

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-5-42-50

# ПЕРВЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОЛОНОК ДЛЯ ЛПС-АДСОРБЦИИ «ТОКСИПАК» В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ

Л. Л. ГЕНДЕЛЬ<sup>1,2</sup>, А. А. СОКОЛОВ<sup>4</sup>, С. Н. ГУБАНОВА<sup>2</sup>, И. Ю. АДАМОВА<sup>3</sup>, П. А. ЛЕВАШОВ<sup>3</sup><sup>1</sup>ФГБУ «Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Городская больница святая преподобномученицы Елизаветы», Санкт-Петербург, Россия<sup>3</sup>ЗАО «НПФ ПОКАРД», Москва, Россия<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Одним из основных факторов патогенеза множественной органной дисфункции при грамотрицательном сепсисе является эндотоксикоз, обусловленный накоплением липополисахаридов – компонентов стенки грамотрицательных бактерий. Их экстракорпоральное удаление (ЛПС-адсорбция) способствует улучшению результатов лечения пациентов с сепсисом. Разработка и внедрение в практику отечественных устройств для ЛПС-адсорбции является актуальной задачей.

**Цель:** провести оценку эффективности и безопасности колонок «Токсипак» для удаления эндотоксинов производства ЗАО НПФ «ПОКАРД».

**Материал и методы:** в исследование включено 7 взрослых пациентов с сепсисом, которым выполнено 10 ЛПС-адсорбций. У пациентов в динамике измеряли температуру тела, пульс, артериальное давление, частоту дыхания, центральное венозное давление, сатурацию кислорода, почасовой темп диуреза, рассчитывали индекс оксигенации, в крови определяли гематологические и биохимические показатели, показатели системы свертывания, уровень эндотоксина, С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 8. Для интегральной оценки клинического статуса использовали критерии системной воспалительной реакции и шкалу SOFA. Оценивали нежелательные явления в ходе проведения процедур, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, 14- и 28-дневную летальность.

**Результаты:** изученные колонки не оказывали отрицательного влияния на клеточный и биохимический состав крови, основные показатели системы свертывания и кислотно-основное состояние крови. В результате их использования в крови достоверно уменьшилась концентрация эндотоксинов (ЛПС) (на 64%), СРБ (на 14%) и ИЛ-1 (на 38%), повысился индекс оксигенации, улучшилась функция почек. ЛПС-адсорбция способствовала ослаблению клинических и лабораторных проявлений системной воспалительной реакции, снижению выраженности органной дисфункции (с 6,0 до 3,0 баллов по шкале SOFA) у пациентов с сепсисом и септическим шоком.

**Вывод:** колонки «Токсипак» эффективно удаляют из крови эндотоксины и являются безопасными.

**Ключевые слова:** сепсис, септический шок, липополисахариды, эндотоксины, адсорбция

**Для цитирования:** Гендель Л. Л., Соколов А. А., Губанова С. Н., Адамова И. Ю., Левашов П. А. Первый клинический опыт применения колонок для ЛПС-адсорбции «Токсипак» в лечении пациентов с сепсисом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 5. – С. 42-50. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-42-50

## FIRST CLINICAL EXPERIENCE OF USING COLUMN FOR LPS-ADSORPTION OF TOXIPAK IN TREATMENT OF SEPSIS PATIENTS

L. L. GENDEL<sup>1,2</sup>, A. A. SOKOLOV<sup>4</sup>, S. N. GUBANOVA<sup>2</sup>, I. YU. ADAMOVA<sup>3</sup>, P. A. LEVASHOV<sup>3</sup><sup>1</sup>L. G. Sokolov Memorial Hospital № 122, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>St. Elisabeth Municipal Hospital, St. Petersburg, Russia<sup>3</sup>POCARD Ltd, Moscow, Russia<sup>4</sup>I. I. Mechnikov Northern-Western Medical University, St. Petersburg, Russia

Endotoxemia is one of the main factors of the pathogenesis of multiple organ dysfunction in gram-negative sepsis, induced by the accumulation of lipopolysaccharides - wall components of gram-negative bacteria. In vitro removal of them (LPS-adsorption) promotes better treatment outcomes in sepsis patients. Development and introduction of the Russian tools for LPS-adsorption becomes more crucial.

**Objective:** to evaluate the efficiency and safety of the column of Toxipak for endotoxin removal, manufactured by POCARD Ltd.

**Materials and methods:** 7 adult sepsis patients who had LPS-adsorption were included into the study. The changes of the following parameters were monitored in the patients: temperature, pulse, arterial pressure, respiration rate, central venous pressure, oxygen saturation, hourly rate of diuresis, oxygenation index was calculated, hematologic and biochemical blood parameters were tested as well as coagulation system rates, endotoxin level, C-reactive protein (CRP), procalcitonin, and interleukins (IL) 1, 6, 8. Criteria of the system inflammatory response and SOFA score were used for the comprehensive evaluation of clinical status. The adverse events, duration of stay in the intensive care ward and 18- and 24-day mortality were followed up during manipulations.

**Results:** the studied column provided no negative effect on the cellular and biochemical composition, main parameters of clotting system and acid-base balance of blood. Its use resulted in the reduction of endotoxin (LPS) (by 64%), CRP (by 14%), IL-1 (by 38%) in blood, increase of oxygenation index, and renal function improvement. LPS adsorption promoted the reduction of clinical and laboratory signs of system inflammatory response, and severity of organ dysfunction (from 6.0 to 3.0 as per SOFA score) in patients with sepsis and septic shock.

**Conclusion:** Toxipak column is safe and efficient for removal of endotoxins from blood.

**Key words:** sepsis, septic shock, lipopolysaccharides, endotoxins, adsorption

**For citations:** Gendel L. L., Sokolov A. A., Gubanova S. N., Adamova I. Yu., Levashov P. A. First Clinical Experience of using column for LPS-adsorption of Toxipak in treatment of sepsis patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 5, P. 42-50. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-42-50

Несмотря на успехи современной медицины, проблема лечения тяжелого сепсиса и септического шока становится все более актуальной. Это связано с ростом числа случаев данных патологических состояний, высокой летальностью, ростом резистентности микрофлоры к существующим антибиотикам, проблемами с созданием новых классов антибактериальных препаратов [1–3].

Одним из основных факторов патогенеза множественной органной дисфункции при грам-отрицательном сепсисе является эндотоксикоз, обусловленный накоплением липополисахаридов (ЛПС) – компонентов стенки грамотрицательных бактерий [4]. Эндотоксины запускают и поддерживают системную воспалительную реакцию. Неконтролируемая системная воспалительная реакция может привести к развитию органной дисфункции, крайней степенью выраженности которой является септический шок [5]. Высокий уровень эндотоксинов в плазме крови ассоциируется с худшим прогнозом выживаемости пациентов [6].

Уже более 20 лет за рубежом и в нашей стране для лечения пациентов с септическим шоком применяют сорбционные колонки для экстракорпорального удаления эндотоксинов (ЛПС) из крови пациентов – ЛПС-адсорбцию. Использование сорбционной колонки Toraymuхin™ (Toray Industries, Inc., Япония) входит в стандарты лечения септического шока в Японии. Показаниями к применению Toraymuхin™ в Японии является выявление одновременно трех факторов: эндотоксинемии или подозрения на грамотрицательную инфекцию, двух или более критериев синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), септического шока с необходимостью применения вазопрессорных препаратов при условии отсутствия тяжелой дисфункции печени (уровень общего билирубина выше 170 мкмоль/л и гепапластиновый тест < 40%) [7]. За этот период проведено много доказательных исследований, демонстрирующих положительные клинические эффекты ЛПС-адсорбции при тяжелом сепсисе и септическом шоке, в том числе значимое снижение летальности [8–13].

До последнего времени в нашей стране зарегистрированы и использовались в клинической практике два массообменных устройства для ЛПС-адсорбции: упомянутый Toraymuхin 20R (Toray Industries, Inc., Япония) и LPS adsorber (Alteco Medical, Швеция). Основной проблемой, препятствовавшей широкому применению этих устройств, являлась их высокая стоимость.

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности использования отечественных колонок «Токсипак» (ЗАО НПФ «ПОКАРД», Москва,

Россия) для ЛПС-адсорбции в комплексной терапии пациентов с сепсисом.

## Материал и методы

**Пациенты.** В исследование включены 7 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст  $56,3 \pm 6,5$  года), которым выполнено 10 ЛПС-адсорбций (3 пациентам перфузионные операции были проведены дважды). У 4 пациентов был абдоминальный сепсис, у 3 – уросепсис. У 2 пациентов диагностирован септический шок.

Критериями включения пациентов в исследование было наличие одновременно следующих клинико-лабораторных признаков сепсиса<sup>1</sup>: выявление грамотрицательных возбудителей в посевах крови или локализация очага инфекции, предполагающая грамнегативную этиологию сепсиса, два критерия системной воспалительной реакции и более, уровень прокальцитонина (ПКТ)  $\geq 2$  нг/мл, тяжесть органной дисфункции по шкале Sepsis-related Organ failure Assessment (SOFA) > 4 баллов. 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.

**Методика проведения ЛПС-адсорбции.** Для ЛПС-адсорбции использовали колонки «Токсипак» с гемосорбентом, представляющим собой гранулы размером 150–250 мкм на основе сшитой агарозы, с которой ковалентно связаны синтетические лиганды, способные благодаря своей структуре селективно связывать бактериальные эндотоксины.

Процедуры осуществляли на аппарате «Гемма» (ЗАО «Плазмодифилтр», Россия) или перфузионном блоке АК-10 (Gambro, Швеция) по вено-венозному контуру. Перед процедурой через колонку пропустили 1 л стерильного физиологического раствора, содержащего 5 000 ед. гепарина в режиме «на слив», далее в течение 15–20 мин 0,4–0,5 л физиологического раствора с 5 000 ед. гепарина перфузировали в режиме рециркуляции. Перфузию крови проводили сверху вниз со скоростью 50–100 мл/мин. Объем перфузии крови составлял 1,5–2,0 объема циркулирующей крови (ОЦК) (6–10,8 л). Стабилизацию крови осуществляли гепарином в дозе 100–180 ед./кг массы тела болюсно (у 2 пациентов дополнительно 2 000 ед./ч постоянно). В качестве сосудистого доступа использовали центральную вену (2-просветный катетер) или центральную и периферическую (кубитальную) вену.

<sup>1</sup> Прим.: редакция рекомендует ориентироваться на критерии диагностики сепсиса согласно концепции «Сепсис-3»: наличие документированной или предполагаемой инфекции в сочетании с обусловленной ею острой органной дисфункцией (увеличение от базового уровня на 2 балла и более по шкале SOFA); критерии септического шока – артериальная гипотония, гиперлактатемия более 2 ммоль/л несмотря на адекватную инфузию, требующая введения вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления более 65 мм рт. ст. (The third international consensus definitions for sepsis and septic shock. JAMA. 2016; 305(8), 801–810).

В процессе перфузионной операции, в течение суток и на следующее утро измеряли температуру тела, пульс, артериальное давление, частоту дыхания, центральное венозное давление, сатурацию кислорода, почасовой темп диуреза, рассчитывали индекс оксигенации ( $pO_2/FiO_2$ ).

Перед ЛПС-адсорбцией (непосредственно после пункции вен) на 30, 60 и 120-й мин перфузии (при более раннем завершении процедуры – сразу после ее окончания), а также на следующее утро забирали пробы крови для лабораторных исследований. Во время процедуры, для определения непосредственного эффекта сорбции веществ, забор проб осуществляли до и после сорбционной колонки. Одну часть проб сразу же направляли на лабораторные исследования, другую отбирали в вакутейнеры Vacutest Kima (Италия) с гелем и активатором свертывания, центрифугировали для отделения клеток, замораживали и хранили в холодильнике при температуре  $-40^\circ\text{C}$ .

**Клинико-лабораторные исследования.** В пробах крови до, после и на следующее утро после ЛПС-адсорбции определяли количество клеток крови, лейкоцитарную формулу, СОЭ, биохимические показатели (общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, общий билирубин, АЛат, калий, натрий), показатели системы свертывания крови (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбин, фибриноген, Д-димеры), кислотно-основное состояние и лактат артериальной крови.

В замороженных пробах исследовали уровень эндотоксина, С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, интерлейкинов 1 (ИЛ-1), 6 (ИЛ-6), 8 (ИЛ-8), альбумина и молекул средней массы (МСМ).

Клинический анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе BECKMAN COULTER Ac·T diff (Beckman Coulter Inc. Великобритания), биохимические показатели исследовали на анализаторе SAPHIRE 400 (Hirose Electronic System Co., Ltd, Япония), коагулограмму – на анализаторе ACL TOP 500 (Instrumentation Laboratory, США), кислотно-основное состояние крови и лактат – на анализаторе ABL 800Flex (Radiometer, Дания). МСМ определяли по методике М. Я. Малаховой.

Для определения уровня эндотоксина использовали хромогенный LAL тест (LAL Chromogenic Endpoint Assay производства Hycult biotech, Нидерланды), других показателей системной воспалительной реакции – наборы для иммуноферментного анализа фирмы «Вектор Бест» (Россия): СРБ – СРБ-ИФА-БЕСТ высокочувствительный, ПКТ – Прокальцитонин-ИФА-БЕСТ, ИЛ-1 – ИЛ1-ИФА-БЕСТ, ИЛ-6 – ИЛ6-ИФА-БЕСТ, ИЛ-8 – ИЛ8-ИФА-БЕСТ.

Для интегральной оценки клинического статуса больных использовали критерии ССВР и шкалу SOFA. Оценивали нежелательные явления в ходе проведения процедур и окончательные результаты лечения (длительность пребывания в ОРИТ, 14- и 28-дневная летальность).

**Статистические методы.** Вариационно-статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере с использованием электронных таблиц MS Excel и пакета прикладных программ Statistica для Windows v. 6,0. Статистическую обработку результатов выполняли с использованием методов описательной статистики. Рассчитывали медиану (М), 25% и 75% перцентили. Достоверность изменения показателей оценивали с помощью критерия Вилкоксона для парных сравнений. За величину статистической значимости было принято  $p < 0,05$ .

## Результаты

У всех пациентов, включенных в исследование, выраженность органной дисфункции, оцененной по SOFA, до ЛПС-адсорбции составляла  $6,7 \pm 0,9$  балла. Из 7 пациентов 6 имели дисфункцию почек и дыхательной системы различной степени выраженности, 5 – центральной нервной системы (ЦНС), 3 – системы свертывания, 2 – сердечно-сосудистой системы.

Сразу после ЛПС-адсорбции у всех пациентов отмечено значимое снижение тахикардии ( $p < 0,05$ ). На следующее утро регистрировали значимое увеличение индекса оксигенации ( $pO_2/FiO_2$ ), темпа диуреза (табл. 1). У пациентов с септическим шоком после ЛПС-адсорбции были уменьшены дозы, а к утру прекращено введение вазопрессоров. У 3 из 4 больных с абдоминальным сепсисом после ЛПС-адсорбции отмечено возобновление перистальтики.

На следующее утро количество критериев системного воспалительного ответа в среднем уменьшилось с 2,1 до 1,4, а количество баллов по шкале SOFA снизилось с 6,0 до 3,0 баллов ( $p < 0,023$ ) (табл. 2, 3).

При анализе результатов лабораторных исследований выявлено, что ЛПС-адсорбция на колонке «Токсипак» не влияла на клеточный состав крови (табл. 4). Отмечена лишь тенденция к снижению абсолютного количества лимфоцитов ( $p > 0,05$ ). Сразу после перфузионной операции отсутствовали значимые изменения уровня общего белка и альбумина, а также других биохимических показателей крови. Однако на следующее утро отмечено статистически значимое уменьшение концентрации креатинина ( $p < 0,035$ ), МСМ ( $p < 0,046$ ), активности АЛат ( $p < 0,049$ ). Из показателей системы свертывания снижалась концентрация Д-димеров ( $p < 0,023$ ).

Уровень эндотоксина постепенно снижался во время всей перфузионной операции (табл. 5). Однако значимое снижение ( $p = 0,035$ ), в среднем на 64%, отмечалось только к концу ЛПС-адсорбции. К следующему утру уровень эндотоксина несколько увеличивался, оставаясь значимо ниже ( $p = 0,046$ ) исходного уровня. Анализ изменения концентрации эндотоксина в притекающей и оттекающей от колонки крови показал, что его снижение происходило за счет связывания с химически активны-

**Таблица 1. Динамика клинических показателей после ЛПС-адсорбции на колонке «Токсипак»**

**Table 1. Changes in clinical rates after LPS-adsorption by Toxipak column**

| Показатель                        | До                   |  | После               |               |         | Утро                 |               |         |
|-----------------------------------|----------------------|--|---------------------|---------------|---------|----------------------|---------------|---------|
|                                   | абс.                 |  | абс.                |               | отн., % | абс.                 |               | отн., % |
|                                   | M (25%; 75%)         |  | M (25%; 75%)        | <i>p</i>      |         | M (25%; 75%)         | <i>p</i>      |         |
| АД средн., мм рт. ст.             | 90,8 (84,2; 99,2)    |  | 100,5 (93,8; 104,0) | 0,331         | 110,7   | 95,0 (87,5; 102,5)   | 0,963         | 104,6   |
| Пульс, уд./мин                    | 93,0 (87,0; 110,8)   |  | 89,0 (78,5; 104,3)  | <b>0,038*</b> | 94,6    | 88,0 (80,0; 96,0)    | <b>0,009*</b> | 94,6    |
| ЦВД, мм водн. ст.                 | 9,0 (7,25; 13,5)     |  | 9,0 (8,25; 12,0)    | 0,844         | 100,0   | 9,0 (7,0; 13,0)      | 0,681         | 100,0   |
| Частота дыхания, /мин             | 20,0 (19,0; 23,0)    |  | 20,0 (19,0; 22,0)   | 0,737         | 85,0    | 17,0 (16,0; 18,0)    | 0,212         | 85,0    |
| PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> | 234,3 (200,3; 334,5) |  | –                   | –             | –       | 310,9 (242,9; 440,0) | <b>0,049*</b> | 132,7   |
| Диурез сут, мл                    | 2 400 (1 800; 2 500) |  | –                   | –             | –       | 3 000 (2 500; 4 700) | <b>0,029*</b> | 125,0   |
| Температура тела, °С              | 37,2 (36,8; 37,4)    |  | 36,8 (36,6; 37,6)   | 0,066         | 98,9    | 36,8 (36,7; 37,0)    | <b>0,041*</b> | 98,9    |

*Примечание:* \* – изменение показателя по сравнению с его уровнем до ЛПС-адсорбции достоверно по критерию Вилкоксона для парных сравнений (*p* < 0,05), М – медиана, 25% – 25% процентиль, 75% – 27% процентиль, Отн., % – относительная величина показателя в % к его исходному уровню

**Таблица 2. Динамика критериев системного воспалительного ответа после ЛПС-адсорбции на колонке «Токсипак»**

**Table 2. Changes in system inflammatory response criteria after LPS-adsorption by Toxipak column**

| Критерий  | Число пациентов, имеющих критерий ССВО (каждая ЛПС-адсорбция оценивалась отдельно, <i>n</i> = 10 – 100%) |    |                |    |
|---|--|----|----------------|----|
|   | до ЛПС-адсорбции   |    | следующее утро |    |
|   | абс.   | %  | абс.           | %  |
| Фебрильная температура                                | 2  | 20 | 0              | 0  |
| Тахикардия  | 7  | 70 | 4              | 40 |
| Тахипноэ или гипервентиляция                          | 7  | 70 | 5              | 50 |
| Лейкоцитоз или сдвиг лейкоцитарной формулы влево      | 5  | 50 | 5              | 50 |
| Количество критериев ССВР в среднем у одного пациента | 2,1  | –  | 1,4            | –  |

*Примечание:* \* – изменение показателя по сравнению с его уровнем до ЛПС-адсорбции не достоверно по критерию Вилкоксона для парных сравнений (*p* > 0,05).

ми лигандами при перфузии крови через колонку «Токсипак» (табл. 6). На 30-й мин перфузии концентрация эндотоксина в оттекающей от колонки крови снижалась на 55% по сравнению с концентрацией в притекающей крови, на 60-й мин – на 52%, на 120-й мин – на 38%.

Сразу после ЛПС-адсорбции в плазме крови наблюдалось снижение концентрации СРБ на 14% и ИЛ-1 на 38% (*p* < 0,05) (табл. 5). Исследование динамики концентрации СРБ и ИЛ-1 непосредственно в процессе процедуры до и после сорбционной колонки показало (табл. 6), что эти молекулы также задерживаются на колонке: СРБ – от 35 до 19%, ИЛ-1 – от 60 до 30%.

На следующее утро после ЛПС-адсорбции наблюдалось достоверное снижение уровня СРБ

**Таблица 3. Динамика дисфункции органов по шкале SOFA после ЛПС-адсорбции на колонке «Токсипак»**

**Table 3. Changes in organ dysfunction as per SOFA scores after LPS-adsorption by Toxipak column**

| Орган или система                     | Средний бал               |                |   |
|---------------------------------------|---------------------------|----------------|---|
|                                       | до ЛПС-адсорбции          | следующее утро |   |
| Дыхательная система                   | 1,8                       | 0,6            |   |
| Сердечно-сосудистая система           | 0,9                       | 0              |   |
| Система свертывания                   | 0,7                       | 0,1            |   |
| Печень                                | 0                         | 0              |   |
| Почки                                 | 2,3                       | 1,6            |   |
| ЦНС                                   | 0,9                       | 0,3            |   |
| Тяжесть состояния по шкале SOFA, балл | M (25%; 75%),<br><i>p</i> | 6,0 (5,0; 8,0) | 3,0 (1,5; 3,5),<br><b><i>p</i> = 0,023*</b> |

*Примечание:* \* – изменение показателя по сравнению с его уровнем до ЛПС-адсорбции достоверно по критерию Вилкоксона для парных сравнений (*p* < 0,05), М – медиана, 25% – 25% процентиль, 75% – 27% процентиль

(на 13%, *p* = 0,047), ПКТ (на 41%, *p* = 0,041), ИЛ-6 (на 45%, *p* = 0,049).

Несмотря на отсутствие значимого снижения концентрации ИЛ-8 после перфузионной операции, он также эффективно задерживался на колонке (табл. 6).

Динамика уровней альбумина и МСМ, которые не снижались во время ЛПС-адсорбции, подтвердила высокую селективность колонки «Токсипак».

При оценке переносимости процедуры в процессе ее проведения серьезных побочных реакций не наблюдалось.

У одного из пациентов во время первой процедуры перфузия крови через колонку была приостановлена из-за проблем с сосудистым доступом. Во время замены катетера через колонку пропускали физиологический раствор, который затем поступал в сосудистое русло пациента. При этом развилась побочная реакция (снижение систолического

**Таблица 4. Динамика лабораторных показателей после ЛПС адсорбции на колонке «Токсипак»**

Table 4. Changes in laboratory rates after LPS-adsorption by Toxipak column

| Показатель                                  | До                     |  | После               |          |            | Утро         |                        |               |       |
|---|------------------------|--|---------------------|----------|------------|--------------|------------------------|---------------|-------|
|   | абс.                   |  | абс.                |          | отн.,<br>% | абс.         |                        |               |       |
|   | М (25%; 75%)           |  | М (25%; 75%)        | <i>p</i> |            | М (25%; 75%) | <i>p</i>               | отн.,<br>%    |       |
| <b>Гематологические показатели</b>          |                        |  |                     |          |            |              |                        |               |       |
| Эритроциты, × 10 <sup>12</sup> /л           | 3,07 (2,67; 3,18)      |  | 3,05 (2,45; 3,08)   |          | 0,354      | 99,3         | 3,06 (2,56; 3,18)      | 0,323         | 99,7  |
| Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л             | 9,25 (8,65; 11,73)     |  | 9,12 (8,85; 12,13)  |          | 0,846      | 98,6         | 8,85 (8,13; 13,25)     | 0,643         | 95,7  |
| Гранулоциты, %                              | 85,5 (80,8; 88,8)      |  | –                   |          | –          | –            | 83,0 (82,0; 92,5)      | 0,598         | 97,1  |
| Лимфоциты, %                                | 9,5 (8,0; 13,3)        |  | –                   |          | –          | –            | 10,5 (4,5; 12,0)       | 0,409         | 110,5 |
| Моноциты, %                                 | 3,5 (3,0; 6,3)         |  | –                   |          | –          | –            | 5,0 (3,25; 3,75)       | 0,731         | 142,9 |
| Гранулоциты, × 10 <sup>9</sup> /л           | 8,41 (6,68; 10,34)     |  | –                   |          | –          | –            | 7,80 (6,66; 10,88)     | 0,821         | 92,7  |
| Лимфоциты, × 10 <sup>9</sup> /л             | 0,90 (0,76; 1,38)      |  | –                   |          | –          | –            | 0,70 (0,60; 1,00)      | 0,194         | 77,8  |
| Моноциты, × 10 <sup>9</sup> /л              | 0,44 (0,30; 0,54)      |  | –                   |          | –          | –            | 0,48 (0,33; 0,59)      | 0,570         | 109,1 |
| Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> /л            | 153,0 (76,8; 265,0)    |  | 145,4 (86,8; 231,7) |          | 0,931      | 95,0         | 156,5 (96,3; 197,3)    | 0,824         | 102,3 |
| СОЭ, мм/ч                                   | 57,0 (49,5; 65,3)      |  | –                   |          | –          | –            | 56,5 (48,5; 62,3)      | 0,973         | 99,1  |
| <b>Биохимические показатели</b>             |                        |  |                     |          |            |              |                        |               |       |
| Общий белок, г/л                            | 45,5 (42,5; 57,5)      |  | 42,3 (40,4; 54,8)   |          | 0,258      | 93,0         | 48,5 (44,0; 55,0)      | 0,411         | 106,6 |
| Альбумин, г/л                               | 28,3 (24,8; 25,8)      |  | 26,1 (24,8; 28,1)   |          | 0,239      | 92,2         | 27,4 (26,4; 30,9)      | 0,058         | 96,8  |
| Креатинин, мкмоль/л                         | 239,0 (200,0; 300,0)   |  | –                   |          | –          | –            | 213,0 (78,0; 250,0)    | <b>0,035*</b> | 89,1  |
| Мочевина, ммоль/л                           | 18,7 (11,3; 30,6)      |  | –                   |          | –          | –            | 19,0 (7,7; 26,0)       | 0,252         | 101,6 |
| Общий билирубин, мкмоль/л                   | 13,8 (8,5; 15,9)       |  | –                   |          | –          | –            | 14,0 (12,8; 17,5)      | 0,385         | 101,4 |
| АлАТ, МЕ/л                                  | 64,0 (28,0; 61,0)      |  | –                   |          | –          | –            | 30,0 (26,5; 35,5)      | <b>0,046*</b> | 75,3  |
| МСМ (индекс токсичности, у. е.)             | 37,3 (22,9; 54,4)      |  | 32,6 (15,7; 51,7)   |          | 0,233      | 87,4         | 21,8 (13,8; 41,5)      | <b>0,049*</b> | 58,4  |
| Калий, ммоль/л                              | 4,10 (3,61; 4,78)      |  | –                   |          | –          | –            | 3,50 (3,07; 4,05)      | 0,058         | 85,4  |
| Натрий, ммоль/л                             | 139,0 (136,3; 140,8)   |  | –                   |          | –          | –            | 143,5 (139,0; 147,5)   | 0,095         | 103,2 |
| Лактат, ммоль/л                             | 13,4 (7,0; 19,7)       |  | –                   |          | –          | –            | 10,6 (5,8; 15,3)       | 0,152         | 79,1  |
| <b>Показатели системы свертывания крови</b> |                        |  |                     |          |            |              |                        |               |       |
| АЧТВ  | 31,0 (28,0; 34,6)      |  | –                   |          | –          | –            | 32,0 (27,5; 32,5)      | 0,844         | 103,2 |
| Протромбин, %                               | 73,0 (59,8; 83,3)      |  | –                   |          | –          | –            | 72,5 (50,8; 86,0)      | 0,948         | 99,3  |
| Фибриноген, г/л                             | 6,20 (5,90; 7,48)      |  | –                   |          | –          | –            | 5,90 (4,90; 6,50)      | 0,152         | 95,2  |
| Д-димеры, нг/мл                             | 765,0 (589,0; 2 746,0) |  | –                   |          | –          | –            | 560,0 (375,0; 1 150,0) | <b>0,023*</b> | 73,2  |

*Примечание:* \* – изменение показателя по сравнению с его уровнем до ЛПС-адсорбции достоверно по критерию Вилкоксона для парных сравнений ( $p < 0,05$ ), М – медиана, 25% – 25% перцентиль, 75% – 27% перцентиль, Отн., % – относительная величина показателя в % к его исходному уровню

артериального давления на 20 мм рт. ст. и озноб). Реакция была купирована введением 120 мг преднизолона. Операция была завершена на 68-й мин. К этому времени было перфузировано 1,5 ОЦК. Данные этого пациента были исключены из анализа показателей системной воспалительной реакции.

У 2 пациентов во время ЛПС-адсорбций отмечалось снижение систолического артериального давления на 10–20 мм рт. ст. на 15–30-й мин перфузии. После введения 90–120 мг преднизолона лечение было продолжено.

Из 7 пациентов, которым было осуществлено лечение с использованием колонки «Токсипак», 6 были переведены из отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Продолжительность пребывания пациентов в ОРИТ после проведения процедуры составила  $5,7 \pm 2,6$  сут. Время пребывания в стационаре –  $16,4 \pm 5,0$  сут. Несмотря на положительный

эффект ЛПС-адсорбции, 2 из 7 пациентов умерли: первый – в ОРИТ на 24-е сут, второй – после перевода из ОРИТ на 11-е сут после экстракорпорального лечения. В обоих случаях летальный исход не был связан с сепсисом (инфаркт миокарда, тромбэмболия легочной артерии); 14-дневная выживаемость составила 86%, 28-дневная – 71%.

### Обсуждение

Исследование показало, что колонка «Токсипак» эффективно сорбирует эндотоксин из крови во время всей операции ЛПС-адсорбции. Кроме этого, обнаружены умеренная сорбция СРБ и эффективная сорбция других провоспалительных маркеров – ИЛ-1 и ИЛ-8, которые являются важными факторами патогенеза системной воспалительной реакции и множественной органной дисфункции.

**Таблица 5. Динамика концентрации эндотоксина, основных лабораторных маркеров синдрома системной воспалительной реакции, альбумина и средних молекул в процессе ЛПС-адсорбции на колонке «Токсипак»**

**Table 5. Changes in concentrations of endotoxin, main laboratory markers of system inflammatory response syndrome, albumin, and middle molecules during LPS-adsorption by Toxipak column**

| Показатель                                | До ЛПС-адсорбции     | Во время ЛПС-адсорбции (30 мин) |       |      | Во время ЛПС-адсорбции (60 мин) |       |       | После ЛПС-адсорбции (120 мин) |       |      | Следующее утро после ЛПС-адсорбции |       |      |
|---|----------------------|---------------------------------|-------|------|---------------------------------|-------|-------|-------------------------------|-------|------|------------------------------------|-------|------|
|   | абс.                 | абс.                            | p     | %    | абс.                            | p     | %     | абс.                          | p     | %    | абс.                               | p     | %    |
| Эндотоксин, ЕЭ/мл (норма 0–0,5)           | 2,95 (1,65; 3,90)    | 2,36 (1,45; 3,70)               | 0,187 | 80,1 | 1,45 (1,35; 3,20)               | 0,841 | 49,2  | 1,05 (0,90; 1,10)             | 0,035 | 35,6 | 1,10 (1,00; 1,40)*                 | 0,046 | 37,3 |
| СРБ, мг/л (норма 5–8)                     | 240,5 (185,7; 321,1) | 225,1 (167,4; 318,7)            | 0,231 | 93,6 | 209,5 (163,2; 304,7)            | 0,084 | 87,1  | 206,5 (127,1; 261,6)*         | 0,041 | 85,9 | 209,1 (133,4; 259,4)*              | 0,047 | 86,9 |
| Прокальцитонин, нг/л (норма < 0,1)        | 34,1 (18,8; 48,1)    | 30,2 (17,6; 45,3)               | 0,226 | 88,6 | 30,8 (15,5; 43,4)               | 0,124 | 90,4  | 30,3 (15,9; 41,5)             | 0,065 | 88,9 | 20,2 (12,2; 26,9)*                 | 0,041 | 59,2 |
| ИЛ-6, пг/л (норма < 10)                   | 261,4 (138,7; 316,9) | 232,9 (145,2; 302,6)            | 0,384 | 89,1 | 272,1 (139,8; 322,6)            | 0,297 | 104,1 | 237,3 (139,9; 312,4)          | 0,258 | 90,8 | 143,6 (99,6; 237,8)*               | 0,049 | 54,8 |
| ИЛ-8, пг/л (норма < 10)                   | 47,8 (25,1; 58,6)    | 43,1 (24,1; 53,7)               | 0,243 | 90,2 | 38,4 (20,9; 51,5)               | 0,126 | 80,4  | 40,3 (17,8; 52,2)             | 0,323 | 84,3 | 33,3 (14,6; 50,9)                  | 0,085 | 69,7 |
| ИЛ-1, пг/л (норма < 11)                   | 15,9 (11,1; 23,2)    | 13,6 (10,7; 19,8)               | 0,123 | 85,4 | 10,9 (7,8; 15,6)                | 0,56  | 68,7  | 9,9 (6,6; 13,5)*              | 0,020 | 62,3 | 12,5 (9,6; 15,5)*                  | 0,038 | 78,6 |
| Альбумин, г/л (норма 40–50)               | 28,3 (24,8; 25,8)    | 23,7 (23,6; 26,1)               | 0,342 | 83,9 | 25,2 (24,5; 25,4)               | 0,298 | 89,1  | 26,1 (24,8; 28,1)             | 0,239 | 92,2 | 27,4 (26,4; 30,9)                  | 0,058 | 96,8 |
| МСМ (индекс токсичн.), у. е. (норма < 10) | 37,3 (22,9; 54,4)    | 31,4 (23,2; 53,7)               | 0,339 | 84,3 | 31,2 (22,5; 50,4)               | 0,278 | 83,5  | 32,6 (15,7; 51,7)             | 0,233 | 87,4 | 21,8 (13,8; 41,5)*                 | 0,049 | 68,4 |

*Примечание:* \* – изменение показателя по сравнению с его уровнем до ЛПС-адсорбции достоверно по критерию Вилкоксона для парных сравнений ( $p < 0,05$ )

**Таблица 6. Динамика сорбции эндотоксина, основных лабораторных маркеров синдрома системной воспалительной реакции, альбумина и средних молекул в процессе ЛПС-адсорбции на колонке «Токсипак»**

**Table 6. Changes in the sorption of endotoxin, main laboratory markers of system inflammatory response syndrome, albumin, and middle molecules during LPS-adsorption by Toxipak column**

| Показатель                      | Время от начала процедуры |           |             |            |          |             |            |          |             |
|---------------------------------|---------------------------|-----------|-------------|------------|----------|-------------|------------|----------|-------------|
|                                 | 30 мин                    |           |             | 60 мин     |          |             | 120 мин    |          |             |
|                                 | до колонки                | удаление* |             | до колонки | удаление |             | до колонки | удаление |             |
|                                 | абс.                      | абс.      | %           | абс.       | абс.     | %           | абс.       | абс.     | %           |
| Эндотоксин, ЕЭ/мл               | 2,36                      | 1,29      | <b>54,5</b> | 1,45       | 0,76     | <b>52,3</b> | 1,05       | 0,40     | <b>38,4</b> |
| СРБ, мг/л                       | 225,1                     | 77,7      | <b>34,5</b> | 209,5      | 38,5     | 18,4        | 206,5      | 39,4     | 19,1        |
| Прокальцитонин, нг/л            | 30,2                      | 4,4       | 14,8        | 30,8       | 3,1      | 10,1        | 30,3       | 2,2      | 7,2         |
| ИЛ-6, пг/л                      | 232,9                     | 38,2      | 16,4        | 272,1      | 23,1     | 8,5         | 237,3      | 17,8     | 7,5         |
| ИЛ-8, пг/л                      | 43,1                      | 24,6      | <b>57,2</b> | 38,4       | 13,2     | <b>34,5</b> | 40,3       | 10,2     | <b>25,2</b> |
| ИЛ-1, пг/л                      | 13,6                      | 8,1       | <b>59,8</b> | 10,9       | 5,9      | <b>53,8</b> | 9,9        | 2,9      | <b>29,5</b> |
| Альбумин, г/л                   | 23,7                      | 4,3       | 18,5        | 25,2       | 2,5      | 9,7         | 26,1       | 1,5      | 5,9         |
| МСМ (индекс токсичности), у. е. | 31,4                      | 1,6       | 5,2         | 31,2       | 1,0      | 3,1         | 32,6       | 0,8      | 2,4         |

*Примечание:* \* удаление – разница между уровнем показателя до и после колонки

Значимое воздействие ЛПС-адсорбции на колонке «Токсипак» на уровень эндотоксина и проявления системной воспалительной реакции благоприятно сказывалось на клинических показателях – нормализации температуры тела, снижении выраженности органных нарушений. Улучшение функции системы дыхания проявлялось увеличением индекса оксигенации. Об улучшении функции почек свидетельствовали увеличение диуреза и

снижение концентрации в плазме крови креатинина и МСМ. Снижение уровня Д-димеров отражало положительное воздействие на систему свертывания, уменьшение дозы и/или прекращение введения вазопрессоров – на сердечно-сосудистую систему. Аналогичные эффекты были описаны ранее при использовании колонок Тогаумухин [9–11, 13–15].

К сожалению, несмотря на выраженный положительный эффект, ЛПС-адсорбция не является

панацей. Важные условия достижения стойкого эффекта при лечении сепсиса – санация септического очага и правильно выбранное время начала лечения. Максимальная эффективность достигается при раннем начале ЛПС-адсорбции.

У всех пациентов, включенных в исследование, хирургический очаг инфекции был санирован до проведения ЛПС-адсорбции, а время от развития признаков органной дисфункции до выполнения процедуры составляло не более суток, что и обусловило у них положительный эффект лечения.

Побочные реакции, наблюдавшиеся в ходе проведения первых процедур, по нашему мнению, были связаны с ошибками методики проведения ЛПС-адсорбции на колонке «Токсипак». В дальнейшем процедуру начинали на небольшой скорости перфузии крови (30–50 мл/мин) и лишь через 10–20 мин постепенно достигали скорости перфузии 100–120 мл/мин, которую поддерживали в течение всей процедуры. По результатам данного исследования в инструкцию производителя были включены рекомендации о недопустимости промывки колонки во время процедуры, а также вытеснения крови из колонки в конце процедуры избыточным количеством физиологического раствора. В дальнейшем побочных реакций при использовании колонок «Токсипак» не наблюдали.

Несмотря на то что сравнение колонки «Токсипак» с зарубежными аналогами является, безусловно, интересным и актуальным, сделать это достаточно сложно.

Сравнение емкости колонок по отношению к эндотоксину (ЛПС) корректно только в стандартных условиях на модели с использованием биологической жидкости и условий, максимально приближенных к клиническому применению. Ситуацию усложняют проблемы с определением концентрации эндотоксина в биологических жидкостях, связанные с большим количеством нейтрализующих (маскирующих) факторов, а также с тем, что разные методы определения, разные единицы измерения нелинейно связаны между собой. Кроме этого, из-за особенностей строения молекулы эндотоксина и ионно-гидрофобного механизма сорбции емкость сорбента зависит от начальной концентрации эндотоксина. Это подтверждают данные, описанные T. Tani et al. [16]. Авторы демонстрируют, что чем выше начальная концентрация эндотоксина, тем больше сорбционная емкость колонки.

Публикаций, посвященных сравнению сорбционных свойств колонок Toxamuxin 20R и LPS Adsorber в стандартных условиях на биологических жидкостях, в литературе нам найти не удалось. Емкость LPS Adsorber известна из инструкции фирмы производителя и составляет 7,5 тыс. ед. эндотоксина. Описано несколько лабораторных экспериментов в условиях *in vitro* с раствором гемоглобина и сывоткой бычьей крови с исходной концентрацией

эндотоксина 10 нг/мл, согласно которым емкость Toxamuxin 20R составляет около 90 мкг эндотоксина [17]. Емкость колонки «Токсипак», по данным производителя, составляет не менее 20 тыс. ед. эндотоксина. Очевидно, что окончательное решение о сорбционных свойствах данных колонок для ЛПС-адсорбции будет сделано после накопления достаточного количества клинического материала или сравнения в стандартных условиях на биологических жидкостях в модельном эксперименте, максимально приближенном к реальным клиническим условиям.

В ходе лечения пациентов с сепсисом снижение уровня эндотоксина может быть как результатом лечения, так и следствием естественных процессов, происходящих в организме. Наш опыт показывает, что уровень эндотоксина может снижаться в результате таких экстракорпоральных операций, как, например, гемофильтрация, в ходе которой эндотоксин не удаляется. Поэтому сорбция эндотоксина на массообменном устройстве, выявляемая как разница в концентрации на входе и на выходе из сорбционной колонки в условиях клинического применения, является основным фактором, позволяющим отнести «Токсипак» к классу массообменных устройств для ЛПС-адсорбции.

Сорбционные колонки CytoSorb (Cytosorbents Corp., США), MediaSorb (Bellco, Италия), Десепта (Россия) позволяют селективно и эффективно удалять цитокины (но не эндотоксины!), что может быть важно при лечении пациентов с сепсисом. Они должны позиционироваться как отдельный класс колонок для удаления цитокинов, а не как колонки для ЛПС-адсорбции.

## Заключение

Применение отечественных колонок для ЛПС-адсорбции «Токсипак» безопасно. Они не оказывают отрицательного влияния на клеточный и биохимический состав крови, основные показатели системы свертывания и кислотно-основное состояние крови.

Колонки «Токсипак» эффективно удаляют эндотоксины (ЛПС грамотрицательных бактерий), ИЛ-1 и ИЛ-8. В результате их использования снижается концентрация в крови эндотоксинов (ЛПС), СРБ, ПКТ и ИЛ-6, повышается индекс оксигенации, улучшается функция почек.

ЛПС-адсорбция с использованием колонок «Токсипак» способствует ослаблению клинических и лабораторных проявлений системной воспалительной реакции, снижению тяжести органной дисфункции у пациентов с сепсисом и септическим шоком.

Данная работа включает небольшое число наблюдений. Необходимо накопление новых данных с включением большего числа пациентов для подтверждения результатов, полученных в этом исследовании.

**Конфликт интересов и спонсорская поддержка.** В статье представлены результаты клинических испытаний колонки для удаления эндотоксинов «Токсипак» производства ЗАО НПФ «ПОКАРД», проводимых в целях ее государственной регистрации.

**The conflict of interest and sponsor support.** The article presents the results of clinical trials of the column of Toxipak for removal of endotoxin manufactured by POCARD Ltd, which were conducted with the purpose of its state registration.

**ЛИТЕРАТУРА**

**REFERENCES**

1. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis // *Nature*. – 2002. – Vol. 420. – P. 885–891.
2. Cruz D. N., Antonelli M., Fumagalli R. et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial // *JAMA*. – 2009. – Vol. 301. – P. 2445–2452.
3. Cruz D. N., Perazella M. A., Bellomo R. et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review // *Crit. Care*. – 2007. – Vol. 11. – P. 1–12.
4. Engel C., Brunkhorst F. M., Bone H. G. et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study // *Intens. Care Med.* – 2007. – Vol. 33, № 4. – P. 606–618.
5. Esteban E., Ferrer R., Alsina L., Artigas A. Immunomodulation in Sepsis: The role of endotoxin removal by polymyxin B-immobilized cartridge // *Mediat. Inflammation*. – 2013. – Article ID 507539, 12 p.
6. Kushi H. et al. Early hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation // *Crit. Care*. – 2005. – Vol. 9. – P. 653–661.
7. Marshall J. C., Foster D., Vincent J.-L. et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study // *J. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 190. – P. 527–534.
8. Martin G. S., Mannino D. M., Eaton S., Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 // *New Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1546–1554.
9. Sato T., Shoji H., Koga N. Endotoxin adsorption by polymyxin B-immobilized fiber column in patients with systemic inflammatory response syndrome: the Japanese experience // *Ther. Apher. Dial.* – 2003. – Vol. 7, № 2. – P. 252–258.
10. Shimizu T., Hanasawa K., Sato K. et al. The clinical significance of serum procalcitonin levels following direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber column in septic patients with colorectal perforation // *Eur. Surg. Res.* – 2009. – Vol. 42. – P. 109–117.
11. Shoji H. Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin) // *Ther. Apher. Dial.* – 2003. – Vol. 7, № 1. – P. 108–114.
12. Stewart I., Schluter P. J., Shaw G. R. Cyanobacterial lipopolysaccharides and human health – a review // *Environ Health.* – 2006. – Vol. 5, № 7. – P. 1–23.
13. Tani T., Hanasawa K., Endo Y. et al. Therapeutic apheresis for septic patients with organ dysfunction: hemoperfusion using a polymyxin B-immobilized column // *Artif. Org.* – 1998. – Vol. 22, № 12. – P. 1038–1044.
14. Tani T., Shoji H., Guadagni G., Parego A. Extracorporeal Removal of Endotoxin: The Polymyxin B-Immobilized Fiber Cartridge / Ronco C., Piccinni P., Rosner M. H. (eds) *Endotoxemia and Endotoxin Shock: Disease, Diagnosis and Therapy. Contrib. Nephrol. Basel, Karger*. – 2010. – Vol. 167. – P. 35.
15. Tani T., Shoji H., Guadagni G., Parego A. Extracorporeal Removal of Endotoxin: The Polymyxin B-Immobilized Fiber Cartridge / Ronco C., Piccinni P., Rosner M. H. (eds) *Endotoxemia and Endotoxin Shock: Disease, Diagnosis and Therapy. Contrib. Nephrol. Basel, Karger*. – 2010. – Vol. 167. – P. 129.
16. Vincent J. L., Sakr Y., Sprung C. L. et al. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 34, № 2. – P. 344–353.
17. 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. – Vol. 41. – P. 2209–2220.
1. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*, 2002, vol. 420, pp. 885-891.
2. Cruz D.N., Antonelli M., Fumagalli R. et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA*, 2009, vol. 301, pp. 2445-2452.
3. Cruz D.N., Perazella M.A., Bellomo R. et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit. Care*, 2007, vol. 11, pp. 1-12.
4. Engel C., Brunkhorst F.M., Bone H.G. et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intens. Care Med.*, 2007, vol. 33, no. 4, pp. 606-618.
5. Esteban E., Ferrer R., Alsina L., Artigas A. Immunomodulation in Sepsis: The Role of Endotoxin Removal by Polymyxin B-Immobilized Cartridge. *Mediat. Inflammation*, 2013, Article ID 507539, 12 p.
6. Kushi H. et al. Early hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Crit. Care*, 2005, vol. 9, pp. 653-661.
7. Marshall J.C., Foster D., Vincent J.L. et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J. Infect. Dis.*, 2004, vol. 190, pp. 527-534.
8. Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S., Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New Engl. J. Med.*, 2003, vol. 348, pp. 1546-1554.
9. Sato T., Shoji H., Koga N. Endotoxin adsorption by polymyxin B immobilized fiber column in patients with systemic inflammatory response syndrome: the Japanese experience. *Ther. Apher. Dial.*, 2003, vol. 7, no. 2, pp. 252-258.
10. Shimizu T., Hanasawa K., Sato K. et al. The clinical significance of serum procalcitonin levels following direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber column in septic patients with colorectal perforation. *Eur. Surg. Res.*, 2009, vol. 42, pp. 109-117.
11. Shoji H. Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin). *Ther. Apher. Dial.*, 2003, vol. 7, no. 1, pp. 108-114.
12. Stewart I., Schluter P.J., Shaw G.R. Cyanobacterial lipopolysaccharides and human health – a review. *Environ Health.*, 2006, vol. 5, no. 7, pp. 1-23.
13. Tani T., Hanasawa K., Endo Y. et al. Therapeutic Apheresis for Septic Patients with Organ Dysfunction: Hemoperfusion using a Polymyxin B Immobilized Column. *Artif. Org.*, 1998, vol. 22, no. 12, pp. 1038-1044.
14. Tani T., Shoji H., Guadagni G., Parego A. Extracorporeal Removal of Endotoxin: The Polymyxin B-Immobilized Fiber Cartridge. Ronco C., Piccinni P., Rosner M.H. (eds) *Endotoxemia and Endotoxin Shock: Disease, Diagnosis and Therapy. Contin. Nephrol. Basel, Karger*, 2010, vol. 167, pp. 35.
15. Tani T., Shoji H., Guadagni G., Parego A. Extracorporeal Removal of Endotoxin: The Polymyxin B-Immobilized Fiber Cartridge. Ronco C., Piccinni P., Rosner M.H. (eds) *Endotoxemia and Endotoxin Shock: Disease, Diagnosis and Therapy. Contin. Nephrol. Basel, Karger*, 2010, vol. 167, pp. 129.
16. Vincent J.L., Sakr Y., Sprung C.L. et al. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit. Care Med.*, 2006, vol. 34, no. 2, pp. 344-353.
17. 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, vol. 41, pp. 2209-2220.



**ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

СПб ГБУЗ «Городская больница святой  
преподобномученицы Елизаветы»,  
195257, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14.  
Тел.: 8 (812) 932–28–47.

**Гендель Леонид Леонидович**

кандидат медицинских наук, врач  
анестезиолог-реаниматолог выездной бригады  
отделения гравитационной хирургии крови, врач  
анестезиолог-реаниматолог высшей категории,  
заведующий кабинетом гравитационной хирургии крови  
МСЧ 122.  
E-mail: gendel\_l@mail.ru

**Губанова Светлана Николаевна**

врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории,  
заведующая отделением гравитационной хирургии крови с  
выездной бригадой.  
E-mail: svetlanagubanova@list.ru

**Соколов Алексей Альбертович**

ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» МЗ РФ,  
доктор медицинских наук, профессор кафедры  
анестезиологии и реаниматологии им. В. Л. Ваневского.  
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.  
Тел.: 8 (812) 303–50–00.  
E-mail: dr.sokolov@list.ru

ЗАО «НПФ ПОКАРД»,  
Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.

**Адамова Ирина Юрьевна**

кандидат биологических наук, генеральный директор.  
Тел.: 8 (495) 414–68–20.  
E-mail: irina@pocard.ru

**Левашов Павел Андреевич**

кандидат химических наук, научный сотрудник.  
Тел.: 8 (495) 414–68–15.  
E-mail: levashov@yahoo.com

**FOR CORRESPONDENCE:**

St. Elisabeth Municipal Hospital,  
14, Vavilovykh St.,  
St. Petersburg, 195257.  
Phone: +7 (812) 932-28-47.

**Leonid L. Gendel**

Candidate of Medical Sciences,  
Anesthesiologist and Emergency Physician of Visiting Team  
of Gravitational Blood Surgery,  
Anesthesiologist and Emergency Physician of the Highest  
Degree, Head of the Ward for Gravitational Blood Surgery  
of Medical Unit no. 122.  
E-mail: gendel\_l@mail.ru

**Svetlana N. Gubanova**

Anesthesiologist and Emergency Physician of the Highest  
Degree, Head of Gravitational Blood Surgery Unit including  
Visiting Team.  
E-mail: svetlanagubanova@list.ru

**Aleksey A. Sokolov**

I.I. Mechnikov State Medical Academy,  
Doctor of Medical Sciences, Professor of Vanevsky  
Anesthesiology and Intensive Care Faculty.  
41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015.  
Phone: +7 (812) 303-50-00.  
E-mail: dr.sokolov@list.ru

POCARD Ltd.,  
15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow,

**Irina Yu. Adamova**

Candidate of Medical Sciences, General Director.  
Phone: +7 (495) 414-68-20.  
E-mail: irina@pocard.ru

**Pavel A. Levashov**

Candidate of Chemical Sciences, Researcher.  
Phone: +7 (495) 414-68-15.  
E-mail: levashov@yahoo.com