

Использование биомаркеров для принятия решения о применении селективной гемосорбции липополисахаридов у пациентов с сепсисом и септическим шоком

С.И. Рей^{1*}, Г.А. Бердников¹, Н.В. Боровкова¹, М.А. Годков¹, Е.В. Клычникова¹, Т.Е. Кузнецова¹, А.А. Максимов², И.А. Тюрин¹

Отдел неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

129010, Российская Федерация, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

² ООО «Лаборатория ЕвроТест»

Российская Федерация, 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 58, стр. 3

✉ Контактная информация: Рей Сергей Игоревич, доцент, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Email: reysi@sklif.mos.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Сепсис и септический шок продолжают оставаться жизнеугрожающими состояниями с высокой летальностью, достигающей при наличии эндотоксемии 70%. Экстракорпоральное удаление липополисахаридов (ЛПС) может улучшить результаты лечения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить эффективность использования группы биомаркеров при выборе показаний для проведения селективной гемосорбции липополисахаридов (ЛПС-ГС) у пациентов с сепсисом и септическим шоком.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 22 пациента (12 мужчин и 10 женщин), находившихся на лечении в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ с апреля 2022 по ноябрь 2023 года. Пациентов обследовали в течение 72 часов после развития сепсиса. При развитии сепсиса или септического шока, при уровне активности эндотоксина (*endotoxin activity assay* – EAA) $\geq 0,6$ 11 пациентам выполнили селективную гемосорбцию липополисахаридов. Значения перед гемоперфузией анализировали в группе 1 (11 точек), если ЛПС-ГС не применялась – в группе 2 (22 точки).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Концентрация β -гидроксимиристиновой кислоты (β -Hydroxymyristic acid – β -HMA) у здоровых добровольцев составила 2,95 (1,52;5,08) нг/мл, а у пациентов с сепсисом и септическим шоком 7,44 (4,50; 15,68) нг/мл ($p=0,0001$). Уровень EAA был выше в группе 1 (0,780 у.е.) по сравнению с группой 2 (0,425 у.е.), $p=0,019$. Выявлены различия 1-й и 2-й групп по уровню С-реактивного белка (СРБ): 290,0 и 166,5 мг/л соответственно ($p=0,016$). Процентное содержание лимфоцитов (CD95+) было ниже в группе 1 по сравнению с группой 2: 24,8% и 44,2% соответственно ($p=0,04$). Тяжесть органной дисфункции по шкале SOFA значимо коррелировала с уровнем β -HMA, коэффициент корреляции Спирмена r составил 0,386, выявлена умеренная корреляция между уровнем β -HMA и ИЛ-6 ($r=0,638$), EAA и СРБ ($r=0,485$), отрицательная корреляция CD95+ с уровнем ИЛ-6 и СРБ.

ВЫВОДЫ

1. Уровень β -HMA у пациентов с сепсисом и септическим шоком в 2,5 раза статистически значимо превышает значения у здоровых добровольцев ($p=0,0001$). При ROC-анализе AUC составила 0,817 (95% ДИ [0,702; 0,933], $p=0,0001$), точка отсечения – 3,26 нг/мл. 2. Использование пороговых значений EAA не менее 0,6 у.е. позволило выявить пациентов, требующих проведения селективной гемосорбции липополисахаридов со статистически значимыми различиями уровня активности эндотоксина ($p=0,019$) и С-реактивного белка ($p=0,016$). При этом в группе высокого EAA отмечалась тенденция к увеличению абсолютного значения уровня липополисахаридов, тестируемого по β -HMA, тяжести органной дисфункции по шкале SOFA, достигающей 13 баллов, по сравнению с 9,5 баллами в группе низкого EAA. 3. В группе с высоким EAA установлено статистически значимое снижение уровня в крови CD95+ лимфоцитов ($p=0,033$), что вместе с тенденцией к более низким значениям экспрессии HLA-DR на моноцитах может указывать на развитие у данных пациентов иммунопаралича и дисрегуляции иммунной системы. 4. Уровень в крови β -HMA коррелировал с тяжестью органной дисфункции по шкале SOFA и показателями интерлейкина-6. EAA положительно коррелирует с уровнем С-реактивного белка и отрицательно коррелирует с уровнем интерлейкина-6. Установлена положительная корреляция интерлейкина-6 с уровнем С-реактивного белка и отрицательная с уровнем CD95+ лимфоцитов. Уровень С-реактивного белка отрицательно коррелирует с таковым CD95+ лимфоцитов.

Ключевые слова:

сепсис, экстракорпоральная гемокоррекция, селективная гемосорбция липополисахаридов, эндотоксин, активность эндотоксина (EAA-тест), β -гидроксимиристиновая кислота

Ссылка для цитирования

Рей С.И., Бердников Г.А., Боровкова Н.В., Годков М.А., Клычникова Е.В., Кузнецова Т.Е. и др. Использование биомаркеров для принятия решения о применении селективной гемосорбции липополисахаридов у пациентов с сепсисом и септическим шоком. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2025;14(3):499–510. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2025-14-3-499-510>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

ДИ — доверительный интервал
ЗПТ — заместительная почечная терапия
ИЛ — интерлейкин
ЛПС — липополисахарид
ЛПС-ГС — селективная гемосорбция липополисахаридов
ПКТ — прокальцитонин
РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
ЭТ — эндотоксемия
APACHE II — шкала оценки тяжести заболевания у взрослых пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии
СРБ — С-реактивный белок
β-HMA — β-гидроксимиристиновая кислота
CD — моноклональные антитела
ЕАА — активность эндотоксина

FasL — Fas-лиганд
LBP — ЛПС-связывающий белок
MD-2 — фактор миелоидной дифференциации
MODS — шкала оценки тяжести полиоргановых нарушений и прогнозирования летальности
NF-κB — ядерный фактор каппа бета
PI3K — протеинкиназа
PMX — гемосорбент с полимиксином В
SAPS — система классификации тяжести заболевания, предназначенная для оценки состояния пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии
SOFA — шкала для оценки тяжести органно-системных нарушений при сепсисе
TLR4 — толл-подобный рецептор 4
TNF-α — фактор некроза опухоли-α

Сепсис и септический шок продолжают оставаться жизнеугрожающими состояниями с высокой летальностью. Так, в 2017 году по данным «исследования глобального бремени болезней» (*Global Burden of Disease Study*) [1] во всём мире сепсис диагностирован у 48,9 млн пациентов, а летальность от него составила 19,7%. Эти показатели существенно выше общемировых в государствах Африки и Азии со значительными вариациями между странами этих регионов [2]. Даже в развитых странах органная дисфункция, являющаяся следствием септического шока, характеризуется летальностью 34,7%, при этом увеличение уровня органной дисфункции по шкале SOFA на 1 балл сопровождается ростом летальности на 1,8–3,3% [3].

Недавно опубликованные работы показали гетерогенность сепсиса с формированием четырёх фенотипов. Наиболее распространённым является α-фенотип, требующий наименьшей вазопрессорной поддержки. β-фенотип развивается у пациентов более преклонного возраста с частым развитием острого повреждения почек. Фенотип γ сопровождается лёгочной дисфункцией, а δ-фенотип — явлениями печёночной недостаточности и септического шока. При развитии α-фенотипа летальность достигает 5%, β-фенотипа — 13%, γ-фенотипа — 24% и δ-фенотипа — 40% [4].

Примерно в 10–15% наблюдений сепсис сопровождается высоким уровнем эндотоксемии с уровнем активности эндотоксина (ЕАА), равным и (или) выше 0,6. Преодоление этого порогового значения сопровождается летальностью до 70%. Эндотоксемия выявляется, преимущественно, у пациентов с Грам-отрицательным (Грам-) сепсисом, но встречается и у пациентов с Грам-положительным (Грам+) или грибковым сепсисом, и в этом случае механизмом бактериальной инвазии выступает транслокация [5, 6]. Комбинация эндотоксемии и бактериемии с высеиванием Грам-бактерий сопровождается увеличением относительного риска смерти в 3,1 (95% ДИ 2,0; 4,8) раза [7].

Липополисахарид (ЛПС) представляет собой макромолекулярный гликолипид с молекулярной массой 10–20 кДа, формирующий около 10% клеточной стенки Грам-бактерий и состоящий из трёх доменов: липида А (дисахарид с несколькими соединёнными цепями гидроксимиристиновой кислоты), который является гидрофобным мембранным якорем молекулы ЛПС в бактериальной мембране, центральный олигосахарид и О-антиген (дистальный сероспецифичный полимер, состоящий из нескольких полисахаридных единиц). ЛПС связывается с растворимым ЛПС-связывающим белком — LBP (*LPS-binding protein*). Комплекс взаимодействует с CD-14 рецептором мононуклеарных фагоцитов с участием фактора миелоидной дифференциации 2 (MD-2) и активирует Толл-подобные рецепторы 4 (TLR4) на поверхности нейтрофилов, макрофагов, моноцитов, эндотелиальных клеток. Это взаимодействие ведёт к инициации экспрессии ядерного фактора каппа бета (NF-κB).

Распознавание ЛПС — сложный интегративный процесс, в котором TLR4 принимают участие не в виде мономера, а в составе высокоаффинного рецепторного комплекса CD14/TLR4/MD2, вспомогательного LBP. Этот процесс частично зависит от сигналов корецепторных молекул CD11b/CD18 [8]. Гены цитокинов, хемокинов, факторов свёртывания, комплемента, острофазных белков и синтетазы оксида азота содержат в своих промоторных зонах участки связывания NF-κB. За счёт этого NF-κB способна активировать транскрипцию более 2000 генов, отвечающих за клеточный и гуморальный компоненты иммунитета. Формируется каскадная реакция, приводящая к повышению выработки провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18, фактора некроза опухолей-α (TNF-α), интерферонов и факторов свёртывания крови, активации системы комплемента, усилению окислительного стресса. Развитие этого ряда событий ведёт к повреждению эндотелия, деградации гликокаликса, высвобождению оксида азота, наруше-

нию клеточной проницаемости и органной гипоксии. Развивается полиорганная недостаточность.

Удаление ЛПС тормозит пусковые звенья патогенеза сепсиса, уменьшает интенсивность иммунного ответа и влияет на показатели органной дисфункции. С целью оценки возможности использования в комплексном лечении сепсиса и септического шока элиминации ЛПС методами экстракорпоральной гемокоррекции проведено значительное количество экспериментальных и клинических исследований. Однако, несмотря на определённые успешные результаты, чёткие критерии назначения процедур селективной сорбции ЛПС в комплексном лечении сепсиса и септического шока до сих пор не разработаны. Разработка этих критериев ведётся сразу в нескольких альтернативных направлениях. Одна группа исследователей изучает возможность использования технологий оценки уровня ЛПС, таких как ЛАЛ-тест (*Limulus Amebocyte Lysate*) и тестирование активности эндотоксина "Endotoxin Activity Assay" (ЕАА тест). Другим направлением исследований явилось изучение возможности использования с этой целью показателей системного воспаления и органной дисфункции. В последние годы опубликовано значительное число работ, направленных на применение омиксных технологий, основанных на достижениях геномики, транскриптомики, протеомики и метаболомики для раннего выявления сепсиса и органной дисфункции.

Вместе с тем в доступной нам литературе мы не встретили упоминания об использовании в качестве критериев для решения вопроса о целесообразности проведения ЛПС-сорбции у пациентов с сепсисом и септическим шоком таких биомаркеров, как уровень β -гидроксимиристиновой кислоты (β -НМА) — наиболее распространённой насыщенной жирной кислоты в липиде А, маркеров активации моноцитов, экспрессирующих рецепторы к бактериальным антигенам, в том числе и липополисахариду (*CD14+HLA-DR+*), количество лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности рецепторы, воспринимающие сигнал апоптоза *CD95 (Fas/Apo-1)*.

Цель работы: оценить эффективность использования группы биомаркеров при выборе показаний для проведения селективной гемосорбции липополисахаридов (ЛПС-ГС) у пациентов с сепсисом и септическим шоком.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 22 пациента (12 мужчин и 10 женщин), возраст 45,5 (25; 52) года, находившихся на лечении в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ с апреля 2022 по ноябрь 2023 года, у которых течение основного заболевания осложнилось развитием сепсиса и септического шока (табл. 1). Отбор пациентов на исследование осуществляли в соответствии с критериями Сепсис-3. Все пациенты получали базовую интенсивную терапию сепсиса и септического шока в соответствии с рекомендациями *Surviving Sepsis Campaign* 2016 [9].

С учётом ранее разработанных рекомендаций [10], при развитии полиорганной дисфункции, септического шока, подтверждённого Грам-сепсиса или с подозрением на него, а также при уровне ЕАА выше порогового значения 11 пациентам выполняли селективную гемосорбцию липополисахаридов (группа пациентов ЛПС-ГС). Другим 11 пациентам ЛПС-ГС не проводили

Таблица 1

Характеристика пациентов

Table 1

Characteristics of patients

Показатели	Все пациенты (n=22)	Пациенты с ЛПС-ГС (n=11)	Пациенты без ЛПС-ГС, (n=11)	p
Возраст, лет	45,5 (25; 52)	43 (23; 51)	48 (29; 75)	0,375
Пол, м/ж	12/10	7/4	5/6	0,335
APACHE II, баллы	20 (15; 25)	19 (14; 24)	20 (20; 25)	0,532
SOFА, баллы	9,5 (7; 14)	13 (7; 15)	8 (4; 14)	0,791
Искусственная вентиляция лёгких, n (%)	16 (72,7)	8 (72,7)	8 (72,7)	1,0
Вазопрессорная поддержка, n (%)	17 (77,3)	9 (81,8)	8 (72,7)	0,500
Острое повреждение почек, n (%)	20 (90,9)	9 (81,8)	11 (100)	0,238
Потребность в заместительной почечной терапии, n (%)	19 (86,4)	10 (90,9)	9 (81,8)	0,500
28-дневная летальность, n (%)	9 (40,9)	4 (36,4)	5 (45,5)	0,584
Длительность лечения в стационаре, дни	18 (12–36)	32 (17–52)	13 (10–23)	0,0165
Результаты микробиологических исследований*				
Только Грам-, n (%)	8 (36,4)	2 (18,2)	6 (54,5)	0,091
Только Грам+, n (%)	0			
Смешанная флора, n (%)	13 (59,1)	9 (81,8)	4 (36,4)	0,040
Нет роста, n (%)	1 (4,5)	0	1 (9,1)	0,500

Примечания: * — в качестве материала для посевов использовали образцы крови, мочи, абдоминального содержимого, абсцессов, бронхоальвеолярного лаважа. Значимость различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни и точного критерия Фишера. Данные представлены в виде значений медиан и квартилей — Me (Q₁; Q₃). ЛПС-ГС — селективная гемосорбция липополисахаридов
Notes: * — blood, urine, abdominal contents, abscesses, and bronchoalveolar lavage samples were used as culture material. The significance of differences was assessed using the nonparametric Mann-Whitney test and Fisher's exact test. The data are presented as median and quartile values — Me (Q₁; Q₃). ЛПС-ГС — selective hemoresorption of lipopolysaccharides

(группа пациентов без ЛПС-ГС). Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Пациенты статистически значимо не различались по возрасту, полу, тяжести состояния по шкалам APACHE II и SOFA.

При анализе результатов микробиологического тестирования образцов крови, мочи, абдоминального содержимого, абсцессов, бронхоальвеолярного лаважа выявлено наличие роста только Грам-флоры в 18,2% случаев в группе ЛПС-ГС и в 54,5% — в группе без ЛПС-ГС ($p=0,091$), смешанной флоры — в 81,2% и 36,4% случаев соответственно, различия статистически значимы ($p=0,040$). При анализе исходов группы статистически значимо не различались по 28-дневной летальности: 36,4% и 45,5% ($p=0,584$). Длительность пребывания в стационаре была меньше у пациентов, которым ЛПС-ГС не потребовалась: 13 дней и 32 дня соответственно ($p=0,0165$).

С целью определения активности эндотоксина кровь пациента смешивали со специфическими антителами против эндотоксина ЕАА и измеряли относительную окислительную активность активированных нейтрофилов методом хемилюминесценции с использованием тест-системы "Spectral Diagnostics Inc." (Канада) и люминометра "Smartline TL" (Berthold, Германия). Уровень ЕАА, равный или выше 0,6, рассматривали как

пороговое значение для принятия решения о проведении селективной ЛПС-ГС [10, 11].

Выраженность системного воспаления оценивали по концентрации в крови С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) и ИЛ-6.

Уровень содержания ЛПС оценивали по концентрации β -гидроксимиристиновой кислоты — наиболее распространённой насыщенной жирной кислоте в липиде А, отвечающей за токсичность эндотоксина. Исследование проводили на газовом хроматографе Agilent 7890 (Нидерланды) с масс-селективным детектором Agilent 7000 на капиллярной колонке HP-5ms, масс-селективное детектирование выполняли в режиме мониторинга множественных реакций [12]. Определение значений физиологической нормы β -HMA осуществляли путём обследования 20 здоровых добровольцев в возрасте от 22 до 45 лет.

Методом проточной цитометрии оценивали количество антигенпрезентирующих моноцитов с фенотипом (CD14+HLA-DR+). Флуориметрическим методом с помощью реагентов Human sAPO-1/Fas FlowCytomix (США) определяли количество лимфоцитов, готовых к апоптозу (по экспрессии Fas-рецептора с помощью моноклональных антител CD95), и выражали в процентах по отношению к общей популяции лимфоцитов [13].

При проведении ЛПС-ГС использовали следующие селективные гемосорбенты ЛПС: Toraymyxin "PMX-20R", Toray Industries, Inc. (Япония), Alteco® LPS Adsorber, Alteco Medical AB (Швеция) и Efferon® LPS, АО «Эфферон» (Россия). Процедуры ЛПС-ГС проводили как изолированно в режиме гемоперфузии, так и в комбинации с продлёнными и продолжительными методами заместительной почечной терапии (ЗПТ) в едином экстракорпоральном контуре. Длительность процедур ЛПС-ГС составила от 4 до 8 часов, скорость кровотока 110–120 мл/мин. Антикоагуляцию обеспечивали с помощью нефракционированного гепарина согласно инструкции по применению для каждого гемосорбента, контроль антикоагуляции обеспечивали путём тестирования активированного частичного тромбопластинового времени с целевыми значениями в 1,5–2,0 раза выше верхней границы нормы.

Для принятия решения о проведении ЛПС-ГС у пациентов оценивали тяжесть органной дисфункции по шкале SOFA, показатели эндотоксемии и системного воспаления в течение 72 часов от развития сепсиса или септического шока, в так называемых «точках принятия решения». Всего таких оценок было выполнено 33, в среднем $1,4 \pm 0,6$ на одного пациента. В группе с ЛПС-ГС произведено 17 таких оценок, в группе без ЛПС-ГС — 16. Если после оценки пациентам выполняли ЛПС-ГС, то значения, полученные перед проведением экстракорпоральной процедуры, анализировали в группе 1 (11 точек), если ЛПС-ГС не применялась — в группе 2 (22 точки). В каждой точке исследовали показатели системного воспаления, β -HMA, маркёры активации моноцитов и апоптоза CD95 (Fas/Apo-1). С помощью корреляционного анализа проведена оценка взаимосвязи между маркёрами воспаления, эндотоксикоза и тяжестью органной дисфункции. Для каждого показателя оценивали диагностическую значимость в прогнозировании использования ЛПС-ГС.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы SPSS 26.0 (SPSS, Inc.) и STATISTIKA 64.0 (Stat.Soft, Inc.). Результаты

выражали в виде медианы и интерквартильного интервала в зависимости от нормальности распределения признаков в группах Me (Q_1 ; Q_3). Для непарных выборок применяли точный U-тест Манна–Уитни. Для сравнения частот несвязанных выборок использовали точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводили с помощью расчёта коэффициента ранговой корреляции Спирмена, учитывая непарметрический характер распределения показателей. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании развития эндотоксемии и использования ЛПС-ГС применяли метод анализа ROC-кривых с определением площади под кривой (AUC). Разделяющее значение количественного признака в точке отсечения (cut-off) определяли по наивысшему значению индекса Юдена. Полученные результаты признавали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В нашем исследовании концентрация β -HMA у здоровых добровольцев составила 2,95 (1,52; 5,08) нг/мл, а у пациентов с сепсисом и септическим шоком 7,44 (4,50; 15,68) нг/мл, различия статистически значимы ($p = 0,0001$) (рис. 1). Статистически значимые отличия сохранялись даже тогда, когда в группе сепсиса были оставлены только пациенты, с возрастом 22–45 лет, соответствующие возрасту добровольцев, уровень β -HMA составил 13,79 (4,86; 17,65) ($p = 0,0003$). При использовании ROC-анализа для оценки диагностической значимости β -HMA при выявлении эндотоксемии, связанной с сепсисом, AUC составила 0,817 (95% ДИ — доверительный интервал [0,702; 0,933], $p = 0,0001$), точка отсечения составила 3,26 нг/мл (с чувствительностью 0,939, специфичностью 0,550) (рис. 2).

При анализе показателей системного воспаления, эндотоксикоза и тяжести органной дисфункции в точках принятия решения о проведении ЛПС-ГС выявлено следующее (табл. 2). Уровень ЕАА, на котором основывалась оценка эндотоксемии и концепция применения ЛПС-ГС, был статистически значимо выше в группе 1 (0,780 у.е.) по сравнению с группой 2 (0,425 у.е.), $p = 0,019$. При анализе ROC-кривой AUC составила 0,782 (95% ДИ [0,583, 0,982], $p = 0,017$), точка отсечения соот-

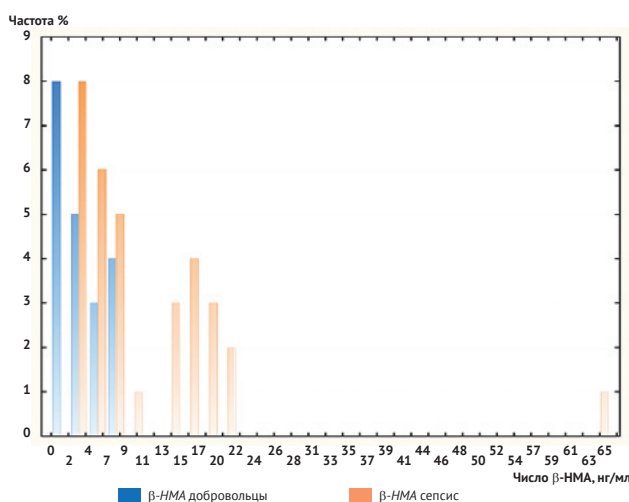


Рис. 1. Распределение частот определения β -гидроксимиристиновой кислоты (β -HMA) у пациентов с сепсисом и здоровых добровольцев
Fig. 1. Distribution of β -hydroxymyristic acid (β -HMA) detection frequencies in patients with sepsis and healthy volunteers

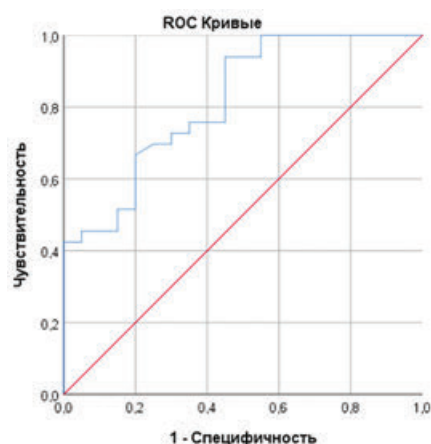


Рис. 2. Диагностическая значимость определения β -гидроксимиристиновой кислоты для выявления эндотоксемии, связанной с сепсисом
Fig. 2. Diagnostic value of determining β -hydroxymyristic acid for detection of sepsis-associated endotoxemia

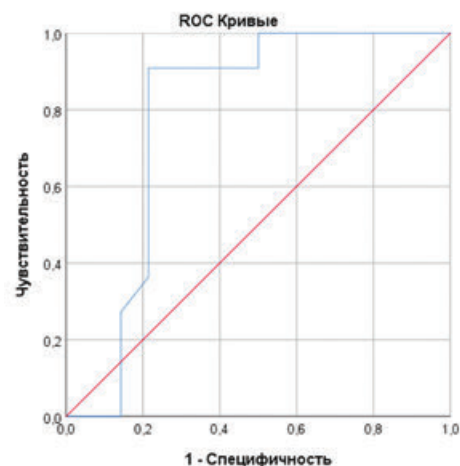


Рис. 3. Диагностическая значимость определения активности эндотоксина для выявления точки принятия решения об использовании селективной гемосорбции липополисахаридов в комплексном лечении сепсиса
Fig. 3. Diagnostic significance of endotoxin activity determination for identifying the decision point on the use of selective hemosorption of lipopolysaccharides in the complex treatment of sepsis

Таблица 2

Показатели системного воспаления, эндотоксикоза и тяжести органной дисфункции в точках принятия решения о проведении селективной гемосорбции липополисахаридов

Table 2

Indicators of systemic inflammation, endotoxemicosis and severity of organ dysfunction at decision points for selective hemosorption of lipopolysaccharides

Показатель	Группа 1 (n=11)	Группа 2 (n=22)	p
ЕАА, у.е.	0,780 (0,640; 1,050)	0,425 (0,305; 0,545)	0,019
β -HMA, нг/мл	9,8 (4,5; 18,7)	7,1 (4,3; 15,3)	0,412
СРБ, мг/л	290,0 (217,0; 349,0)	166,5 (121,0; 253,0)	0,016
ПКТ, нг/мл	19,6 (4,0; 91,9)	14,0 (4,0; 27,3)	0,353
ИЛ-6, пг/мл	404,0 (336,0; 434,0)	145,0 (95,0; 1000,0)	0,360
SOFA, баллы	13,0 (7,0; 15,0)	9,5 (4,0; 14,0)	0,526
CD14+HLA-DR, %	22,7 (18,9; 34,1)	35,1 (21,2; 44,2)	0,190
CD95+ (лимфоциты), %	24,8 (19,0; 31,3)	44,2 (31,0; 67,3)	0,033

Примечания: данные представлены в виде значений медиан и квартилей – Me (Q_1 ; Q_3). Значимость различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. ИЛ-6 – интерлейкин 6; ПКТ – прокальцитонин; β -HMA – β -гидроксимиристиновая кислота; СРБ – С-реактивный белок; ЕАА – активность эндотоксина; n – количество проб

Notes: Data are presented as median and quartile values – Me (Q_1 ; Q_3). The significance of differences was assessed using the nonparametric Mann–Whitney test. ИЛ-6 – interleukin 6; ПКТ – procalcitonin; β -HMA – β -hydroxymyristic acid; СРБ – C-reactive protein; ЕАА – endotoxin activity assay; n – number of samples

ветствовала 0,595 у.е. с чувствительностью 0,909 и специфичностью 0,786 (рис. 3).

При этом уровень β -HMA статистически значимо не отличался от группы 2, хотя и был выше в 1-й группе; медианы составили 9,8 и 7,1 нг/мл соответственно ($p=0,412$). При проведении ROC-анализа площадь под кривой составила 0,591 (95% ДИ [0,368, 0,814], $p=0,401$) (рис. 4).

При анализе результатов тестирования маркёров воспаления выявлены статистически значимые различия исследуемых 1-й и 2-й групп по уровню СРБ: 290,0 и 166,5 ($p=0,016$). При проведении ROC-анализа площадь под кривой составила 0,752; (95% ДИ [0,535, 0,969], $p=0,045$; точка отсечения – 191,5 мг/л с чувствительностью 0,909 и специфичностью 0,636

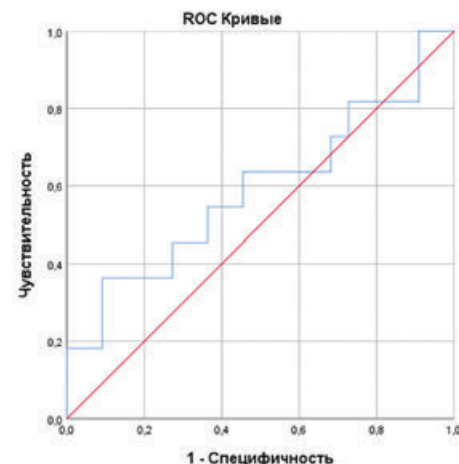


Рис. 4. Диагностическая значимость определения β -гидроксимиристиновой кислоты для принятия решения о проведении селективной гемосорбции липополисахаридов
Fig. 4. Diagnostic significance of β -hydroxymyristic acid determination for making a decision on selective hemosorption of lipopolysaccharides

(рис. 5). Зарегистрирована тенденция к более высоким значениям показателей воспалительных маркёров в группе 1, но без статистически значимых различий. Так, уровень ПКТ составил 19,6 нг/мл и 14,0 нг/мл соответственно ($p=0,352$), AUC 0,605 (95% ДИ [0,378, 0,831], $p=0,342$); уровень ИЛ-6 достигал 404,0 пг/мл и 145,0 пг/мл соответственно ($p=0,360$), AUC 0,714 (95% ДИ [0,308, 1,0], $p=0,305$). Тяжесть органной дисфункции по шкале SOFA также была выше в группе с применением ЛПС-ГС – 13,0 и 9,5 балла, но различия не были статистически значимыми ($p=0,526$), AUC 0,570 (95% ДИ [0,360, 0,781], $p=0,516$).

При анализе результатов тестирования иммунологических показателей выявлено, что уровень экспрессии сигнальных молекул HLA-DR на моноцитах

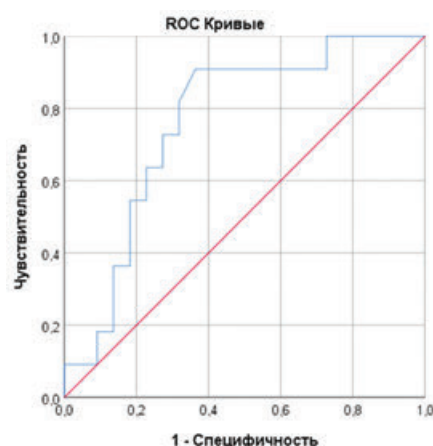


Рис. 5. Использование ROC-кривой для оценки диагностической значимости С-реактивного белка для принятия решения о проведении селективной гемосорбции липополисахаридов
Fig. 5. Using the ROC curve to assess the diagnostic significance of C-reactive protein for making a decision on selective hemoadsorption of lipopolysaccharides

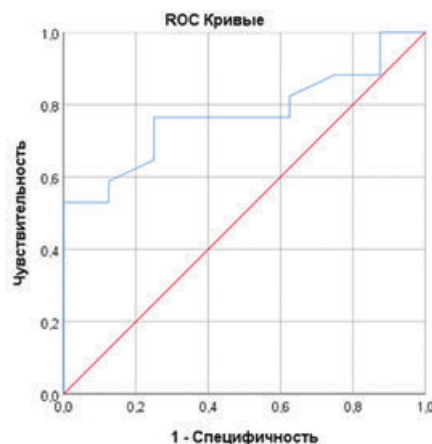


Рис. 6. Использование ROC-кривой для оценки диагностической значимости CD95+ лимфоцитов для принятия решения о целесообразности проведения селективной гемосорбции липополисахаридов
Fig. 6. Using the ROC curve to assess the diagnostic significance of CD95+ lymphocytes to decide on the advisability of selective hemoadsorption of lipopolysaccharides

периферической крови, участвующих в процессе адаптивного иммунитета и ответственных за презентацию антигенов (в том числе и ЛПС) Т-лимфоцитам (норма — не менее 80%), в группе 1 ниже (22,7%), чем в группе 2 (35,1%) ($p=0,19$), AUC 0,331 (95% ДИ [0,11, 0,56], $p=0,180$). Процентное содержание лимфоцитов, чувствительных к индукции апоптоза (CD95+) (норма 37,3–45,4%), было статистически значимо ниже в группе 1 по сравнению с группой 2: 24,8% и 44,2% соответственно ($p=0,04$). При анализе ROC-кривой, для принятия решения о неиспользовании ЛПС-ГС в комплексном лечении сепсиса AUC составила 0,772 (95% ДИ [0,589, 0,95], $p=0,03$), точка отсечения — 43,0% (с чувствительностью 0,53 и специфичностью 1,0) (рис. 6).

При корреляционном анализе маркеров системного воспаления, эндотоксикоза, показателей иммунного статуса и тяжести состояния, оцениваемой по шкале SOFA (табл. 3), тяжесть органной дисфункции умеренно, но статистически значимо коррелировала с уровнем β -HMA, значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена составило 0,386 ($p=0,026$); коэффициент корреляции для СРБ и SOFA — 0,343 ($p=0,051$), а ПКТ и SOFA — 0,330 ($p=0,07$). Установлена тенденция к умеренной обратной корреляции с уровнем CD95+, коэф-

фициент составил 0,41 ($p=0,053$). При анализе взаимозависимости прочих показателей выявлена умеренная корреляция между уровнем β -HMA и ИЛ-6, с коэффициентом корреляции 0,638 ($p=0,047$). Установлена умеренная корреляция уровня EAA с концентрацией СРБ (коэффициент корреляции — 0,485, $p=0,047$) и отрицательная корреляция с уровнем ИЛ-6 — -0,975 ($p=0,005$). Зарегистрирована умеренная корреляция между уровнем ИЛ-6 и уровнем СРБ — 0,645 ($p=0,044$), а также отрицательная корреляция уровня ИЛ-6 и количества CD95+ лимфоцитов — -0,699 ($p=0,024$). Установлена умеренная отрицательная корреляция между уровнем СРБ и количеством CD95+ — -0,473 ($p=0,023$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы появились исследования, посвящённые не только оценке эффективности использования ЛПС-ГС, но и разработке объективных критериев её применения, в том числе с использованием биомаркеров эндотоксемии. В большинстве рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвящённых эффективности использования различных ЛПС ГС, проведённых за последние 15 лет в Европе, США и РФ, в качестве критериев включения использовали

Таблица 3

Результаты корреляционного анализа с расчётом коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Table 3

Results of correlation analysis with calculation of Spearman's rank correlation coefficient

Показатель	β -HMA	ПКТ	СРБ	EAA	SOFA	ИЛ-6	CD14+-HLA-DR	CD95+
β -HMA,	1,000	0,313	0,052	-0,333	0,386*	0,638*	-0,098	-0,320
ПКТ	0,313	1,000	0,295	0,232	0,330	0,527	0,183	-0,264
СРБ	0,052	0,295	1,000	0,485*	0,343	0,645*	-0,183	-0,473*
EAA	-0,033	0,232	0,485*	1,000	0,256	-0,975*	-0,064	-0,382
SOFA	0,386*	0,330	0,343	0,256	1,000	0,377	0,036	-0,409
ИЛ-6	0,638*	0,527	0,645*	-0,975*	0,377	1,000	-0,553	-0,699*
CD14+-HLA-DR	-0,098	0,183	-0,183	-0,064	0,036	-0,553	1,000	0,246
CD95+	-0,320	-0,264	-0,473*	-0,382	-0,409	-0,699*	0,246	1,000

Примечания: * — $p<0,05$, ИЛ-6 — интерлейкин 6; ПКТ — прокальцитонин; β -HMA — β -гидроксимиристиновая кислота; СРБ — С-реактивный белок; EAA — активность эндотоксина

Notes: * — $p<0.05$, ИЛ-6 — interleukin 6; ПКТ — procalcitonin; β -HMA — β -hydroxymyristic acid; СРБ — C-reactive protein; EAA — endotoxin activity assay

временные интервалы после развития септического шока, назначения вазопрессоров или проведения оперативного вмешательства. Так, в РКИ *"EUPHAS"* [14] применение гемосорбента с полимиксином В (PMX) у пациентов с абдоминальным сепсисом и септическим шоком начинали в течение 24 часов после хирургического вмешательства без учёта уровня биомаркеров. Тяжесть состояния пациентов в группе гемоперфузии оценивали по шкале APACHE II — 21 (19; 23) балл, а по шкале SOFA — 11 (10; 12) баллов, что на 2 балла ниже, чем в нашем исследовании. Также меньшее число пациентов (38%) нуждалось в проведении ЗПТ. 28-дневная летальность в группе PMX составила 32,4%, а в контрольной — 53% ($p=0,03$).

В РКИ *"ABDOMIX"* [15] у пациентов с абдоминальным сепсисом и септическим шоком сорбция PMX применялась через 12 часов после оперативного вмешательства также без учёта результатов тестирования биомаркеров. В группе PMX тяжесть состояния пациентов составила по шкале SAPS II 57 (25; 107) баллов, по шкале SOFA — 10 (3; 15) баллов, уровень ИЛ-6 — 2146 (107; 9717) пг/мл. Положительные результаты посевов крови были получены лишь в 26% случаев, при анализе посевов из брюшной полости грамотрицательная флора высевалась в 75% случаев, грамположительная — в 59% и не было роста в 13%. В исследовании не выявлено значимых различий в уровне летальности у пациентов в группе PMX (33,6 %) и контрольной группе (23,8 %) ($p=0,107$).

В российском РКИ *"LASSO"* оценивали применение мультимодального сорбента «Эфферон ЛПС» у пациентов с абдоминальным сепсисом и септическим шоком, диагностированных в соответствии с критериями Сепсис-3. Лечебную процедуру проводили в течение 24 часов после хирургического вмешательства, потребовавшего назначения вазопрессорных препаратов длительностью от 2 до 12 часов. В группе ЛПС-ГС тяжесть состояния составила по шкале APACHE II 24 (22; 26) балла, по шкале SOFA — 7,0 (7; 9) баллов. Исходный уровень биомаркеров составлял: ЛПС 0,19 (0,11; 0,53) ЕУ/мл, ИЛ-6 — 586 (132; 1758) пг/мл, ПКТ — 14,9 (9; 31,3) нг/мл, СРБ — 232 (193; 335) мг/л, что сопоставимо с нашими данными. 28-дневная летальность в группе Эфферон ЛПС составила 47%, в контрольной группе — 60%, но различия не были статистически значимыми, $p=0,250$ [16].

В работе K. Nakamura et al. [17] слишком раннее или слишком позднее начало проведения PMX от пика назначения вазопрессорных аминов сопровождалось худшими результатами. Так, если время от начала проведения до пика вазопрессорной поддержки составило более 4 часов до назначения максимальной дозы вазопрессорных препаратов, 28-дневная летальность составила 33,3%, в диапазоне от 4 часов до пика назначения вазопрессоров до 4 часов после — 24,7%, а более 4 часов после пика — 34,6%. Отношение шансов неблагоприятного исхода в группе не более 4 часов составило 1,96 (1,07–3,58), $p=0,029$, а в группе не менее 4 часов 1,64 (0,94–2,87), $p=0,082$ при использовании многофакторного регрессионного анализа.

С другой стороны, в исследовании J.H. Lee et al. [18] у пациентов онкологического профиля с развитием рефрактерного септического шока, уровнем в крови лактата более 2 ммоль/л и потребностью в норэпинефрине не менее 0,5 мкг/кг/мин, применение PMX в течение 3 часов после начала шока сопровождалось

улучшением выживаемости по сравнению с пациентами, которым метод селективной сорбции ЛПС выполняли после 3 часов. У этих групп больных летальность составила 23,5% и 68,9% соответственно, $p=0,008$, при этом в группе раннего применения ЛПС-ГС отмечался больший клиренс лактата. Необходимо отметить, что длительность PMX в обеих группах составила 12 часов, тяжесть органной дисфункции по шкале SOFA 14,9 балла и 15,6 балла соответственно.

Впервые использование результатов тестирования биомаркера в качестве критерия включения больных в РКИ с применением PMX было выполнено в крупном североамериканском исследовании *EUPHRATES* [11]. В нём кроме наличия септического шока в течение максимум 30 часов до рандомизации авторы использовали в качестве критерия критической эндотоксемии уровень EAA 0,6 или более у.е. В дальнейшем Совет по мониторингу данных и безопасности *"Data Monitoring and Security Council"* (DSMB) включил в алгоритм обследования пациентов в качестве критического критерия тяжести органной дисфункции превышение значения по шкале MODS более 9 баллов. В группе PMX среди всех пациентов тяжесть состояния составила по шкале APACHE II 29,4±9,0 балла, по шкале MODS 10,0±3,3 балла, уровень EAA — 0,77±0,1 у.е., что соответствует значениям, полученным в нашем исследовании. При микробиологическом мониторинге бактериемии определялась в 33%. Положительные результаты посевов получены из культуры крови, мочи, абдоминального содержимого, абсцессов, респираторного тракта и мягких тканей в 67,1%, при этом грамположительные микроорганизмы высевались в 22,1%, грамотрицательная флора — в 23,9%, смешанная флора — в 14,4%. Не зарегистрировано отличий по 28-дневной летальности в основной и контрольной группах (37,7% и 34,5% соответственно).

Ряд крупных обсервационных исследований рассматривали как тяжесть органной дисфункции, так и отдельные лабораторные параметры для принятия оптимального решения об использовании ЛПС-ГС. Так, в исследовании K. Fujimori et al. [19] проведена оценка эффективности PMX с использованием Японской национальной базы данных стационарных пациентов. Установлено, что из 44177 больных сеансы PMX проведены 2191 пациенту. По итогам исследования статистически значимые различия в 28-дневной летальности с контрольной группой пациентов, не получавших ЛПС-ГС, зарегистрированы при исходных значениях тяжести органной дисфункции по шкале SOFA 7–9 баллов (15,0% и 19,9% соответственно $p=0,041$) и в группе 10–12 баллов (18,6% и 27,4% соответственно, $p=0,00008$). При использовании процедур у пациентов со значениями показателя SOFA 0–6 баллов и 13–24 балла статистически значимых различий в показателях летальности не выявлено.

В недавней работе I. Osawa et al. [20] при решении вопроса о применении ЛПС-ГС использовали алгоритм машинного обучения — «причинный лес» (*causal forest model*). Установлено, что явления коагулопатии с международным нормализованным отношением более 1,4 и концентрацией лактата выше 3 ммоль/л при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии являются критериями отбора пациентов для проведения ЛПС-ГС. Использование данных критериев, даже при высоком уровне эндотоксемии, позволяло снизить летальность в целевой субпопуляции с 48 до 32%, $p=0,02$.

При повторном рассмотрении исследования *ABDOMIX* выявлено, что высокий уровень ЛПС, оцениваемый с помощью измерения β -HMA, сопровождается статистически значимым увеличением летальности. В группе низкого уровня ЛПС (менее 37,7 пмоль/мл) медиана β -HMA составила 28,1 пмоль/мл, а в группе высокого уровня (более 37,7 пмоль/мл) — 52,5 пмоль/мл. Группы статистически значимо не различались по тяжести органной дисфункции по шкале SOFA (по 8 баллов в обеих группах, $p=0,12$), частоте использования ЛПС-ГС 48,4% и 52,1% соответственно, $p=0,61$, а также уровню ИЛ-6, который был выше в группе с низкой концентрацией ЛПС, 2102,3 пг/мл и 1583,2 пг/мл соответственно, $p=0,36$. В то же время 28-дневная летальность составила 14% в группе с низким уровнем ЛПС и 29,8% — с высоким, $p<0,01$ [21].

Сходные данные приводятся в работе А. Cotoia, et al. [22]. Пациенты с септическим шоком были разделены на две группы, исходя из уровня активности эндотоксина ниже 0,6 у.е. (группа сравнения) и не менее 0,6 у.е. — пациенты с эндотоксемией (ЭТ). Пациентам группы ЭТ в комплексном лечении применялась PMX-сорбция. Тяжесть состояния по шкале SOFA составила в группах 12,2 и 12,0 баллов, уровень EAA — 0,43 и 0,69 у.е. ($p<0,001$), концентрация прокальцитонина — 36,2 и 38,4 нг/мл ($p=0,85$) и пресепсина 7,33 и 8,00 пг/мл ($p=0,34$) соответственно. Несмотря на сходные показатели тяжести состояния и результаты тестирования маркёров системного воспаления, выживаемость в группе с использованием PMX-сорбции оказалась значимо выше, чем у пациентов без оной (73% по сравнению с 37%, $p=0,004$), что сопоставимо с нашими результатами, хотя мы и не получили статистически значимых отличий. При анализе диагностической значимости маркёров воспаления для прогнозирования неблагоприятных исходов авторами работы установлено, что тестирование уровня прокальцитонина имеет самую высокую предсказательную ценность AUC 0,80 (0,68; 0,89), в то время как значения уровня пресепсина и EAA обладали меньшей значимостью — AUC 0,68 (0,54; 0,79) и 0,59 (0,45; 0,71) соответственно. Различия между AUC прокальцитонина и эндотоксина были статистически значимыми, $p=0,04$.

Снижение уровня экспрессии *HLA-DR* на моноцитах у пациентов с сепсисом приводит к подавлению иммунитета и развитию иммунопаралича за счёт активации провоспалительных цитокинов, таких как *TNF- α* , ИЛ-1, *GM-CSF* и ИЛ-6. Этот процесс ведёт к дезактивации моноцитов путём снижения экспрессии *HLA-DR* через опосредованные ИЛ-10 и *TGF- β* пути и, в конечном счёте, снижению способности к продукции провоспалительных цитокинов [23, 24]. Развитие иммунопаралича возникает в случае снижения пула моноцитов, экспрессирующих *HLA-DR*, ниже 30% [25]. Это согласуется с нашими данными, демонстрирующими, что уровень *CD14+HLA-DR* обратно коррелирует с уровнем ИЛ-6.

Белок *CD95*, называемый также *apoptosis antigen* — *APO-1*, *APT1*, *Fas* — является представителем семейства «рецепторов смерти», который при связывании с *Fas*-лигандом (*FasL*) запускает процесс апоптоза. При этом на клеточной мембране происходит формирование сигнального комплекса, индуцирующего клеточную смерть (*death-inducing signaling complex*, *DISC*)

за счёт активации каспазы 8, а затем каспаз 3, 6, 7, что в конечном счёте приводит к разрушению клеточных белков и гибели клеток [26]. Кроме апоптоза, взаимодействие *CD95+ с FasL* способно запускать другую форму клеточной смерти — некроптоз, за счёт взаимодействия с протеинкиназами (*PI3K*) 1 и 3. В исследовании Yoo Hongseok et al. [27] у пациентов с сепсисом уровень *FasL* был статистически значимо ниже, чем при септическом шоке, и составлял 51,5 нг/мл и 102,5 нг/мл соответственно ($p<0,001$). Высокий уровень *FasL* ассоциировался с высокой летальностью. В то же время авторы не выявили значимых корреляций между уровнем *FasL* и *PI3K* 3.

Снижение процентного содержания лимфоцитов *CD95+* может быть причиной нарушения процесса элиминации активированных форм лимфоцитов, нарушения баланса лимфоидных клеток в организме, извращения иммунного ответа на инфекцию и, в конечном счёте, способствовать повреждению органов и тканей с развитием полиорганной дисфункции [28]. Таким образом, при принятии решения об использовании ЛПС-ГС необходимо учитывать не только такой показатель, как EAA, но рассматривать в комплексе показатели эндотоксемии, системного воспаления и органной дисфункции.

ВЫВОДЫ

1. Уровень β -гидроксимиристиновой кислоты у пациентов с сепсисом и септическим шоком в 2,5 раза превышает значения у здоровых добровольцев, различия статистически значимы ($p=0,0001$). При ROC-анализе AUC составила 0,817 (95% ДИ [0,702, 0,933], $p=0,0001$), точка отсечения — 3,26 нг/мл.

2. Использование пороговых значений EAA не менее 0,6 у.е. позволило выявить пациентов, требующих проведения селективной гемосорбции липополисахаридов со статистически значимыми различиями уровня активности эндотоксина ($p=0,019$) и С-реактивного белка ($p=0,016$). При этом в группе высокого EAA отмечалась тенденция к увеличению абсолютного значения уровня липополисахаридов, тестируемого по β -гидроксимиристиновой кислоте, тяжести органной дисфункции по шкале SOFA, достигающей 13 баллов, по сравнению с 9,5 баллами в группе низкого EAA, но различия не были статистически значимыми.

3. В группе с высоким EAA установлено статистически значимое снижение содержания *CD95+* лимфоцитов ($p=0,033$), что вместе с тенденцией к более низким значениям экспрессии *HLA-DR* на моноцитах может указывать на развитие у данных пациентов иммунопаралича и дисрегуляции иммунной системы.

4. Тяжесть эндотоксемии, оцениваемая по уровню β -HMA, статистически значимо положительно коррелировала с тяжестью органной дисфункции по шкале SOFA и уровнем интерлейкина-6. Уровень EAA статистически значимо положительно коррелирует с уровнем С-реактивного белка и отрицательно коррелирует с уровнем интерлейкина-6. Установлена положительная корреляция уровня интерлейкина-6 с уровнем С-реактивного белка и отрицательная — с уровнем *CD95+* лимфоцитов. Значения содержания С-реактивного белка отрицательно коррелировали с уровнем *CD95+* лимфоцитов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395:200–211. PMID: 31954465 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
- Liu YC, Yao Y, Yu MM, Gao YL, Qi AL, Jiang TY, et al. Frequency and mortality of sepsis and septic shock in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2022;22(1):564. PMID: 35729526 <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07543-8>
- Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23(1):196. PMID: 31151462 <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2478-6>
- Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CH, Elliott CF, Xu Z, et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA*. 2019;321(20):2003–2017. PMID: 31104070 <https://doi.org/10.1001/jama.2019.5791>
- Kellum JA, Ronco C. The role of endotoxin in septic shock. *Crit Care*. 2023;27(1):400. PMID: 37858258 <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04690-5>
- Adamik B, Smiechowicz J, Jakubczyk D, Kübler A. Elevated Serum PCT in Septic Shock with Endotoxemia Is Associated with a Higher Mortality Rate. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(27):e1085. PMID: 26166090 <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001085>
- Hurley JC, Guidet B, Offenstad G, Maury E. Endotoxemia and mortality prediction in ICU and other settings: underlying risk and co-detection of gram negative bacteremia are confounders. *Crit Care*. 2012;16(4):R148. PMID: 22871090 <https://doi.org/10.1186/cc11462>
- Лазанович В.А., Маркелова Е.В., Смирнов Г.А., Смолина Т.П. Клиническая значимость экспрессии Toll2, Toll4, CD14, HLA-DR на моноцитах у пациентов с сепсисом. *Медицинская иммунология*. 2015;17(3):221–228. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-3-221-228>
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810. PMID: 26903338 <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Киров М.Ю., Кузьков В.В., Проценко Д.Н., Шеголев А.В., Бабаев М.А., Белоцерковский Б.З. и др. Септический шок у взрослых: клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. 2023;4(7):7–42. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-4-7-42>
- Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, Foster DM, Klein DJ, Marshall JC, et al.; EUPHRATES Trial Investigators. Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients with Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(14):1455–1463. PMID: 30304428 <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14618>
- Pais de Barros JP, Gautier T, Sali W, Adrie C, Choubeley H, Charron E, et al.; Quantitative lipopolysaccharide analysis using HPLC/MS/MS and its combination with the limulus amoebocyte lysate assay. *J Lipid Res*. 2015;56(7):1363–1369. PMID: 26023073 <https://doi.org/10.1194/jlr.D059725>
- Quadrini KJ, Patti-Diaz L, Maghsoudlou J, Cuomo J, Hedrick MN, McCloskey TW. A flow cytometric assay for HLA-DR expression on monocytes validated as a biomarker for enrollment in sepsis clinical trials. *Cytometry B Clin Cytom*. 2021;100(1):103–114. PMID: 33432735 <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21987>
- Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(23):2445–2452. PMID: 19531784 <https://doi.org/10.1001/jama.2009.856>
- Payen DM, Guilhot J, Launey Y, Lukasiewicz AC, Kaaki M, Veber B, et al.; ABDOMIX Group. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med*. 2015;41(6):975–984. PMID: 25862039 <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3751-z>
- Rey S, Kulabukhov VM, Popov A, Nikitina O, Berdnikov G, Magomedov M, et al. Hemoperfusion using the LPS-selective mesoporous polymeric adsorbent in septic shock: a multicenter randomized clinical trial. *Shock*. 2023;59(6):846–854. PMID: 37018802 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000002121>
- Nakamura K, Okazaki T, Tampo A, Mochizuki K, Kanda N, Ono T, et al. The polymyxin-B direct hemoperfusion OPTimal Initiation timing with Catecholamine PMX-OPTIC study: A multicenter retrospective observational study. *Artif Organs*. 2024 Sep 18. PMID: 39291793 <https://doi.org/10.1111/aor.14865> Online ahead of print.
- Lee JH, Han WH, Im H, Kim JH. Effects of Early Initiation of Polymyxin B Hemoperfusion Therapy in Patients with Cancer with Refractory Septic Shock. *J Clin Med*. 2024;13(4):1009. PMID: 38398322 <https://doi.org/10.3390/jcm13041009>
- Fujimori K, Tarasawa K, Fushimi K. Effectiveness of polymyxin B hemoperfusion for sepsis depends on the baseline SOFA score: a nationwide observational study. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):141. PMID: 34568980 <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00928-z>
- Osawa I, Goto T, Kudo D, Hayakawa M, Yamakawa K, Kushimoto S, et al. Targeted therapy using polymyxin B hemadsorption in patients with sepsis: a post-hoc analysis of the JSEPTIC-DIC study and the EUPHRATES trial. *Crit Care*. 2023;27(1):245. PMID: 37344804 <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04533-3>
- Payen D, Dupuis C, Deckert V, Pais de Barros JP, Rérole AL, Lukasiewicz AC, et al. Endotoxin Mass Concentration in Plasma Is Associated with Mortality in a Multicentric Cohort of Peritonitis-Induced Shock. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:749405. PMID: 34778311 <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.749405> eCollection 2021
- Cotoia A, Parisano V, Mariotti PS, Lizzi V, Netti GS, Ranieri E, et al. Kinetics of different blood biomarkers during Polymyxin-B extracorporeal hemoperfusion in abdominal sepsis. *Blood Purif*. 2024;53(7):574–582. PMID: 38653211 <https://doi.org/10.1159/000538870>
- Mengos AE, Gastineau DA, Gustafson MP. The CD14+HLA-DRlo/neg Monocyte: An Immunosuppressive Phenotype That Restrains Responses to Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2019;10:1147. PMID: 31191529 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01147> eCollection 2019.
- Papadopoulos P, Pistiki A, Theodorakopoulou M, Christodouloupoulou T, Damoraki G, Goukos D, et al. Immunoparalysis: Clinical and immunological associations in SIRS and severe sepsis patients. *Cytokine*. 2017;92:83–92. PMID: 28119177 <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2017.01.012>
- Volk HD, Reinke P, Krausch D, Zuckermann H, Asadullah K, Muller JM, et al. Monocyte deactivation—rationale for a new therapeutic strategy in sepsis. *Intensive Care Med*. 1996;22 (Suppl. 4):S474–481. PMID: 8923092 <https://doi.org/10.1007/BF01743727>
- Лаврик И., Краммер П. Решение «Жизнь-или-смерть» в системе CD95: основные про- и антиапоптозные модуляторы. *Acta Naturae (русскоязычная версия)*. 2009;1(1):80–83.
- Yoo H, Lee JY, Park J, Suh GY, Jeon K. Association of Plasma Levels of Fas Ligand with Severity and Outcome of Sepsis. *Shock*. 2021;56(4):544–550. PMID: 33577245 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001753>
- Asbun-Bojalil J, Huerta-Yepez S, Vega M. Correlation of the expression of YY1 and Fas cell surface death receptor with apoptosis of peripheral blood mononuclear cells, and the development of multiple organ dysfunction in children with sepsis. *Mol Med Rep*. 2017;15(5):2433–2442. PMID: 28447715 <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6310>

REFERENCES

- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395:200–211. PMID: 31954465 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
- Liu YC, Yao Y, Yu MM, Gao YL, Qi AL, Jiang TY, et al. Frequency and mortality of sepsis and septic shock in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2022;22(1):564. PMID: 35729526 <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07543-8>
- Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23(1):196. PMID: 31151462 <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2478-6>
- Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CH, Elliott CF, Xu Z, et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA*. 2019;321(20):2003–2017. PMID: 31104070 <https://doi.org/10.1001/jama.2019.5791>
- Kellum JA, Ronco C. The role of endotoxin in septic shock. *Crit Care*. 2023;27(1):400. PMID: 37858258 <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04690-5>
- Adamik B, Smiechowicz J, Jakubczyk D, Kübler A. Elevated Serum PCT in Septic Shock with Endotoxemia Is Associated with a Higher Mortality Rate. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(27):e1085. PMID: 26166090 <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001085>
- Hurley JC, Guidet B, Offenstad G, Maury E. Endotoxemia and mortality prediction in ICU and other settings: underlying risk and co-detection of gram negative bacteremia are confounders. *Crit Care*. 2012;16(4):R148. PMID: 22871090 <https://doi.org/10.1186/cc11462>
- Lazanovich VA, Markelova EV, Smirnov GA, Smolina TP. Clinical Significance of Toll2, Toll4, CD14, and HLA-DR Expression on the Monocytes in Patients With Sepsis. *Medical Immunology (Russia)*. 2015;17(3):221–228. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-3-221-228>
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for

- Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810. PMID: 26903338 <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
10. Kirov MY, Kuzkov VV, Protsenko DN, Shchegolev AV, Babaev MA, Belotserkovskiy BZ, et al. Septic shock in adults: guidelines of the All-Russian public organization “Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists”. *Annals of Critical Care*. 2023;(4):7–42. (in Russ.) <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-4-7-42>
 11. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, Foster DM, Klein DJ, Marshall JC, et al.; EUPHRATES Trial Investigators. Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients with Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(14):1455–1463. PMID: 30304428 <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14618>
 12. Pais de Barros JP, Gautier T, Sali W, Adrie C, Choubley H, Charron E, et al.; Quantitative lipopolysaccharide analysis using HPLC/MS/MS and its combination with the limulus amebocyte lysate assay. *J Lipid Res*. 2015;56(7):1363–1369. PMID: 26023073 <https://doi.org/10.1194/jlr.D059725>
 13. Quadriini KJ, Patti-Diaz L, Maghsoudlou J, Cuomo J, Hedrick MN, McCloskey TW. A flow cytometric assay for HLA-DR expression on monocytes validated as a biomarker for enrollment in sepsis clinical trials. *Cytometry B Clin Cytom*. 2021;100(1):103–114. PMID: 33432735 <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21987>
 14. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(23):2445–2452. PMID: 19531784 <https://doi.org/10.1001/jama.2009.856>
 15. Payen DM, Guilhot J, Launey Y, Lukaszewicz AC, Kaaki M, Veber B, et al.; ABDOMIX Group. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med*. 2015;41(6):975–984. PMID: 25862039 <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3751-z>
 16. Rey S, Kulabukhov VM, Popov A, Nikitina O, Berdnikov G, Magomedov M, et al. Hemoperfusion using the LPS-selective mesoporous polymeric adsorbent in septic shock: a multicenter randomized clinical trial. *Shock*. 2023;59(6):846–854. PMID: 37018802 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000002121>
 17. Nakamura K, Okazaki T, Tampo A, Mochizuki K, Kanda N, Ono T, et al. The polymyxin-B direct hemoperfusion OPTimal Initiation timing with Catecholamine PMX-OPTIC study: A multicenter retrospective observational study. *Artif Organs*. 2024 Sep 18. PMID: 39291793 <https://doi.org/10.1111/aor.14865> Online ahead of print.
 18. Lee JH, Han WH, Im H, Kim JH. Effects of Early Initiation of Polymyxin B Hemoperfusion Therapy in Patients with Cancer with Refractory Septic Shock. *J Clin Med*. 2024;13(4):1009. PMID: 38398322 <https://doi.org/10.3390/jcm13041009>
 19. Fujimori K, Tarasawa K, Fushimi K. Effectiveness of polymyxin B hemoperfusion for sepsis depends on the baseline SOFA score: a nationwide observational study. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):141. PMID: 34568980 <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00928-z>
 20. Osawa I, Goto T, Kudo D, Hayakawa M, Yamakawa K, Kushimoto S, et al. Targeted therapy using polymyxin B hemadsorption in patients with sepsis: a post-hoc analysis of the JSEPTIC-DIC study and the EUPHRATES trial. *Crit Care*. 2023;27(1):245. PMID: 37344804 <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04533-3>
 21. Payen D, Dupuis C, Deckert V, Pais de Barros JP, Rérole AL, Lukaszewicz AC, et al. Endotoxin Mass Concentration in Plasma Is Associated with Mortality in a Multicentric Cohort of Peritonitis-Induced Shock. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:749405. PMID: 34778311 <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.749405> eCollection 2021
 22. Cotoia A, Parisano V, Mariotti PS, Lizzi V, Netti GS, Ranieri E, et al. Kinetics of different blood biomarkers during Polymyxin-B extracorporeal hemoperfusion in abdominal sepsis. *Blood Purif*. 2024;53(7):574–582. PMID: 38653211 <https://doi.org/10.1159/000538870>
 23. Mengos AE, Gastineau DA, Gustafson MP. The CD14+HLA-DRlo/neg Monocyte: An Immunosuppressive Phenotype That Restrains Responses to Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2019;10:1147. PMID: 31191529 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01147> eCollection 2019.
 24. Papadopoulos P, Pistiki A, Theodorakopoulou M, Christodouloupoulou T, Damoraki G, Goukos D, et al. Immunoparalysis: Clinical and immunological associations in SIRS and severe sepsis patients. *Cytokine*. 2017;92:83–92. PMID: 28119177 <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2017.01.012>
 25. Volk HD, Reinke P, Krausch D, Zuckermann H, Asadullah K, Muller JM, et al. Monocyte deactivation—rationale for a new therapeutic strategy in sepsis. *Intensive Care Med*. 1996;22 (Suppl. 4):S474–481. PMID: 8923092 <https://doi.org/10.1007/BF01743727>
 26. Lavrik IN, Krammer PH. Life and Death Decisions in the CD95 System: Main Pro- and Anti-Apoptotic Modulators. *Acta Naturae*. 2009;1(1):80–83. PMID: 22649588
 27. Yoo H, Lee JY, Park J, Suh GY, Jeon K. Association of Plasma Levels of Fas Ligand with Severity and Outcome of Sepsis. *Shock*. 2021;56(4):544–550. PMID: 33577245 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001753>
 28. Asbun-Bojalil J, Huerta-Yepez S, Vega M. Correlation of the expression of YY1 and Fas cell surface death receptor with apoptosis of peripheral blood mononuclear cells, and the development of multiple organ dysfunction in children with sepsis. *Mol Med Rep*. 2017;15(5):2433–2442. PMID: 28447715 <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6310>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Рей Сергей Игоревич

доцент, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0001-7802-2283>, reysi@sklif.mos.ru;

30%: разработка дизайна исследования, анализ литературы для обоснования актуальности и обсуждения, отбор пациентов для проведения методов экстракорпоральной гемокоррекции, выполнение процедур, анализ результатов, статистическая обработка данных, написание рабочего варианта статьи

Бердников Геннадий Анатольевич

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0002-3726-3256>, polina1905@yandex.ru;

10%: разработка дизайна исследования, выполнение процедур экстракорпоральной гемокоррекции, анализ результатов

Боровкова Наталья Валерьевна

доцент, доктор медицинских наук, заведующая научным отделением биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0002-8897-7523>, borovkovanv@sklif.mos.ru;

10%: выполнение лабораторных исследований в соответствии с дизайном исследования и их анализ, проверка критически важного содержания, редактирование текста

Годков Михаил Андреевич

доктор медицинских наук, заведующий научным отделом лабораторной диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0001-9612-6705>, godkovma@sklif.mos.ru;

10%: проверка критически важного содержания, редактирование текста

Клычникова Елена Валерьевна

кандидат медицинских наук, заведующая научной клинико-биохимической лабораторией экстренных методов исследования ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0002-3349-0451>, klychnikovaev@mail.ru;

10%: проверка критически важного содержания, выполнение лабораторных исследований в соответствии с дизайном исследования и их анализ, редактирование текста

Кузнецова Татьяна Евгеньевна

врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клинической иммунологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0009-0002-1063-9492>, kuznetsovate@sklif.mos.ru;

10%: выполнение лабораторных исследований в соответствии с дизайном исследования и их анализ

Максимов Алексей Анатольевич

руководитель отдела ГХ-МС ООО «Лаборатории ЕвроТест»;

<https://orcid.org/0009-0006-5844-5522>, maksimof.a.a@mail.ru;

10%: выполнение лабораторных исследований в соответствии с дизайном исследования, обработка результатов

Тюрин Игорь Александрович

заведующий химико-токсикологической лабораторией ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0002-4071-1099>, tyurinia@sklif.mos.ru;

10%: разработка дизайна исследования, выполнение лабораторных исследований в соответствии с дизайном исследования, обработка результатов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Biomarkers for Predicting the Use of Selective Hemosorption of Lipopolysaccharides in Sepsis and Septic Shock

S.I. Rey¹✉, G.A. Berdnikov¹, N.V. Borovkova¹, M.A. Godkov¹, E.V. Klychnikova¹, T.E. Kuznetsova¹, A.A. Maksimov², I.A. Tyurin¹

Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine

Bolshaya Sukharevskaya Sq. 3, Moscow, Russian Federation 129090

² EuroTest Laboratory

Shchepkina Str. 58, bldg. 3, Moscow, Russian Federation 129110

✉ **Contacts:** Sergey I. Rey, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Email: reysi@sklif.mos.ru

ABSTRACT Sepsis and septic shock are one of the most life-threatening complications with high mortality, reaching 70% in the presence of endotoxemia. Extracorporeal removal of lipopolysaccharides (LPS) can improve treatment outcomes.

AIM To evaluate the effectiveness of a group of biomarkers for predicting the use of selective hemosorption of lipopolysaccharides in patients with sepsis and septic shock.

MATERIAL AND METHODS The study included 22 patients (12 men and 10 women) who were treated at the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine from April 2022 to November 2023. Patients were examined within 72 hours after the development of sepsis. In the case of sepsis or septic shock, with an endotoxin activity assay (EAA) ≥ 0.6 , 11 patients underwent LPS-selective hemoperfusion (LPS-HP) procedures. The values before hemoperfusion were analyzed in Group 1 (11 points), if LPS-HP was not used – in Group 2 (22 points).

RESULTS The concentration of β -hydroxymyristic acid (β -HMA) in healthy volunteers was 2.95 (1.52; 5.08) ng/ml, and in patients with sepsis and septic shock 7.44 (4.50; 15.68) ng/ml ($p=0.0001$). The level of EAA was higher in Group 1 (0.780) compared to Group 2 (0.425), $p=0.019$. Differences were found between Groups 1 and 2 in the level of CRP: 290.0 and 166.5 mg/L, respectively ($p=0.016$). The percentage of lymphocytes (CD95+) was lower in Group 1 compared to Group 2: 24.8 and 44.2%, respectively ($p=0.04$). The SOFA score significantly correlated with the β -HMA level, the Spearman correlation coefficient r was 0.386, a moderate correlation was found between the β -HMA level and IL-6 ($r=0.638$), EAA and CRP ($r=0.485$), a negative correlation of CD 95+ lymphocytes with the level of IL-6 and CRP.

CONCLUSION 1. The β -HMA level in patients with sepsis and septic shock is 2.5 times higher than the values in healthy volunteers ($p=0.0001$). In the ROC analysis, AUC was 0.817 (95% CI 0.702; 0.933, $p=0.0001$), the cutoff point was 3.26 ng/ml.

2. Using the threshold values $EAA \geq 0.6$ c.u. allowed us to identify patients requiring LPS-selective hemoperfusion with statistically significant differences in the level of endotoxin activity ($p=0.019$) and CRP ($p=0.016$). At the same time, in the high EAA group, there was a tendency for an increase in the absolute value of the LPS level tested by β -HMA, the SOFA score was 13 points, compared with 9.5 points in the low EAA group.

3. In the high EAA group, a decrease in CD 95+ lymphocytes was established ($p=0.033$), which, together with a tendency towards lower values of HLA-DR expression on monocytes, may indicate the development of immunoparalysis and immune system dysregulation in these patients.

4. The β -HMA level correlated with the severity of organ dysfunction according to the SOFA score and IL-6 levels. EAA positively correlates with the level of CRP, and negatively correlates with IL-6. A positive correlation of IL-6 with CRP and a negative correlation with the level of CD 95+ lymphocytes were established. CRP negatively correlated with CD 95+ lymphocytes.

Keywords: sepsis, blood purification, selective hemosorption of lipopolysaccharides, endotoxin, endotoxin activity assay (EAA), β -hydroxymyristic acid

For citation Rey SI, Berdnikov GA, Borovkova NV, Godkov MA, Klychnikova EV, Kuznetsova TE, et al. Biomarkers for Predicting the Use of Selective Hemosorption of Lipopolysaccharides in Sepsis and Septic Shock. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2025;14(3):499–510. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2025-14-3-499-510> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study has no sponsorship

Affiliations

Sergey I. Rey

Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine;

<https://orcid.org/0000-0001-7802-2283>, reysi@sklif.mos.ru;

30%, development of the study design, literature analysis to substantiate the relevance and discussion, selection of patients for extracorporeal hemocorrection methods, performance of procedures, analysis of results, statistical data processing, draft writing

Gennady A. Berdnikov

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine;

<https://orcid.org/0000-0002-3726-3256>, polina1905@yandex.ru;

10%, development of study design, implementation of extracorporeal hemocorrection procedures, analysis of results

Natalia V. Borovkova	Associate Professor, Doctor of Medical Sciences, Head, Scientific Department of Biotechnology and Transfusiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-8897-7523 , borovkovanv@sklif.mos.ru; 10%, performing laboratory tests, performing laboratory tests in accordance with the study design, checking critical content, text editing
Mikhail A. Godkov	Doctor of Medical Sciences, Head, Scientific Department of Laboratory Diagnostics, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0001-9612-6705 , godkovma@sklif.mos.ru; 10%, checking critical content, text editing
Elena V. Klychnikova	Candidate of Medical Sciences, Head, Scientific Clinical and Biochemical Laboratory of Emergency Research Methods, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-3349-0451 , klychnikovaev@mail.ru; 10%, checking critical content, performing laboratory tests in accordance with the study design, text editing
Tatyana E. Kuznetsova	Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Laboratory of Clinical Immunology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0009-0002-1063-9492 , kuznetsovate@sklif.mos.ru; 10%, performing laboratory tests in accordance with the study design
Aleksey A. Maksimov	Head, GC-MS Department, EuroTest Laboratories; https://orcid.org/0009-0006-5844-5522 , maksimof.a.a@mail.ru; 10%, performing laboratory tests in accordance with the study design, processing of results
Igor A. Tyurin	Head, Chemical Toxicology Laboratory, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-4071-1099 , tyurinia@sklif.mos.ru; 10%, development of the study design, performance of laboratory tests in accordance with the study design, processing of results

Received on 05.02.2025

Review completed on 10.04.2025

Accepted on 09.06.2025

Поступила в редакцию 05.02.2025

Рецензирование завершено 10.04.2025

Принята к печати 09.06.2025