравнения, несмотря на 2–3-кратные более высокие значения оценок состояния и органной недостаточности по шкалам APACHE и SOFA в основной группе. Отношение шансов при прогнозе выживания в основной группе (2 умерли, 7 выжили) и группе сравнения (56 умерли, 30 выжили), составило 6,533 (95% доверительный интервал: 1,276–33,44,  $p=0,026$ ). Это может свидетельствовать о более чем 6-кратном увеличении шансов выживания пациентов с септическим шоком при использовании гемосорбции по сравнению с группой сравнения, представленной пациентами с септическим шоком, не получавшими процедур гемосорбции. Несмотря на статистически значимое различие между группами по показателю выживаемости, размер основной группы небольшой, и возможно смещение групп вследствие их клинической гетерогенности, поэтому для подтверждения результатов требуется продолжение исследований.

Обсуждая полученные данные, следует отметить, что двое пациентов, отличающиеся до лечения от остальных пациентов наиболее высокими значениями активности эндотоксина по тесту ЕАА (свыше 0,9, рис. 2), оценками по шкале APACHE II (выше 30, рис. 4) и по значению АЧТВ (свыше 40, рис. 6), погибли на 4-й и 8-й дни лечения. Интересно, что несмотря на такое небольшое количество пациентов, результаты в отношении ЕАА и летальности полностью соответствуют данным, полученным при анализе клинических результатов недавно закончившегося исследования эффективности использования гемосорбции с помощью ЛПС-специфического сорбента в рамках программы EUPHRATES — увеличение выживаемости было значимым в группе пациентов с начальными значениями (до сорбции) активности эндотоксина в ЕАА тесте в интервале 0,6–0,9 единиц [52–54]. Дальнейшие исследования помогут подтвердить это наблюдение, а также установить, могут ли и высокие значения величин по шкале APACHE II и уровню АЧТВ являться лимитирующими факторами эффективного применения колонки Эфферон ЛПС, определяя тем самым персонализацию их применения.

Снижение содержания интерлейкина-1 $\beta$  в ранние сроки после сорбции указывают на возможную сорбцию цитокина на данной колонке. Возможна ли эффективная сорбция других биологически активных молекул, имеющих патогенетическое значение для развития жизнеугрожающих состояний при бактериальном и вирусном (COVID-19) сепсисе — провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО), циркулирующих фрагментов внеклеточной ДНК [61, 62], низкомолекулярных микробных метаболитов [63] — покажут дальнейшие исследования гемосорбента.

### Заключение

Полученные данные подтверждают перспективность проведения дальнейших клинических исследований колонки «Эфферон ЛПС», содержащей мультимодальный гемосорбент на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензолного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом, для экстракорпоральной детоксикации у пациентов с септическим шоком.

Эндотоксин-селективная гемоперфузия с помощью колонки «Эфферон ЛПС» является

безопасным и патогенетически обоснованным методом лечения пациентов с септическим шоком, позволяющим быстро нормализовать клинико-лабораторные показатели, в том числе патогенетически значимые для дальнейшего развития жизнеугрожающего критического состояния.

Устройство для экстракорпорального очищения крови «Эфферон ЛПС» обладает высоким потенциалом в качестве средства жизнеобеспечения при сепсисе.

Полученные результаты обосновывают необходимость проведения расширенных клинических исследований устройства с целью оценки эффективности его использования в клинической практике ОРИТ и определения кандидатных маркеров персонализированного применения колонки «Эфферон ЛПС» для снижения высокой летальности пациентов с септическим шоком.

**Благодарность.** Авторы выражают признательность врачам к. м. н. Тюрину И. Н. и Черпакову Р. А. за предоставленные данные по пациентам с септическим шоком для группы сравнения.

### Литература

1. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J., Brunkhorst F.M., Rea T.D., Scherag A., Rubenfeld G., Kahn J.M., Shankar-Hari M., Singer M., Deutschman C.S., Escobar G.J., Angus D.C. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 762–774. DOI: 10.1001/jama.2016.0288. PMID: 26903335
2. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338
3. Руднов В.А., Кулабухов В.В. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016; 13 (4): 4–11. DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11.
4. Reinhart K., Daniels R., Kisson N., Machado F.R., Schachter R.D., Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority — A WHO Resolution. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (5): 414–417. DOI: 10.1056/NEJMp1707170. PMID: 28658587.
5. Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M., Shackelford K.A., Tsoi D., Kievlan D.R., Colombara D.V., Ikuta K.S., Kisson N., Finfer S., Fleischmann-Struzek C., Machado F.R., Reinhart K.K., Rowan K., Seymour C.W., Watson R.S., West T.E., Marinho F., Hay S.I., Lozano R., Lopez A.D., Angus D.C., Murray C.L., Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020; 395 (10219): 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736 (19)32989-7. PMID: 31954465
6. Vincent J.L., Jones G., David S., Olariu E., Cadwell K.K. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019; 23 (1): 196. DOI: 10.1186/s13054-019-2478-6. PMID: 31151462
7. Gaieski D.E., Edwards J.M., Kallan M.J., Carr B.G. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (5): 1167–1174. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827c09f8. PMID: 23442987
8. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (9): 840–851. DOI: 10.1056/NEJMra1208623. PMID: 23984731
9. Kaukonen K.M., Bailey M., Suzuki S., Pilcher D., Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. *JAMA*. 2014; 311 (13): 1308–1316. DOI: 10.1001/jama.2014.2637. PMID: 24638143
10. Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L., Seymour C.W., Liu V.X., Deutschman C.S., Angus D.C., Rubenfeld G.D., Singer M. Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consen-

### References

1. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J., Brunkhorst F.M., Rea T.D., Scherag A., Rubenfeld G., Kahn J.M., Shankar-Hari M., Singer M., Deutschman C.S., Escobar G.J., Angus D.C. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 762–774. DOI: 10.1001/jama.2016.0288. PMID: 26903335
2. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338
3. Rudnov V.A., Kulabukhov V.V. Sepsis-3: updated main definitions, potential problems and next practical steps. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2016; 13 (4): 4–11. [In Russ.] DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11.
4. Reinhart K., Daniels R., Kisson N., Machado F.R., Schachter R.D., Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority — A WHO Resolution. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (5): 414–417. DOI: 10.1056/NEJMp1707170. PMID: 28658587.
5. Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M., Shackelford K.A., Tsoi D., Kievlan D.R., Colombara D.V., Ikuta K.S., Kisson N., Finfer S., Fleischmann-Struzek C., Machado F.R., Reinhart K.K., Rowan K., Seymour C.W., Watson R.S., West T.E., Marinho F., Hay S.I., Lozano R., Lopez A.D., Angus D.C., Murray C.L., Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020; 395 (10219): 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736 (19)32989-7. PMID: 31954465
6. Vincent J.L., Jones G., David S., Olariu E., Cadwell K.K. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019; 23 (1): 196. DOI: 10.1186/s13054-019-2478-6. PMID: 31151462
7. Gaieski D.E., Edwards J.M., Kallan M.J., Carr B.G. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (5): 1167–1174. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827c09f8. PMID: 23442987
8. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (9): 840–851. DOI: 10.1056/NEJMra1208623. PMID: 23984731
9. Kaukonen K.M., Bailey M., Suzuki S., Pilcher D., Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. *JAMA*. 2014; 311 (13): 1308–1316. DOI: 10.1001/jama.2014.2637. PMID: 24638143
10. Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L., Seymour C.W., Liu V.X., Deutschman C.S., Angus D.C., Rubenfeld G.D., Singer M. Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consen-

- sus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 775–787. DOI: 10.1001/jama.2016.0289. PMID: 26903336
- Braun D. A Retrospective Review of the Sepsis Definition after Publication of Sepsis-3. *Am. J. Med.* 2019; 132 (3): 382–384. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.11.003. PMID: 30468722
  - Тюрин И.Н., Авдейкин С.Н., Проценко Д.Н., Черпаков Р.А., Муллакаева Г.М., Козлов И.А. Эпидемиология сепсиса у больных, поступающих в отделение реаниматологии многопрофильного стационара (оригинальное исследование). *Общая реаниматология*. 2019; 15 (4): 42–57. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-4-42-57
  - Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S., Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (16): 1546–1554. DOI: 10.1056/NEJMoa022139. PMID: 12700374
  - Vincent J.L., Sakr Y., Sprung C.L., Ranieri V.M., Reinhart K., Gerlach H., Moreno R., Carlet J., Le Gall J.R., Payen D. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (2): 344–353. DOI: 10.1097/01.ccm.0000194725.48928.3a. PMID: 16424713.
  - Sartelli M, Abu-Zidan F.M., Catena F, Griffiths E.A., Di Saverio S., Coimbra R., Ordoñez C.A., Leppaniemi A., Fraga G.P., Coccolini F, Agresta F, Abbas A., Abdel Kader S., Agboola J., Amhed A., Ajibade A., Akkucuk S., Alharthi B., Anyfantakis D., Augustin G., Baiocchi G., Bala M., Baraket O., Bayrak S., Bellanova G., Beltrán M.A., Bini R., Boal M., Borodach A.V., Bouliaris K., Branger F., Brunelli D., Catani M., Che Jusoh A., Chichom-Mefire A., Cocorullo G., Colak E., Costa D., Costa S., Cui Y., Curca G.L., Curry T., Das K., Delibegovic S., Demetrashvili Z., Di Carlo I., Drozdova N., El Zalabany T., Enani M.A., Faro M., Gachabayov M., Giménez Maurel T., Gkiokas G., Gomes C.A., Gonsaga R.A., Guercioni G., Guner A., Gupta S., Gutierrez S., Hutan M., Ioannidis O., Isik A., Izawa Y., Jain S.A., Jokubauskas M., Karamarkovic A., Kauhanen S., Kaushik R., Kenig J., Khokha V., Kim J.I., Kong V., Koshy R., Krasniqi A., Kshirsagar A., Kuliesius Z., Lasithiotakis K., Leão P., Lee J.G., Leon M., Lizarazu Pérez A., Lohsiriwat V., López-Tomassetti Fernandez E., Losteridis E., Mn R., Major P., Marinis A., Marrelli D., Martinez-Perez A., Marwah S., McFarlane M., Melo R.B., Mesina C., Michalopoulos N., Moldovanu R., Mouaquit O., Muniyika A., Negoi I., Nikolopoulos I., Nita G.E., Olaoye I., Omari A., Ossa P.R., Ozkan Z., Padmakumar R., Pata F., Pereira Junior G.A., Pereira J., Pintar T., Pougouras K., Prabhu V., Rausei S., Rems M., Rios-Cruz D., Sakakushev B., Sánchez de Molina M.L., Seretis C., Shelat V., Simões R.L., Sinibaldi G., Skrovina M., Smirnov D., Spyropoulos C., Tepp J., Tezcaner T., Tolonen M., Torba M., Ulrych J., Uzunoglu M.Y., van Dellen D., van Ramshorst G.H., Vasquez G., Venara A., Vereczkei A., Vettoretto N., Vlad N., Yadav S.K., Yilmaz T.U., Yuan K.C., Zachariah S.K., Zida M., Zilinskas J., Ansaloni L. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intraabdominal infections: a prospective multicenter study (WISS Study). *World J. Emerg. Surg.* 2015; 10: 61. DOI: 10.1186/s13017-015-0055-0. PMID: 27807819
  - Besen B.P., Romano T.G., Nassar A.P., Taniguchi L.U., Azevedo L.P., Mendes P.V., Zampieri F.G., Park M. Sepsis-3 definitions predict ICU mortality in a low-middle-income country. *Ann. Intensive Care*. 2016; 6 (1): 107. DOI: 10.1186/s13613-016-0204-y. PMID: 27807819
  - Pisarev V.M., Chumachenko A.G., Grigoriev E.K., Karpun N.A. AQP4 polymorphism in sepsis: a pilot study in ICU setting. *Critical Care*. 2020; 24 (s1): 200–201. DOI: 10.1186/s13054-020-2772-3
  - Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M., Bion J., Parker M.M., Jaeschke R., Reinhart K., Angus D.C., Brun-Buisson C., Calandra T., Dhainaut J.F., Gerlach H., Harvey M., Marini J.J., Marshall J., Ranieri M., Ramsay G., Sevransky J., Thounsend S., Vender J.S., Zimmerman J.L., Vincent J.L. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (1): 296–327. DOI: 10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41. PMID: 18158437
  - Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osboen T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S.A., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (2): 580–637. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af. PMID: 23353941
  - Rhodes A, Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerg B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellinghan G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Karnad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit. Care Med.* 2017; 45 (3): 486–552. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002255. PMID: 28098591
  - Barrier K.M. Summary of the 2016 International Surviving Sepsis Campaign: A Clinician's Guide. *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.* 2018; 30 (3): 311–321. DOI: 10.1016/j.cnc.2018.04.001. PMID: 30098735.
  - Базенко С.Ф., Шляпников С.А., Федорова В.В., Зуева Л.П., Колосовская Е.Н., Савина В.А. Распространенность инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии Санкт-петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. *Инфекции в хирургии*. 2012; 10 (1): 3–7.
  - Vincent J.L., Opal S.M., Marshall J.C., Tracey K.J. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2013; 381 (9868): 774–775. DOI: 10.1016/S0140-6736 (12)61815-7. PMID: 23472921
  - sus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 775–787. DOI: 10.1001/jama.2016.0289. PMID: 26903336
  - Braun D. A Retrospective Review of the Sepsis Definition after Publication of Sepsis-3. *Am. J. Med.* 2019; 132 (3): 382–384. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.11.003. PMID: 30468722
  - Tyurin I.N., Avdeikin S.N., Protsenko D.N., Cherpakov R.A., Mulla-kaeva G.M., Kozlov I.A. Epidemiology of Sepsis in Patients Admitted to the Intensive Care Unit of a Multi-Specialty Hospital (Experimental Study). *Obshchaya Reanimatologiya—General Reanimatology*. 2019; 15 (4): 42–57 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-4-42-57.
  - Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S., Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (16): 1546–1554. DOI: 10.1056/NEJMoa022139. PMID: 12700374
  - Vincent J.L., Sakr Y., Sprung C.L., Ranieri V.M., Reinhart K., Gerlach H., Moreno R., Carlet J., Le Gall J.R., Payen D. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (2): 344–353. DOI: 10.1097/01.ccm.0000194725.48928.3a. PMID: 16424713.
  - Sartelli M, Abu-Zidan F.M., Catena F, Griffiths E.A., Di Saverio S., Coimbra R., Ordoñez C.A., Leppaniemi A., Fraga G.P., Coccolini F, Agresta F, Abbas A., Abdel Kader S., Agboola J., Amhed A., Ajibade A., Akkucuk S., Alharthi B., Anyfantakis D., Augustin G., Baiocchi G., Bala M., Baraket O., Bayrak S., Bellanova G., Beltrán M.A., Bini R., Boal M., Borodach A.V., Bouliaris K., Branger F., Brunelli D., Catani M., Che Jusoh A., Chichom-Mefire A., Cocorullo G., Colak E., Costa D., Costa S., Cui Y., Curca G.L., Curry T., Das K., Delibegovic S., Demetrashvili Z., Di Carlo I., Drozdova N., El Zalabany T., Enani M.A., Faro M., Gachabayov M., Giménez Maurel T., Gkiokas G., Gomes C.A., Gonsaga R.A., Guercioni G., Guner A., Gupta S., Gutierrez S., Hutan M., Ioannidis O., Isik A., Izawa Y., Jain S.A., Jokubauskas M., Karamarkovic A., Kauhanen S., Kaushik R., Kenig J., Khokha V., Kim J.I., Kong V., Koshy R., Krasniqi A., Kshirsagar A., Kuliesius Z., Lasithiotakis K., Leão P., Lee J.G., Leon M., Lizarazu Pérez A., Lohsiriwat V., López-Tomassetti Fernandez E., Losteridis E., Mn R., Major P., Marinis A., Marrelli D., Martinez-Perez A., Marwah S., McFarlane M., Melo R.B., Mesina C., Michalopoulos N., Moldovanu R., Mouaquit O., Muniyika A., Negoi I., Nikolopoulos I., Nita G.E., Olaoye I., Omari A., Ossa P.R., Ozkan Z., Padmakumar R., Pata F., Pereira Junior G.A., Pereira J., Pintar T., Pougouras K., Prabhu V., Rausei S., Rems M., Rios-Cruz D., Sakakushev B., Sánchez de Molina M.L., Seretis C., Shelat V., Simões R.L., Sinibaldi G., Skrovina M., Smirnov D., Spyropoulos C., Tepp J., Tezcaner T., Tolonen M., Torba M., Ulrych J., Uzunoglu M.Y., van Dellen D., van Ramshorst G.H., Vasquez G., Venara A., Vereczkei A., Vettoretto N., Vlad N., Yadav S.K., Yilmaz T.U., Yuan K.C., Zachariah S.K., Zida M., Zilinskas J., Ansaloni L. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intraabdominal infections: a prospective multicenter study (WISS Study). *World J. Emerg. Surg.* 2015; 10: 61. DOI: 10.1186/s13017-015-0055-0. PMID: 27807819
  - Besen B.P., Romano T.G., Nassar A.P., Taniguchi L.U., Azevedo L.P., Mendes P.V., Zampieri F.G., Park M. Sepsis-3 definitions predict ICU mortality in a low-middle-income country. *Ann. Intensive Care*. 2016; 6 (1): 107. DOI: 10.1186/s13613-016-0204-y. PMID: 27807819
  - Pisarev V.M., Chumachenko A.G., Grigoriev E.K., Karpun N.A. AQP4 polymorphism in sepsis: a pilot study in ICU setting. *Critical Care*. 2020; 24 (s1): 200–201. DOI: 10.1186/s13054-020-2772-3
  - Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M., Bion J., Parker M.M., Jaeschke R., Reinhart K., Angus D.C., Brun-Buisson C., Calandra T., Dhainaut J.F., Gerlach H., Harvey M., Marini J.J., Marshall J., Ranieri M., Ramsay G., Sevransky J., Thounsend S., Vender J.S., Zimmerman J.L., Vincent J.L. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (1): 296–327. DOI: 10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41. PMID: 18158437
  - Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osboen T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S.A., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (2): 580–637. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af. PMID: 23353941
  - Rhodes A, Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerg B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellinghan G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Karnad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit. Care Med.* 2017; 45 (3): 486–552. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002255. PMID: 28098591
  - Barrier K.M. Summary of the 2016 International Surviving Sepsis Campaign: A Clinician's Guide. *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.* 2018; 30 (3): 311–321. DOI: 10.1016/j.cnc.2018.04.001. PMID: 30098735.
  - Bagnenko S.F., Shlyapnikov S.A., Fedorova V.V., Zueva L.P., Kolosovskaya E.N., Savina V.A. Rasprostranennost infektsii v otdeleniyakh reanimatsii i intensivnoi terapii Sankt-Peterburgskogo nauchnoissledovatel'skogo instituta skoroi pomoshchi imeni I.I. Dzhanelidze. *Infektsii v Khirurgii*. 2012; 10 (1): 3–8. [In Russ.]
  - Vincent J.L., Opal S.M., Marshall J.C., Tracey K.J. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2013; 381 (9868): 774–775. DOI: 10.1016/S0140-6736 (12)61815-7. PMID: 23472921

24. Ronco C, Piccinni P, Rosner M.H. (eds.). Endotoxemia and Endotoxin Shock: Disease, Diagnosis and Therapy. *Contrib Nephrol. Basel*. Karger. 2010; 167: 1–13. ISSN: 0302-5144
25. Hurley J.C. The Role of Endotoxin in Septic Shock. *JAMA*. 2019; 321 (9): 902–903. DOI: 10.1001/jama.2018.20874. PMID: 30835303.
26. Caraballo C., Jaimes F. Organ Dysfunction in Sepsis: An Ominous Trajectory From Infection To Death. *Yale J. Biol. Med.* 2019; 92 (4): 629–640. PMID: 31866778
27. Vaishnavi C. Translocation of gut flora and its role in sepsis. *Indian J. Med. Microbiol.* 2013; 31: 334–342.
28. Копицына М.Н., Морозов А.С., Бессонов И.В., Писарев В.М. Методы определения бактериального эндотоксина в медицине критических состояний (обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (5): 109–120. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-109-120.
29. Копицына М.Н., Морозов А.С., Бессонов А.В., Писарев В.М., Лобаква Е.С., Бухарин О.В. Лиганды для селективного удаления бактериальных эндотоксинов грамотрицательных бактерий. *Журн. микробиол.* 2017; (3): 115–126. DOI: 10.36233/0372-9311-2017-3-115-126
30. Кочкин А.А., Яворовский А.Г., Берикашвили Л.Б., Лихвантцев В.В. Современная вазопрессорная терапия септического шока (обзор). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (2): 77–93. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-2-77-93.
31. Shoji H., Tani T., Hanasawa K., Kodama M. Extracorporeal endotoxin removal by polymyxin B immobilized fiber cartridge: designing and antiendotoxin efficacy in the clinical application. *Ther Apher.* 1998; 2 (1): 3–12. DOI: 10.1111/j.1744-9987.1998.tb00066.x. PMID: 10227782
32. Zhou F, Peng Z., Murugan R., Kellum J.A. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (9): 2209–2220. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828cf412. PMID: 23860248
33. Cruz D.N., Perazella M.A., Bellomo R., de Cal M., Polanco N., Corradi V., Lentini P., Nalessio F., Ueno T., Ranieri V.M., Ronco C. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit. Care*. 2007; 11 (2): R47. DOI: 10.1186/cc5780. PMID: 17448226
34. Garidel P., Brandenburg K. Current understanding of polymyxin b applications in bacteraemia/sepsis therapy prevention: clinical, pharmaceutical, structural and mechanistic aspects. *Antifunct. Agents Med. Chem.* 2009; 8 (4): 367–385. DOI: 10.2174/187152109789760171
35. Esteban E., Ferrer R., Alsina L., Artigas A. Immunomodulation in sepsis: the role of endotoxin removal by polymyxin B-immobilized cartridge. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 507539–507539. DOI: 10.1155/2013/507539. PMID: 24249974
36. Jaber B.L., Barrett T.W., Cendoroglo Neto M., Sundaram S., King A.J., Pereira B.J. Removal of cytokine inducing substances by polymyxin-B immobilized polystyrene-derivative fibers during in vitro hemoperfusion of 10% human plasma containing *Staphylococcus aureus* challenge. *ASAIO J.* 1998; 44 (1): 48–53. DOI: 10.1097/00002480-199801000-00011. PMID: 9466501
37. Wei T., Chen Z., Li P., Tang X., Marshall M.R., Zhang L., Fu P. Early use of endotoxin absorption by oXiris in abdominal septic shock: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (28): e19632. DOI: 10.1097/MD.00000000000019632. PMID: 32664051
38. Yamashita C., Hara Y., Kuriyama N., Nakamura T., Nishida O. Clinical Effects of a Longer Duration of Polymyxin B-Immobilized Fiber Column Direct Hemoperfusion Therapy for Severe Sepsis and Septic Shock. *Ther Apher. Dial.* 2015; 19 (4): 3 16–23. DOI: 10.1111/1744-9987.12339. PMID: 26386218.
39. Хорошилов С.Е., Никулин А.В., Бессонов И.В., Морозов А.С., Ярема И.В. Эффективность и безопасность нового изделия для ЛПС-селективной гемосорбции (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (6): 51–60. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-51-60.
40. Морозов А.С., Копицына М.Н., Бессонов И.В., Карелина Н.В., Нуждина А.В., Саркисов И.Ю., Павлова Л.А., Цюрюпа М.П., Блиникова З.К., Даванков В.А. Селективный сорбент для удаления из крови бактериальных эндотоксинов. *Журнал физ. химии*. 2016; 90 (12): 1876–1882. DOI: 10.7868/S0044453716120165.
41. Морозов А.С., Бессонов И.В., Нуждина А.В., Писарев В.М. Сорбенты для экстракорпорального удаления токсических веществ и молекул с нежелательной биологической активностью. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (6): 82–107. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-82-107
42. Suzuki H., Nemoto H., Nakamoto H., Okada H., Sugahara S., Kanno Y., Morigaki K. Continuous hemodiafiltration with polymyxin-B immobilized fiber is effective in patients with sepsis syndrome and acute renal failure. *Ther Apher. Dial.* 2002; 6 (3): 234–240. DOI: 10.1046/j.1526-0968.2002.00416.x. PMID: 12109950
43. Yaroustovsky M., Abramyan M., Krotenko N., Popov D., Plyushch M., Rogalskaya E., Nazarova H. Combined extracorporeal therapy for severe sepsis in patients after cardiac surgery. *Blood Purif.* 2014; 37 (1): 39–46. DOI: 10.1159/000357015. PMID: 24503765
44. Yaroustovsky M., Abramyan M., Popok Z., Nazarova E., Stupchenko O., Popov D., Plyushch M., Samsonova N. Preliminary report regarding the use of selective sorbents in complex cardiac surgery patients with extensive sepsis and prolonged intensive care stay. *Blood Purif.* 2009; 28 (3): 227–233. DOI: 10.1159/000231988. PMID: 19684388
45. Dinna N.C., Antonelli M., Fumagalli R., Foltran F., Donati A., Malcangi V., Petrini F., Volta G., Bobbio Pallavicini F.M., Rottoli F., Giunta E., Ronco C. Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Septic Shock: the EUPHAS Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009; 301 (23): 2445–2452. DOI: 10.1001/jama.2009.856. PMID: 19531784
46. Ronco C., Cutuli S.L., Artigas A., Fumagalli R., Monti G., Ranieri V.M., Antonelli M. and EUPHAS 2 Collaborative Group. Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry.
24. Ronco C., Piccinni P, Rosner M.H. (eds.). Endotoxemia and Endotoxin Shock: Disease, Diagnosis and Therapy. *Contrib Nephrol. Basel*. Karger. 2010; 167: 1–13 ISSN: 0302-5144
25. Hurley J.C. The Role of Endotoxin in Septic Shock. *JAMA*. 2019; 321 (9): 902–903. DOI: 10.1001/jama.2018.20874. PMID: 30835303.
26. Caraballo C., Jaimes F. Organ Dysfunction in Sepsis: An Ominous Trajectory From Infection To Death. *Yale J. Biol. Med.* 2019; 92 (4): 629–640. PMID: 31866778
27. Vaishnavi C. Translocation of gut flora and its role in sepsis. *Indian J. Med. Microbiol.* 2013; 31: 334–342.
28. Kopytsyna M.N., Morozov A.S., Bessonov I.V., Pisarev V.M. Methods for Detection of Bacterial Endotoxin in Critical Care Medicine. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2017; 13 (5): 109–120. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-109-120
29. Kopytsyna M.N., Morozov A.S., Bessonov A.V., Pisarev V.M., Lobakova E.S., Bukharin O.V. Ligands for selective removal of bacterial endotoxins of gram-negative bacteria. *Zhurn.mikrobiol.* 2017; (3): 115–126 [In Russ.]. DOI: 10.36233/0372-9311-2017-3-115-126
30. Kochkin A.A., Yavorovskiy A.G., Berikashvili L.B., Likhvantsev V.V. Modern Vasopressor Therapy of Septic Shock (Review). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2020; 16 (2): 77–93. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-2-77-93.
31. Shoji H., Tani T., Hanasawa K., Kodama M. Extracorporeal endotoxin removal by polymyxin B immobilized fiber cartridge: designing and antiendotoxin efficacy in the clinical application. *Ther Apher.* 1998; 2 (1): 3–12. DOI: 10.1111/j.1744-9987.1998.tb00066.x. PMID: 10227782
32. Zhou F, Peng Z., Murugan R., Kellum J.A. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (9): 2209–2220. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828cf412. PMID: 23860248
33. Cruz D.N., Perazella M.A., Bellomo R., de Cal M., Polanco N., Corradi V., Lentini P., Nalessio F., Ueno T., Ranieri V.M., Ronco C. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit. Care*. 2007; 11 (2): R47. DOI: 10.1186/cc5780. PMID: 17448226
34. Garidel P., Brandenburg K. Current understanding of polymyxin b applications in bacteraemia/sepsis therapy prevention: clinical, pharmaceutical, structural and mechanistic aspects. *Antifunct. Agents Med. Chem.* 2009; 8 (4): 367–385. DOI: 10.2174/187152109789760171
35. Esteban E., Ferrer R., Alsina L., Artigas A. Immunomodulation in sepsis: the role of endotoxin removal by polymyxin B-immobilized cartridge. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 507539–507539. DOI: 10.1155/2013/507539. PMID: 24249974
36. Jaber B.L., Barrett T.W., Cendoroglo Neto M., Sundaram S., King A.J., Pereira B.J. Removal of cytokine inducing substances by polymyxin-B immobilized polystyrene-derivative fibers during in vitro hemoperfusion of 10% human plasma containing *Staphylococcus aureus* challenge. *ASAIO J.* 1998; 44 (1): 48–53. DOI: 10.1097/00002480-199801000-00011. PMID: 9466501
37. Wei T., Chen Z., Li P., Tang X., Marshall M.R., Zhang L., Fu P. Early use of endotoxin absorption by oXiris in abdominal septic shock: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (28): e19632. DOI: 10.1097/MD.00000000000019632. PMID: 32664051
38. Yamashita C., Hara Y., Kuriyama N., Nakamura T., Nishida O. Clinical Effects of a Longer Duration of Polymyxin B-Immobilized Fiber Column Direct Hemoperfusion Therapy for Severe Sepsis and Septic Shock. *Ther Apher. Dial.* 2015; 19 (4): 3 16–23. DOI: 10.1111/1744-9987.12339. PMID: 26386218.
39. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V., Bessonov I.V., Morozov A.S., Yarema I.V. Efficacy and Safety of a Novel Adsorber for LPS-Selective Hemodesorption (Experimental Study). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2018; 14 (6): 51–60. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-51-60.
40. Morozov A.S., Kopytsyna M.N., Bessonov I.V., Karelina N.V., Nuzhdina A.V., Sarkisov I.Yu., Pavlova L.A., Tsyurupa M.P., Blinnikova Z.K., Davankov V.A. A selective sorbent for removing bacterial endotoxins from blood. *Zhurnal fiz. khimii*. 2016; 90 (12): 1876–1882 [In Russ.]. DOI: 10.7868/S0044453716120165.
41. Morozov A.S., Bessonov I.V., Nuzhdina A.V., Pisarev V.M. Sorbents for Extracorporeal Removal of Toxic Substances and Molecules with Adverse Biological Activity (Review). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2016; 12 (6): 82–107 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-82-107
42. Suzuki H., Nemoto H., Nakamoto H., Okada H., Sugahara S., Kanno Y., Morigaki K. Continuous hemodiafiltration with polymyxin-B immobilized fiber is effective in patients with sepsis syndrome and acute renal failure. *Ther Apher. Dial.* 2002; 6 (3): 234–240. DOI: 10.1046/j.1526-0968.2002.00416.x. PMID: 12109950
43. Yaroustovsky M., Abramyan M., Krotenko N., Popov D., Plyushch M., Rogalskaya E., Nazarova H. Combined extracorporeal therapy for severe sepsis in patients after cardiac surgery. *Blood Purif.* 2014; 37 (1): 39–46. DOI: 10.1159/000357015. PMID: 24503765
44. Yaroustovsky M., Abramyan M., Popok Z., Nazarova E., Stupchenko O., Popov D., Plyushch M., Samsonova N. Preliminary report regarding the use of selective sorbents in complex cardiac surgery patients with extensive sepsis and prolonged intensive care stay. *Blood Purif.* 2009; 28 (3): 227–233. DOI: 10.1159/000231988. PMID: 19684388
45. Dinna N.C., Antonelli M., Fumagalli R., Foltran F., Donati A., Malcangi V., Petrini F., Volta G., Bobbio Pallavicini F.M., Rottoli F., Giunta E., Ronco C. Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Septic Shock: the EUPHAS Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009; 301 (23): 2445–2452. DOI: 10.1001/jama.2009.856. PMID: 19531784
46. Ronco C., Cutuli S.L., Artigas A., Fumagalli R., Monti G., Ranieri V.M., Antonelli M. and EUPHAS 2 Collaborative Group. Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry.

- moperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry. *Ann. Int. Care.* 2016; 6 (1): 77. DOI: 10.1186/s13613-016-0178-9. PMID: 27502196
47. Martin E.L., Crus D.N., Monti G. Endotoxin removal: how far from the evidence? The EUPHAS 2 Project. *Contrib. Nephrol.* 2010; (167): 83–90. DOI: 10.1159/000315926. PMID: 20519906
  48. Klein D.J., Foster D., Schorr C.A., Kazempour K., Walker P.M., Dellinger R.P. The EUPHRATES trial (Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic shock): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014; 15: 218. DOI: 10.1186/1745-6215-15-218. PMID: 24916483
  49. Rachoin J.S., Foster D., Giese R., Weisberg L.S., Klein, D.J. Importance of Endotoxin Clearance in Endotoxemic Septic Shock: An Analysis From the Evaluating Use of PolymyxinB Hemoperfusion in a Randomized Controlled Trial of Adults Treated for Endotoxemic Septic Shock (EUPHRATES) Trial. *Critical care explorations.* 2020; 2 (2): e0083. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000083. PMID: 32211615
  50. Iba T, Klein D.J. The wind changed direction and the big river still flows: from EUPHRATES to TIGRIS. *J. Intensive Care.* 2019; 7 (31). DOI: 10.1186/s40560-019-0386-0. PMID: 31131109
  51. Ушакова Н.Д., Тухонова С.Н., Розенко Д.А. Гемосорбция с использованием колонки на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом в комплексе интенсивного лечения острого повреждения легких при хирургическом лечении рака легкого (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология.* 2020; 16 (4): 14–20. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-14-20.
  52. Davankov V.A., Rogozhin S.V., Tsjurupa M.P. U.S. Pat. No. 3,729,457. April 1973
  53. Tsjurupa M.P., Davankov V.A. Hypercrosslinked polymers: basic principle of preparing the new class of polymeric materials. *Reactive and Functional Polymers*, 2002; 53 (2–3): 193–203. DOI: 10.1016/S1381-5148 (02)00173-6
  54. David S.A. Towards a rational development of anti-endotoxin agents: novel approaches to sequestration of bacterial endotoxins with small molecules. *Journal of Molecular Recognition.* 2001; 14 (6): 370–387. DOI: 10.1002/jmr.549
  55. Honore P.M., Hoste E., Molnár Z., Jacobs R., Joannes-Boyau O., Malbrain M.G., Forni L.G. Cytokine removal in human septic shock: Where are we and where are we going? *Ann. Intensive Care.* 2019; 9 (1): 56. DOI: 10.1186/s13613-019-0530-y. PMID: 31089920
  56. Kellum J.A., Lameire N., Eknayan G., Lameire N. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2 (1): 1–138. ISSN: 2157-1716
  57. Yin C., Liu W., Liu Z., Huang Y., Ci L., Zhao R., Yang X. Identification of potential serum biomarkers in pigs at early stage after Lipopolysaccharide injection. *Res. Vet. Sci.* 2017; 111: 140–146. DOI: 10.1016/j.rvsc.2017.02.016. PMID: 28249176
  58. Savran M., Ozmen O., Erzurumlu Y., Savas H.B., Asci S., Kaynak M. The Impact of Prophylactic Lacosamide on LPS-Induced Neuroinflammation in Aged Rats. *Inflammation.* 2019; 42 (5): 1913–1924. DOI: 10.1007/s10753-019-01053-7. PMID: 31267274
  59. Ala-Kokko T.I., Laurila J., Koskenkari J. A New Endotoxin Adsorber in Septic Shock: Observational Case Series. *Blood Purification.* 2011; 32 (4): 303–309. DOI: 10.1159/000330323. PMID: 21893976
  60. Kogelmann K., Jarczak, D., Scheller M., Drüner M. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Critical Care.* 2017; 21 (1). DOI: 10.1186/s13054-017-1662-9. PMID: 28343448
  61. Gocho T., Mori H., Islam M.M., Maruchi Y., Takenaka N., Tomino A., Tsuda M., Kano H., Takeyama N. Removal of Circulating Neutrophil Extracellular Trap Components With an Immobilized Polymyxin B Filter: A Preliminary Study. *Shock.* 2020; 54 (1): 44–49. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001476. PMID: 31764624
  62. Писарев В.М., Чумаченко А.Г., Филев А.Д., Еришова Е.С., Костюк С.В., Вейко Н.Н., Григорьев Е.К., Елисина У.В., Чертаков Р.А., Тутельян А.В. Комбинация молекулярных биомаркеров ДНК в прогнозе исхода критических состояний. *Общая реаниматология.* 2019; 15 (3): 31–47. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-3-31-47
  63. Хорошилов С.Е., Белобородова Н.В., Никулин А.В., Бедова А.Ю. Влияние экстракорпоральной детоксикации на уровень ароматических микробных метаболитов в сыворотке крови при сепсисе. *Общая реаниматология.* 2015; 11 (5): 6–14. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-5-6-14.
  - Ann. Int. Care. 2016; 6 (1): 77. DOI: 10.1186/s13613-016-0178-9. PMID: 27502196
  47. Martin E.L., Crus D.N., Monti G. Endotoxin removal: how far from the evidence? The EUPHAS 2 Project. *Contrib. Nephrol.* 2010; (167): 83–90. DOI: 10.1159/000315926. PMID: 20519906
  48. Klein D.J., Foster D., Schorr C.A., Kazempour K., Walker P.M., Dellinger R.P. The EUPHRATES trial (Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic shock): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014; 15: 218. DOI: 10.1186/1745-6215-15-218. PMID: 24916483
  49. Rachoin J.S., Foster D., Giese R., Weisberg L.S., Klein, D.J. Importance of Endotoxin Clearance in Endotoxemic Septic Shock: An Analysis From the Evaluating Use of PolymyxinB Hemoperfusion in a Randomized Controlled Trial of Adults Treated for Endotoxemic Septic Shock (EUPHRATES) Trial. *Critical care explorations.* 2020; 2 (2): e0083. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000083. PMID: 32211615
  50. Iba T, Klein D.J. The wind changed direction and the big river still flows: from EUPHRATES to TIGRIS. *J. Intensive Care.* 2019; 7 (31). DOI: 10.1186/s40560-019-0386-0. PMID: 31131109
  51. Ushakova N.D., Tikhonova S.N., Rozenko D.A. Hemosorption by a Column Adsorber Based on Hyper-Cross-Linked Styrene-Divinylbenzene Copolymer with Immobilized Lipopolysaccharide-Selective Ligand in Combined Intensive Care of Lung Cancer-Related Postoperative Acute Lung Injury (Case Report). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology.* 2020; 16 (4): 14–20. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-14-20
  52. Davankov V.A., Rogozhin S.V., Tsjurupa M.P. U.S. Pat. No. 3,729,457. April 1973
  53. Tsjurupa M.P., Davankov V.A. Hypercrosslinked polymers: basic principle of preparing the new class of polymeric materials. *Reactive and Functional Polymers*, 2002; 53 (2–3): 193–203. DOI: 10.1016/S1381-5148 (02)00173-6
  54. David S.A. Towards a rational development of anti-endotoxin agents: novel approaches to sequestration of bacterial endotoxins with small molecules. *Journal of Molecular Recognition.* 2001; 14 (6): 370–387. DOI: 10.1002/jmr.549
  55. Honore P.M., Hoste E., Molnár Z., Jacobs R., Joannes-Boyau O., Malbrain M.G., Forni L.G. Cytokine removal in human septic shock: Where are we and where are we going? *Ann. Intensive Care.* 2019; 9 (1): 56. DOI: 10.1186/s13613-019-0530-y. PMID: 31089920
  56. Kellum J.A., Lameire N., Eknayan G., Lameire N. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2 (1): 1–138. ISSN: 2157-1716
  57. Yin C., Liu W., Liu Z., Huang Y., Ci L., Zhao R., Yang X. Identification of potential serum biomarkers in pigs at early stage after Lipopolysaccharide injection. *Res. Vet. Sci.* 2017; 111: 140–146. DOI: 10.1016/j.rvsc.2017.02.016. PMID: 28249176
  58. Savran M., Ozmen O., Erzurumlu Y., Savas H.B., Asci S., Kaynak M. The Impact of Prophylactic Lacosamide on LPS-Induced Neuroinflammation in Aged Rats. *Inflammation.* 2019; 42 (5): 1913–1924. DOI: 10.1007/s10753-019-01053-7. PMID: 31267274
  59. Ala-Kokko T.I., Laurila J., Koskenkari J. A New Endotoxin Adsorber in Septic Shock: Observational Case Series. *Blood Purification.* 2011; 32 (4): 303–309. DOI: 10.1159/000330323. PMID: 21893976
  60. Kogelmann K., Jarczak, D., Scheller M., Drüner M. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Critical Care.* 2017; 21 (1). DOI: 10.1186/s13054-017-1662-9. PMID: 28343448
  61. Gocho T., Mori H., Islam M.M., Maruchi Y., Takenaka N., Tomino A., Tsuda M., Kano H., Takeyama N. Removal of Circulating Neutrophil Extracellular Trap Components With an Immobilized Polymyxin B Filter: A Preliminary Study. *Shock.* 2020; 54 (1): 44–49. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001476. PMID: 31764624
  62. Pisarev V.M., Chumachenko A.G., Filev A.D., Ershova E.S., Kostyuk S.V., Veiko N.N., Grigoriev E.K., Elysin E.V., Cherpakov R.A., Tutelyan A.V. Combination of DNA Molecular Biomarkers in the Prediction of Critical Illness Outcome. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology.* 2019; 15 (3): 31–47. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2019-3-31-47
  63. Khoroshilov S.E., Beloborodova N.V., Nikulin A.V., Bedova A.Yu. Impact of Extracorporeal Detoxification on the Serum Levels of Microbial Aromatic Acid Metabolites in Sepsis. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology.* 2015; 11 (5): 6–14. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2015-5-6-14

Received 5.10.20

Поступила 5.10.20