

© CC 0 Коллектив авторов, 2022
УДК 616.381-002-06 : 616.94-001.36]-08 : 616.15-085.246.2
DOI: 10.24884/0042-4625-2022-181-2-76-81

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕМОСОРБЦИОННОЙ КОЛОНКИ, УДАЛЯЮЩЕЙ ЭНДОТОКСИН И ЦИТОКИНЫ, В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО ПЕРИТОНИТА, ОСЛОЖНЕННОГО СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ

М. И. Громов*, Л. П. Пивоварова, И. В. Осипова, О. Б. Арискина, А. В. Федоров

Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 27.09.2021 г.; принята к печати 06.07.2022 г.

Представлен клинический случай лечения септического шока с использованием новых допущенных для клинического использования гемосорбционных колонок «Эфферон ЛПС» многоцелевого действия, способных удалять из крови липополисахариды (ЛПС) и цитокины. Пациенту 75-летнего возраста через 8 ч после проведения операции по поводу распространенного перитонита, развившегося вследствие обтурационной кишечной непроходимости и разрыва слепой кишки, в состоянии септического шока (SOFA 10, симпатомиметическая поддержка норадреналином 0,56 мкг/кг в мин) в дополнение к проводимому лечению выполнены 2 сеанса гемосорбции (по 120 мин каждый) с интервалом в 2 суток. На следующие сутки после проведения первого сеанса гемосорбции нормализовалось артериальное давление крови. В течение последующих 5 дней постепенно восстанавливались нарушенные функции органов (динамика SOFA с 10 до 1 балла) и снижался уровень прокальцитонина в крови – с 98 до 5 нг/мл. Отмечено падение в крови концентрации интерлейкина-6: с 1686 до 1388 пг/мл после первого сеанса, с 692 до 411 пг/мл после второго и до 350 пг/мл в последующие дни. Также снижалось содержание CD14⁺-моноцитов крови: с $0,13 \cdot 10^9/\text{л}$ до $0,03 \cdot 10^9/\text{л}$ после первого сеанса и с $0,30 \cdot 10^9/\text{л}$ до $0,18 \cdot 10^9/\text{л}$ после второго. Больной 8 дней находился в реанимации и через 24 дня был выписан из стационара. Использование гемосорбционной колонки для адсорбции цитокинов и ЛПС у крайне тяжелого пациента с септическим шоком было безопасным. Одним из эффектов применения колонки стало удаление из крови ЛПС-активированных CD14⁺-моноцитов и CD14⁺-гранулоцитов, что способствовало уменьшению системного воспаления и тяжести полиорганного расстройства.

Ключевые слова: хирургия, септический шок, гемосорбция, цитосорбция, сорбция эндотоксина, CD14⁺-моноциты, интерлейкин-6

Для цитирования: Громов М. И., Пивоварова Л. П., Осипова И. В., Арискина О. Б., Федоров А. В. Применение гемосорбционной колонки, удаляющей эндотоксин и цитокины, в комплексной терапии распространенного перитонита, осложненного септическим шоком. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова.* 2022;181(2):76–81. DOI: 10.24884/0042-4625-2022-181-2-76-81.

* **Автор для связи:** Михаил Иванович Громов, ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», 192242, Россия, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3. E-mail: gromov@emergency.spb.ru.

THE USE OF A HEMOPERFUSION COLUMN THAT REMOVES ENDOTOXIN AND CYTOKINES IN THE COMPLEX THERAPY OF WIDESPREAD PERITONITIS COMPLICATED BY SEPTIC SHOCK

Mikhail I. Gromov*, Ludmila P. Pivovarova, Irina V. Osipova, Olga B. Ariskina,
Alexey V. Fedorov

Saint Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint-Petersburg, Russia

Received 27.09.2021; accepted 06.07.2022

A clinical case of septic shock treatment with new approved for clinical use hemoperfusion columns Efferon LPS of multi-purpose action, which are capable of removing LPS and cytokines from the blood, is presented. A 75-year-old patient 8 hours after surgery for widespread peritonitis, which developed due to obturation intestinal obstruction and rupture of the cecum, in a state of septic shock (SOFA 10, sympathomimetic support with norepinephrine 0.56 µg/kg

per minute) underwent in addition to the treatment 2 sessions of hemoperfusion (120 minutes each) with an interval of two days. The next day after the first session of hemoperfusion, blood pressure returned to normal. Over the next 5 days, impaired organ functions gradually recovered (SOFA dynamics from 10 to 1 point) and the level of procalcitonin in the blood decreased from 98 to 5 ng/ml. A decrease in the concentration of IL-6 in the blood was noted: from 1686 to 1388 pg/ml after the first session, from 692 to 411 pg/ml after the second and up to 350 pg/ml on the following days. The content of CD14⁺ blood monocytes also decreased: from $0.13 \cdot 10^9/l$ to $0.03 \cdot 10^9/l$ after the first session and from $0.30 \cdot 10^9/l$ to $0.18 \cdot 10^9/l$ after the second. The patient was in intensive care for 8 days and was discharged from the hospital after 24 days. The use of hemoperfusion column for the adsorption of cytokines and LPS in an extremely severe patient with septic shock was safe. One of the effects of using the column was the removal of LPS-activated CD14⁺ monocytes and CD14⁺ granulocytes from the blood, which helped to reduce systemic inflammation and the severity of multiple organ disorders.

Keywords: *surgery, septic shock, hemoperfusion, removal of cytokines, removal of endotoxin, CD14⁺ monocytes, IL-6*

For citation: Gromov M. I., Pivovarova L. P., Osipova I. V., Ariskina O. B., Fedorov A. V. The use of a hemoperfusion column that removes endotoxin and cytokines in the complex therapy of widespread peritonitis complicated by septic shock. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2022;181(2):76–81. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2022-181-2-76-81.

* **Corresponding author:** Mikhail I. Gromov, Saint Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, 3, Budapeshtskaya str., Saint-Petersburg, Russia, 192242. E-mail: gromov@emergency.spb.ru.

Введение. Поиск новых подходов к лечению септического шока продолжает оставаться актуальной задачей современной хирургии, поскольку уровень летальности таких пациентов даже в экономически развитых странах остается на уровне 48–52 % [1]. Экстракорпоральное очищение крови от веществ, активирующих системное воспаление и провоцирующих развитие сосудистого коллапса, является важным компонентом комплексной терапии септического шока. Процедуры селективной адсорбции из крови эндотоксина грамотрицательных бактерий липополисахарида (ЛПС) и цитокинов способны ограничивать повреждающее действие системного воспаления [2]. Для каждого из этих направлений есть специализированные колонки. Наиболее изученными являются колонки «Тогаумухин» (Япония) для селективной адсорбции ЛПС. Метаанализ [3], проведенный за 20-летний период, продемонстрировал, что их использование приводит к уменьшению летальности пациентов с септическим шоком на 15–20 %. Устройства для гемосорбции цитокинов предназначены в основном для полуселективного удаления из крови различных белков, цитокинов и иных компонентов, ответственных за развитие воспаления и нарушение работы внутренних органов. Их применяют не только для лечения сепсиса, причем как бактериального, так и небактериального генеза, но и для коррекции и профилактики моно- и полиорганной недостаточности [4], в том числе при операциях, проводимых в условиях искусственного кровообращения [5]. Недавно появившиеся колонки для одновременной адсорбции ЛПС и цитокинов способны эффективно удалить из крови эти разнородные факторы одновременно, в связи с чем изучение их клинической эффективности представляет большой интерес [6].

Клиническое наблюдение. Представляем опыт лечения пациента с септическим шоком, которому проведено традиционное лечение сепсиса в соответствии с рекомендациями Согласительной конференции по лечению сепсиса (2016) и дополнительно выполнено очищение крови с помощью новой колонки, способной удалять одновременно цитокины и ЛПС.

Пациент С., 75 лет, был экстренно госпитализирован в стационар с симптомами «острого живота» и шока. При обследовании установлен диагноз: «Опухоль ректосигмоидного отдела толстой кишки, осложненная острой обтурационной кишечной непроходимостью, диастатический разрыв и перфорация купола слепой кишки, разлитой перитонит, септический шок». В ходе выполнения экстренной этапной операции (правосторонняя гемиколэктомия с формированием илеостомы и ушиванием поперечноободочной кишки, санация и дренирование брюшной полости) сохранялась гипотензия на фоне постоянной инфузионной терапии кристаллоидами с добавлением симпатомиметиков (норадреналин 0,56 мкг/кг в мин).

Состояние пациента в первые 8 ч после операции: медикаментозный сон, искусственная вентиляция легких, температура тела – 36,5 °С, среднее артериальное давление крови – 59–64 мм рт. ст. Объем внутривенных инфузий кристаллоидных растворов – 2500 мл, центральное венозное давление – +7–8 см вод. ст., диурез – 200 мл за 8 ч. Антибактериальная терапия с момента предоперационной подготовки – дорипрекс 250 мг 3 р./сутки. Лабораторное обследование: микроорганизмы в крови не выявлены, посев раневого отделяемого из брюшной полости – *Escherichia Coli* 10⁸, *Enterococcus spp.* 10⁸, уровень лактата крови – 6,3–4,4–5,0 ммоль/л.

Через 8 ч после окончания операции в условиях сохранения гипотензии и симпатомиметической поддержки проведен первый сеанс гемоперфузии, который длился 120 мин. Для более полного очищения крови от компонентов, поддерживающих септический воспалительный каскад, была использована колонка «Эфферон ЛПС» («АО Эфферон», Москва, Россия, РУ № РЗН 2019/8886) для комбинированной адсорбции цитокинов и ЛПС. Циркуляцию крови осуществляли насосом АК-10 (*Gambro*, Швеция) со скоростью 100 мл/мин через двухпросветный катетер, установленный в левой внутренней яремной вене. В качестве антикоагулянта использовали нефракционированный гепарин внутривенно болюсно 5000 Ед. непосредственно перед началом гемоперфузии и далее постоянно в дозировке 1000 Ед. в час.

Артериальное давление удалось нормализовать к началу 2-х суток после добавления бета-адреномиметика адреналина. В этот же день пациенту на фоне прекращения введения адреналина были выполнены релапаротомия, операция Гартмана, повторная санация брюшной полости. К концу дня удалось полностью прекратить введение симпатомиметиков. Суточный водный баланс (введено-выведено, +/- мл) – 4200–3500 = +700. Утром 3-го дня был выполнен второй сеанс гемоперфузии по аналогичной методике. Суточный водный баланс – 4700–4500 = +200 мл.

Таблица 1

Динамика клинического состояния и лабораторных показателей

Table 1

Dynamics of clinical status and laboratory parameters

Критерий оценки состояния (нормальные значения)	Дни после санирующей операции						
	1-й, начало адсорбции	1-й, конец адсорбции	2-й, релапа- ротомия	3-й, начало адсорбции	3-й, конец адсорбции.	4-й	6-й
SOFA, баллы (0)	10	10	7	5	5	5	1
Давление крови (от 100/60 до 139/89), мм рт. ст.	74/51	79/43	80/50- 105/65	119/73	126/78	122/78	127/86
Норадреналин в/в, мкг/кг в мин	0,56 0	0,69 0	0,80–0,05	0	0	0	0
Адреналин в/в, мкг/кг в мин	0	0	0,03–0	0	0	0	0
ИЛ-6, (2,11±2,84), пг/мл	1686	1388	1281	692	411	395	395
Прокальцитонин, (0,1±0,1), нг/мл	98	80	67	28	37	21	5
CD14 ⁺ -моноциты·10 ⁹ /л (0,03±0,01)	0,13	0,03	0,27	0,30	0,18	0,28	0,20
Лимфоциты, 10 ⁹ /л (1,88±0,39)	0,8	0,4	0,8	1,7	1,0	0,9	1,6
Гранулоциты, 10 ⁹ /л (3,1±0,8)	3,0	3,5	7,5	11,8	12,4	10,1	8,3
Тромбоциты, 10 ⁹ /л (244±45)	177	177	164	119	106	85	188

Суммарную тяжесть состояния пациента оценивали по шкале полиорганных расстройств SOFA [8]. Оценку клинических показателей тяжести состояния и лабораторных данных производили на 1-е сутки после операции (две точки – в начале гемоперфузии и в момент ее окончания), на 2-е сутки (перед релапаротомией), на 3-и (две точки – в начале гемоперфузии и в момент ее окончания), а также на 4-е и 6-е сутки. Лабораторная оценка включала в себя подсчет количества форменных элементов крови при помощи гематологического анализатора Sysmex XT4000 (Япония), определение количества CD14⁺-моноцитов и CD14⁺-нейтрофильных гранулоцитов (НГ) (NCL-CD14), HLA-DR⁺-моноклеаров (NCL-LN3, *Leica Biosystems*, США). Также определяли концентрацию в крови интерлейкина-6 (ИЛ-6) (ИФА, «Вектор Бест», Россия) и прокальцитонина иммунофлюоресцентным методом (ARCHITECT I Brahms, ARCHITECT i2000SR, *Abbott*, США).

Результаты. Динамика состояния больного и лабораторных показателей за 6 дней отражена в *табл. 1*.

Согласно данным *табл. 1*, общее состояние пациента постепенно улучшалось в течение срока наблюдения. Артериальное давление удалось поднять до нормальных значений на 2-е сутки. Симптоматическая поддержка отменена на 3-и сутки. К 6-м суткам восстановилось количество лимфоцитов крови. Тяжесть состояния больного снизилась до 1 балла по оценочной шкале SOFA.

Лабораторные данные свидетельствовали о значительном изменении состава крови пациента. Положительным эффектом гемосорбции к концу обоих сеансов явилось выраженное снижение уровня основного воспалительного цитокина ИЛ-6 с 1686 до 1388 пг/мл во время первого сеанса и с 692 до 411 пг/мл во время второго. Этот факт свидетельствует о том, что использованная колонка обладает высокими адсорбционными свойствами в отношении цитокинов.

Одним из важных аспектов оценки противобактериального иммунитета является анализ содержания в крови CD14⁺-моноцитов, проду-

цирующих воспалительные цитокины. В ответ на бактериальную инвазию эти клетки запускают каскад иммунных реакций. В нашем случае наиболее показательным является сравнение количества CD14⁺-моноцитов перед началом и в конце сеанса гемосорбции. Мы отметили существенное снижение их уровня в крови с 0,13 до 0,03·10⁹/л после первого сеанса и с 0,30 до 0,18·10⁹/л после второго. Следует отметить, что на следующий день костный мозг восстанавливал или даже увеличивал их количество в крови, однако интенсивность продукции ими воспалительных цитокинов в крови (на примере ИЛ-6) становилась значительно меньше.

Уровень прокальцитонина, который хорошо отражает тяжесть полиорганных расстройств при граммотрицательном сепсисе, снизился за анализируемый период с прогностически неблагоприятного для жизни исходного уровня 98 нг/мл до 5 нг/мл к 6-м суткам. Содержание гранулоцитов крови увеличивалось после каждой процедуры и в целом за период наблюдения. Количество лимфоцитов крови в течение 6 дней восстановилось от исходной лимфоцитопении до диапазона нормы. Количество тромбоцитов оставалось практически неизменным в период наблюдения, что свидетельствовало об отсутствии негативного влияния гемосорбции на этот компонент свертывающей системы крови.

Для изучения сорбционных свойств нового устройства в клинических условиях производили одномоментный забор парных проб крови на входе в колонку и выходе из нее в начале каждого из двух сеансов (1-я минута) и в конце (120-я минута). Результаты анализа парных образцов (вход/выход) сравнивали между собой (*табл. 2*).

Согласно данным *табл. 2*, использованные колонки в наибольшей степени задерживали активированные формы лейкоцитов CD14⁺. Это свидетельствует об избирательном воздействии

Таблица 2

Средняя адсорбционная способность «Эфферон ЛПС» в отношении клеток крови (n=4)

Table 2

Average adsorption capacity of Efferon LPS in relation to blood cells (n=4)	
Клетки крови	(Вход – выход)/вход·100 (%)
CD14 ⁺ -гранулоциты	37
HLA-DR ⁺ -мононуклеары	27
CD14 ⁺ -моноциты	25
Моноциты	19
Гранулоциты	16
Лейкоциты	14
Тромбоциты	10
Лимфоциты	2
Эритроциты	2

гемосорбции на клетки, которые обеспечивают развитие системного воспаления и его прогрессирование до уровня полиорганной дисфункции и септического шока. Кроме того, активированные лейкоциты, обладающие повышенной адгезией, могут способствовать обтурации сосудов и их коллапсу. В то же время другие клетки, также способные прикрепляться к окружающим тканям, – тромбоциты – удалялись из крови в значительно меньшей степени. Практически не элиминировались клетки крови, которые не могут экспрессировать рецептор CD14, – эритроциты и лимфоциты.

Итогом лечения стал благоприятный исход. Пациент находился в реанимации 8 дней и на 24-й день был выписан. Технических осложнений во время проведения сеансов гемосорбции не было.

Обсуждение. Купирование воспалительного каскада на ранней стадии сепсиса может быть достигнуто путем изъятия из кровотока исходных инфекционных триггеров (ЛПС, тейхоевых и липотейхоевых кислот), циркулирующих в плазме воспалительных полипептидов, иммунных клеток, продуцирующих воспалительные полипептиды. Одна часть иммунных клеток, фиксированная в тканях и эндотелии, не доступна для прямого экстракорпорального удаления (клетки Купфера в печени, дендритные и др.). Другая их часть, циркулирующая в кровотоке, доступна контакту с сорбентом и может быть удалена при гемосорбции.

Моноциты и гранулоциты имеют на своей поверхности специфические толл-лайн рецепторы 4-го типа для связывания антигенов-триггеров ЛПС или тейхоевых кислот. В результате этого взаимодействия образуется мембранный рецептор, идентифицируемый как CD14⁺. CD14⁺-моноциты активируются и начинают продуцировать широкий спектр цитокинов, ответственных преимущественно за воспалительные реакции [9]. Эти клетки способны мигрировать из кровотока в ткани, превращаться в макрофаги и продолжать свое эффекторное и регулирующее действие [9, 10].

На примере наиболее широко изученных полимиксиновых колонок «Toramuxin PMX-20R» было показано, что на них адсорбируется около 30 % всех моноцитов, причем в наибольшей степени удаляются активированные клетки [11]. M. Nichiboria et al. [12] установили, что среди всех элиминированных колонкой лейкоцитов 80 % составляют моноциты. Вместе с тем в другой работе показано увеличение уровня воспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 в крови больных сразу после гемосорбции с использованием колонок «PMX-20R» [13].

Полимерный адсорбент, использованный в колонке «Эфферон ЛПС», – первый клинически одобренный многоцелевой полимерный адсорбент для гемосорбции [14]. Его поверхность обеспечивает одновременную адсорбцию разнородных групп терапевтических мишеней. Помимо селективной адсорбции ЛПС [6] и избирательной (полуселективной) адсорбции цитокинов, упомянутых производителем колонки, сорбент также избирательно удаляет из крови активированные бактериальными суперантигенами CD14⁺-гранулоциты и, что более важно, CD14⁺-моноциты, играющие существенную роль в формировании каскада воспалительных реакций [15].

Новый подход, реализованный в устройстве «Эфферон ЛПС», обеспечивает извлечение из крови более широкого спектра патогенных факторов, ответственных за развитие септического каскада и полиорганной недостаточности, способствуя улучшению результатов лечения пациентов с септическим шоком [2, 16].

Заключение. На примере лечения пациента старческого возраста с опухолью толстой кишки, осложненной острой кишечной непроходимостью, перфорацией слепой кишки, распространенным фибринозно-гнойным перитонитом и септическим шоком, был продемонстрирован положительный результат применения гемосорбционных колонок «Эфферон ЛПС», которые предназначены для одновременного удаления ЛПС

и цитокинов. Эти устройства обладают высокими адсорбционными свойствами в отношении активированных бактериальными антигенами клеток крови (CD14⁺-моноцитов и CD14⁺-гранулоцитов) и цитокинов (ИЛ-6). Лабораторный мониторинг состояния пациента выявил снижение концентрации маркера системного воспаления прокальцитонина, ассоциированного с бактериальной инфекцией, и нормализацию состояния противоинфекционного иммунитета. Достигнутый в ходе гемосорбции положительный клинический эффект не сопровождался какими-либо нежелательными явлениями, в частности, нарушениями системы свертывания крови и тромбообразованием в экстракорпоральном контуре.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие норм этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

- Vincent J. L., Jones G., David S. et al. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America : a systematic review and meta-analysis // *Crit Care*. 2019. Vol. 23. P. 196. Doi: 10.1186/s13054-019-2478-6.
- Honore P. M., Hoste E., Molnar Z. et al. Cytokine removal in human septic shock : where are we and where are we going? // *Ann. Intensive Care*. 2019. Vol. 9. P. 56. Doi: 10.1186/s13613-019-0530-y.
- Blood purification and mortality in sepsis : a meta-analysis of randomized trials / F. Zhou, Z. Peng, R. Murugan, J. A. Kellum // *Crit. Care Med*. 2013. Vol. 41, № 9. P. 2209–2220. Doi: 10.1097/CCM.0b013e31828cf412.
- Paul R., Sathe P., Kumar S. et al. Multicentered prospective investigator initiated study to evaluate the clinical outcomes with extracorporeal cytokine adsorption device (CytoSorb®) in patients with sepsis and septic shock // *World J Crit Care Med*. 2021. Vol. 10, № 1. P. 22–34. Doi: 10.5492/wjccm.v10.i122
- Goetz G., Hawlik K., Wild C. Extracorporeal cytokine adsorption therapy as a preventive measure in cardiac surgery and as a therapeutic add-on treatment in sepsis : an update systematic review of comparative efficacy and safety // *Crit Care Med*. 2021. Doi: 10.1097/CCM.0000000000005023.
- Хорошилов С. Е., Никулин А. В., Бессонов И. В. и др. Эффективность и безопасность нового изделия для ЛПС-селективной гемосорбции (экспериментальное исследование) // *Общая реаниматология*. 2018. Т. 14, № 6. С. 51–60. Doi: 10.15360/1813-9779-2018-6-51-60.
- Магомедов М. А., Ким Т. Г., Масолитин С. В. и др. Использование сорбента на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензолного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом при гемоперфузии для лечения пациентов с септическим шоком // *Общая реаниматология*. 2020. Т. 16, № 6. С. 31–53. Doi: 10.15360/1813-9779-2020-6-31-53.

- Vincent J. L., Moreno R., Takala J. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine // *Intensive Care Med*. 1996. Vol. 22. P. 707–710.
- Kapellos T. S., Bonaguro L., Gemund I. et al. Human monocyte subsets and phenotypes in major chronic inflammatory diseases // *Front. Immunol*. 2019. Doi: 10.3389/fimmu.2019.02035.
- Ziegler-Heitbrock L. The CD14+ CD16+ blood monocytes : their role in infection and inflammation // *J. Leukoc. Biol*. 2007. Vol. 81, № 3. P. 584–592. Doi: 10.1189/jlb.0806510
- Tsujimoto H., Ono S., Hiraki Sh. et al. Hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers reduced the number of CD16+CD14+ monocytes in patients with septic shock // *Journal of Endotoxin Research*. 2004. Vol. 10. P. 229–237.
- Nishiboria M., Takahashia H. K., Katayamab H. et al. Specific removal of monocytes from peripheral blood of septic patients by Polymyxin B-immobilized filter column // *Acta Med. Okayama*. 2009. Vol. 63, № 1. P. 65–69.
- Kumagai T., Takeyama N., Yabuki T. et al. Apheresis of activated leukocytes with an immobilized polymyxin filter in patient with septic shock // *Shock*. 2010. Vol. 34, № 5. P. 461–466.
- Морозов А. С., Колицына М. Н., Бессонов И. В. и др. Селективный сорбент для удаления из крови бактериальных эндотоксинов // *Журнал физи. химии*. 2016. Т. 90, № 12. С. 1876–1882.
- Громов М. И., Пивоварова Л. П., Шляпников С. А. и др. ЛПС-индуцированная активация иммунной системы при тяжелом сепсисе и септическом шоке. Селективная ЛПС-сорбция // *Инфекции в хир*. 2015. № 3. С. 15–18.
- Gromov M. I., Pivovarova L. P., Osipova I. V. et al. Use a novel hemoperfusion cartridge Efferon LPS for simultaneous adsorption of cytokines and endotoxin in septic shock : a case report // *World Journal of Medical Case Reports*. 2021. Vol. 2, № 3. P. 46–50. Doi: 10.11648/j.wjmc.20210203.14

REFERENCES

- 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):196. Doi: 10.1186/s13054-019-2478-6.
- Honore P. M., Hoste E., Molnar Z., Jacobs R., Joannes-Boyau O., Malbrain M. L. N. G., Foml L. G. Cytokine removal in human septic shock: where are we and where are we going? // *Ann. Intensive Care*. 2019;(9):56. Doi: 10.1186/s13613-019-0530-y.
- 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.
- Paul R., Sathe P., Kumar S., Prasad Sh., Aleem M., Sakhalvalkar P. Multicentered prospective investigator initiated study to evaluate the clinical outcomes with extracorporeal cytokine adsorption device (CytoSorb®) in patients with sepsis and septic shock // *World J Crit Care Med*. 2021;10(1):22–34. Doi: 10.5492/wjccm.v10.i122.
- Goetz G., Hawlik K., Wild C. Extracorporeal cytokine adsorption therapy as a preventive measure in cardiac surgery and as a therapeutic add-on treatment in sepsis: an update systematic review of comparative efficacy and safety // *Crit Care Med*. 2021. Doi: 10.1097/CCM.0000000000005023.
- 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 hemosorption (experimental study) // *General Reanimatology*. 2018;14(6):51–60. Doi: 10.15360/1813-9779-2018-6-51-60. (In Russ.).
- Magomedov M. A., Kim T. G., Masolitn S. V., Yaralian A. V., Kalinin E. Yu., Pisarev V. M. Use of Sorbent Based on Hypercrosslinked Styrene-Divinylbenzene Copolymer With Immobilized LPS-Selective Ligand In Hemoperfusion For Treatment of Patients With Septic Shock // *General Reanimatology*. 2020;16(6):31–53. (In Russ.). Doi: 10.15360/1813-9779-2020-6-31-53.
- Vincent J. L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonca A., Bruining N., Reinhart C. K., Suter P. M., Thijs L. G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine // *Intensive Care Med*. 1996;(22):707–710.

9. Kapellos T. S., Bonaguro L., Gemund I., Reusch N., Saglam A., Hinkley E. R., Schultze J. L. Human monocyte subsets and phenotypes in major chronic inflammatory diseases // *Front. Immunol.* 2019. Doi: 10.3389/fimmu.2019.02035.
10. Ziegler-Heitbrock L. The CD14+ CD16+ blood monocytes: their role in infection and inflammation // *J Leukoc Biol.* 2007;81(3):584–592. Doi: 10.1189/jlb.0806510
11. Tsujimoto H., Ono S., Hiraki Sh., Majima T., Kawarabayashi N., Sugawara H., Kinoshita M., Hiraide H., Mochizuki H. Hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers reduced the number of CD16+CD14+ monocytes in patients with septic shock // *Journal of Endotoxin Research.* 2004;(10):229–237.
12. Nishiboria M., Takahashia H. K., Katayamab H., Mori Sh., Saitoc Sh., Iwagaki H., Tanakac N., Moritab K., Ohtsuka A. Specific removal of monocytes from peripheral blood of septic patients by Polymyxin B-immobilized filter column // *Acta Med. Okayama.* 2009;63(1):65–69.
13. Kumagai T., Takeyama N., Yabuki T., Harada M., Miki Y., Kanou H., Inoue S., Nakagawa T., Noguchi H. Apheresis of activated leukocytes with an immobilized polymyxin filter in patient with septic shock // *Shock.* 2010;34(5):461–466.
14. Morozov A. S., Kopitsyna 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. Selective sorbent for removal of bacterial endotoxins from blood // *Russian Journal of Physical Chemistry A.* 2016;90 (12):2465–2470. (In Russ.).
15. Gromov M. I., Pivovarova L. P., Shlyapnikov S. A., Afonchikov V. S., Malyshev M. Ye., Fedorov A. V., Shlyk I. V., Ariskina O. B., Khabirova T. G., Osipova I. V., Zayev O. E. LPS-induced activation of the immune system in severe sepsis and septic shock. Selective LPS sorption // *Infektsii v khirurgii.* 2015;(3):15–18. (In Russ.).
16. Gromov M. I., Pivovarova L. P., Osipova I. V., Ariskina O. B., Fedorov A. V. Use a novel hemoperfusion cartridge Efferon LPS for simultaneous adsorption of cytokines and endotoxin in septic shock: a case report // *World Journal of Medical Case Reports.* 2021;2(3):46–50. Doi: 10.11648/j.wjmc.20210203.14.

Информация об авторах:

Громов Михаил Иванович, руководитель отдела эфферентной терапии, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9311-6998; **Пивоварова Людмила Павловна**, руководитель отдела лабораторной диагностики, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9492-4516; **Осипова Ирина Викторовна**, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1831-9111; **Арискина Ольга Борисовна**, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6311-1259; **Федоров Алексей Валериевич**, зав. отделением гравитационной хирургии крови, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе (Санкт-Петербург, Россия).

Information about authors:

Gromov Mikhail I., Head, Department of Efferent Therapy, Saint Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9311-6998; **Pivovarova Ludmila P.**, Head, Department of Laboratory Diagnostics, Saint Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9492-4516; **Osipova Irina V.**, Immunology Laboratory, Senior Research Fellow, Saint Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1831-9111; **Ariskina Olga B.**, Immunology Laboratory, Senior Research Fellow, Saint Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6311-1259; **Fedorov Alexey V.**, Department of Gravitational Blood Surgery, Head of the Department, Saint Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine (Saint Petersburg, Russia).