

Immunomodulation in Sepsis: The Role of Endotoxin Removal by Polymyxin-B-Immobilized Cartridge

Иммуномодуляция в лечении сепсиса: роль картриджа с иммобилизованным полимиксином В в выведении эндотоксина

Обзорная статья

Elisabeth Esteban¹, Richard Ferrer², Laia Alsina³ и Antonio Artigas⁴.

¹*Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Sant Joan de De u, Passeig Sant Joan de De u, 2.08950, Universitat de Barcelona, Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain*

²*Intensive Care Department, Mutua de Terrassa University Hospital, Pl. Dr. Robert, 5.08221, CIBER Enfermedades Respiratorias, Terrassa, Spain*

³*Allergy and Clinical Immunology Department, Hospital Sant Joan de De u, Passeig Sant Joan de De u, 2.08950, Esplugues de Llobregat, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain*

⁴*Critical Care Center, Sabadell Hospital, Parc Taul i, 1.08028, Autonomous University of Barcelona, CIBER Enfermedades Respiratorias, Sabadell, Spain*

Результатом тяжелого сепсиса являются высокая заболеваемость и смертность. Иммуномодулирующие стратегии могут стать дополняющей терапией в лечении сепсиса. Эндотоксин является компонентом грам-отрицательной бактерии и играет важную роль в патогенезе септического шока, будучи распознанным иммунными клетками. Выведение эндотоксина может стать эффективным дополнением в терапии сепсиса. Для лечения тяжелого сепсиса, особенно сепсиса, вызванного грам-отрицательными бактериями, были разработаны устройства для адсорбции эндотоксина или воспалительных цитокинов. Картридж с иммобилизованным полимиксином В успешно применялся у пациентов с абдоминальным сепсисом. Несмотря на то, что этот картридж разрабатывался для адсорбции эндотоксина, было выявлено несколько других иммунологических механизмов его действия, и получены многообещающие результаты у пациентов с не связанной с сепсисом респираторной недостаточностью. В этом обзоре мы суммируем иммуномодулирующее действие картриджа с иммобилизованным полимиксином В, чтобы открыть его потенциальную пользу помимо выведения эндотоксина.

1. Введение

Сепсис является значительной проблемой здравоохранения. Несмотря на развитие поддерживающей терапии критически больных пациентов, сепсис остается значимой причиной смерти среди взрослых и детей по всему миру [1-3]. Недавно были обновлены рекомендации Кампании за Выживание при Сепсисе (англ. Surviving Sepsis Campaign, SSC), стандартизовавшей подход к терапии сепсиса [4]. Было предпринято несколько попыток улучшить соблюдение указаний SSC [5, 6]. Несмотря на это, уровень смертности и расходы по-прежнему остаются высокими [2, 7, 8]. Сепсис характеризуется комплексным системным воспалительным ответом на патоген микробного происхождения. Сначала присутствие микроорганизмов в крови вызывает ответ со стороны врожденного иммунитета, характеризующийся стимулированием моноцитов и высвобождением провоспалительных цитокинов, а также активацией целого букета различных иммунных путей. Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR) играют ключевую роль в этой начальной активации иммунитета, выступая в качестве сенсоров врожденной иммунной системы за счет распознавания универсальных компонентов различных микроорганизмов [9]. Для того чтобы взять инфекцию под контроль, активация TLR индуцирует воспалительный ответ, который приводит к местной вазодилатации, высвобождению различных цитотоксических соединений и, как остаётся надеяться, к разрушению вторгшегося патогена. Многие из этих же самых

компонентов воспаления, которые так успешны в защите своего организма против инфекции, могут при некоторых обстоятельствах становиться вредными, приводя к повреждениям клеток и тканей и, следовательно, полиорганной недостаточности. Эндотоксин, также известный как липополисахарид, является компонентом грам-отрицательной бактерии и мощным активатором TLR4. Распознавание эндотоксина иммунными клетками является важным звеном патогенеза септического шока [10, 11].

Общепринятая терапия, в том числе применение антибиотиков и хирургического вмешательства для удаления источника инфекции, является основной при лечении сепсиса, однако эти методы не могут отменить действие бактериальных токсинов, уже высвобожденных в кровь, или эндогенных медиаторов, уже произведенных организмом в качестве ответной реакции на бактерию. В последние годы было предпринято множество попыток вмешаться в каскад воспалительной реакции. Попытки остановить каскад воспаления с использованием антиэндотоксиновых стратегий, таких как применение моноклональных антител или вакцин, провалились [12, 13]. Нейтрализация эндотоксина эмульсией фосфолипидов также не улучшила исходы у больных с сепсисом [14]. Недавнее двухэтапное исследование выявило незначительный тренд в сторону улучшения показателя выживаемости пациентов с тяжелым сепсисом, получавших лечение антагонистом TLR-4 эритраном тетранатрия (eritoran tetrasodium) [15].

Методы очищения крови, включая гемоперфузию, плазмообмен и гемофильтрацию с гемоперфузией, ассоциируются с более низким показателем смертности у пациентов с сепсисом, как это было продемонстрировано в недавно проведенном мета-анализе [16]. Выведение эндотоксина может быть эффективным дополнительным подходом в лечении тяжелого сепсиса. Устройства для выведения эндотоксина или цитокинов были разработаны в рамках стратегии снижения заболеваемости и смертности, связанных с сепсисом, и в особенности сепсисом, вызванным грам-отрицательными бактериями. Эти устройства также были успешно использованы на пациентах с сепсисом, вызванным грам-положительными микроорганизмами, и на пациентах с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Все это привело к предположению, что эти устройства, кроме выведения эндотоксина, могут оказывать иммуномодулирующее действие [17-21]. И действительно, многие исследования сообщают о дополнительных успешных иммуномодулирующих механизмах у устройств, выводящих эндотоксин. Настоящий обзор ставит своей целью обобщить иммуномодулирующее действие картриджей с иммобилизованным полимиксином В с тем, чтобы понять потенциальную полезность этих устройств помимо выведения эндотоксина.

2. Устройства, выводящие эндотоксин и молекулы воспаления

За последние годы с целью уменьшить вредоносные эффекты каскада воспаления были разработаны различные устройства для выведения эндотоксина, а также молекул воспаления, таких как цитокины и иммунные клетки. Эти экстракорпоральные устройства работают путем конвекции или адсорбции. Для их использования необходим двухпросветный катетер для экстракорпорального применения. Большинство этих устройств были разработаны с тем, чтобы комбинировать эффект от выведения молекул при почечно-заместительной терапии (гемофильтрация, диализ или гемодиализация). Единственным ограничением в их использовании является биосовместимость этих устройств, а в качестве потенциальных побочных действий могут возникнуть тромбоцитопения и риск кровотечений [22]. В таблице 1 суммированы механизмы действия и выводимые молекулы по каждой мембране.

2.1. Картридж с иммобилизованным полимиксином В (Toramyxin 20R, Toray Industries, Japan). Полимиксин В является катионным полипептидным антибиотиком, характеризующимся активностью в отношении грам-отрицательных бактерий и высокой аффинностью к эндотоксину, однако его внутривенное использование было ограничено по причине нефротоксичности и нейротоксичности [23]. С 1994 года полимиксин В был зафиксирован и иммобилизован на полистиреновом волокне в гемоперфузионной колонке – картридже с

иммобилизованным полимиксином В (PMX), которая позволяет выводить эндотоксин, исключая токсические эффекты этого антибиотика. Этот метод широко использовался в Японии при лечении септического шока, вызванного грам-отрицательными бактериями, и, начиная с 1998 года, его применение было одобрено в Европе. Последние исследования подтверждают безопасность и эффективность этого способа [16, 24-26].

2.2. *LPS Adsorber (Alteco Medical AB, Sweden)*. Это медицинское устройство, разработанное для экстракорпорального использования, состоит из серий пористых полиэтиленовых пластин, покрытых пептидом, специфичным к эндотоксину, и имеет высокую адсорбирующую емкость. Его применяли у пациентов с септическим шоком [27-29]. М.Б.Ярустовский и др. [28] сравнили LPS адсорбцию с PMX-гемоперфузией на небольшой выборке пациентов с грам-отрицательным сепсисом. Авторы не выявили различий в исходах. Однако, в силу ограниченности данного исследования, авторы сделали вывод о необходимости дополнительного изучения эффективности метода LPS адсорбции.

2.3. *Oxiris (Gambro-Hospal, France)*. Эта мембрана на базе AN-69 (полисульфон и полиакрилонитрил) адсорбирует большой спектр плазменных медиаторов воспаления, таких как эндотоксин и цитокины [30, 31]. Пока клинический опыт использования этого устройства ограничен, но в настоящее время проходят два исследования с участием пациентов с сепсисом [32]. Результаты этих исследований будут решающими для определения применимости этого метода в рамках современных стандартов по уходу.

2.4. *MATISSE-Fresenius System (Fresenius SE, Germany)*. Основанный на способности человеческого альбумина к связыванию эндотоксина, этот адсорбер содержит человеческий сывороточный альбумин, иммобилизованный на полиметилакрилатных бусинах. Несмотря на то, что результаты *in vitro* были многообещающими, итоги двухэтапного исследования принесли разочарование [33].

2.5. *Coupled Plasma Filtration Adsorption, CPFA Bellico, Italy*. Этот экстракорпоральный метод лечения основан на неспецифической адсорбции цитокинов и других провоспалительных медиаторов на специально разработанном полимерном картридже, дополненном гемофильтрацией. Это устройство не адсорбирует эндотоксин. Некоторые исследования показали интересные результаты относительно гемодинамических и респираторных показателей [34-36]. Терапия является многообещающей, хотя необходимы дальнейшие исследования для определения ее применимости у пациентов с сепсисом. В рамках готовящегося клинического исследования COMPACT 2 станет ясно, повысит ли госпитальную выживаемость добавление высоких доз CPFA к общепринятой терапии у пациентов с септическим шоком (ClinicalTrials.govnumber NCT01639664) [37].

2.6. *CytoSorb (Cytosorbents Inc., USA)*. Это экстракорпоральное устройство выводит цитокины за счет их адсорбции на биосовместимом пористом полимерном адсорбенте с большой удельной поверхностью. CytoSorb не связывает эндотоксин, но в как *in vitro*, так и *in vivo* экспериментах способен быстро выводить несколько ключевых цитокинов [38,39]. Устройство многообещающее, но требует больше исследований на пациентах с сепсисом.

Опираясь на имеющуюся обширную информацию по безопасности и эффективности применения иммобилизованного картриджа с полимиксином Б, рассмотрим иммунологические механизмы, описанные для этого вида лечения.

3. Иммунологические механизмы, описанные для картриджа с иммобилизованным полимиксином В

Изначально картриджи с иммобилизованным полимиксином В (PMX) были разработаны для связывания эндотоксина. Однако для них были описаны и другие механизмы иммуномодулирования. В то время как некоторые из этих механизмов определяются непосредственно выведением эндотоксина, другие являются следствием прямого воздействия на другие воспалительные молекулы и клетки, либо комбинации выведения эндотоксина и прямого действия на эти медиаторы. В таблице 2 приводятся все эти механизмы.

3.1. Выведение эндотоксина. Эндотоксин является основным компонентом внешней мембраны грам-отрицательных микроорганизмов [40]. Иммунные клетки распознают эндотоксин и другие бактериальные компоненты при помощи TLR, группы трансмембранных протеинов, которые играют решающую роль в защите организма против инвазивных патогенов [41]. Во время грам-отрицательной инфекции TLR-4 распознает эндотоксин и запускает системный воспалительный ответ с потенциально фатальными последствиями для организма хозяина. Как следствие, молекулы воспаления, такие как интерлейкин-1 (IL-1) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), высвобождаются и приводят к последующим клеточным ответам в каскаде воспаления (рис. 1). Этот рост количества цитокинов сопровождается большой экспрессией тканевого фактора, активирующего коагуляцию, а также повышением синтеза оксида азота, который индуцирует вазодилатацию [42]. У пациентов с сепсисом уровень эндотоксина высок [43, 44], но он также высок у критических пациентов без сепсиса, например, при применении аппарата искусственного кровообращения, или пациентов с хронической сердечной недостаточностью, хроническими заболеваниями почек и другими клиническими состояниями [44-47]. У критических пациентов без грам-отрицательной инфекции повышенные уровни эндотоксина объясняются транслокацией бактериальных антигенов и эндотоксина из кишечника в кровоток, связанным с нарушением работы кишечного барьера [48-50]. Полимиксин В связывает эндотоксин путем гидрофобных и ионных взаимодействий. Гидрофобные аминокислоты в полимиксине В (фенилаланин и лейцин, Phe и Leu) формируют гидрофобные связи с жирной кислотой липидом А в эндотоксине, а аминокислотные группы полимиксина В формируют ионные связи с отрицательно заряженными фосфатными группами липида А [51]. Это связывание приводит к образованию стабильного антибиотико-эндотоксинного комплекса, высокоэффективного для нейтрализации вредного воздействия эндотоксина. Большое количество исследований сообщают о разнообразных преимуществах PMX-гемоперфузии у пациентов с сепсисом, включая улучшение гемодинамики [24, 25, 52-60], увеличение соотношения парциального давления кислорода в артериальной крови к фракционной концентрации кислорода во вдыхаемом газе (PaO₂/FiO₂) [24, 54, 55, 57, 58, 60, 61], увеличение показателя 28-дневной выживаемости [24, 52, 53, 59] и снижение уровней эндотоксина [52, 53, 55, 58, 59, 62-64]. В многоцентровом исследовании Vincent и др. [25] выявили безопасность применения PMX-гемоперфузии и ее влияние на улучшение сердечной и почечной деятельности в условиях сепсиса или септического шока. Однако они не смогли продемонстрировать снижение смертности или уровня эндотоксина в сравнении с базовыми показателями на конец терапии. В систематическом обзоре 28 статей Cruz и др. [65] пришли к заключению, что PMX-гемоперфузия была ассоциирована с меньшей смертностью (RR 0.53, 95% CI: 0.43-0.65) и улучшением среднего артериального давления (САД), использования инотропов и соотношения PaO₂/FiO₂. В 17 из этих исследований измерялся уровень эндотоксина, и в результате он снизился на 33-80% после применения PMX-гемоперфузии [65]. В последнее время эти же авторы опубликовали результаты исследования EURHAS [24], проспективного многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования, охватившего 64 пациента с тяжелым сепсисом или септическим шоком, которые подверглись срочному хирургическому вмешательству по причине внутрибрюшной инфекции. Пациенты выборочно получали либо общепринятую терапию, либо лечение дополнительно включающее два сеанса PMX-гемоперфузии. Проведенный анализ выявил, что PMX-

гемоперфузия значительно улучшала показатели гемодинамики и органной дисфункции и повышала показатель 28-дневной выживаемости. Исследование было прекращено по причине того, что было признано неэтичным лишать потенциально полезного лечения пациентов с высоким риском. Раннее прекращение исследования стало причиной скромного размера выборки. В этом исследовании не проводилось измерение уровня эндотоксина. В настоящее время проводятся два хорошо спланированных проспективных исследования, результаты которых должны будут прояснить преимущества удаления эндотоксина (ClinicalTrials.gov за номерами NTC01046669 и NTC01222663) [66, 67].

3.2. Выведение цитокинов и молекул воспаления

Несколько исследований докладывают о снижении количества цитокинов и молекул воспаления в плазме пациентов после PMX-гемоперфузии [54, 56, 61, 68-70].

3.2.1. *Цитокины и белки воспаления.* После PMX-гемоперфузии у пациентов с тяжелым сепсисом Tanі и др. [54] обнаружили снижение количеств эндотоксина, TNF α , IL-6, IL-10 и ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1). Kushi и др. [61] наблюдали снижение в крови уровня PAI-1, нейтрофильной эластазы (NE) и IL-8 после PMX-гемоперфузии у пациентов с ОРДС. Нейтрофильная эластаза – это протеаза, которая гидролизует эластин легких. У этих пациентов соотношение PaO₂/FiO₂ значительно повышалось после оказанного лечения, и авторы связывают это повышение с выведением IL-8 и NE. В другом исследовании та же группа ученых сообщила о снижении NE у 20 пациентов с сепсисом, прошедших терапию PMX-гемоперфузией [71]. Среди 12 пациентов с септическим шоком, находившихся на общепринятой терапии с двумя дополнительными сеансами PMX-гемоперфузии, Zagli и др. [72] обнаружили снижение уровней IL-6, IL-10 и TNF α в сыворотке пациентов после оказанного лечения, в особенности, у выживших. Большинство авторов приписывают снижение цитокинов и молекул воспаления выведению эндотоксина и влиянию этого выведения на каскад воспаления.

3.2.2. *High Mobility Group Box-1 Protein (HMGB1).* Пациенты с сепсисом имеют повышенный уровень HMGB1, цитокина, выделяемого иммунными клетками, который запускает медиаторы воспаления [73]. Рецептор конечных продуктов гликозилирования (RAGE) вовлечен в HMGB1 сигнализацию. Ингибирование связи HMGB1-RAGE может быть эффективной терапевтической стратегией лечения септического шока. Nakamura и др. [63] сравнил количество IL-6, HMGB1 и RAGE в сыворотке 15 пациентов с септическим шоком, прошедших лечение PMX-гемоперфузией, и здоровых добровольцев. Уровни всех трех молекул снижались после PMX-гемоперфузии и коррелировали со снижением эндотоксина. Abe и др. [74] изучал влияние PMX-гемоперфузии на HMGB1 у пациентов с обострением идиопатического легочного фиброза. PMX-гемоперфузия одновременно значительно снизила количество сывороточного HMGB1 и улучшила соотношение PaO₂/FiO₂. Более того, HMGB1 был обнаружен в абсорбционной среде PMX колонки, что вызвало предположение, что снижение количества этой молекулы было не только следствием выведения эндотоксина, но и непосредственного ее удаления устройством. В последнем исследовании, изучавшим значение уровня HMGB1 у 60 пациентов с септическим шоком, получивших терапию PMX-гемоперфузией, обнаружилась значительная положительная корреляция между оценкой SOFA и уровнем HMGB1 (P<0.05). Авторы пришли к заключению, что HMGB1 является полезным прогностическим биомаркером при органной недостаточности, связанной с сепсисом у пациентов, применяющих PMX-гемоперфузию, однако необходимо провести официальное утверждение HMGB1 в качестве прогностического биомаркера. [68]

3.2.3. *Сосудистые белки и белки коагуляции.* PAI-1, маркер активации клеток сосудистого эндотелия, повышаемый эндотоксином и цитокинами, является одним из факторов ингибирования фибринолиза. Количество PAI-1 снижается после PMX-гемоперфузии,

уменьшая тем самым стимуляцию клеток сосудистого эндотелия [54, 55, 61]. РМХ-гемоперфузия может играть роль в модулировании фибринолиза и ингибировании развития ишемической органной дисфункции при сепсисе.

Ангиопоэтин-1 - это позитивный регулятор развития, ремоделирования и созревания кровеносных сосудов. Ангиопоэтин-2 является конкурирующим ингибитором для ангиопоэтина-1. Ангиопоэтины 1 и 2 вносят свой вклад в патогенез синдрома острого повреждения легких (СОПЛ) у пациентов с сепсисом. Ангиопоэтин-1 снижает легочное воспаление и повышает проницаемость. Ebihara и др. [75] сообщили, что РМХ-гемоперфузия могла бы улучшать ангиопоэтиновый баланс у пациентов с сепсисом и СОПЛ.

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) – это плюрипотентный фактор роста и проницаемости, который оказывает широкое влияние на функцию клеток эндотелия. VEGF также имеет значение при некоторых острых и хронических заболеваниях легких [76]. Oishi и др. [69] недавно изучали девять пациентов с обострением острого идиопатического фиброза легких, получавших общепринятую терапию в сочетании с РМХ-гемоперфузией по 6 часов в сутки два последующих дня. Авторы обнаружили высокие концентрации цитокинов и VEGF в элюате от использованных полимиксиновых волокон картриджа, и клиническое улучшение состояния этих пациентов коррелировало с количеством VEGF в элюате. Это первое исследование, продемонстрировавшее, что цитокины и VEGF могут непосредственно адсорбироваться во время РМХ-гемоперфузии, независимо от выведения эндотоксина. Авторы предполагают, что цитокины могут связываться с волокнами картриджа непосредственно путем ионно-гидрофобных взаимодействий, подобно эндотоксину, или косвенно за счет гепаринового покрытия на волокнах.

3.2.4. Другие молекулы. Анандамид является эндогенным каннабиноидом, который имеет отношение к развитию гипотензии при септическом шоке, хотя в настоящее время его прямая связь с сепсисом установлена у малого количества пациентов. Полимиксин Б напрямую связывает анандамид *in vitro* [77]. Одно исследование на 24 пациентах с септическим шоком, получавших терапию РМХ-гемоперфузией, показало понижение уровня анандамида у девяти выживших пациентов. Авторы сделали вывод, что выведение анандамида РМХ-гемоперфузией, напрямую ли, либо как следствие выведения эндотоксина, может быть ключом к успешному лечению септического шока [78]. Необходимо дальнейшее изучение влияния РМХ-гемоперфузии на уровень анандамида, чтобы прояснить и установить применимость этого метода при лечении гипотензии.

Повышение оксида азота (NO) играет важную роль у пациентов с сепсисом, приводя к вазодилатации и гипотензии. Nakamura и др. [79] сравнил продукты распада NO в моче у 20 пациентов на РМХ-гемоперфузии, 15 пациентов на общепринятой терапии и 20 здоровых людей из контрольной группы. Авторы обнаружили, что у пациентов с сепсисом увеличивалась выработка NO, и что РМХ-гемоперфузия снижала уровень NO, приводя к повышению кровяного давления.

Тропонин является биомаркером, который может повышаться у пациентов с сепсисом в результате субклинических повреждений клеток миокарда. Nakamura и др. [80] выявили повышение тропонина Т у пациентов с сепсисом в сравнении с пациентами без сепсиса и контрольной группой здоровых людей того же возраста; интересно, что уровень тропонина Т снижался после РМХ-гемоперфузии, $P < 0,05$.

Уровень эритропоэтина может быть выше у пациентов с сепсисом. Он понижается после РМХ-гемоперфузии и может быть прогностическим индикатором у пациентов с септическим шоком [70].

3.3. Выведение клеток и изменение фенотипа. Во время сепсиса активируются разные популяции лейкоцитов, меняя свой адгезивный фенотип. Захват лейкоцитов путем экстракорпоральной очистки крови может менять иммунный ответ на сепсис [81]. После перфузии *ex vivo* гепаринизированной крови от пациентов с сепсисом и септическим шоком посредством

PMX-гемоперфузии в лабораторных условиях, Kumagai с соавт. [82] заметили значительное снижение количества нейтрофилов (78%), моноцитов (70%) и лимфоцитов (10%). Отмеченное понижение уровня белых кровяных телец в основном связано с уменьшением циркулирующих провоспалительных цитокинов, индуцирующих клеточную активацию и пролиферацию, нежели является следствием прямого выведения этих клеток картриджом. Nishibori и др. [83] изучили гемоперфузионные фильтры PMX после использования на 4 пациентах с сепсисом: PMX-гемоперфузия связывала моноциты из периферической крови. PMX-гемоперфузия может оказывать благоприятное воздействие, снижая взаимодействие между моноцитами и функционально ассоциированными клетками, в том числе клетками эндотелия.

Воспалительный ответ в сепсисе вовлекает активацию тромбоцитов. Во время сепсиса наблюдается высокий уровень фактора активации тромбоцитов (PAF). Nakamura и др. [52] изучали влияние PMX-гемоперфузии на активацию тромбоцитов, сравнивая 30 пациентов, получавших традиционную терапию в сочетании с PMX-гемоперфузией, и 20 пациентов только на традиционной терапии. Показатели выживаемости составили 60% для группы, получавшей терапию PMX-гемоперфузией и 30% в группе, получавшей только традиционное лечение. У пациентов с сепсисом повышался уровень PAF (P-селектин, тромбоцитарный фактор 4 и β -тромбоглобулин), а PMX-гемоперфузия его понижала.

3.4. Влияние на иммунный паралич. Во время сепсиса в организме человека проходит двухфазная иммунологическая реакция. Сначала в ответ на бактериальные токсины возникает провоспалительная реакция, характеризующаяся высвобождением таких провоспалительных цитокинов, как TNF α . С другой стороны, возникает обратная регуляторная противовоспалительная реакция. Эта фаза является отрицательным ответом на воспаление путем ингибирования провоспалительных цитокинов. Продолжительный маркированный компенсаторный противовоспалительный ответ называется иммунным параличом (рис 1). Это отчетливое иммуносупрессивное состояние неблагоприятно влияет на иммунную функцию, делая пациента уязвимым к оппортунистическим инфекциям [84]. Эти две фазы сепсиса могут протекать одновременно с последующим продолжительным противовоспалительным эффектом в более поздних фазах [85]. Большинство пациентов с сепсисом выживают в начальную провоспалительную фазу, но умирают во время второй стадии. С целью стимулирования фазы иммунного паралича на животных были разработаны такие стратегии, как применение IFN γ и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), но необходимы последующие клинические исследования для проверки их безопасности и эффективности [86].

Недавно Ono и др. [56] показали, что экспрессия поверхностных антигенов, HLA-DR на моноцитах и CD16 на гранулоцитах, экстремально понижается у пациентов с септическим шоком, и что PMX-гемоперфузия благотворно повышает данную экспрессию. В то же время PMX-гемоперфузия могла бы помочь пациентам с сепсисом восстановиться после иммунного паралича.

Регуляторные Т-клетки (Treg), экспрессирующие CD4, CD25 и Foxp3, составляют небольшую долю популяции Т-лимфоцитов в иммунной системе, но они являются центральными в поддержании иммунологического гомеостаза и толерантности. У пациентов с сепсисом доля Treg повышается, и это, по-видимому, вносит вклад в индуцированную сепсисом иммуносупрессию. Полимиксин Б индуцирует смерть Treg клеток у мышей путем модулирования пуринергического рецептора P2X7 [87]. Ono и др. [88] изучали влияние PMX-гемоперфузии на восстановление после иммуносупрессии, вызванной септическим шоком. Количество Treg, IL-6 и IL-10 были выше у пациентов с септическим шоком, чем у пациентов с сепсисом. После PMX-гемоперфузии количество клеток Treg, IL-6 и IL-10 понизилось. У выживших понижение Treg сопровождалось повышением CD4⁺ клеток. Несмотря на то, что необходимы дальнейшие исследования для подтверждения причинно-следственной связи между уменьшением Treg и использованием PMX-гемоперфузии у пациентов с сепсисом, этот механизм может объяснить, почему PMX-гемоперфузия может быть полезной у пациентов без эндотоксемии или у больных с грам-положительным сепсисом [89, 90]. Авторы также предполагают, что

второй сеанс РМХ-гемоперфузии может предоставить дополнительные выгоды для восстановления после иммунного паралича. Это исследование проливает свет на новые преимущества лечения пациентов с сепсисом РМХ-гемоперфузией помимо выведения эндотоксина.

Апоптоз, запрограммированная клеточная смерть, является энергозависимым процессом [91]. Эндотоксин может вызывать неправильную активацию проапоптических путей в иммунных клетках во время сепсиса, и это может приводить к ослаблению иммунного ответа, характеризующего сепсис [92]. Эндотоксин также может вызывать апоптоз почечных канальцев через Fas-опосредованный и каспаза-опосредованный пути [93]. Cantaluppi и др. [94] исследовали гипотезу, что РМХ-гемоперфузия может предотвращать острую почечную недостаточность, индуцированную грам-отрицательным сепсисом путем снижения активности проапоптических циркулирующих факторов. Авторы рандомизированно назначали 16 пациентам с грам-отрицательным сепсисом общепринятую терапию или общепринятую терапию вместе с РМХ-гемоперфузией. Проапоптическая активность значительно понижалась в плазме группы с РМХ-гемоперфузией, с понижением апрегуляции гена Fas и активности каспазы, также у этих пациентов улучшилась почечная функция.

4. Применимость при остром респираторном синдроме

Несколько исследований обнаружили, что РМХ-гемоперфузия оказывает дополнительное влияние на оксигенацию у пациентов с сепсисом [24, 61, 65]. Более того, РМХ-гемоперфузия успешно применялась у пациентов с вирусом гриппа А [89, 95], ОРДС при лекарственно-индуцированном повреждении [96, 97], интерстициальной пневмонии [19, 20, 98] и идиопатическом фиброзе [18, 69, 74, 99]. Эти дополнительные эффекты РМХ-гемоперфузии у пациентов с дыхательной недостаточностью могут быть объяснены не связанными с выведением эндотоксина механизмами.

Химические медиаторы играют важную роль в патогенезе ОРДС, и их понижение путем прямого или непрямого выведения может быть благотворным для ОРДС больных. Kushi и др. [61] обнаружили снижение уровня PAI-1, эластазы нейтрофилов (NE) и IL-8 при ОРДС после РМХ-гемоперфузии. Abe и др. [74] изучали роль понижения HMGB1 после РМХ-гемоперфузии у пациентов с обострением острого идиопатического фиброза. Когда те же авторы изучили эффекты РМХ-гемоперфузии в ретроспективном мультицентровом исследовании на 160 пациентах с обострением острого идиопатического пульмонарного фиброза или интерстициальной пневмонией, они обнаружили, что соотношение PaO_2/FiO_2 значительно возрастает после РМХ-гемоперфузии [18]. Авторы пришли к заключению, что РМХ-гемоперфузия может быть эффективным дополнительным лечением для этих пациентов, в то время как механизмы, обуславливающие преимущества лечения, неясны. Также Нага и др. [20] сообщили, что РМХ-гемоперфузия сказывалась на улучшении соотношения PaO_2/FiO_2 через 72 часа и через 1 неделю после лечения у 33 пациентов с обострением острой интерстициальной пневмонии. Tsushima и др. [100] оказывали лечение 20 пациентов с ОРДС РМХ-гемоперфузией и сравнивал исходы с исторической контрольной группой. Они выявили улучшение соотношения PaO_2/FiO_2 и показателя выживаемости; однако методология исследования ограничивает его возможности для выведения заключений. Вместе матриксные металлопротеиназы (ММП) способны разрушать все виды внеклеточных матричных белков. ММП-9 является протеазой, вовлеченной в разрушение базальной мембраны, части внеклеточного матрикса, ассоциированного с альвеолярным эпителием и сосудистым эндотелием. ММП-9 необходим для ремоделирования базальных мембран при различных воспалительных заболеваниях легких, включая ОРДС. Повышенные количества ММП-9 в сосудистой сети, вероятно, улучшают проницаемость сосудов и облегчают процессы хоминга клеток и воспалительного ремоделирования. Nakamura и др. [62] изучали влияние РМХ-гемоперфузии на уровень ММП у пациентов с ОРДС путем лечения 12 пациентов с ОРДС двумя сессиями РМХ-гемоперфузии и сравнивая результаты их лабораторных анализов с результатами здоровой контрольной группы. После лечения соотношение PaO_2/FiO_2 и гемодинамические параметры очевидно улучшались. Пациенты с

ОРДС имели значительно более высокие уровни ММР-9, чем в группе контроля. После РМХ-гемоперфузии ММР-9 понизился и результаты рентгенографического обследования грудной клетки улучшились. Однако точный механизм действия все еще остается неясным. Авторы выдвигают необходимость дальнейших исследований для прояснения благотворного эффекта РМХ-гемоперфузии при терапии ОРДС. В пилотном исследовании на 16 пациентах Abe и др. [101] изучали влияние РМХ-гемоперфузии на обострение острой интерстициальной пневмонии и продемонстрировали адсорбцию нейтрофилов и понижение уровня ММР-9.

В последние годы медиаторы S100A12 и RAGE привлекли к себе внимание в качестве специфических маркеров острого повреждения легких [102]. Экспрессия S100A12 в нейтрофилах возрастает в присутствии эндотоксина. Takahashi и др. [103] изучали изменения в сыворотке S100A12 и RAGE после РМХ-гемоперфузии в послеоперационном септическом шоке. Они обнаружили значительное снижение количества S100A12 в сыворотке после РМХ-гемоперфузии и улучшение соотношения PaO₂/FiO₂, но никакого снижения количества RAGE. Авторы приписали понижение S100A12, как сопутствующее выведению эндотоксина. Как упоминалось выше, Oishi и др. [69] выявили цитокины и VEGF в элюате из картриджей для РМХ-гемоперфузии, использованных при лечении пациентов с обострением острого фиброза легких, предлагая новое объяснение улучшению показателей оксигенации у пациентов без сепсиса после терапии РМХ-гемоперфузией.

5. Выводы

В последние годы большое количество исследований показали, что РМХ-гемоперфузия является многообещающей стратегией для иммуномодулирования при септическом шоке, и два проходящих в настоящее время клинических исследования станут ключевыми в определении ее полезности.

Несмотря на то, что большинство исследований фокусировалось на выведении эндотоксина как на основном механизме, при помощи которого РМХ-гемоперфузия улучшает исходы при сепсисе, другие исследования показали механизмы, вовлекающие различные иммунологические пути, через которые РМХ-гемоперфузия может улучшать показатели исхода не только у больных сепсисом, но и при не связанной с сепсисом дыхательной недостаточности. Однако эти исследования были ограничены небольшой выборкой, их описательным и в некоторых случаях ретроспективным дизайном, а также в большинстве своем - отсутствием контрольной группы. Необходимы хорошо спроектированные клинические исследования с большой выборкой пациентов для подтверждения этих открытий.

Интересно, что выведение эндотоксина вызывает сокращение количества многих молекул и клеток воспаления, вовлеченных в воспалительный каскад. Устройства для выведения эндотоксина вмешиваются в начало этого сложного каскада и их выгоды в виде иммуномодуляции обнадёживают. В этом обзоре были изучены и суммированы лишь часть последствий выведения эндотоксина. Дальнейшие исследования, возможно, откроют новые вовлеченные в сепсис медиаторы и клетки, на которые можно будет влиять выведением эндотоксина.

В результате некоторых исследований, приведенных здесь, были обнаружены медиаторы и клетки либо в элюате от РМХ-картриджей, либо непосредственно при осмотре фильтра. Необходимы дальнейшие исследования для прояснения механизма, выводящего эти молекулы во время РМХ-гемоперфузии: через ионные/гидрофобные взаимодействия, подобно выведению эндотоксина, или опосредованно через гепарин, покрывающий волокна.

Положительное влияние РМХ-гемоперфузии при грам-положительном сепсисе или несептической респираторной недостаточности может быть потенциально объяснено дополнительными механизмами ее действия. Также его отчасти может объяснять выведение эндотоксина, который может быть повышен при других клинических состояниях, не связанных с грам-отрицательной инфекцией. Особенно интересны иммуномодулирующее влияние РМХ-гемоперфузии на пациентов с интерстициальной пневмонией и обострениях острого фиброза легких, с учетом высокой смертности, связанной с этими заболеваниями.

Однако, необходимы хорошо построенные клинические исследования для оценки эффективности РМХ-гемоперфузии в данных клинических условиях.

Будущие потенциальные направления, например, комбинации различных гемоперфузионных устройств для лечения пациентов с сепсисом с целью изменения воспалительного ответа более чем за один шаг, в настоящее время носят спекулятивный характер. Технически это могло бы быть жизнеспособным, но на текущий момент опыт такого применения неизвестен. Суммируя вышеизложенное, антимикробная терапия, хирургическое лечение очага инфекции и стабилизация гемодинамики являются ключевыми в лечении сепсиса. РМХ-гемоперфузия является эффективным дополняющим лечением при септическом шоке. Похоже, что РМХ-гемоперфузия может иметь и другие благотворные иммунологические механизмы в дополнение к выведению эндотоксина. Однако ограниченность данных предполагает, что нам следует быть осторожными с альтернативным применением РМХ-гемоперфузии, и что необходимы последующие исследования.

Разъяснение о конфликте интересов

Esteban и Ferrer получали оплату в качестве научных консультантов в Ferrer Farma. Artigas был приглашен и получил гонорар за презентацию конференции в рамках симпозиумов, организованных Ferrer Farma, Toray Co. и Thermo Fisher. Artigas получал гонорар в качестве научного консультанта в Ferrer Farma, Almirall и Gambro Co.

Библиография

- [1] D. C. Angus, W. T. Linde-Zwirble, J. Lidicker, G. Clermont, J. Carcillo, and M. R. Pinsky, "Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care," *Critical Care Medicine*, vol. 29, no. 7, pp. 1303–1310, 2001.
- [2] V. Y. Dombrovskiy, A. A. Martin, J. Sunderram, and H. L. Paz, "Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003," *Critical Care Medicine*, vol. 35, no. 5, pp. 1244–1250, 2007.
- [3] N. Kisson, J. A. Carcillo, V. Espinosa et al., "World Federation of Pediatric Intensive Care and Critical Care Societies: Global Sepsis Initiative," *Pediatric Critical Care Medicine*, vol. 12, no. 5, pp. 494–503, 2011.
- [4] R. P. Dellinger, M. M. Levy, A. Rhodes et al., "Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012," *Intensive Care Medicine*, vol. 39, pp. 165–228, 2013.
- [5] R. Ferrer, A. Artigas, M. M. Levy et al., "Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain," *Journal of the American Medical Association*, vol. 299, no. 19, pp. 2294–2303, 2008.
- [6] M. M. Levy, R. P. Dellinger, S. R. Townsend et al., "The surviving sepsis campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis," *Critical Care Medicine*, vol. 38, no. 2, pp. 367–374, 2010.
- [7] A. Esteban, F. Frutos-Vivar, N. D. Ferguson et al., "Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward," *Critical Care Medicine*, vol. 35, no. 5, pp. 1284–1289, 2007.
- [8] G. S. Martin, D. M. Mannino, S. Eaton, and M. Moss, "The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000," *The New England Journal of Medicine*, vol. 348, no. 16, pp. 1546–1554, 2003.
- [9] S. Akira, S. Uematsu, and O. Takeuchi, "Pathogen recognition and innate immunity," *Cell*, vol. 124, no. 4, pp. 783–801, 2006.
- [10] S. M. Opal, "The host response to endotoxin, antilipopolysaccharide strategies, and the management of severe sepsis," *International Journal of Medical Microbiology*, vol. 297, no. 5, pp. 365–377, 2007.
- [11] A. M. T. Da Silva, H. C. Kaulbach, F. S. Chuidian, D. R. Lambert, A. F. Suffredini, and R. L. Danner, "Brief report: shock and multiple-organ dysfunction after self-administration of salmonella endotoxin," *The New England Journal of Medicine*, vol. 328, no. 20, pp. 1457–1461, 1993.
- [12] R. V. McCloskey, R. C. Straube, C. Sanders, S. M. Smith, and C. R. Smith, "Treatment of septic shock with human monoclonal antibody HA-1A: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial," *Annals of Internal Medicine*, vol. 121, no. 1, pp. 1–5, 1994.

- [13] D. C. Angus, M. C. Birmingham, R. A. Balk et al., “E5 murine monoclonal antiendotoxin antibody in gram-negative sepsis: a randomized controlled trial,” *Journal of the American Medical Association*, vol. 283, no. 13, pp. 1723–1730, 2000.
- [14] P. R. Dellinger, J. F. Tomayko, D. C. Angus et al., “Efficacy and safety of a phospholipid emulsion (GR270773) in Gram-negative severe sepsis: results of a phase II multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-finding clinical trial,” *Critical Care Medicine*, vol. 37, no. 11, pp. 2929–2938, 2009.
- [15] M. Tidswell, W. Tillis, S. P. Larosa et al., “Phase 2 trial of eritoran tetrasodium (E5564), a Toll-like receptor 4 antagonist, in patients with severe sepsis,” *Critical Care Medicine*, vol. 38, no. 1, pp. 72–83, 2010.
- [16] F. Zhou, Z. Peng, R. Murugan, and J. A. Kellum, “Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials,” *Critical Care Medicine*, vol. 41, no. 9, pp. 2209–2220, 2013.
- [17] T. Taniguchi, K. Sato, A. Kurita, T. Noda, and M. Okajima, “Efficacy of endotoxin adsorption therapy (polymyxin B hemoperfusion) for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* toxic shock syndrome. A case report about five patients,” *Minerva Anestesiologica*, vol. 79, no. 7, pp. 758–761, 2013.
- [18] S. Abe, A. Azuma, H. Mukae et al., “Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation: a multicenter retrospective analysis,” *Internal Medicine*, vol. 51, pp. 1487–1491, 2012.
- [19] N. Enomoto, T. Suda, T. Uto et al., “Possible therapeutic effect of direct haemoperfusion with a polymyxin B immobilized fibre column (PMX-DHP) on pulmonary oxygenation in acute exacerbations of interstitial pneumonia,” *Respirology*, vol. 13, no. 3, pp. 452–460, 2008.
- [20] S. Hara, H. Ishimoto, N. Sakamoto et al., “Direct hemoperfusion using immobilized polymyxin B in patients with rapidly progressive interstitial pneumonias: a retrospective study,” *Respiration*, vol. 81, no. 2, pp. 107–117, 2011.
- [21] T. Nakamura, C. Ushiyama, Y. Suzuki et al., “Combination therapy with polymyxin B-immobilized fibre haemoperfusion and teicoplanin for sepsis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*,” *Journal of Hospital Infection*, vol. 53, no. 1, pp. 58–63, 2003.
- [22] J. F. Winchester, J. A. Kellum, C. Ronco et al., “Sorbents in acute renal failure and the systemic inflammatory response syndrome,” *Blood Purification*, vol. 21, no. 1, pp. 79–84, 2003.
- [23] J. Li, R. L. Nation, J. D. Turnidge et al., “Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections,” *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 6, no. 9, pp. 589–601, 2006.
- [24] D. N. Cruz, M. Antonelli, R. Fumagalli et al., “Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial,” *Journal of the American Medical Association*, vol. 301, no. 23, pp. 2445–2452, 2009.
- [25] J.-L. Vincent, P.-F. Laterre, J. Cohen et al., “A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection,” *Shock*, vol. 23, no. 5, pp. 400–405, 2005.
- [26] K. Hirabayashi, M. Shiohara, S. Saito et al., “Polymyxin-direct hemoperfusion for sepsis-induced multiple organ failure,” *Pediatric Blood and Cancer*, vol. 55, no. 1, pp. 202–205, 2010.
- [27] V. V. Kulabukhov, “Use of an endotoxin adsorber in the treatment of severe abdominal sepsis,” *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, vol. 52, no. 7, pp. 1024–1025, 2008.
- [28] M. Yarousovsky, M. Abramyan, Z. Popok et al., “Preliminary report regarding the use of selective sorbents in complex cardiac surgery patients with extensive sepsis and prolonged intensive care stay,” *Blood Purification*, vol. 28, no. 3, pp. 227–233, 2009.
- [29] T. I. Ala-Kokko, J. Laurila, and J. Koskenkari, “A new endotoxin adsorber in septic shock: observational case series,” *Blood Purification*, vol. 32, no. 4, pp. 303–309, 2011.
- [30] T. Rimmele, A. Assadi, M. Cattenoz et al., “High-volume haemofiltration with a new haemofiltration membrane having enhanced adsorption properties in septic pigs,” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 24, no. 2, pp. 421–427, 2009.
- [31] H. P. Shum, K. C. Chan, M. C. Kwan, and W. W. Yan, “Application of endotoxin and cytokine adsorption haemofilter in septic acute kidney injury due to Gram-negative bacterial infection,” *Hong Kong Medical Journal*, 2013.
- [32] P. M. Honore, R. Jacobs, O. Joannes-Boyau et al., “Newly designed CRRT membranes for sepsis and SIRS—a pragmatic approach for bedside intensivists summarizing the more recent advances: a systematic structured review,” *ASAIO Journal*, vol. 59, pp. 99–106, 2013.
- [33] K. Reinhart, A. Meier-Hellmann, R. Beale et al., “Open randomized phase II trial of an extracorporeal endotoxin adsorber in suspected Gram-negative sepsis,” *Critical Care Medicine*, vol. 32, no. 8, pp. 1662–1668, 2004.
- [34] C. Ronco, A. Brendolan, G. Lonnemann et al., “A pilot study of coupled plasma filtration with

- adsorption in septic shock,” *Critical Care Medicine*, vol. 30, no. 6, pp. 1250–1255, 2002.
- [35] H.-J. Mao, S. Yu, X.-B. Yu et al., “Effects of coupled plasma filtration adsorption on immune function of patients with multiple organ dysfunction syndrome,” *International Journal of Artificial Organs*, vol. 32, no. 1, pp. 31–38, 2009.
- [36] M. Formica, C. Olivieri, S. Livigni et al., “Hemodynamic response to coupled plasmafiltration-adsorption in human septic shock,” *Intensive Care Medicine*, vol. 29, no. 5, pp. 703–708, 2003.
- [37] “ClinicalTrials.gov.COMbining Plasma-filtration and Adsorption Clinical Trial 2 (COMPACT2). NCT01639664,” 2013, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01639664>.
- [38] Z.-Y. Peng, M. J. Carter, and J. A. Kellum, “Effects of hemoadsorption on cytokine removal and short-term survival in septic rats,” *Critical Care Medicine*, vol. 36, no. 5, pp. 1573–1577, 2008.
- [39] J. A. Kellum, M. Song, and R. Venkataraman, “Hemoadsorption removes tumor necrosis factor, interleukin-6, and interleukin-10, reduces nuclear factor- κ B DNA binding, and improves short-term survival in lethal endotoxemia,” *Critical Care Medicine*, vol. 32, no. 3, pp. 801–805, 2004.
- [40] T. van der Poll and S. M. Opal, “Host-pathogen interactions in sepsis,” *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 8, no. 1, pp. 32–43, 2008.
- [41] K. Takeda, “Evolution and integration of innate immune recognition systems: the Toll-like receptors,” *Journal of Endotoxin Research*, vol. 11, no. 1, pp. 51–55, 2005.
- [42] J. Cohen, “The immunopathogenesis of sepsis,” *Nature*, vol. 420, no. 6917, pp. 885–891, 2002.
- [43] S. M. Opal, P. J. Scannon, J.-L. Vincent et al., “Relationship between plasma levels of lipopolysaccharide (LPS) and LPS-binding protein in patients with severe sepsis and septic shock,” *Journal of Infectious Diseases*, vol. 180, no. 5, pp. 1584–1589, 1999.
- [44] J. C. Marshall, D. Foster, J.-L. Vincent et al., “Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study,” *Journal of Infectious Diseases*, vol. 190, no. 3, pp. 527–534, 2004.
- [45] J. Niebauer, H.-D. Volk, M. Kemp et al., “Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study,” *The Lancet*, vol. 353, no. 9167, pp. 1838–1842, 1999.
- [46] C.-Y. Lin, I.-F. Tsai, Y.-P. Ho et al., “Endotoxemia contributes to the immune paralysis in patients with cirrhosis,” *Journal of Hepatology*, vol. 46, no. 5, pp. 816–826, 2007.
- [47] S. Gonçalves, R. Pecoits-Filho, S. Perreto et al., “Associations between renal function, volume status and endotoxaemia in chronic kidney disease patients,” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 21, no. 10, pp. 2788–2794, 2006.
- [48] N. Pathan, M. Burmester, T. Adamovic et al., “Intestinal injury and endotoxemia in children undergoing surgery for congenital heart disease,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 184, no. 11, pp. 1261–1269, 2011.
- [49] J. A. Clark and C. M. Coopersmith, “Intestinal crosstalk: a new paradigm for understanding the gut as the “motor” of critical illness,” *Shock*, vol. 28, no. 4, pp. 384–393, 2007.
- [50] I. Cinel and R. P. Dellinger, “Advances in pathogenesis and management of sepsis,” *Current Opinion in Infectious Diseases*, vol. 20, no. 4, pp. 345–352, 2007.
- [51] S. Vesentini, M. Soncini, A. Zaupa, V. Silvestri, G. B. Fiore, and A. Redaelli, “Multi-scale analysis of the Toraymyxin adsorption cartridge part 1: molecular interaction of polymyxin B with endotoxins,” *International Journal of Artificial Organs*, vol. 29, no. 2, pp. 239–250, 2006.
- [52] T. Nakamura, I. Ebihara, H. Shoji, C. Ushiyama, S. Suzuki, and H. Koide, “Treatment with polymyxin B-immobilized fiber reduces platelet activation in septic shock patients: decrease in plasma levels of soluble P-selectin, platelet factor 4 and β -thromboglobulin,” *Inflammation Research*, vol. 48, no. 4, pp. 171–175, 1999.
- [53] H. Suzuki, H. Nemoto, H. Nakamoto et al., “Continuous hemodiafiltration with polymyxin-B immobilized fiber is effective in patients with sepsis syndrome and acute renal failure,” *Therapeutic Apheresis*, vol. 6, no. 3, pp. 234–240, 2002.
- [54] T. Tani, K. Hanasawa, M. Kodama et al., “Correlation between plasma endotoxin, plasma cytokines, and plasminogen activator inhibitor-1 activities in septic patients,” *World Journal of Surgery*, vol. 25, no. 5, pp. 660–668, 2001.
- [55] T. Ikeda, K. Ikeda, M. Nagura et al., “Clinical evaluation of PMX-DHP for hypercytokinemia caused by septic multiple organ failure,” *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, vol. 8, no. 4, pp. 293–298, 2004.
- [56] S. Ono, H. Tsujimoto, A. Matsumoto, S.-I. Ikuta, M. Kinoshita, and H. Mochizuki, “Modulation of human leukocyte antigen-DR on monocytes and CD16 on granulocytes in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber,” *American Journal of Surgery*, vol. 188, no. 2, pp. 150–156, 2004.

- [57] C. Mitaka, N. Tsuchida, K. Kawada, Y. Nakajima, T. Imai, and S. Sasaki, "A Longer duration of polymyxin b-immobilized fiber column hemoperfusion improves pulmonary oxygenation in patients with septic shock," *Shock*, vol. 32, no. 5, pp. 478–483, 2009.
- [58] G. Novelli, G. Ferretti, L. Poli et al., "Clinical results of treatment of postsurgical endotoxin-mediated sepsis with polymyxin-B direct hemoperfusion," *Transplantation Proceedings*, vol. 42, no. 4, pp. 1021–1024, 2010.
- [59] H. Nemoto, H. Nakamoto, H. Okada et al., "Newly developed immobilized polymyxin B fibers improve the survival of patients with sepsis," *Blood Purification*, vol. 19, no. 4, pp. 361–369, 2001.
- [60] R. Navarro, M. Guerrero, M. Gonzalez, L. Quecedo, A. Garcia, and F. Ramasco, "Description of the hemodynamic and respiratory effects of hemoperfusion treatment with polymyxin B in patients with abdominal septic shock," *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, vol. 60, pp. 344–347, 2013.
- [61] H. Kushi, T. Miki, K. Okamoto, J. Nakahara, T. Saito, and K. Tanjoh, "Early hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation," *Critical Care*, vol. 9, no. 6, pp. R653–R661, 2005.
- [62] T. Nakamura, Y. Kawagoe, T. Matsuda et al., "Effect of polymyxin B-immobilized fiber on blood metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in acute respiratory distress syndrome patients," *Blood Purification*, vol. 22, no. 3, pp. 256–260, 2004.
- [63] T. Nakamura, E. Sato, N. Fujiwara, Y. Kawagoe, S. Maeda, and S.-I. Yamagishi, "Suppression of high-mobility group box-1 and receptor for advanced glycation end-product axis by polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion in septic shock patients," *Journal of Critical Care*, vol. 26, no. 6, pp. 546–549, 2011.
- [64] M. Kojika, N. Sato, Y. Yaegashi et al., "Endotoxin adsorption therapy for septic shock using polymyxin B-immobilized fibers (PMX): evaluation by high-sensitivity endotoxin assay and measurement of the cytokine production capacity," *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, vol. 10, no. 1, pp. 12–18, 2006.
- [65] D. N. Cruz, M. A. Perazella, R. Bellomo et al., "Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review," *Critical Care*, vol. 11, article R47, 2007.
- [66] "ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of Polymyxin B Hemoperfusion, (PMX) for Septic Shock.EUPHRATES.NCT0104-6669," 2013, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01046669>.
- [67] "ClinicalTrials.gov. Effects of hemoperfusion with a Polymyxin B membrane in peritonitis with septic shock (ABDO-MIX). NCT01222663," 2013, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01-222663>.
- [68] T. Ueno, T. Ikeda, K. Ikeda et al., "HMGB-1 as a useful prognostic biomarker in sepsis-induced organ failure in patients undergoing PMX-DHP," *Journal of Surgical Research*, vol. 171, no. 1, pp. 183–190, 2011.
- [69] K. Oishi, Y. Mimura-Kimura, T. Miyasho et al., "Association between cytokine removal by polymyxin B hemoperfusion and improved pulmonary oxygenation in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis," *Cytokine*, vol. 61, pp. 84–89, 2013.
- [70] T. Nakamura, I. Ebihara, N. Shimada, and H. Koide, "Changes in plasma erythropoietin and interleukin-6 concentrations in patients with septic shock after hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber," *Intensive Care Medicine*, vol. 24, no. 12, pp. 1272–1276, 1998.
- [71] H. Kushi, T. Miki, J. Nakahara, K. Okamoto, T. Saito, and K. Tanjoh, "Hemoperfusion with an immobilized polymyxin B column reduces the blood level of neutrophil elastase," *Blood Purification*, vol. 24, no. 2, pp. 212–217, 2006.
- [72] G. Zagli, M. Bonizzoli, R. Spina et al., "Effects of hemoperfusion with an immobilized polymyxin-B fiber column on cytokine plasma levels in patients with abdominal sepsis," *Minerva Anestesiologica*, vol. 76, no. 6, pp. 405–412, 2010.
- [73] S. Gibot, F. Massin, A. Cravoisy et al., "High-mobility group box 1 protein plasma concentrations during septic shock," *Intensive Care Medicine*, vol. 33, no. 8, pp. 1347–1353, 2007.
- [74] S. Abe, H. Hayashi, Y. Seo et al., "Reduction in serum high mobility group box-1 level by polymyxin b-immobilized fiber column in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation," *Blood Purification*, vol. 32, no. 4, pp. 310–316, 2011.
- [75] I. Ebihara, K. Hirayama, M. Nagai et al., "Angiopietin balance in septic shock patients with acute lung injury: effect of direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber," *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, vol. 15, no. 4, pp. 349–354, 2011.
- [76] N. F. Voelkel, R. W. Vandivier, and R. M. Tuder, "Vascular endothelial growth factor in the lung," *American Journal of Physiology*, vol. 290, no. 2, pp. L209–L221, 2006.
- [77] Y. Wang, Y. Liu, K. P. Sarker et al., "Polymyxin B binds to anandamide and inhibits its cytotoxic effect," *FEBS Letters*, vol. 470, no. 2, pp. 151–155, 2000.
- [78] S. Kohro, H. Imaizumi, M. Yamakage et al., "Anandamide absorption by direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber improves the prognosis and organ failure assessment score in patients with

- sepsis,” *Journal of Anesthesia*, vol. 20, no. 1, pp. 11–16, 2006.
- [79] T. Nakamura, Y. Kawagoe, T. Matsuda, and H. Koide, “Effect of polymyxin B-immobilized fiber on bone resorption in patients with sepsis,” *Intensive Care Medicine*, vol. 30, no. 9, pp. 1838–1841, 2004.
- [80] T. Nakamura, C. Ushiyama, H. Shoji, and H. Koide, “Effects of hemoperfusion on serum cardiac troponin T concentrations using polymyxin B-immobilized fibers in septic patients undergoing hemodialysis,” *ASAIO Journal*, vol. 48, no. 1, pp. 41–44, 2002.
- [81] T. Rimmele, A. M. Kaynar, J. N. McLaughlin et al., “Leukocyte capture and modulation of cell-mediated immunity during human sepsis: an ex vivo study,” *Critical Care*, vol. 17, article R59, 2013.
- [82] T. Kumagai, N. Takeyama, T. Yabuki et al., “Apheresis of activated leukocytes with an immobilized polymyxin B filter in patients with septic shock,” *Shock*, vol. 34, no. 5, pp. 461–466, 2010.
- [83] M. Nishibori, H. K. Takahashi, H. Katayama et al., “Specific removal of monocytes from peripheral blood of septic patients by polymyxin B-immobilized filter column,” *Acta Medica Okayama*, vol. 63, no. 1, pp. 65–69, 2009.
- [84] J. S. Boomer, K. To, K. C. Chang et al., “Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure,” *Journal of the American Medical Association*, vol. 306, no. 23, pp. 2594–2605, 2011.
- [85] M. Bosmann and P. A. Ward, “The inflammatory response in sepsis,” *Trends in Immunology*, vol. 34, pp. 129–136, 2013.
- [86] J. Leentjens, M. Kox, J. G. van der Hoeven, M. G. Netea, and P. Pickkers, “Immunotherapy for the adjunctive treatment of sepsis: from immunosuppression to immunostimulation. Time for a paradigm change?” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 187, pp. 1287–1293, 2013.
- [87] C. Cappelli, X. López, Y. Labra et al., “Polymyxin B increases the depletion of T regulatory cell induced by purinergic agonist,” *Immunobiology*, vol. 217, no. 3, pp. 307–315, 2012.
- [88] S. Ono, A. Kimura, S. Hiraki et al., “Removal of increased circulating CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers,” *Surgery*, vol. 153, no. 2, pp. 262–271, 2013.
- [89] S. Takeda, R. Munakata, S. Abe et al., “Hypercytokinemia with 2009 pandemic H1N1 (pH1N1) influenza successfully treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion,” *Intensive Care Medicine*, vol. 36, no. 5, pp. 906–907, 2010.
- [90] T. Totsugawa, M. Kuinose, H. Yoshitaka et al., “Intraoperative direct hemoperfusion with a polymyxin-B immobilized fiber column for treatment of infective endocarditis,” *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 59, no. 2, pp. 98–104, 2011.
- [91] D. E. Wesche-Soldato, R. Z. Swan, C.-S. Chung, and A. Ayala, “The apoptotic pathway as a therapeutic target in sepsis,” *Current Drug Targets*, vol. 8, no. 4, pp. 493–500, 2007.
- [92] R. S. Hotchkiss, P. E. Swanson, B. D. Freeman et al., “Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction,” *Critical Care Medicine*, vol. 27, no. 7, pp. 1230–1251, 1999.
- [93] S. K. Jo, D. R. Cha, W. Y. Cho et al., “Inflammatory cytokines and lipopolysaccharide induce fas-mediated apoptosis in renal tubular cells,” *Nephron*, vol. 91, no. 3, pp. 406–415, 2002.
- [94] V. Cantaluppi, B. Assenzio, D. Pasero et al., “Polymyxin-B hemoperfusion inactivates circulating proapoptotic factors,” *Intensive Care Medicine*, vol. 34, no. 9, pp. 1638–1645, 2008.
- [95] K. Yatera, K. Yamasaki, T. Kawanami et al., “A case of successful treatment with polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion in acute respiratory distress syndrome after influenza A infection,” *Internal Medicine*, vol. 50, no. 6, pp. 601–605, 2011.
- [96] T. Yokoyama, K. Tsushima, H. Yamamoto et al., “Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion treatment for drug-induced severe respiratory failure: report of three cases,” *Internal Medicine*, vol. 49, no. 1, pp. 59–64, 2010.
- [97] N. Sato, K. Kojima, Y. Horio et al., “Successful treatment of severe amiodarone pulmonary toxicity with polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion,” *Chest*, vol. 143, pp. 1146–1150, 2013.
- [98] H. Ichiyasu, Y. Horio, S. Tsumura et al., “Favorable outcome with hemoperfusion of polymyxin B-immobilized fiber column for rapidly progressive interstitial pneumonia associated with clinically amyopathic dermatomyositis: report of three cases,” *Modern Rheumatology*. In press.
- [99] Y. Seo, S. Abe, M. Kurahara et al., “Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis,” *Internal Medicine*, vol. 45, no. 18, pp. 1033–1038, 2006.
- [100] K. Tsushima, K. Kubo, T. Koizumi et al., “Direct hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column improves acute respiratory distress syndrome,” *Journal of Clinical Apheresis*, vol. 17, no. 2, pp. 97–102, 2002.

- [101] S. Abe, Y. Seo, H. Hayashi et al., "Neutrophil adsorption by polymyxin b-immobilized fiber column for acute exacerbation in patients with interstitial pneumonia: a pilot study," *Blood Purification*, vol. 29, no. 4, pp. 321–326, 2010.
- [102] T. Kikkawa, N. Sato, M. Kojika et al., "Significance of Measuring S100A12 and sRAGE in the Serum of Sepsis Patients with Postoperative Acute Lung Injury," *Digestive Surgery*, vol. 27, no. 4, pp. 307–312, 2010.
- [103] G. Takahashi, K. Hoshikawa, N. Matsumoto et al., "Changes in serum S100A12 and sRAGE associated with improvement of the PaO₂/FiO₂ ratio following PMX-DHP therapy for postoperative septic shock," *European Surgical Research*, vol. 47, no. 3, pp. 135–140, 2011.

Таблица 1. Устройства, разработанные для выведения эндотоксина и цитокинов у пациентов с септическим шоком

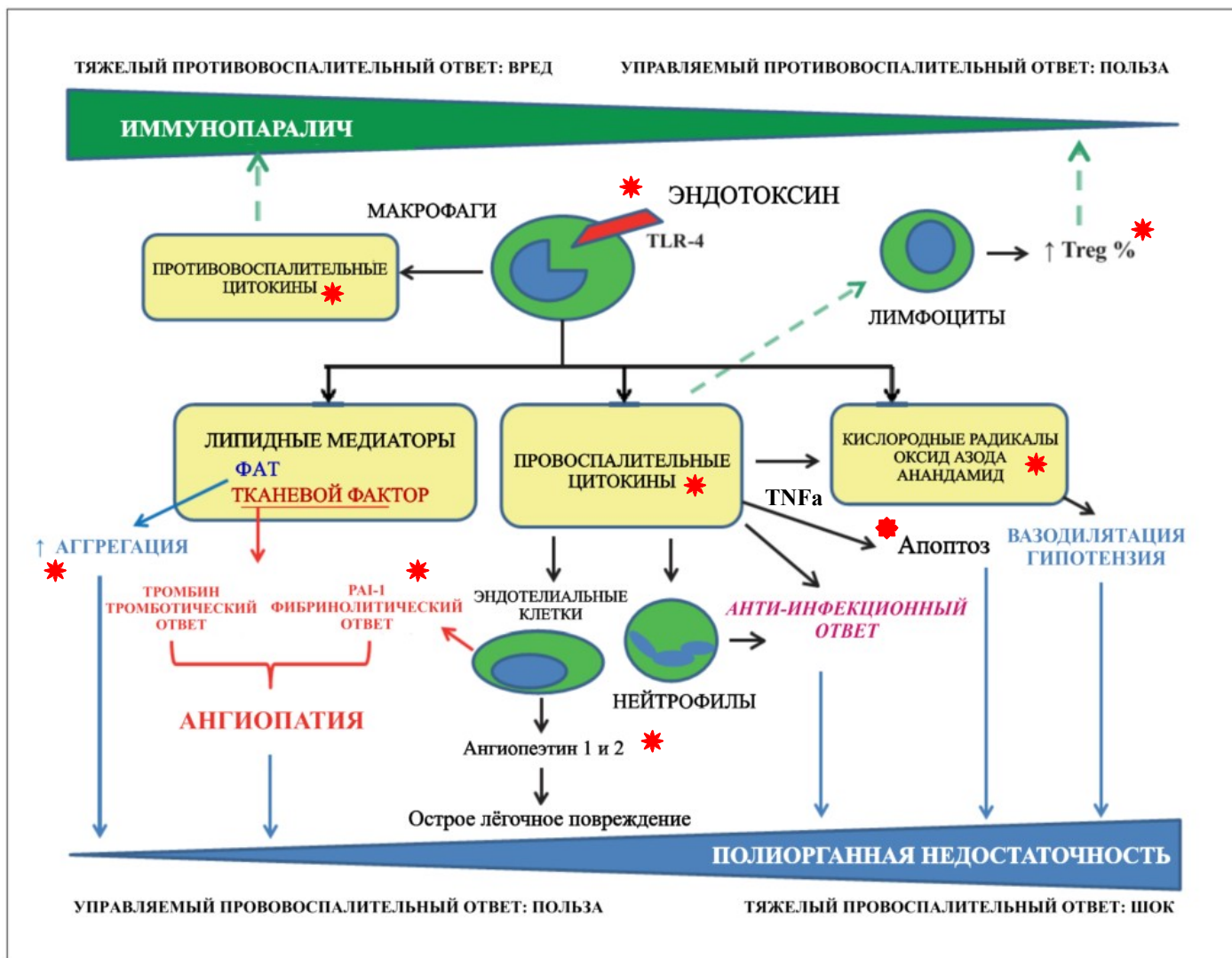
Устройство	Компания	Состав	Механизм	Выводимая субстанция
Toraymixin 20R	Toray Industries, Япония	Полимиксин Б ковалентно связанный с полипропилен-полистереновыми волокнами	Адсорбция	Эндотоксин
LPS адсорбер	Alteco Medical, Швеция	Синтетический полипептид связанный с пористыми полиэтиленовыми дисками	Адсорбция	Эндотоксин
oXiris	Gambro-Hospal, Франция	Основанная на AN-69 мембрана, поверхность обработана полиэтиленимином (PEI) и покрыта гепарином	Адсорбция, конвекция	Эндотоксин, цитокины
MATISSE	Fresenius SF, Германия	Человеческий сывороточный альбумин, иммобилизованный на полиметилакрилатных бусинах	Адсорбция	Эндотоксин
CPFA	Bellco, Италия	Полиэфирсульфонный фильтр плазмы с адсорбцией на неселективном гидрофобном резиновом картридже и синтетический высокопроницаемый полиэтилсульфонный гемофильтр для продолжительной гемофильтрации	Адсорбция, фильтрация плазмы	Цитокины
Cytosorb	Cytosorbents, США	Полистирендивинил бензеновые кополимерные бусины с биосовместимым поливинилпирролидоновым покрытием	Адсорбция, конвекция	Цитокины

Таблица 2. Суммирование механизмов, описанных для картриджа для гемоперфузии с иммобилизованным полимиксином В

Молекулы	Описание	Действие РМХ	Клинические характеристики после РМХ	Ссылки
Эндотоксин	Компонент внешней мембраны грам-отрицательных микроорганизмов, распознаваемый иммунными клетками	↓	Прерывание каскада воспаления	[52-55, 58, 59, 62-64]
IL-1; IL-6; IL-8; IL-9; IL-10; IL-12; IL-17, αTNF	Про- и противовоспалительные цитокины; их сверхпроизводство является вредоносным в течении сепсиса	↓	Снижение избыточного воспалительного ответа хозяина на инфекцию	[54, 61, 63, 68– 70, 72, 88]
Ингибитор активатора плазминогена (ИАП-1, PAI-1)	Компонент системы коагуляции, который подавляет фибринолиз в кровообращении в пользу коагуляции	↓	Регулирование фибринолиза и снижение проявления тромбоза, связанного с сепсисом	[54, 55, 61]
Нейтрофильная эластаза	Протеаза, которая гидролизует легочную эластазу и другие протеины	↓	Снижение повреждения тканей легких	[61, 71]
HMGB1; рецептор конечных продуктов гликозилирования (RAGE), S100A12	HMGB1 является цитокином, запускающим медиаторы воспаления; RAGE – это рецептор вовлеченный в сигнализацию HMGB1; S100A12 является медиатором, вовлеченным в острое повреждение легких	↓	Снижение избыточного воспалительного ответа хозяина на инфекцию	[63, 74, 102]
Анандамид	Эндогенный каннабиноид, индуцирующий гипотензию при септическом шоке	↓	Снижение проявления связанной с септическим шоком гипотензии	[78]
Оксид азота	Вызывает вазодилатацию и гипотензию	↓	Снижение проявления связанной с септическим шоком гипотензии	[79]
Эритропоэтин	Белок, контролирующий выработку красных кровяных телец, повышается во время сепсиса	↓	Прогностический биомаркер в сепсисе	[70]
Тропонин Т	Белок, обнаруженный в сердечной мышце	↓	Снижение клеточного повреждения миокарда	[80]
Ангиопротеин-1 и -2	Ангиопротеин-1 снижает воспаление и проницаемость легких. Ангиопротеин-2 взаимодействует с ангиопротеином-1, приводя к воспалению легких и повышению проницаемости	Баланс	Снижение острого повреждения легких	[75]

Молекулы	Описание	Действие РМХ	Клинические характеристики после РМХ	Ссылки
Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)	Фактор роста, участвующий в некоторых острых и хронических заболеваниях легких	↓	Улучшение функции легких	[69]
Моноциты, нейтрофилы и лимфоциты	Иммунные клетки, участвующие в воспалительном ответе	↓	Снижение взаимодействия между моноцитами и функционально ассоциированными клетками, снижение воспалительного ответа, снижение нейтрофильного и лимфоцитарного ответа	[82, 83]
Факторы активации тромбоцитов, PAF (P-селектин, тромбоцитарный фактор 4 и β-тромбоглобулин)	PAF стимулирует тромбоциты, повышая прокоагуляционный статус во время сепсиса	↓	Снижение протромбозного статуса	[52]
Экспрессия HLA-DR и CD16 моноцитов на гранулоцитах	Экспрессия поверхностных антигенов HLA-DR и CD16 снижаются во время сепсиса	↑	Повышение экспрессии поверхностных антигенов иммунных клеток помогает восстановиться после иммунного паралича при сепсисе	[56]
CD4+CD25+Foxp3+Treg	N-лимфоциты, отвечающие за поддержание иммунологического гомеостаза и толерантности, повышаются во время сепсиса	↓	Восстановление после иммунного паралича при сепсисе	[88]
Факторы апоптоза (Fas- и каспаза-опосредованные)	Факторы, активирующие запрограммированную смерть нефронов	↓	Улучшение функции почек за счет сокращения проапоптотных факторов	[94]
Металлопротеиназа MMP9	Протеаза, приводящая к деградации базальной мембраны, ассоциированной с альвеолярным эпителием	↓	Снижение альвеолярной деструкции и улучшение функции дыхания	[62, 101]

Рисунок 1.



Провоспалительный и противовоспалительный ответы на эндотоксин.

Красная звездочка: иммунологические механизмы, описанные в данном обзоре для гемоперфузии с полимиксином В; TLR: Толл подобный рецептор; IL: интерлейкин; Treg: регуляторные Т-лимфоциты; TNF α : фактор некроза опухоли альфа; HMGB-1: амфотерин; PAF: фактор активации тромбоцитов; PAI: ингибитор активатора плазминогена; ALI: острое повреждение легких.