

Экстракорпоральная детоксикация при абдоминальном сепсисе у онкологических больных

Н. Д. Ушакова, О. И. Кит, А. А. Маслов, А. П. Меншенина,

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России,
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

Extracorporeal Detoxification in Abdominal Sepsis in Cancer Patients

Natalia D. Ushakova, Oleg I. Kit, Andrey A. Maslov, Anna P. Men'shenina

Rostov Scientific Research Oncological Institute, Ministry of Health of Russia,
63 14th Line Str., 344037 Rostov-na-Donu, Russia

Цель исследования – оценить детоксикационные эффекты использования колонок с полимиксиновым сорбентом и фильтрационной детоксикации с использованием мембраны из полиметилметакрилата при абдоминальном сепсисе у онкологических больных.

Материал и методы. Обследовали 226 больных онкологическими заболеваниями органов брюшной полости, послеоперационный период у которых осложнился абдоминальным сепсисом. В 50-и случаях регистрировали развитие септического шока. У 173-х больных в структуре органных нарушений диагностировали острое почечное повреждение (ОПП), у 61-го – в сочетании с острым респираторным дистресс синдромом (ОРДС). Тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ-II была $26,3 \pm 3,3$ балла, SOFA – $10,2 \pm 2,5$ баллов, qSOFA – $4,3 \pm 1,8$ балла. Микробиологическую идентификацию получили в 155-и (68,6%) случаях. Полимиксиновую сорбцию применили у 86-и больных через 2–6 часов после диагностики сепсиса при ЕАА выше 0,5. Скорость кровотока – 80–150 мл/мин, длительность – 120–240 мин, кратность – 2–3 сеанса с интервалом 24 часа. При развитии ОПП и ОРДС 144-м больным в комплекс лечения включали фильтрационную детоксикацию с использованием диализатора с мембраной из полиметилметакрилата. Детоксикацию проводили в течение 8–12 часов со сменой диализатора каждые 4 часа.

Результаты. После завершения сорбционного лечения отметили статистически значимое снижение гипертермии, лейкоцитоза, нейтрофилии, прокальцитонина, показателей ЕАА-теста. Регистрировали нормализацию гемодинамики, увеличение индекса оксигенации, снижение SOFA на $5,6 \pm 2,1$ баллов ($p < 0,05$). Через 60 минут после завершения фильтрационной детоксикации PCT и IL-6 в крови снизились от $6,7 \pm 2,7$ нг/мл до $2,3 \pm 0,6$ нг/мл и от 7300 ± 7700 пг/мл до 860 ± 180 пг/мл соответственно ($p < 0,05$). Индекс SOFA уменьшился на $4,1 \pm 1,1$ балла ($p < 0,05$).

Заключение. Применение полимиксиновой сорбции и фильтрационной детоксикации с использованием мембраны из полиметилметакрилата способствует улучшению результатов лечения абдоминального сепсиса у онкологических больных.

Ключевые слова: абдоминальный сепсис; полимиксиновая сорбция; диализная мембрана из полиметилметакрилата

The purpose is to evaluate the detoxification effects of the polymyxin sorption columns and filtration detoxification using polymethyl methacrylate membranes in abdominal sepsis in cancer patients.

Materials and Methods. We examined 226 patients with oncological diseases of abdominal organs complicated by abdominal sepsis postsurgery. In 50 cases, septic shock was reported. In 173 patients an acute renal injury (ARI) was diagnosed in the structure of organ failures, of which a combination with acute respiratory distress syndrome (ARDS) was diagnosed in 61 patients. The severity was 26.3 ± 3.3 points (APACHE-II scale), 10.2 ± 2.5 points (SOFA scale), and 4.3 ± 1.8 points (qSOFA scale). Microbiological identification was obtained in 155 (68.6%) cases. The polymyxin column sorption was used in 86 patients 2–6 hours after sepsis was diagnosed with the EAA greater than 0.5. The blood flow rate was 80–150 mL/min; the duration was 120–240 min; the sorption frequency was 2–3 sessions at a 24-hour interval. If ARI and ARDS were developed, detoxification by filtration using a dialyzer with a BK-1.6F polymethylmethacrylate membrane was included in the complex treatment of 144 patients. The detoxification was carried out for 8–12 hours changing the dialyzer every 4 hours.

Results. A statistically significant decreases of hyperthermia, leukocytosis, neutrophilia, procalcitonin, and the EAA test values were revealed after the completion of the sorption treatment. Normalization of hemodynamic parameters, increase of the oxygenation index, and SOFA scoring decrease by 5.6 ± 2.1 points ($P < 0.05$) were found. PCT and IL-6 blood levels decreased from 6.7 ± 2.7 ng/mL to 2.3 ± 0.6 ng/mL and from 7300 ± 7700 pg/mL to 860 ± 180 pg/mL,

Адрес для корреспонденции:

Наталья Ушакова
E-mail: ndu2000@rambler.ru

Correspondence to:

Nataliya Ushakova
E-mail: ndu2000@rambler.ru

respectively, as determined 60 minutes after completion of filtration detoxification procedure ($P < 0.05$). The SOFA index decreased by 4.1 ± 1.1 points ($P < 0.05$).

Conclusion. The use of polymyxin column sorption and filtration detoxification using a polymethyl methacrylate membrane improves the results of treatment of abdominal sepsis in cancer patients.

Keywords: *abdominal sepsis; polymyxin sorption; polymethyl methacrylate dialysis membrane*

DOI:10.15360/1813-9779-2018-2-25-34

Введение

«Сепсис – угрожающая жизни органная дисфункция, причиной которой является дисрегуляторный ответ организма на инфекцию...» [1]. Развитие сепсиса сопровождается неконтролируемым каскадом изменений в системах воспаления, коагуляции и фибринолиза, происходящих одновременно, как цикл автоматического наложения взаимообусловленных процессов с последующими нарушениями микроциркуляции и тканевой оксигенации, развитием митохондриальной дисфункции и метаболических расстройств. В результате комбинации клеточных, сосудистых, метаболических нарушений формируется полиорганная недостаточность [2, 3]. В этих условиях при угнетении функций физиологических защитных систем организма экстракорпоральная детоксикация становится одним из основных компонентов интенсивного лечения сепсиса [4–6].

Липополисахарид (LPS) является важным инфекционным триггером воспаления. Доказана корреляция между концентрацией LPS в системном кровотоке, частотой и степенью выраженности органных нарушений, а также уровнем летальности при грамтрицательном сепсисе [7, 8]. В последние годы в целях купирования системного воздействия LPS применяют методы его избирательного экстракорпорального удаления, к которым относится полимиксиновая сорбция [9–12]. В ряде многоцентровых исследований показано, что включение в комплекс лечения абдоминального сепсиса сорбции с использованием колонок с полимиксином способствовало снижению активности индуцированного эндотоксином воспаления, росту выживаемости у данной категории больных. Вместе с тем, в разных исследованиях существуют расхождения в оценке клинических эффектов метода, что может быть связано с разнородностью групп больных [13, 14].

Формирование органных нарушений при генерализованном воспалении сопровождается накоплением и распространением по водным секторам организма токсических эндогенных субстанций при неспособности их адекватного выведения физиологическими системами детоксикации. Это определяет необходимость включения в комплекс лечения фильтрационных методов детоксикации [4]. Особый интерес при этом представляет использование диализной мембраны из полволоконного полимера полиметилметакрилата (PMMA). Струк-

Introduction

«Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by the body's dysregulatory response to infection...» [1]. The development of sepsis is accompanied by an uncontrolled cascade of changes in the systems of inflammation, coagulation and fibrinolysis occurring simultaneously as a cycle of automatic overlapping of interdependent processes with subsequent disorders of microcirculation and tissue oxygenation, development of mitochondrial dysfunction and metabolic disorders. Multiple organ failure develops as a result of a combination of cellular, vascular, and metabolic disorders [2, 3]. Under these conditions, when the functions of physiological protective systems of the organism are suppressed, the extracorporeal detoxification becomes one of the main components of the intensive care of sepsis [4–6].

Lipopolysaccharide (LPS) is an important infectious trigger of inflammation. The correlation between the concentration of LPS in the systemic circulation, the incidence and severity of organ dysfunctions, as well as the mortality rate in Gram-negative sepsis have been confirmed [7, 8]. Over recent years, in order to inhibit the systemic effects of LPS, methods of its selective extracorporeal removal are used including polymyxin sorption [9–12]. Various multicenter studies have shown that the inclusion of the polymyxin sorption in the complex treatment of abdominal sepsis contributes to a decrease of the activity of endotoxin-induced inflammation, and an increase in the survival rate in these patients. However, in different studies, there were discrepancies in the evaluation of clinical effects of column sorption presumably due to heterogeneity of patient groups [13, 14].

The development of organ dysfunctions in generalized inflammation is accompanied by the accumulation and spreading of toxic endogenous substances in the aquatic sectors of the body because of inability of adequate removal of toxic molecules by physiological detoxification systems. This determines the urgent need to include methods of detoxification by filtration into the complex treatment of sepsis [4]. The use of dialysis membranes of hollow-fiber polymer polymethyl methacrylate (PMMA) is of a special interest. The structure of a PMMA membrane is symmetrical and constant over its entire thickness that ensures the participation of the entire surface of the membrane in the detoxification and the implementation of the following three mechanisms: diffusion, convection and sorption [15]. The effectiveness of the

тура мембраны РММА симметрична и одинакова по всей толщине, что обеспечивает участие в детоксикации всей поверхности мембраны и реализации трех механизмов: диффузии, конвекции и сорбции [15]. Эффективность мембраны РММА при сепсисе и септическом шоке отмечена в ряде исследований. Так О. Nishida et al. (2011) представили результаты применения фильтрационной детоксикации с использованием мембраны РММА у 55 больных. Показано снижение IL-6 после перфузии через фильтр одного объема циркулирующей крови, значительное уменьшение дозы прессорных аминов в случаях развития септического шока, увеличение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ при сепсис-индуцированном остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) [16]. Taka-aki Nakada et al. (2011) при использовании мембраны РММА у больных сепсисом регистрировали уменьшение концентрации IL-6 в крови, улучшение показателей гемодинамики, купирование гипоксии, увеличение диуреза [17]. В ряде исследований показана эффективность удаления провоспалительных цитокинов из системного кровотока, что приводило к скорейшему восстановлению гомеостаза при септическом шоке, а также противовоспалительных цитокинов (IL-10), что способствовало оптимизации цитокинового баланса, в том числе, и при «иммунном параличе», ассоциирующемся со снижением моноцитарного HLA-DR. Эти данные имеют рациональное объяснение с точки зрения «гипотезы пиковой концентрации», «цитокинной теории» сепсиса и «цепной реакции повреждения» [16, 18, 19].

В настоящее время сепсис признан наиболее частой причиной нозокомиального ОПП. Госпитальная летальность при сепсисе и ОПП достигает 70%, что почти в 2 раза выше, чем у больных без ОПП [20, 21]. В последние годы на основании экспериментальных и клинических исследований уточнены патогенетические механизмы ОПП при сепсисе. Развитие ОПП является следствием нарушения гемодинамики почек с формированием корковой гипоперфузии и медуллярного переполнения; прямого взаимодействия LPS с клеточными структурами почек; активации иммунных клеток, сопровождающейся массивным выбросом воспалительных цитотоксических молекул; эндокринной дисрегуляции; взаимоотношающихся перекрестных воздействий системного воспаления, полиорган-ных нарушений и ОПП [22–26]. Это определяет патогенетическую обоснованность начала применения фильтрационной детоксикации на ранних этапах сепсис-ассоциированного ОПП, а также выбора метода и диализной мембраны с учетом патогенетических механизмов его развития. Однако в настоящее время эти вопросы остаются предметом научных дискуссий, а их решение требует дальнейших научных исследований.

Цель исследования – оценить детоксикационные эффекты использования колонок с полимик-

РММА мембраны в сепсисе и септическом шоке было reported in a number of studies. For example, O. Nishida et al. (2011) presented the results of the use of filtration detoxification using the PMMA membrane in 55 patients. A decrease in the IL-6 level after perfusion of one volume of circulating blood through the filter, a significant reduction in the dose of pressor amines in cases of septic shock, an increase in $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ in sepsis-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS) were demonstrated [16]. Taka-aki Nakada et al. (2011) reported a decrease of IL-6 concentration in blood, improvement of hemodynamic parameters, relief of dysoxia, and an increase of the urine output when PMMA membrane was used in patients with sepsis [17]. A number of studies had shown the effectiveness of removal of (a) proinflammatory cytokines from the systemic blood flow, which led to early recovery of homeostasis in septic shock, and (b) anti-inflammatory cytokines (IL-10), which contributed to the optimization of the cytokine balance including «immune paralysis» associated with a decrease in monocytic HLA-DR. These data have a rational explanation from the point of view of «peak concentration hypothesis», «cytokine sepsis theory», and «damage chain reaction» [16, 18, 19].

Currently, sepsis is considered the most common cause of nosocomial ARI. The hospital mortality in sepsis and ARI reaches 70%, which is almost twice as high as in patients without ARI [20, 21]. Over recent years, on the basis of experimental and clinical studies, pathogenetic mechanisms of ARI in sepsis have been specified. The development of ARI is the consequence of impairment of renal haemodynamics with the formation of cortical hypoperfusion and medullary overflow; direct interaction of LPS with cellular structures of the kidney; the activation of immune cells, accompanied by a massive release of inflammatory cytotoxic molecules; endocrine dysregulation; mutually complicating cross-effects of the systemic inflammation, multiple organ disorders and ARI [22–26]. This determines the pathogenetic validity of the initiation of the application of the detoxification by filtration in the early stages of sepsis-associated ARI, as well as the choice of the method and dialysis membrane, taking into account the pathogenetic mechanisms of its development. However, at present, these issues remain the subject of scientific discussions and their solution requires further scientific research.

The purpose of the study was to evaluate the detoxification effects of the polymyxin column sorption and filtration detoxification using polymethyl methacrylate membranes in abdominal sepsis in cancer patients.

Materials and Methods

The study included 226 patients (136 men and 90 women) with oncological diseases of abdominal organs aged 54.3 ± 8.7 years, whose postoperative period was complicated by abdominal sepsis. In 50 cases, septic shock was reported.

синовым сорбентом и фильтрационной детоксикации с использованием мембраны из полиметилметакрилата при абдоминальном сепсисе у онкологических больных.

Материал и методы

В исследование включили 226 больных (136 мужчин и 90 женщин) онкологическими заболеваниями органов брюшной полости в возрасте $54,3 \pm 8,7$ лет, послеоперационный период у которых осложнился абдоминальным сепсисом. У 50 больных регистрировали развитие септического шока. В 173 случаях в структуре органических нарушений диагностировали острое почечное повреждение (ОПП), в 61 – в сочетании с острым респираторным дистресс синдромом (ОРДС). Тяжесть исходного состояния по шкале APACHE-II была $26,3 \pm 3,3$ балла, SOFA – $10,2 \pm 2,5$ баллов, qSOFA – $4,3 \pm 1,8$ балла.

Микробиологическую идентификацию получили в 155-и (68,6%) случаях. Грамотрицательная инфекция была представлена *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter species*. У 146 (64,6%) больных диагностировали инфекционный процесс смешанной этиологии. В 82 (36,3%) случаях были выделены проблемные штаммы.

Все больные получали стандартизированную терапию [1]. Дополнительно 86 больным в комплекс лечения была включена полимиксиновая сорбция с использованием колонки с иммобилизованным полимиксином-B «Toraymyxin PMX-20 R» («Toray Industries», Япония). Полимиксиновую сорбцию проводили через 2–6 часов после диагностики сепсиса при EAA выше 0,5. Скорость кровотока была 80–150 мл/мин, длительность – 120–240 мин, кратность 2–3 сеанса с интервалом 24 часа.

При развитии ОПП и ОРДС 144-м больным в комплекс лечения была включена фильтрационная детоксикация (гемодиализ, гемофильтрация, гемодиализация) с использованием диализатора с мембраной из полиметилметакрилата серии «BK-1,6 F», диаметр пор 100A («Toray Industries», Япония). Детоксикацию проводили на аппарате Мультифильтрат («Fresenius», Германия). Сосудистый доступ – v. subclavia/v. femoralis. Скорость перфузии – 150 мл/час. Скорости потоков субституата и диализата составляли 1000–1200 мл/час. Гепаринизация – нефракционированный гепарин в дозе, рассчитанной с учетом показателей активированного частичного тромбопластинного времени. Детоксикацию проводили в течение 8–12 часов со сменой диализатора каждые 4 часа, что было связано с высокой, но ограниченной временем сорбционной активностью и появлением признаков тромбоза диализатора.

Наряду с общеклиническим обследованием исследовали прокальцитонин (PCT) и активность эндотоксина в крови. Прокальцитонин определяли количественным методом (Brahms Diagnostica GmbH, Германия). Тест на активность эндотоксина (EAA) выполняли хемилюминесцентным методом на люминометре Smart Line Tube Illuminometer («Berthold Detection Systems GmbH», Германия) с использованием набора иммунодиагностических реагентов EAA™. Исследования проводили при диагностике сепсиса, до начала экстракорпоральной детоксикации, через 1 и 24 часа после завершения детоксикационного лечения.

Дополнительно в целях изучения детоксикационных эффектов диализной мембраны PMMA серии «BK-1,6 F»

в 173 пациентах, острое почечное повреждение (ОПП) было диагностировано в структуре нарушения функции органа, в 61 пациенте оно было диагностировано в сочетании с острым респираторным дистресс синдромом (ARDS). Базисная тяжесть была $26,3 \pm 3,3$ баллов по шкале APACHE-II, $10,2 \pm 2,5$ баллов по шкале SOFA, и $4,3 \pm 1,8$ баллов по шкале qSOFA.

Микробиологическую идентификацию получили в 155 (68,6%) случаях. Грамотрицательная инфекция была представлена *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter species*. Инфекционный процесс смешанной этиологии был диагностирован у 146 (64,6%) пациентов. Проблемные штаммы были идентифицированы в 82 (36,3%) случаях.

Все пациенты получали стандартную терапию сепсиса [1]. Дополнительно, полимиксиновая сорбция с использованием колонки с иммобилизованным полимиксином-B «Toraymyxin PMX-20 R» («Toray Industries», Япония) была дополнительно включена в комплексное лечение 86 пациентов. Полимиксиновая сорбция проводилась в течение 2–6 часов после диагностики сепсиса при EAA значениях выше 0,5. Скорость кровотока была 80–150 мл/мин; длительность – 120–240 мин; частота – 2–3 сеанса с интервалом 24 часа.

С развитием ОПП и ARDS, фильтрационная детоксикация (гемодиализ, гемофильтрация, гемодиализация) с использованием диализатора с мембраной из полиметилметакрилата серии BK-1.6F («Toray Industries», Япония) была включена в комплексное лечение 144 пациентов. Детоксикация проводилась с использованием Мультифильтрат («Fresenius», Германия). Вascular access осуществлялся по v. subclavia/v. femoralis. Скорость перфузии была 150 мл/ч. Скорости потоков субституата и диализата составляли 1000–1200 мл/ч. Гепаринизация осуществлялась с использованием нефракционированного гепарина в дозе, рассчитанной с учетом параметров активированного частичного тромбопластинного времени. Детоксикация проводилась в течение 8–12 часов с заменой диализатора каждые 4 часа, что было связано с высокой, но ограниченной временем сорбционной активностью и появлением признаков тромбоза в диализаторе.

Вместе с общим клиническим обследованием исследовали прокальцитонин (PCT) и активность эндотоксина в крови. Прокальцитонин определяли количественным методом (Brahms Diagnostica GmbH, Германия). Эндотоксин определяли с помощью метода EAA (хемилюминесцентный метод на люминометре Smart Line Tube Illuminometer («Berthold Detection Systems GmbH», Германия) с использованием набора иммунодиагностических реагентов EAA™). Исследования проводили при диагностике сепсиса, до начала экстракорпоральной детоксикации, и в 1 и 24 часа после детоксикационного лечения.

В дополнение, ретроспективный анализ фильтрационной детоксикации асцитической жидкости у пациентов с опухолями яичников проводился для получения ее концентрата в качестве биологической среды для интраперитонеальной химиотерапии. Для определения детоксикационных эффектов мембраны «BK-1.6 F» PMMA диализной мембраны были проведены биохимические и иммунологические исследования асцитической жидкости и ее компонентов (протеин-концентрат и фильтрат), полученные в результате фильтрационной детоксикации, и морфологическая структура протеин-подобных структур асцитической жидкости и ее протеин-концентрат также были исследованы [27–29].

Средняя молекулярная масса (MMM₂₅₄ и MMM₂₈₀) была исследована с помощью прямой спектроскопии депротенизированной супернатанта, полученной после осаждения протеина с раствором трихлороуксусной кислоты при длинах волн 254 и 280 нм.

провели ретроспективный анализ фильтрационной детоксикации асцитической жидкости больных раком яичников, которая была выполнена для получения ее белкового концентрата, как биосреды для внутривенной химиотерапии. Изучили результаты биохимического, иммунологического исследований асцитической жидкости и ее компонентов – белкового концентрата и фильтрата, полученных путем ее фильтрационной детоксикации; морфологической структуры белковых фаций асцитической жидкости и ее белкового концентрата [27–29].

Содержание молекул средней массы (M_{254} и M_{280}) изучили методом прямой спектрометрии депротенизированного супернатанта, полученного после осаждения белков раствором трихлоруксусной кислоты, при длинах волн 254 и 280 нм [30]. Общую (ОКА) и эффективную концентрацию альбумина (ЭКА) с вычислением резервной связывающей способности альбумина ($ЭКА/ОКА \cdot 100\%$), позволяющей судить о степени сорбции токсических лигандов, определяли флуориметрическим методом. Коэффициент интоксикации, отражающий баланс между накоплением и связыванием токсических лигандов, рассчитывали по формуле: $КИ_{MCM/ЭКА} = (MCM_{254}/ЭКА) \cdot 1000$ [31]. Концентрацию цитокинов IL-1 α , IL-6, TNF- α , IL-10, IFN- γ исследовали иммуноферментным методом с использованием тест-систем («Цитокин», Санкт-Петербург). Общее количество белка определяли биуретовым методом. Цитокины являются веществами белковой природы с более низкой молекулярной массой, чем альбумин и глобулины, и содержатся в биологических жидкостях в значительно меньших количествах (измеряются в пг/мл, тогда как альбумин и глобулины в г/л). Учитывая тот факт, что общее количество белка в асцитической жидкости больных в значительной мере индивидуально и может варьировать в широких пределах, в каждой пробе асцитической жидкости, белкового концентрата и фильтрата провели пересчет концентрации цитокинов на общее количество белка и получили значения их удельного содержания.

Морфологическое исследование структуропостроения твердотельных фаций (пленок) выполнили методом клиновидной дегидратации [312]. Микроскопирование провели в световом и поляризационном режимах микроскопом leicaDMLS2.

Статистическую обработку результатов провели с использованием программы «Statistica 6.0» с вычислением критерия достоверности Стьюдента (t). Достоверным считали различие при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Полимиксиновую сорбцию включили в комплекс интенсивного лечения у 86-и больных. В основу метода положена нейтрализация при полимиксиновой сорбции биологической активности эндотоксина путем связывания липида А, который является облигатным компонентом молекулы LPS, а также сорбции активированных нейтрофилов и проапоптотических факторов. У 78-и больных провели 2 сеанса сорбции с интервалом 24 часа, в 8 случаях – 3, что было обусловлено сохранением выраженности эндотоксемии.

Анализ клинических результатов свидетельствовал о положительном воздействии полимиксиновой сорбции на течение генерализованного

[30]. The total (TAC) and effective albumin concentration (EAC) with the calculation of reserve binding capacity of albumin ($EAC/TAC \cdot 100\%$), which allows to conclude on the degree of sorption of toxic ligands, was determined by a fluorimetric method. The intoxication coefficient reflecting the balance between accumulation and binding of toxic ligands was calculated using the following formula: $IC_{MCM/EAC} = (MCM_{254}/EAC) \cdot 1000$ [31]. The concentration of cytokines IL-1 α , IL-6, TNF- α , IL-10, and IFN- γ was determined by ELISA using test-systems («Cytokine», St. Petersburg). The total amount of protein was determined by the biuret test. Cytokines are substances of a protein nature with a molecular weight lower than that of albumin and globulins and are contained in biological fluids in much smaller quantities (measured in pg/ml, whereas albumin and globulins are measured in g/l). Taking into account the fact that the total amount of protein in the ascetic fluid of patients is largely individual and can vary widely, in each sample of ascetic fluid, protein concentrate and filtrate, the cytokine concentration was recalculated by the total amount of protein and the values of their specific content were obtained.

The morphological study of solid-state film-like structures was performed by wedge-shaped dehydration [32]. The microscopy was carried out in the light and polarization modes by the Leica DMLS2 microscope.

The statistical processing of the results was carried out using the Statistica 6.0 software and Student's t -test. The difference at $P < 0.05$ was considered significant.

Results and Discussion

Polymyxin column sorption was included in the complex intensive care in 86 patients. The method is based on neutralization of endotoxin biological activity during the polymyxin sorption by binding lipid A, which is an obligatory component of the LPS molecule, as well as sorption of activated neutrophils and proapoptotic factors. In 78 patients, 2 sorption sessions were conducted at intervals of 24 hours, in 8 cases 3 sessions were performed, which was due to the persistence of endotoxemia.

Analysis of clinical results showed a positive effect of polymyxin sorption on the course of generalized inflammation in abdominal sepsis in cancer patients. When it was included in the main treatment, in 68 (79.1%) cases, a decrease in the daily febrile state from $38.7 \pm 0.3^\circ\text{C}$ to $37.4 \pm 0.4^\circ\text{C}$, WBC count from $18.9 \pm 8.3 \cdot 10^9/l$ to $11.2 \pm 2.4 \cdot 10^9/l$, neutrophil blood count from $88.1 \pm 3.2\%$ to $74.1 \pm 3.2\%$, and SOFA index by 5.6 ± 2.1 points ($P < 0.05$) were observed in 24 hours after the completion of the procedure. At that time-point, there was a decrease in the PCT level from 7.1 ± 2.6 ng/ml to 2.2 ± 0.4 ng/ml and EAA from 0.62 ± 0.10 to 0.36 ± 0.01 ($P < 0.05$).

After completion of a sorption treatment, in 37 (88.1%) of 42 patients with initially detected disorders of the cardiovascular system, improvement of hemodynamic parameters was diagnosed. In 21 cases, no further use of vasopressor drugs was required; in 16 cases, doses of pressor amines were reduced: dopamine by 68%, noradrenaline+adrenaline by 75% ($P < 0.05$).

воспаления при абдоминальном сепсисе у онкологических больных. При ее включении в основное лечение в 68-и (79,1%) случаях через 24 часа после завершения отмечали снижение суточного фебрилитета от $38,7 \pm 0,3^\circ\text{C}$ до $37,4 \pm 0,4^\circ\text{C}$, лейкоцитов от $18,9 \pm 8,3 \cdot 10^9/\text{л}$ до $11,2 \pm 2,4 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилов крови от $88,1 \pm 3,2\%$ до $74,1 \pm 3,2\%$, индекса SOFA на $5,6 \pm 2,1$ баллов ($p < 0,05$). При этом наблюдали уменьшение PCT от $7,1 \pm 2,6$ нг/мл до $2,2 \pm 0,4$ нг/мл, EAA от $0,62 \pm 0,10$ до $0,36 \pm 0,01$ ($p < 0,05$).

После завершения сорбционного лечения у 37-и (88,1%) из 42-х больных при исходно выявленных нарушениях со стороны сердечно-сосудистой системы диагностировали улучшение гемодинамических показателей. В 21-м случае дальнейшего применения вазопрессорных препаратов не требовалось, в 16-и – дозы прессорных аминов были снижены: допамин – на 68%, норадреналин+адреналин – на 75% ($p < 0,05$). Только у 5-и больных инотропную/вазоактивную поддержку осуществляли в прежнем режиме.

Включение в комплекс интенсивного лечения полимиксиновой сорбции оказывало положительное влияние на состояние метаболизма. У 63-х (73,3%) больных отмечали нормализацию лактата, а также значений PH и BE крови, что свидетельствовало об улучшении клеточной оксигенации и нормализации клеточного метаболизма.

После экстракорпоральной элиминации эндотоксина наблюдали улучшение оксигенирующей функции легких. Диагностировали увеличение индекса оксигенации ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) от $239,3 \pm 46,2$ до $317,3 \pm 14$ ($p < 0,05$). В 23-х (37,7%) из 61-го случая после окончания сорбционного лечения больные, которым проводили ИВЛ, были переведены на спонтанное дыхание.

Применение в комплексе лечения абдоминального сепсиса полимиксиновой сорбции приводило к улучшению функционального состояния почек. Так у 49-и (92,5%) из 53-х больных при исходной олигоанурии более 6-и часов и повышении креатинина крови в среднем до 246 мкмоль/л ($210\text{--}270$) наблюдали восстановление объема почасового диуреза с последующим снижением креатинина. Только в 4-х (7,5%) случаях отмечали прогрессирование ОПП и необходимость применения заместительной почечной терапии. Полученные результаты согласуются с данными литературы, свидетельствующими о выраженном нефропротекторном эффекте полимиксиновой сорбции, связанном с подавлением системной проапоптотической активности путем удаления липополисахарида грамотрицательных бактерий [31].

Через 60 минут после окончания фильтрационной детоксикации содержание PCT и IL-6 в крови снизилось с $6,7 \pm 2,7$ нг/мл до $2,3 \pm 0,6$ нг/мл и с 7300 ± 7700 пг/мл до 860 ± 180 пг/мл соответственно ($p < 0,05$). Показатели EAA-теста статистически значимых изменений не претерпевали.

Only in 5 patients, inotropic / vasoactive support was carried out as previously.

The inclusion of the polymyxin column sorption into the complex intensive treatment provided a positive effect on the state of metabolism. In 63 (73.3%) patients, the normalization of lactate, blood pH and blood BE values was observed indicating the improvement of cellular oxygenation and normalization of cellular metabolism.

After extracorporeal elimination of endotoxin, improvement of lung oxygenation function was observed. Increased oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) from 239.3 ± 46.2 to 317.3 ± 14 ($P < 0.05$) was diagnosed. In 23 (37.7%) of 61 cases, patients on mechanical ventilation were transferred to spontaneous breathing after the completion of the sorption treatment.

The use of the polymyxin sorption in the complex of treatment of abdominal sepsis led to an improvement in the functional state of the kidneys. For example, in 49 of 53 patients (92.5%) with initial oligoanuria for more than 6 hours and an increased blood creatinine level up to an average of 246 $\mu\text{mol/l}$ ($210\text{--}270$), the recovery of hourly urine output followed by a decreased creatinine level was observed. Only in 4 cases (7.5%), the progression of ARI and the need for renal replacement therapy was found. The obtained results correspond to the literature data indicating the significant nephroprotective effect of the polymyxin column sorption associated with the abrogation of systemic proapoptotic activity through removing the lipopolysaccharide of Gram-negative bacteria [31].

PCT and IL-6 blood levels decreased from 6.7 ± 2.7 ng/ml to 2.3 ± 0.6 ng/ml and from 7300 ± 7700 pg/ml to 860 ± 180 pg/ml, respectively were registered 60 minutes after completion of filtration detoxification ($P < 0.05$). The parameters of the EAA test did not undergo statistically significant changes. There was a decrease in the blood lactate level from 5.6 ± 2.3 mg/ml to 1.9 ± 0.9 mg/ml ($P < 0.05$). The SOFA index in these patients decreased by 4.1 ± 1.1 points ($P < 0.05$).

While diagnosing septic shock, in 22 (73.3%) of 30 patients, values of catecholamine index decreased from 5.2 ± 1.2 to 2.1 ± 0.6 after the filtration detoxification. At the same time, in 12 cases (40.0%), normalization of hemodynamics was observed and the administration of pressor amines was canceled. In 123 (85.4%) of 144 patients, the frequency of filtration detoxification was from 1 to 4 sessions. Only in 21 (14.6%) cases, the course of ARI required a long-term dialysis treatment.

The effects of detoxification activity of the PMMA dialysis membrane were also studied retrospectively on the basis of previously obtained data of filtration detoxification of ascetic fluid in patients with ovarian cancer (Table) [27–29]. The analysis of results of this study demonstrated a high activity of excretion of substances of medium molecular weight and the exposed active centers of albumin molecules

Показатели эндогенной интоксикации и содержание цитокинов в биологической среде, полученной при фильтрационной детоксикации у больных раком яичников ($n=30$).

Parameters of endogenous intoxication and cytokine level in biological medium of patients with ovarian cancer, obtained by filtration detoxification ($n=30$).

Biological medium	Values of parameters ($M \pm \sigma$)										
	TAC g/l	EAC g/l	ABA	MMM ₂₅₄ conven- tional units	MMM ₂₈₀ conven- tional units	IC	Cytokines, pg/ml				
							IL-1 α	TNF- α	IL-6	IFN- γ	IL-10
Ascitic fluid	28,3 \pm 2,58	21,69 \pm 2,57	45,9 \pm 4,6	0,304 \pm 0,017	0,258 \pm 0,03	17,02 \pm 1,89	9,11 \pm 3,98	500,7 \pm 0,56	44,02 \pm 1,37	4,9 \pm 3,43	94,25 \pm 3,28
Protein concentrate	48,6 \pm 3,42*	37,7 \pm 3,5*	72,7 \pm 4,7*	0,098 \pm 0,02*	0,089 \pm 0,03*	2,7 \pm 1,56*	1,57 \pm 0,85	—	10,06 \pm 1,33*	—	0,08 \pm 0,05*
Filtrate	—	—	—	0,340 \pm 0,044	0,235 \pm 0,034	—	—	309,9 \pm 309	14,4 \pm 24,3	9,0 \pm 11,35	62,9 \pm 24,9

Note. EAC — effective albumin concentration; TAC — total albumin concentration; ABA — albumin binding ability; IC — intoxication coefficient. * — $P < 0.05$ compared to ascitic fluid.

Примечание. Biological medium — биологическая среда; ascitic fluid — асцитическая жидкость; protein concentrate — белковый концентрат; filtrate — фильтрат; values of parameters — значения параметров; TAC — общая концентрация альбумина, г/л; EAC — эффективная концентрация альбумина, г/л; ABA — связывающая способность альбумина; conventional units — условные единицы; IC — коэффициент интоксикации; cytokines, pg/ml — цитокины, пг/мл. * — различия достоверны в сравнении с асцитической жидкостью, $p < 0,05$.

Отмечали уменьшение концентрации лактата крови от 5,6 \pm 2,3 мг/мл до 1,9 \pm 0,9 мг/мл ($p < 0,05$). Индекс SOFA у этих больных снизился на 4,1 \pm 1,1 балла ($p < 0,05$).

При диагностике септического шока у 22-х (73,3%) из 30-и больных после проведения фильтрационной детоксикации значения катехоламинового индекса уменьшились с 5,2 \pm 1,2 до 2,1 \pm 0,6. При этом в 12-и случаях (40,0%) отмечали нормализацию гемодинамики и введение прессорных аминов было отменено. У 123-х (85,4%) из 144-х больных кратность проведения фильтрационной детоксикации составила от 1 до 4 сеансов. Только в 21-м (14,6%) случае характер течения ОПП потребовал длительного применения диализного лечения.

Эффекты детоксикационного воздействия диализной мембраны РММА также изучили ретроспективно на основании полученных ранее данных фильтрационной детоксикации асцитической жидкости больных раком яичников (таблица) [27–29]. Анализ результатов этого исследования выявил высокую активность выведения при фильтрации субстанций средней молекулярной массы и деблокирование активных центров молекул альбумина, участвующих в физиологических механизмах детоксикации. В белковом концентрате содержание МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀ было в 30 раз ниже, ЭКА альбумина и его связывающая способность в 1,7 раз выше, а коэффициент интоксикации — в 6,4 раза меньше, чем в асцитической жидкости и фильтрате ($p < 0,05$).

Содержание цитокинов в асцитической жидкости больных раком яичников и ее компонентах — белковом концентрате и фильтрате, полученных при фильтрации, представлено в таблице.

В белковом концентрате регистрировали значительно более низкие концентрации в сравнении с асцитической жидкостью и фильтратом IFN- γ , IL-1 α , IL-6, IL-10 и отсутствие TNF- α . В фильтрате содержание IFN- γ , IL-6, IL-10 было значительно

involved in physiological mechanisms of detoxification. In the protein concentrate, the content of MMM₂₅₄ and MMM₂₈₀ was 30 times lower; the EAC and the albumin binding capacity was 1.7 times higher, and the intoxication coefficient was 6.4 times less than those in the ascitic fluid and filtrate ($P < 0.05$).

The content of cytokines in the ascetic fluid of patients with ovarian cancer and its components, protein concentrate and filtrate obtained during filtration, is presented in Table.

Significantly lower concentrations of IFN- γ , IL-1 α , IL-6, IL-10 and the absence of TNF- α were found in the protein concentrate as compared to ascitic fluid and filtrate. In the filtrate, the content of IFN- γ , IL-6, IL-10 was significantly lower than that in the ascetic fluid, and IL-1 α was not determined. At the same time, the total concentration of cytokines in the protein concentrate and filtrate obtained during filtration was significantly lower than those in the ascitic fluid, which indirectly confirms the presence of the mechanism of their sorption by a dializer membrane.

The morphological structure of film-like structures (facies) of the ascitic fluid and its protein concentrate obtained after the filtration detoxification using PMMA membranes was studied in 15 samples.

The study of the morphological pattern of solid-state facies makes it possible to make the molecular organization of biological fluids visible and to detect conformational changes in albumin in various pathological conditions. During the transition of biological liquids into the solid phase, a dry film, facies, is formed (Fig. a). Evaporation of protein-bound water leads to the coagulation of protein molecules, stretching, compression of the film and the formation of «cracks». In biological fluids of healthy people, the formation of «cracks» occurs at regular intervals from the periphery to the center, and the ends of radial «cracks» are rounded and form «arcades» and «sec-

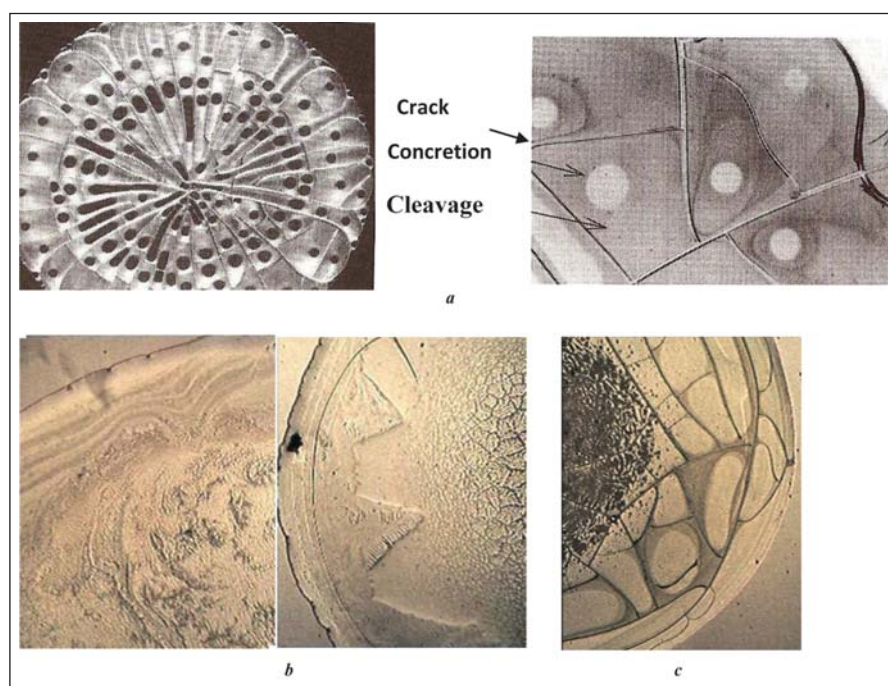


Рис. Морфологическая картина структуропостроения фаций биологических жидкостей. Fig. Morphological image of the structure formation of protein film-like structures of biological liquid specimens.

Note. *a* – healthy person, serum; *b* – patient with ovarian cancer, ascitic fluid during filtration detoxification; *c* – ovarian cancer, ascitic fluid, during filtration detoxification. Magnification $\times 10$.

Примечание. Crack – трещина; concretion – конкреция; cleavage – отдельность. *a* – сыворотка крови здорового человека; *b* – асцитическая жидкость больных раком яичников; *c* – белковый концентрат асцитической жидкости больных раком яичников, *b* и *c* получены при фильтрационной детоксикации. Увеличение $\times 10$.

ниже, чем в асцитической жидкости, а IL-1 α не определялся. При этом суммарная концентрация цитокинов в белковом концентрате и фильтрате, полученных при фильтрации, была статистически значимо меньше, чем в асцитической жидкости, что косвенно подтверждает присутствие механизма их сорбции мембраной диализатора.

Морфоструктура фации асцитической жидкости и ее белкового концентрата, полученного после фильтрационной детоксикации с использованием мембраны PMMA, была изучена в 15 пробах.

Исследование морфологической картины твердотельных фаций позволяет делать видимой молекулярную организацию биологических жидкостей и выявлять конформационные изменения альбумина при различных патологических состояниях. При переходе биологической жидкости в твердую фазу формируется сухая пленка – фация (рис. *a*). Испарение связанной с белками воды приводит к свертыванию молекул белка, растяжению, сжатию пленки и образованию «трещин». В биологических жидкостях здоровых людей формирование «трещин» происходит через равные промежутки от периферии к центру, а концы радиальных «трещин», закругляясь, образуют «аркады» и «сектора», чем и завершается системный уровень самоорганизации. Подсистемная организация связана с

тормозами», тем самым завершая систему уровня самоорганизации. Организация подсистемы связана с дальнейшими небольшими разрывами белковой основы и формированием «разрывов», т.е. участков фации, ограниченных «разрывами». В центральной части «разрыва», зона солей, окруженная белковым кольцом, «конкреция». Поэтому, фация, сухая пленка с фиксированными круглыми «концентрационными волнами», «разрывами», «разрывами», «конкрециями», является структурной нормой биологической жидкости в твердой фазе [32].

Морфологические изменения в фации асцитической жидкости характеризовались выраженными нарушениями системы и подсистемной структуры, накоплением патологических белков, токсических метаболитов. После фильтрации в белковом концентрате асцитической жидкости, восстановительная динамика в обоих системных типах пленочных структур и стабильность физиологического ритма восстановления (восстановление круглых авторитмов, радиальной или частично радиальной симметрии «разрывов») были замечены (рис. *b*, *c*). Эти данные ясно показывают детоксикационные эффекты мембраны PMMA.

Conclusion

Inclusion of polymyxin column sorption in the complex treatment of abdominal sepsis in cancer patients contributes to prevention of the hyperactivation of immune responses at an early stage of the development, which determines the need for its timely application immediately after surgical debridement and initiation of antibiotic therapy. In the development of multiple organ failure, the polymyxin column sorption should be combined with the filtration detoxification providing extracorporeal removal of excessively produced inflammatory reaction mediators and endogenous toxic substances.

Timely and joint carrying out of therapeutic measures (objective diagnostics, rational surgery, pathophysiologically justified basic drug therapy, individually selected extracorporeal detoxification) contribute to the improvement of the results and outcomes of treatment of abdominal sepsis in cancer patients.

дальнейшими мелкими разрывами белковой основы и формированием «отдельностей» – участков фации, ограниченных «трещинами». В центральной части «отдельности» формируется круговая зона солей, окруженная белковым кольцом – «конкреция». Таким образом, фация – сухая пленка с фиксированными круговыми «концентрационными волнами», «трещинами», «отдельностями», «конкрециями» является структурной нормой биологической жидкости в твердой фазе [32].

Морфологические изменения фаций асцитической жидкости изученных проб характеризовались выраженными нарушениями системного и подсистемного структурного построения, накоплением патологических белков, токсических продуктов метаболизма. После фильтрации в белковом концентрате асцитической жидкости наблюдали восстановительную динамику как по системным типам фаций, так и по устойчивости физиологического ритма самоорганизации – восстановление круговых ауторитмов, радиальной и частично-радиальной симметрии «трещин» (рис. *b, c*). Эти данные отчетливо демонстрируют детоксикационные эффекты мембраны РММА.

Литература

1. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338
2. Мороз В.В., Голубев А.М. Сепсис: принципы диагностики. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (6): 5-10. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-6-5
3. Тюрин И.Н., Раутбарт С.А., Козлов И.А. Ранние особенности кровообращения у больных с неблагоприятным исходом абдоминального сепсиса (предварительное сообщение). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (3): 13-24. DOI:10.15360/1813-9779-2017-3-13-24
4. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Детоксикация при критических состояниях: понимание научной проблемы в XXI веке (обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (5): 85-108. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-85-108
5. Yarostovskiy M., Abramyan M., Komardina E., Nazarova H. Blood purification in intensive care patients with multiple organ dysfunction syndrome and sepsis after cardiac surgery. *Vessel Plus*. 2017; 1: 49-60. DOI: 10.20517/2574-1209.2017.11
6. Хорошилов С.Е., Марухов А.В., Никулин А.В. Применение плазмафереза в ферментативной фазе тяжелого острого панкреатита: новый взгляд на испытанный метод. *Медицина (Алматы)*. 2017; 4: 287-292.
7. Murugan R., Karajala-Subramanyam V., Lee M., Yende S., Kong L., Carter M., Angus D.C., Kellum J.A.; Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) investigators. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int*. 2010; 77 (6): 527-535. DOI: 10.1038/ki.2009.502. PMID: 20032961
8. Glodowski S.D., Wagener G. New insights into the mechanisms of acute kidney injury in the intensive care unit. *J. Clin. Anesth*. 2015; 27 (2): 175-180. DOI: 10.1016/j.jclinane.2014.09.011. PMID: 25480306
9. Ушакова Н.Д., Шевченко А.Н., Четвериков М.В., Златник Е.Ю., Зыкова Т.А. Результаты применения селективной адсорбции эндотоксина при сепсисе у онкологических больных. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (6): 32-38. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-6-32-38
10. Holthoff J.H., Wang Z., Seely K.A., Gokden N., Mayeux P.R. Resveratrol improves renal microcirculation, protects the tubular epithelium, and prolongs survival in a mouse model of sepsis-induced acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012; 81 (4): 370-378. DOI: 10.1038/ki.2011.347. PMID: 21975863
11. Legrand M., Dupuis C., Simon C., Gayat E., Mateo J., Lukaszewicz A.C., Payen D. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit. Care*. 2013; 17 (6): R278. DOI: 10.1186/cc13133. PMID: 24289206
12. Boomer J.S., To K., Chang K.C., Takasu O., Osborne D.F., Walton A.H., Bricker T.L., Jarman S.D.^{2nd}, Kreisel D., Krupnick A.S., Srivastava A., Swanson P.E., Green J.M., Hotchkiss R.S. Immunosuppression in patients

Заключение

Включение в комплекс лечения абдоминального сепсиса у онкологических больных полимиксиновой сорбции способствует предупреждению активации иммунных реакций на раннем этапе развития, что определяет необходимость своевременного ее применения непосредственно после хирургической санации и начала антибактериальной фармакотерапии. При развитии полиорганных нарушений полимиксиновую сорбцию следует сочетать с фильтрационной детоксикацией, обеспечивающей экстракорпоральное выведение чрезмерно продуцируемых медиаторов воспалительной реакции и эндогенных токсических субстанций.

Своевременное и содружественное проведение лечебных мероприятий – объективной диагностики, рациональной хирургии, патофизиологически обоснованной базовой медикаментозной терапии, индивидуально подобранной экстракорпоральной детоксикации способствует улучшению результатов и исходов лечения абдоминального сепсиса у онкологических больных.

References

1. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338
2. Moroz V.V., Golubev A.M. Sepsis: principles of diagnosis. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2013; 9 (6): 5-10. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-6-5. [In Russ., In Engl.]
3. Tyurin I.N., Rautbart S.A., Kozlov I.A. Early characteristics of circulation in patients with poor outcome of abdominal sepsis (preliminary report). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (3): 13-24. DOI:10.15360/1813-9779-2017-3-13-24. [In Russ., In Engl.]
4. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V. Detoxication in critical conditions: an insight into the scientific problem in the XXI century (review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (5): 85-108. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-85-108. [In Russ., In Engl.]
5. Yarostovskiy M., Abramyan M., Komardina E., Nazarova H. Blood purification in intensive care patients with multiple organ dysfunction syndrome and sepsis after cardiac surgery. *Vessel Plus*. 2017; 1: 49-60. DOI: 10.20517/2574-1209.2017.11
6. Khoroshilov S.E., Marukhov A.V., Nikulin A.V. Plasmaferesis in enzymatic stage of severe acute pancreatitis: new look at the well tested method. *Medicine (Almaty)*. 2017; 4: 287-292.
7. Murugan R., Karajala-Subramanyam V., Lee M., Yende S., Kong L., Carter M., Angus D.C., Kellum J.A.; Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) investigators. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int*. 2010; 77 (6): 527-535. DOI: 10.1038/ki.2009.502. PMID: 20032961
8. Glodowski S.D., Wagener G. New insights into the mechanisms of acute kidney injury in the intensive care unit. *J. Clin. Anesth*. 2015; 27 (2): 175-180. DOI: 10.1016/j.jclinane.2014.09.011. PMID: 25480306
9. Ushakova N.D., Shevchenko A.N., Chetverikov M.V., Zlatnik E.Y., Zytkova T.A. Results of using selective endotoxin adsorption in cancer patients with sepsis. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2014; 10 (6): 32-38. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-6-32-38. [In Russ., In Engl.]
10. Holthoff J.H., Wang Z., Seely K.A., Gokden N., Mayeux P.R. Resveratrol improves renal microcirculation, protects the tubular epithelium, and prolongs survival in a mouse model of sepsis-induced acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012; 81 (4): 370-378. DOI: 10.1038/ki.2011.347. PMID: 21975863
11. Legrand M., Dupuis C., Simon C., Gayat E., Mateo J., Lukaszewicz A.C., Payen D. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit. Care*. 2013; 17 (6): R278. DOI: 10.1186/cc13133. PMID: 24289206
12. Boomer J.S., To K., Chang K.C., Takasu O., Osborne D.F., Walton A.H., Bricker T.L., Jarman S.D.^{2nd}, Kreisel D., Krupnick A.S., Srivastava A., Swanson P.E., Green J.M., Hotchkiss R.S. Immunosuppression in patients

- who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA*. 2011; 306 (23): 2594–2605. DOI: 10.1001/jama.2011.1829. PMID: 22187279
13. Shimizu T, Miyake T, Tani M. History and current status of polymyxin B-immobilized fiber column for treatment of severe sepsis and septic shock. *Ann. Gastroenterol. Surg.* 2017; 1 (2): 105–113. DOI: 10.1002/ags3.12015
 14. Lee C.T., Tu Y.K., Yeh Y.C., Chang T., Shih P.Y., Chao A., Huang H.H., Cheng Y.J., Yeh Y.C.; *Behalf of the NTUH Center of Microcirculation Medical Research (NCMMR)*. Effects of polymyxin B hemoperfusion on hemodynamics and prognosis in septic shock patients. *J. Crit. Care*. 2018; 43: 202–206. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.04.035. PMID: 28915395
 15. Aoike I. Clinical significance of protein adsorbable membranes – long-term clinical effects and analysis using a proteomic technique. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 (Suppl 5): v13–v19. DOI: 10.1093/ndt/gfm295. PMID: 17586841
 16. Nishida O., Nakamura T., Kuriyama N., Hara Y., Yumoto M., Shimomura Y., Moriama K. Sustained high-efficiency daily diafiltration using a mediator-adsorbing membrane (SHEDD-fA) in the treatment of patients with severe sepsis. *Contrib. Nephrol.* 2011; 173: 172–181. DOI: 10.1159/000329057. PMID: 21865790
 17. Nakada T.A., Oda S., Matsuda K., Sadahiro T., Nakamura M., Abe R., Hirasawa H. Continuous hemodiafiltration with PMMA Hemofilter in the treatment of patients with septic shock. *Mol. Med.* 2008; 14 (5-6): 257–263. DOI: 10.2119/2007-00108. Nakada. PMID: 18327291
 18. Nakamura M., Oda S., Sadahiro T., Hirayama Y., Watanabe E., Tateishi Y., Nakada T.A., Hirasawa H. Treatment of severe sepsis and septic shock by CHDF using a PMMA membrane hemofilter as a cytokine modulator. *Contrib. Nephrol.* 2010; 166: 73–82. DOI: 10.1159/000314855. PMID: 20472994
 19. Oshihara W., Fujieda H., Ueno Y. A new poly(methyl methacrylate) membrane dialyzer, NF with adsorptive and antithrombotic properties. *Contrib. Nephrol.* 2017; 189: 230–236. DOI: 10.1159/000450806. PMID: 27951573
 20. Cantaluppi V., Quercia A.D., Dellepiane S., Ferrario S., Camussi G., Biancone L. Interaction between systemic inflammation and renal tubular epithelial cells. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29 (11): 2004–2011. DOI: 10.1093/ndt/gfu046. PMID: 24589723
 21. Cho E., Lee J.H., Lim H.J., Oh S.W., Jo S.K., Cho W.Y., Kim H.K., Lee S.Y. Soluble CD25 is increased in patients with sepsis-induced acute kidney injury. *Nephrology. (Carlton)*. 2014; 19 (6): 318–324. DOI: 10.1111/nep.12230. PMID: 24646167
 22. Yang R., Wang X., Liu D., Liu S. Energy and oxygen metabolism disorder during septic acute kidney injury. *Kidney Blood Press. Res.* 2014; 39 (4): 240–251. DOI: 10.1159/000355801. PMID: 25171106
 23. Gozce I., Koch M., Renner P., Zeman F., Graf B.M., Dahlke M.H., Nerlich M., Schlitt H.J., Kellum J.A., Bein T. Urinary biomarkers TIMP-2 and IGFBP7 early predict acute kidney injury after major surgery. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0120863. DOI: 10.1371/journal.pone.0120863. PMID: 25798585
 24. Ronco C., Ricci Z., De Backer D., Kellum J.A., Taccone F.S., Joannidis M., Pickkers P., Cantaluppi V., Turani F., Saudan P., Bellomo R., Joannes-Boyau O., Antonelli M., Payen D., Prowle J.R., Vincent J.L. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus. *Crit. Care*. 2015; 19: 146. DOI: 10.1186/s13054-015-0850-8. PMID: 25887923
 25. Mariano F., Cantaluppi V., Stella M., Romanazzi G.M., Assenzio B., Cairo M., Bianco L., Triolo G., Ranieri V.M., Camussi G. Circulating plasma factors induce tubular and glomerular alterations in septic burns patients. *Crit. Care*. 2008; 12 (2): R42. DOI: 10.1186/cc6848. PMID: 18364044
 26. Dellepiane C., Marengo M., Cantaluppi V. Detrimental cross-talk between sepsis and acute kidney injury: new pathogenic mechanisms, early biomarkers and targeted therapies. *Crit. Care*. 2016; 20: 61. DOI: 10.1186/s13054-016-1219-3. PMID: 26976392
 27. Сидоренко Ю.С., Неродо Г.А., Меньшенина А.П., Голотина Л.Ю., Ушакова Н.Д. Опыт применения внутрибрюшинной химиотерапии с использованием асцитической жидкости в качестве растворителя химиопрепаратов в лечении рака яичников. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2009; 1: 6–12.
 28. Златник Е.Ю., Горошинская И.А., Меньшенина А.П., Неродо Г.А., Голотина Л.Ю., Ушакова Н.Д., Никипелова Е.А. Состав цитокинов асцитической жидкости и ее компонентов, полученных методом фильтрационной детоксикации, у больных раком яичников. *Рос. иммунол. журнал*. 2008; 2-3 (11): 316.
 29. Шихлырова А.И., Неродо Г.А., Меньшенина А.П., Куркина Т.А. Морфоструктура асцитической жидкости как критерий прогноза эффективности химиотерапии распространенного рака яичников. *Вопросы онкологии*. 2013; 59 (53): 810–811.
 30. Габриэлян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования показателей средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей. *Лаб. дело*. 1984; 3: 138–140. PMID: 6200672
 31. Матвеев С.Б., Спиридонова Т.Г., Клыччинова Е.В., Николаева Н.Ю., Смирнов С.В., Голиков П.П. Критерии оценки эндогенной интоксикации при ожоговой травме. *Клини. лаб. диагностика*. 2003; 10: 3–6. PMID: 14663873
 32. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. М.: Наука; 2001: 135.
 - Swanson P.E., Green J.M., Hotchkiss R.S. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA*. 2011; 306 (23): 2594–2605. DOI: 10.1001/jama.2011.1829. PMID: 22187279
 13. Shimizu T, Miyake T, Tani M. History and current status of polymyxin B-immobilized fiber column for treatment of severe sepsis and septic shock. *Ann. Gastroenterol. Surg.* 2017; 1 (2): 105–113. DOI: 10.1002/ags3.12015
 14. Lee C.T., Tu Y.K., Yeh Y.C., Chang T., Shih P.Y., Chao A., Huang H.H., Cheng Y.J., Yeh Y.C.; *Behalf of the NTUH Center of Microcirculation Medical Research (NCMMR)*. Effects of polymyxin B hemoperfusion on hemodynamics and prognosis in septic shock patients. *J. Crit. Care*. 2018; 43: 202–206. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.04.035. PMID: 28915395
 15. Aoike I. Clinical significance of protein adsorbable membranes – long-term clinical effects and analysis using a proteomic technique. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 (Suppl 5): v13–v19. DOI: 10.1093/ndt/gfm295. PMID: 17586841
 16. Nishida O., Nakamura T., Kuriyama N., Hara Y., Yumoto M., Shimomura Y., Moriama K. Sustained high-efficiency daily diafiltration using a mediator-adsorbing membrane (SHEDD-fA) in the treatment of patients with severe sepsis. *Contrib. Nephrol.* 2011; 173: 172–181. DOI: 10.1159/000329057. PMID: 21865790
 17. Nakada T.A., Oda S., Matsuda K., Sadahiro T., Nakamura M., Abe R., Hirasawa H. Continuous hemodiafiltration with PMMA Hemofilter in the treatment of patients with septic shock. *Mol. Med.* 2008; 14 (5-6): 257–263. DOI: 10.2119/2007-00108. Nakada. PMID: 18327291
 18. Nakamura M., Oda S., Sadahiro T., Hirayama Y., Watanabe E., Tateishi Y., Nakada T.A., Hirasawa H. Treatment of severe sepsis and septic shock by CHDF using a PMMA membrane hemofilter as a cytokine modulator. *Contrib. Nephrol.* 2010; 166: 73–82. DOI: 10.1159/000314855. PMID: 20472994
 19. Oshihara W., Fujieda H., Ueno Y. A new poly(methyl methacrylate) membrane dialyzer, NF with adsorptive and antithrombotic properties. *Contrib. Nephrol.* 2017; 189: 230–236. DOI: 10.1159/000450806. PMID: 27951573
 20. Cantaluppi V., Quercia A.D., Dellepiane S., Ferrario S., Camussi G., Biancone L. Interaction between systemic inflammation and renal tubular epithelial cells. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29 (11): 2004–2011. DOI: 10.1093/ndt/gfu046. PMID: 24589723
 21. Cho E., Lee J.H., Lim H.J., Oh S.W., Jo S.K., Cho W.Y., Kim H.K., Lee S.Y. Soluble CD25 is increased in patients with sepsis-induced acute kidney injury. *Nephrology. (Carlton)*. 2014; 19 (6): 318–324. DOI: 10.1111/nep.12230. PMID: 24646167
 22. Yang R., Wang X., Liu D., Liu S. Energy and oxygen metabolism disorder during septic acute kidney injury. *Kidney Blood Press. Res.* 2014; 39 (4): 240–251. DOI: 10.1159/000355801. PMID: 25171106
 23. Gozce I., Koch M., Renner P., Zeman F., Graf B.M., Dahlke M.H., Nerlich M., Schlitt H.J., Kellum J.A., Bein T. Urinary biomarkers TIMP-2 and IGFBP7 early predict acute kidney injury after major surgery. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0120863. DOI: 10.1371/journal.pone.0120863. PMID: 25798585
 24. Ronco C., Ricci Z., De Backer D., Kellum J.A., Taccone F.S., Joannidis M., Pickkers P., Cantaluppi V., Turani F., Saudan P., Bellomo R., Joannes-Boyau O., Antonelli M., Payen D., Prowle J.R., Vincent J.L. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus. *Crit. Care*. 2015; 19: 146. DOI: 10.1186/s13054-015-0850-8. PMID: 25887923
 25. Mariano F., Cantaluppi V., Stella M., Romanazzi G.M., Assenzio B., Cairo M., Bianco L., Triolo G., Ranieri V.M., Camussi G. Circulating plasma factors induce tubular and glomerular alterations in septic burns patients. *Crit. Care*. 2008; 12 (2): R42. DOI: 10.1186/cc6848. PMID: 18364044
 26. Dellepiane C., Marengo M., Cantaluppi V. Detrimental cross-talk between sepsis and acute kidney injury: new pathogenic mechanisms, early biomarkers and targeted therapies. *Crit. Care*. 2016; 20: 61. DOI: 10.1186/s13054-016-1219-3. PMID: 26976392
 27. Sidorenko Yu.S., Nerodo G.A., Menshenina A.P., Golotina L.Yu., Ushakova N.D. Experience in the use of intraperitoneal chemotherapy with ascitic fluid as a solvent for chemotherapy in the treatment of ovarian cancer. *Opukhli Zhenskoi Reproktivnoi Sistemy*. 2009; 1: 6–12. [In Russ.]
 28. Zlatnik E.Yu., Goroshinskaya I.A., Menshenina A.P., Nerodo G.A., Golotina L.Yu., Ushakova N.D., Nikipelova E.A. The composition of cytokines of ascitic fluid and its components, obtained by filtration detoxification, in patients with ovarian cancer. *Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal*. 2008; 2-3 (11): 316. [In Russ.]
 29. Shikhlyarova A.I., Nerodo G.A., Menshenina A.P., Kurkina T.A. Mordan A.Yu. Morphostructure of ascitic fluid as a criterion for predicting the effectiveness of chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Voprosy Onkologii*. 2013; 59 (53): 810–811. [In Russ.]
 30. Gabrielyan N.I., Lipatova V.I. Experience in the use of the median molecule index of blood to diagnose kidney diseases in children. *Laboratornoe Delo*. 1984; 3: 138–140. PMID: 6200672. [In Russ.]
 31. Matveyev S.B., Spiridonova T.G., Klychikova E.V., Nikolaeva N.Yu., Smirnov S.V., Golikov P.P. The evaluation criteria for endogenous intoxication in burn trauma. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2003; 10: 3–6. PMID: 14663873. [In Russ.]
 32. Shabalin V.N., Shatokhina S.N. Morphology of human biological fluids. Moscow: Nauka; 2001: 135. [In Russ.]

Поступила 25.09.17

Received 25.09.17