

ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ СЕПСИСА

Аверьянов А.В.¹, Гельфанд Б.Р.²

¹ ФГУЗ «Клиническая больница № 83 ФМБА России», Москва

² Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ РГМУ им. Н.И.Пирогова, Москва

Сепсис является лидирующей причиной летальности, не связанной с сердечной патологией, в отделениях реанимации и интенсивной терапии во всем мире [1]. В 2002 г. Европейское общество интенсивной терапии (ESICM) и Общество критической медицины (SCCM) дали старт международной кампании «Движение за выживаемость при сепсисе» (Surviving Sepsis Campaign), вылившейся в 2004 г. в публикацию международного консенсуса по ведению больных сепсисом, обновленного в 2008 г. [2]. В России параллельно велась работа по созданию отечественных клинических рекомендаций по проблеме сепсиса. В 2004 г. под эгидой Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ) прошла Калужская согласительная конференция, заложившая основы единой идеологической, клинико-диагностической и лечебной концепции сепсиса. В 2008 г. на VII Конференции РАСХИ рекомендации были переработаны и дополнены [3]. Целью разработанных отечественных и зарубежных клинических рекомендаций было влияние на унификацию подходов к лечению сепсиса, основанных на строгой доказательной базе, для снижения смертности. Опубликованный в 2010 г. анализ эффективности внедрения указанных документов,

основанный на результатах ведения более чем 15 тыс. пациентов в 165 клиниках в 30 странах, показал, что за 2 года следования международным рекомендациям произошло снижение внутрибольничной летальности при сепсисе с 37 до 30,8 % [4]. Несмотря на то, что за данными цифрами стоят десятки тысяч спасенных человеческих жизней и есть определенный резерв (в виде увеличения комплаентности) для дальнейшего увеличения выживаемости, поводов для оптимизма еще недостаточно, ибо почти достигнут определенный «потолок», за которым даже 100 % выполнение постулатов консенсуса не приведет к дальнейшему росту положительных исходов. В такой ситуации надежды возлагаются на появление новых лекарственных препаратов и технологий ведения больных сепсисом. В данной статье мы попытались обобщить результаты клинических и экспериментальных исследований, выводы которых, не являясь пока окончательными, открывают определенные горизонты у пациентов с сепсисом (таблица 1).

Стратегические направления разработки новых лекарств и методов лечения сепсиса всегда были связаны с действием на возбудителей или механизмы развития патологического процесса.

Таблица 1. Основные направления исследований в области терапии сепсиса

Звено патогенеза	Механизм действия	Препарат
Эндотоксин (липополисахарид)	Блокада поступления железа в микробную клетку	Талактоферрин
	Разрушение фосфатных связей липида А	Щелочная фосфатаза
	Блокада toll-like рецептора-4 липида А	Эриторан
	Антитела к ЛПС	Вакцина
	Экстракорпоральная нейтрализация ЛПС	Гемоперфузионные адсорбционные колонки
Воспаление	Поликлональные антитела к фрагменту ФНО-α	CytoFab
	Подавление toll-like рецепторов на поверхности моноцитов	Статины
	Нейроиммунная реакция подавления экспрессии ФНО-α	Стимуляция блуждающего нерва
	Блокада экспрессии провоспалительных цитокинов, разрушение биопленок	Кларитромицин
	Снижение экспрессии цитокинов	Ингибиторы эстрогеновых рецепторов
Расстройства микроциркуляции	Антикоагулянт	Рекомбинантный тканевой фактор
	Ускорение фибринолиза, антикоагулянтный эффект	Рекомбинантный антитромбин, тромбомодулин
Иммунодефицит	Стимуляция пролиферации нейтрофилов и макрофагов	Гранулоцито-макрофагальный КСФ
	Восстановление лимфоцитов, усиление фагоцитоза	Стволовые клетки
	Ускорение пролиферации лимфоцитов, блокада активности протеаз	Улинастатин+тимозин альфа-1

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ИНФЕКЦИЮ

К сожалению, большинство экспертов признает, что в ближайшие годы не приходится ожидать появления новых «прорывных» антибиотиков, более того, все острее встает проблема антибиотикорезистентности внутрибольничных возбудителей сепсиса. Поэтому современная мысль идет по пути возвращения в строй ряда давно известных антибактериальных препаратов, которые либо были выведены из арсенала врача в силу своих побочных эффектов, либо проявили неизвестные ранее положительные качества. Одним из таких антибиотиков является полимиксин В, высоко активный против широкого спектра Грам-возбудителей, включая полирезистентные штаммы, однако обладающий значительной нейро- и нефротоксичностью. Идея воздействовать токсичным антибиотиком на генерализованную инфекцию за пределами кровеносного русла в экстракорпоральном контуре принадлежит японским ученым. Первые небольшие по выборке нерандомизированные исследования сделали позитивные выводы в отношении гемодинамических показателей, респираторного индекса, однако влияние на летальность оценивалось неоднозначно [5, 6]. В 2009 г. Cruz D. et al. опубликованы предварительные результаты наиболее крупного рандомизированного контролируемого исследования EUPHAS по оценке эффекта гемоперфузии через колонки с полимиксином В дважды в течение 2 ч с интервалом в 1 сут у 64 пациентов с абдоминальным септическим шоком [7]. Авторы доказали достоверное увеличение среднего артериального давления и респираторного индекса, уменьшения потребности в вазопрессорах в группе, подвергшейся гемоперфузии. Впечатляющими оказались показатели 28-дневной летальности, которые в контрольной группе составили 53 %, в то время как в группе полимиксина В – 32%.

Главной потенциальной мишенью в борьбе с инфекционным фактором при сепсисе считается бактериальный эндотоксин (липополисахарид). На сегодняшний день разработано несколько ингибиторов эндотоксина, находящихся на разных стадиях клинических исследований. Положительные результаты по итогам II фазы клинических испытаний продемонстрировали талактоферрин и щелочная фосфатаза.

Талактоферрин – рекомбинантный лактоферрин, который в свою очередь является естественным фактором иммунитета, содержащимся в грудном молоке. Обе молекулы способны нейтрализовать эндотоксин, а также имеют прямой бактерицидный эффект, блокируя поступление железа в бактериальную клетку. 17 мая 2010 г. на ежегодном конгрессе Американского торакального общества проф. Guntupalli K. сообщил о завершении II фазы исследований перорального приема талактоферрина у 190 больных тяжелым сепсисом [8]. В группе изучаемого препарата летальность составила 14,6 %, в то время как у получавших плацебо – 28,8 %. Этот эффект достигался независимо от тяжести течения заболевания. У пациентов с тяжестью 0-18 баллов по шкале APACHE II соотношение летальности в группе талактоферрина и плацебо составило соответственно 3,8 и 8,7 %, при тяжести 19-23 баллов – 7,7 и 13,8 %; при тяжести 24-27 баллов – 16,7 vs 33,3 %. Наконец, у наиболее тяжелой категории боль-

ных с индексом APACHE II более 27 летальность в группе талактоферрина была на 71 % меньше (35 против 60 % в группе плацебо).

Интересно, что у больных с сердечно-сосудистой дисфункцией талактоферрин не показал существенного превосходства над плацебо (летальность 22,4 vs 28,6%), в то время как у пациентов без сердечно-сосудистой патологии (36% больных), разница в летальности была более чем значительна – 2,6% в группе талактоферрина, 22,6% в группе плацебо. С учетом отсутствия существенных побочных эффектов по результатам II фазы, есть серьезные основания предполагать, что препарат может занять определенную нишу в лечении больных сепсисом.

Щелочная фосфатаза хорошо известна как маркер билиарной обструкции. Замечено, что ее уровень часто повышен и при сепсисе. Было доказано, что данный фермент разрушает фосфатные связи липида А – одного из главных компонентов бактериального эндотоксина. В связи с данным фактом была предпринята попытка воздействия на эндотоксин рекомбинантной щелочной фосфатазой. Эксперименты на животных дали положительные результаты, однако отчет о II фазе исследования у человека стал доступен совсем недавно. Щелочная фосфатаза была применена у 36 больных с острой почечной недостаточностью на фоне сепсиса. В результате необходимости диализа в группе плацебо составила 80 %, в то время как в группе препарата – 36 %. Летальность в группе плацебо находилась на уровне 60 %, а у пациентов, получавших щелочную фосфатазу – 27 % [9]. Авторы отметили хорошую переносимость препарата и необходимость продолжения дальнейших исследований.

Еще одной молекулой, обладающей ингибирующим действием на липополисахаридный липид А через блокаду 4 toll-like рецептора и находящейся на III фазе клинических исследований, является эриторан. Однако перспективы данного препарата представляются сомнительными, поскольку по результатам II фазы она не продемонстрировала достоверного превосходства над плацебо в отношении летальности у пациентов с сепсисом – 26,6 в группе эриторана и 33,3 % в группе плацебо [10].

Более 20 лет предпринимаются попытки уменьшения эндотоксемии при сепсисе при помощи сорбционных технологий. Практическое воплощение в настоящее время нашли гемофильтры для адсорбции липополисахарида. Один из них, содержащий полимиксин В, уже упоминался. Другой вариант фильтра на основе диэтиламиноэтил-целлюлозы показал первые позитивные результаты у человека в отношении снижения уровня эндотоксина и некоторых цитокинов [11]. На стадии экспериментальных исследований с предварительными положительными выводами находятся гемофильтры с двойным красителем (метиленовый синий и кристаллический фиолетовый) и содержащие йод [12, 13].

Теоретический интерес представляет направление по созданию вакцины к эндотоксину. На сегодняшний день разработана липополисахаридная вакцина на основе мембранных белков *Neisseria meningitidis*. I фаза испытаний показала ее хорошую переносимость, но недостаточный уровень индуцированных антител к эндотоксину у волонтеров. Несмотря на то, что II фаза исследований еще не завершена, не вполне понятна сама тактика применения вакцины в качестве профилактического средства.

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ РЕАКЦИЮ

Следующей потенциальной мишенью для разработки новых средств лечения сепсиса является каскад воспалительных реакций. Несмотря на то, что первые попытки использовать при сепсисе ингибиторы медиаторов воспаления, такие как моноклональные антитела к фактору некроза опухоли- α (ФНО- α), антагонисты рецепторов ИЛ-1 и ИЛ-6, блокаторы простогландинов потерпели неудачу и не выявили превосходства над плацебо, исследования в данном направлении продолжают. Поскольку ФНО- α является ключевым цитокином воспаления, ведется поиск его новых блокаторов. Таким препаратом может стать поликлональный анти-ФНО- α фрагмент антиген (CytoFab), выделенный из крови овец, иммунизированных человеческим ФНО- α . Результаты IIb фазы у 81 пациента с септическим шоком или полиорганной дисфункцией показали возможности данного препарата в отношении снижения длительности ИВЛ, пребывания в реанимационном отделении, уменьшения сувороточный уровней ФНО- α и ИЛ-6. Несмотря на то, что достоверных отличий по летальности в сравнении с плацебо не получено, очевидная тенденция к меньшей летальности в группе CytoFab имела место (26 vs 37 %) [14].

Неожиданные эффекты в отношении сепсиса были отмечены у ингибиторов коэнзим-А-редуктазы (статинов), широко назначаемых в мире для снижения уровня липидов в крови. Выяснилось, что у пациентов, получавших статины, сепсис развивается реже и протекает легче. Последний метаанализ (2010 г.) 20 рандомизированных и обсервационных исследований подтвердил достоверно более низкие показатели смертности у больных с бактериемией, пневмонией и сепсисом, принимавших статины [15]. Речь, однако, идет о больных, длительно получающих статины, и пока неясно, обладают ли они таким же эффектом при остром введении. Результаты исследований по данному вопросу, вероятно, будут доступны в ближайшем будущем. Механизм действия статинов при сепсисе связывают с подавлением toll-like рецепторов-4 на поверхности моноцитов, ведущим к блокаде экспрессии медиаторов воспаления.

Открытие нейроиммунных механизмов воспаления индуцировало поиск дополнительных путей воздействия на системную воспалительную реакцию. Пока еще в эксперименте, но с неизменными доказательствами установлено, что стимуляция блуждающего нерва на моделях сепсиса приводит к дозо-зависимому замедлению продукции ФНО- α , уменьшает повреждение легких и улучшает выживаемость. Напротив, у животных, перенесших ваготомию, возрастает уровень ФНО- α и риск развития шока [16-18].

В последние годы внимание специалистов в области сепсиса привлекли 14- и 15-членные макролиды. Было замечено, что при тяжелом сепсисе, вызванном пневмонией, добавление азитромицина или кларитромицина в схему лечения приводило к снижению летальности, причем этот эффект проявлялся даже в том случае, если возбудитель имел резистентность к макролидам [19]. Интересны результаты исследования EJ Giamarellou-Bourboulis et al, которые показали, что при грам-отрицательном сепсисе у больных с вентилятор-

ассоциированной пневмонией 3-дневное введение 1000 мг кларитромицина хотя и не влияло на показатели 28 дневной летальности в сравнении с плацебо, но у выживших пациентов достоверно сокращало сроки разрешения пневмонии, время развития полиорганной недостаточности и длительность ИВЛ [20]. Объяснение данному феномену лежит в области дополнительных свойств макролидов – способности с одной стороны оказывать противовоспалительный, антицитокиновый эффект, а с другой стороны – разрушать бактериальные биопленки, делая микроорганизм доступным для профильных антибиотиков.

Иммуномодулирующим эффектом, вероятно, обладает и линезолид, добавление которого в сыворотку крови приводило достоверному снижению цитокиновой реакции на введение эндотоксина энтеробактерий (против которых препарат не активен) [21].

Химически модифицированные тетрациклины (COL-3, COT-3), лишенные антибактериальных свойств, в экспериментальных моделях показали способность задерживать развитие сепсис-индуцированного ОРДС и септического шока, однако их эффективность у человека пока не учтано [22].

Поскольку известно, что сепсис у женщин развивается реже и протекает легче, чем у мужчин, внимание исследователей обращено также в сторону эстрогенов, как потенциальных протекторов системного воспаления. Доказано, что стимуляция эстрогеновых рецепторов в экспериментальных моделях воспаления снижает экспрессию провоспалительных цитокинов, уменьшает активность эндогенной NO-синтазы и стабилизирует мембраны эндотелиоцитов. Агонисты эстрогеновых β -рецепторов достоверно замедляют тканевое повреждение и увеличивают выживаемость животных с искусственно индуцированным сепсисом [23]. Ожидается начало исследований данных молекул у человека.

ОПТИМИЗАЦИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Гиперкоагуляция и нарушения микроциркуляции играют важнейшую роль в развитии полиорганной недостаточности при сепсисе. Данный факт определил активный поиск препаратов, способных повлиять на эти звенья патогенеза. Первым из них стал активированный протеин С, однако, он обладает доказанной эффективностью лишь у узкой категории пациентов с тяжелым сепсисом и шоком. Следующей молекулой, на которую возлагались надежды в отношении разрушения порочного коагуляционного каскада при сепсисе, был рекомбинантный тканевой фактор (tissue factor). Однако результаты III фазы исследования у больных сепсисом и тяжелой пневмонией оказались разочаровывающими. Несмотря на большое число больных, включенных в исследование (n=847), летальность в группах плацебо и тканевого фактора достоверно не отличалась. Правда, у больных, не получавших гепарин, тканевой фактор все же демонстрировал значимое превосходство над плацебо (летальность 29,3 vs 51,9 %) [24]. Однако вряд ли можно предположить, что препарат сможет конкурировать на рынке с гепаринами, которые на несколько порядков дешевле.

Рекомбинантный антитромбин и рекомбинантный тромбомодулин в экспериментальной модели сепсиса уменьшали гипертромбоцитоз, фибриногемию и

улучшали выживаемость [25]. В настоящее время проводится II фаза их исследований у пациентов с сепсисом и ДВС-синдромом. Таким образом, говорить о перспективах данных препаратов пока затруднительно.

ИММУНОКОРРЕКЦИЯ

На сегодняшний день доказанным эффектом иммунокоррекции при сепсисе обладает лишь комбинация иммуноглобулинов А, М, G. Тестирование гранулоцитомакрофагального колониестимулирующего фактора и интерферона гамма при сепсисе ведется довольно давно. Однако, несмотря на позитивные иммунологические изменения в результате экспериментов, влияние на летальность данные препараты чаще всего не оказывали [26, 27]. Трудно предположить, что дальнейшие исследования в данном направлении позволят перечисленным иммуномодуляторам войти в схемы лечения сепсиса.

Определенные надежды в терапии сепсиса связаны с применением мезенхимальных стволовых клеток. Процессы ускоренного апоптоза, эндотелиальная травма, угнетение иммуногенеза, повреждение миокарда – те механизмы развития сепсиса, которые теоретически могут быть компенсированы внедрением и дифференцировкой стволовых клеток. В международной научной базе данных доступны всего лишь несколько экспериментальных работ на данную тему, опубликованных в течение последнего года, но все они свидетельствуют о положительных эффектах – уменьшении уровней цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6), замедлении функциональной депрессии миокарда, увеличении фагоцитарной активности [28, 29].

В последние 2 года появились публикации о иммуномодулирующем эффекте комбинации улиностадина (сериновый протеазный ингибитор) и тимозина альфа-1 у пациентов с сепсисом. На группах в 144 и 56 больных тяжелым сепсисом в рандомизированных плацебо контролируемых исследованиях авторы получили достоверно более высокие показатели выживаемости в группе терапии, в сравнении с плацебо. Кроме того, сообщается о более низких уровнях провоспалительных цитокинов, сроках пребывания в реанимационных отделениях и объема антибактериальных препаратов у пациентов, получавших иммуномодуляторы [30, 31]. Тем не менее, с учетом ограниченного числа пациентов в исследованиях и национальной специфики работ, гипотеза авторов требует дальнейшего изучения.

Итак, мы представили данные о продолжающихся исследованиях в области терапии сепсиса. Часть из них находится в завершающих фазах и не исключено, что в ближайшие годы появятся новые препараты, которые смогут помочь в решении стратегической задачи – снижения летальности при сепсисе. Ну, а пока главным способом движения к заданной цели является следование клиническим рекомендациям, разработанными ведущими экспертами, представленным в номере журнала, который вы держите в руках.

ЛИТЕРАТУРА

1. Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S., Moss M. (2003). The epidemiology of sepsis in the United States from 1979–2000. *N Engl J Med* 348: 1546–1554.
2. Dellinger R.P., Carlet J.M., Masur H., et al. Surviving Sepsis

Campaign Management Guidelines Committee (2004) Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32:858–873

3. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение: практическое руководство (под. ред. Савельева В.С., Гельфанда Б.П.) 2-е изд. – М: МИА, 2010- 352 с.

4. Levy M. M., Dellinger R. P., Townsend S. R. et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis *Intensive Care Med* (2010) 36:222–231

5. Kushi H., Miki T., Okamoto K., Nakahara J., Saito T., Tanjoh K. Early hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Crit Care*. 2005;9(6):R653-R661.

6. Vincent J.L., Laterre P.F., Cohen J. et al. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock*. 2005;23(5):400-405

7. Cruz D., Antonelli M., Fumagalli R. et al. Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Septic Shock *JAMA*. 2009;301(23):2445-2452

8. <http://www.Agennix.com>

9. Heemskerk S., Masereeuw R., Moesker O. et al. Alkaline phosphatase treatment improves renal function in severe sepsis or septic shock patients *Critical Care Medicine* 2009 Vol.37, No. 2 pg 417-423.

10. <http://www.eisai.com>

11. Bengsch S., Boos K.S., Nagel D. et al. Extracorporeal plasma treatment for the removal of endotoxin in patients with sepsis: clinical results of a pilot study *Shock*. 2005 Jun;23(6):494-500

12. Owens W., Cesario T., Shanbrom E. Double Dye: A Method for Reducing Infectivity of Whole Blood. *Plasma Product Biotechnology Meeting 2007 Abstract book P 45*

13. Cesario T., Owens W., Shanbrom E. A Unique Method for the Removal of Infectious Agents from Plasma or Serum *Plasma Product Biotechnology Meeting 2007 Abstract book P 83*

14. Rice T.W., Wheeler A.P., Morris P.E. et al. Safety and efficacy of affinity-purified, anti-tumor necrosis factor-alpha, ovine fab for injection (CytoFab) in severe sepsis *Crit Care Med*. 2006 Sep;34(9):2271-81

15. Janda S., Young A., Fitzgerald J.M. et al. The effect of statins on mortality from severe infections and sepsis: A systematic review and meta-analysis *J Crit Care*. 2010 Apr 21. [Epub ahead of print].

16. Borovikova L., Ivanova S., Zhang M. et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin *Nature* 2000; 405:458-62

17. Boland C., Collet V., Laterre E. et al. Electrical Vagus Nerve Stimulation and Nicotine Effects in Peritonitis-Induced Acute Lung Injury in Rats *Inflammation*. 2010 Mar 25. [Epub ahead of print]

18. Huston J.M., Gallowitsch-Puerta M., Ochani M. et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation reduces serum high mobility group box 1 levels and improves survival in murine sepsis. *Crit Care Med*. 2007 Dec;35(12):2762-8

19. Restrepo M.I., Mortensen E.M., Waterer G.W. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia *Eur Respir J*. 2009 Jan;33(1):153-9.

20. Giamarellos-Bourboulis E.J., Pechère J.C., Routsis C. et al. Effect of clarithromycin in patients with sepsis and ventilator-associated pneumonia *Clin Infect Dis*. 2008 Apr 15;46(8):1157-64C

21. Lambers C., Burian B., Binder P. Early immunomodulatory effects of linezolid in a human whole blood endotoxin model *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010 Jul;48(7):419-24.

22. Steinberg J., Halter J., Schiller H. Chemically modified tetracycline prevents the development of septic shock and acute respiratory distress syndrome in a clinically applicable porcine model *Shock*. 2005 Oct;24(4):348-56

23. Christaki E., Opal S.M., Keith J.C. et al. Estrogen receptor beta agonism increases survival in experimentally induced sepsis and ameliorates the genomic sepsis signature: a pharmacogenomic study *J Infect Dis*. 2010 Apr 15;201(8):1250-7.

24. Laterre P.F., Opal S.M., Abraham E. et al. A clinical evaluation committee assessment of recombinant human tissue factor pathway inhibitor (tifacogin) in patients with severe community-acquired pneumonia *Crit Care*. 2009;13(2):124.

25. Iba T., Nakarai E., Takayama T. Combination effect of antithrombin and recombinant human soluble thrombomodulin in a lipopolysaccharide induced rat sepsis model *Crit Care*. 2009;13(6):R203. Epub 2009 Dec 14
26. Schefold J.C., Zeden J.P., Pschowski R. Treatment with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is associated with reduced indoleamine 2,3-dioxygenase activity and kynurenine pathway catabolites in patients with severe sepsis and septic shock *Scand J Infect Dis*. 2010 Mar;42(3):164-71
27. Floh S., Agrawal H., Floh S.M. et al. Diversity of Interferon and Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor in Restoring Immune Dysfunction of Dendritic Cells and Macrophages During Polymicrobial Sepsis *Mol Med*. 2008 May-Jun;14(5-6):20
28. Mei S.H., Haitsma J.J., Dos Santos C.C. Mesenchymal Stem Cells Reduce Inflammation while Enhancing Bacterial Clearance and Improving Survival in Sepsis *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Jun 17.
29. Weil B.R., Manukyan M.C., Herrmann J.L. Mesenchymal stem cells attenuate myocardial functional depression and reduce systemic and myocardial inflammation during endotoxemia *Surgery*. 2010 Apr 29.
30. Chen H., He M.Y., Li Y.M. Treatment of patients with severe sepsis using ulinastatin and thymosin alpha1: a prospective, randomized, controlled pilot study *Chin Med J*. 2009 Apr 20;122(8):883-8
31. Yumin L., Hao C., Xun I. et al. A new immunomodulatory therapy for severe sepsis: Ulinastatin Plus Thymosin {alpha} 1. *J Intensive Care Med*. 2009 Jan-Feb;24(1):47-53