

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ СЕПСИСЕ

А.В. Ватазин, А.Б. Зулькарнаев, М. Крстич

ГБУЗ Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

В обзоре литературы освещено современное представление отечественных и иностранных авторов о патогенезе сепсиса и эффективности различных методик экстракорпоральной гемокоррекции.

Ключевые слова: сепсис, эндотоксин, цитокины, сорбция эндотоксина и цитокинов, гемофильтрация, гемодиализация.

MODERN METHODS FOR EXTRACORPOREAL DETOXICATION IN SEPSIS

A.V. Vatazin, A.B. Zyl'karnae, M. Krstich

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

This review highlights current concepts of sepsis pathogenesis and the efficacy of modern methods of extracorporeal hemocorrection.

Key words: sepsis; endotoxin; cytokines; endotoxin sorption; hemofiltration; hemodiafiltration.

Септические осложнения широко распространены во всем мире, и одной из актуальнейших задач современной медицины является уменьшение их частоты и тяжести. Улучшение результатов лечения сепсиса достижимо путем оптимизации схем антибактериальной профилактики и терапии, внедрения комплекса новых методов экстракорпоральной гемокоррекции.

В настоящее время сепсис рассматривается как патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного воспаления на инфекцию различной природы [1]. В патогенезе сепсиса особенно в механизме его прогрессирования и формирования полиорганной недостаточности (ПОН) решающее значение имеет не непосредственное повреждающее действие инфекционного агента, которое является лишь пусковым звеном, а чрезмерная воспалительная реакция с участием медиаторов, образующихся под действием бактериальных токсинов. Иницирующим фактором развития системной воспалительной реакции могут быть инфекция, обширные травмы и ожоги, ишемия, обморожения и др. [1—3].

Разработанная Р.С. Воне и соавт. [2] цитокиновая теория прогрессирования сепсиса и развития ПОН легла в основу понятий «синдром системной воспалительной реакции» и «компенсаторный противовоспалительный ответ». Эта теория открыла новые возможности воздействия на ключевые звенья патогенеза сепсиса [3—7].

В патогенез сепсиса выделяют несколько универсальных ключевых этапов развития.

◆ Индукционная фаза — в результате локального взаимодействия организма человека и инфекционного агента формируется местная контролируемая воспалительная реакция.

◆ Каскадная фаза. При продолжении действия инфекционного агента и поступления токсинов и медиаторов в системную циркуляцию запускается каскадный механизм активации медиаторов воспаления: интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 8, фактора некроза опухоли α (ФНО α), простагландинов и др., формируется системная воспалительная реакция, заключающаяся в активации гуморальных и клеточных механизмов иммунной системы.

При взаимодействии инфекционного агента и макроорганизма происходит активация системы комплемента, клеток крови — нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, тромбоцитов, выделение кислородных радикалов, протеаз и изменение адгезивных свойств эндотелиоцитов. Нормальная регуляция системного воспаления опосредуется через выделение противовоспалительных медиаторов: ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13, которые ограничивают воспалительную реакцию.

◆ Фаза вторичной аутоагрессии. Выраженная и/или продолжительная стимуляция иммунокомпетентных клеток приводит к накоплению воспалительных медиаторов в системном кровотоке, что в конечном счете нарушает баланс про- и противовоспалительных агентов. В результате системной воспалительной реакции формируются аутоагрессия, гиперкатаболизм. Избыточная выработка цитокинов стимулирует синтез дополнительных естественных медиаторов воспаления, таких как эйкозаноиды (тромбоксаны, лейкотриены, простагландины), интерлейкин, брадикинин, оксид азота и др., участвующих в нарушении микроциркуляции, проницаемости капилляров. Под действием циркулирующих факторов (фактора активации тромбоцитов, ингибитора активатора плазминогена, цитокинов, эндотоксина) активируются факторы свертывания крови, что приводит к прогрессированию нарушений микроциркуляции, тромбообразованию и в итоге к формированию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

◆ Фаза ПОН. В результате нарушений центральной гемодинамики, микроциркуляции, уменьшения объема циркулирующей крови, ишемических и реперфузионных повреждений происходит повреждение клеток с формированием дисфункции органов.

Различают несколько механизмов прогрессирования нарушений при сепсисе: инфекционно-токсический, микроциркуляторный, медиаторный. Все механизмы, как правило, в большей или меньшей степени оказываются задействованы одновременно [2, 6, 8—13].

Несмотря на успехи медицинской науки, до сих пор не существует метода, который позволил бы коренным образом изменить показатели выживаемости при сепсисе. В результате исследований последних десятилетий

стало очевидно, что необходимо воздействовать на разные звенья патогенеза. Фильтрационные и комбинированные методы экстракорпоральной детоксикации позволяют удалять из организма медиаторы воспаления, токсичные субстанции, продукты тканевого метаболизма, предотвращая прогрессирование сепсиса и формирование ПОН. Указанные методы экстракорпоральной детоксикации являются недостаточно селективными: вместе с воспалительными медиаторами удаляются и противовоспалительные, вместе с вредными субстанциями удаляются и полезные — витамины, гормоны, лекарственные препараты. Высокоселективная сорбция должна оказывать избирательное действие только на основные медиаторы системной воспалительной реакции при сепсисе, что может повысить выживаемость больных [14—18].

Одной из основных начальных причин сепсиса является эндотоксин, который оказывает разностороннее биологическое действие. М.Ю. Яковлев и соавт. [13] рассматривают эндотоксин как фактор, необходимый для нормального развития иммунной системы. При этом в процессе развития сепсиса эндотоксин прямо или опосредованно приводит к необратимым и часто несовместимым с жизнью повреждениям органов. Человек долгое время постоянно соприкасался с эндотоксином, что привело к наличию филогенетически сложившихся систем его инактивации. При развитии гнойно-септического заболевания физиологические эндотоксинсвязывающие системы, однако, быстро теряют свой потенциал и возникает необходимость экстракорпорального удаления эндотоксина.

Сорбенты, предназначенные для селективного удаления эндотоксина: Тогаутухин и LPS Adsorber, имеют все необходимые свойства для проведения эффективного и безопасного лечения при сепсисе: высокие адсорбционную способность и темп сорбции, структурную стабильность, совместимость с кровью (отсутствие механического и химического повреждения клеток крови) [19—22].

Среди антибактериальных препаратов полимиксины известны своей высокой эффективностью при лечении сепсиса, вызванного грамотрицательной микрофлорой. Это циклические полипептиды, которые обладают способностью повышать проницаемость наружной и цитоплазматической мембран грамотрицательных бактерий. Полимиксин В, входящий в состав картриджа Тогаутухин РМХ-20R, способен нейтрализовать биологическую активность эндотоксина путем связывания липида А, который является облигатной составной частью эндотоксинов всех грамотрицательных бактерий. Вместе с тем при попадании в системный кровоток полимиксин В оказывает нефро- и нейротоксическое действие, что в значительной мере сдерживает его применение. Эти побочные эффекты отсутствуют при гемоперфузии через сорбент с ковалентно-связанным полимиксином В. Лечебное действие селективной адсорбции проявляется прямой элиминацией эндотоксина из циркулирующей крови и опосредованной — из интерстициальной жидкости [23—25].

Первые результаты лечения больных с помощью селективной адсорбции эндотоксина (САЭ) позволили констатировать улучшение показателей ранней и поздней выживаемости при септических состояниях, низкую частоту побочных нежелательных явлений, хорошую переносимость. После проведения сорбции эндотоксина многие авторы сообщают об улучшении показателей центральной гемодинамики. При этом необходимость инотропной поддержки после проведения САЭ достоверно уменьшается [15, 26—30].

В крупном исследовании EUPHAS, посвященном оценке эффективности раннего применения САЭ при

сепсисе, установлено, что после процедур достоверно повысилось среднее артериальное давление, уменьшилась потребность в вазопрессорах. Динамика общего состояния была положительной, что выразилось в значительном уменьшении количества баллов по шкале SOFA. В группе сравнения, в которой САЭ не применялись, показатели были статистически достоверно хуже. Летальность на 28-е сутки составила 32% при применении САЭ и 53% в группе сравнения [31]. Методология исследования EUPHAS была подвергнута критике, однако последующие промежуточные результаты исследования EUPHRATES и EUPHAS II, и данные других исследований подтверждают высокую эффективность САЭ [22, 32—37].

D. Cruz и соавт. [38] обобщили результаты 28 исследований разного масштаба, в которых суммарно приняли участие 1425 пациентов с сепсисом различной этиологии. Авторы наблюдали на фоне снижения концентрации эндотоксина статистически достоверное улучшение гемодинамики, тенденцию к уменьшению потребности в вазопрессорной поддержке, увеличение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. После процедуры САЭ отмечено уменьшение содержания различных системных медиаторов: ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО α , ингибитора активатора плазминогена-1, эластазы нейтрофилов, тромбоцитарного фактора-4, растворимого Р-селектина и эндогенных каннабиноидов. Авторы сообщают о снижении смертности как в раннем, так и в отдаленном периоде сепсиса. Из нежелательных последствий отмечают редкие случаи тромбоза колоники [38].

Интересно исследование G. Novelli и соавт. [39], в котором авторы не ограничились рутинным применением двух сеансов САЭ, а, основываясь на исследовании концентрации эндотоксина, провели 2—4 сорбции у каждого пациента, среди которых были и больные после трансплантации органов. Авторы отметили не только улучшение гемодинамики, но и снижение лейкоцитоза, высокую 28- и 60-дневную выживаемость [39]. Т. Naka и М. Shinozaki [40] провели сравнительную оценку влияния САЭ и гемофильтрации (ГФ) на нейтрофилы. Авторы описали достоверное уменьшение количества нейтрофильных активных кислородных радикалов (в частности H_2O_2) у пациентов с сепсисом и септическим шоком при САЭ, чего не наблюдалось при гемофильтрации. Н. Kushi и соавт. [41] изучили влияние САЭ на уровень ингибитора активатора плазминогена-1, рассматривая его в качестве показателя активации сосудистых эндотелиальных клеток и уровня нейтрофильной эластазы. В результате лечения достигнуто достоверное снижение уровня нейтрофильной эластазы, а также ингибитора активатора плазминогена-1, что коррелировало с тяжестью проявлений сепсиса и с уменьшением количества баллов по шкале SOFA [41].

После проведения САЭ у больных с сепсисом отмечено снижение уровня неоптерина, что свидетельствует об уменьшении активации макрофагов и моноцитов. Авторы также сообщают об улучшении показателей гемостаза после проведения САЭ у больных с сепсисом путем восстановления коагуляционно-фибринолитического баланса: соотношения тромбин-антитромбинового комплекса, α_2 -ингибитора плазмина, ингибитора активатора плазминогена-1 [42, 43].

Т. Shimizu и соавт. [44] применили САЭ при абдоминальном сепсисе. В результате удаления эндотоксина достигнуто снижение концентрации цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, антагониста рецептора ИЛ-1, что, вероятно, имеет опосредованный характер [44]. Много работ посвящено изучению эффективности САЭ при хирургическом сепсисе.

Крайне актуальными остаются вопросы дальнейшего изучения и совершенствования методики САЭ, уточне-

ния показаний и противопоказаний, а также разработка критериев эффективности и достаточности процедуры.

Высоким потенциалом в коррекции нарушений гомеостаза при сепсисе, септической ПОН и шоке обладают фильтрационные методики: ГФ и гемодиализация (ГДФ). При применении этих методов возможно не только эффективное удаление циркулирующих токсинов, вазоактивных веществ и воспалительных медиаторов, но и коррекция волевых и метаболических нарушений гомеостаза. Эффективность ГФ и ГДФ при сепсисе подтверждена множеством исследований [18, 45—51].

В процессе развития эндотоксикоза в связи с поступлением эндотоксина в кровь из источника или очага интоксикации быстро устанавливается равновесие между кровью и тканевой жидкостью, что является скорее положительным фактом, так как кровь и лимфа являются доступными средами для экстракорпорального удаления токсичных субстанций. По мнению многих авторов, при проведении ГФ у больного с сепсисом скорость фильтрации имеет существенное значение. Так, при скорости фильтрации не менее 35 мл/ч летальность у больных с сепсисом достоверно снижается почти на 20%. Кроме скорости фильтрации, однако, важное значение имеет и длительность терапии, т. е. объем фильтрации. Известно, что интермиттирующая высокообъемная ГФ со скоростью 50—70 мл/кг и даже 100—120 мл/кг в час с применением высокопропускающих мембран (так называемая пульс-ГФ) не способна эффективно удалить воспалительные медиаторы из тканевой жидкости и часто сопровождается синдромом рикошета. Высокообъемная ГФ может быть эффективна в терапии катехоламинрезистентного шока. R. Ratanarat и соавт. [55] применили сочетание высокообъемной (со скоростью 85 мл/кг за 1 ч в течение 6 ч) и стандартной ГФ (со скоростью 35 мл/кг в час в течение 18 ч) при лечении больных с септическим шоком. Авторы отметили улучшение показателей центральной гемодинамики и снижение летальности с 72 до 47%. При лечении сепсиса без шока авторы отдают предпочтение постоянной вено-венозной ГФ в режиме префильтрации. Простое увеличение скорости фильтрации при сепсисе более 35—45 мл/кг в час или размера пор фильтра не способствует увеличению транспорта медиаторов и токсинов в системный кровоток и не сопровождается выраженным повышением выживаемости. Частично это может быть объяснено увеличением клиренса не только токсинов, но и полезных субстанций: антибиотиков, гормонов, витаминов и др. Многие из этих недостатков лишены гибридные фильтрационно-сорбционные каскадные методики [52—56].

Интересно многоцентровое открытое проспективное исследование, проведенное D. Payne и соавт. [57]. Авторы оценили влияние раннего применения продленной ГФ со скоростью 25 мл/кг в час при сепсисе на тяжесть септической ПОН и концентрацию цитокинов плазмы. Они пришли к парадоксальному выводу: показатели тяжести и частоты развития септической ПОН оказались выше у больных, у которых проведена ГФ. Допускают, что эффективность ГФ можно повысить, изменив скорость ГФ. В то же время этот факт может свидетельствовать о необходимости применения дополнительных методов терапии [57]. Z. Peng и соавт. [46—48] сообщают, что при проведении вено-венозной ГФ при сепсисе отмечается эффективное удаление цитокинов плазмы (интерферона γ , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13) и уменьшение экспрессии HLA-DR-антигенов на моноцитах. Концентрации ИЛ-6 и ФНО α были снижены статистически недостоверно.

Терапевтическое действие ГФ и ГДФ опосредуется не только конвекционным механизмом. Некоторые мембраны, используемые для заместительной почечной терапии (особенно полиакрилонитриловые и полисуль-

фовые), имеют значительную адсорбирующую возможность. Такие гемофильтры способны адсорбировать компоненты комплемента C3a и C5a и другие цитокины на своей поверхности, уменьшая тем самым системное воздействие комплементарной активации. M. Nakamura и соавт. [58] при проведении ГДФ на мембране из полиметилметакрилата отметили снижение концентрации ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10. Y. Sakamoto и соавт. [59] после сеанса САЭ проводили продленные сеансы ГДФ на полиметилметакрилатной и полиакрилонитриловой мембранах. При сочетанном применении САЭ и ГДФ на полиакрилонитриловой мембране результаты лечения были лучше ввиду более эффективного удаления ИЛ-6, ингибитора активатора плазминогена-1 и др. Наиболее полный лечебный эффект достигается вследствие одновременного воздействия на различные звенья патогенеза: удаления основного бактериального токсина при грамотрицательном сепсисе и циркулирующих медиаторов воспаления [59]. Сорбционная емкость таких мембран, однако, недостаточно высока. Удаление медиаторов воспаления, таких как эндотоксин и цитокины, при сепсисе также возможно при высокообъемной ГФ при использовании мембран с высокой пропускной способностью (High flux-мембраны). Эффективность удаления цитокинов может быть повышена за счет применения специальных сорбентов, обладающих высокими сорбционной емкостью и скоростью сорбции [60].

Таким образом, комбинированная гемофильтрация с селективной сорбцией цитокинов (ССЦ) является высокоэффективным методом удаления циркулирующих медиаторов, потенциально участвующих в патогенезе сепсиса. Предположение о том, что неселективное удаление медиаторов системной воспалительной реакции полезно для больного с сепсисом подтверждена многими исследователями [61]. Так, M. Formica и соавт. [62] установили, что в результате снижения уровня циркулирующих про- и противовоспалительных медиаторов отмечалось улучшение показателей гемодинамики, уменьшение потребности в инотропной поддержке, улучшение газообмена в легких. R. Bellomo и соавт. [63] сообщают, что удаление циркулирующих цитокинов — высокоэффективная процедура при сепсисе и септическом шоке. Проведение ГФ в комплексе с ССЦ приводит к нормализации гемодинамики и активности лейкоцитов, повышению выживаемости лабораторных животных [63, 64]. H. Mao и соавт. [65] оценили эффект от применения ГФ с ССЦ и выявили, что после процедур наблюдается снижение концентрации ФНО α , повышение концентрации антагониста рецептора ИЛ-1R. Также отмечено увеличение эндотоксинопосредованного выделения ФНО α , чего авторы не отметили при проведении высокообъемной ГФ [65]. T. Taniguchi [66] считает, что сорбционное удаление таких медиаторов, как ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, может иметь большой терапевтический потенциал при таких состояниях, как септическая ПОН и респираторный дистресс-синдром взрослых.

Многие авторы, однако, считают эффективность ССЦ спорной. Есть работы, в которых сообщается о недостаточном эффекте ССЦ и ГФ. Так, G. Berlot и соавт. [67] сообщают, что комплексное удаление воспалительных медиаторов при сепсисе путем 12-часовой ГФ с ССЦ способствовало улучшению микроциркуляции и перфузии тканей. Этот эффект, однако, имел временный характер, и вскоре после прекращения процедуры показатели вернулись к исходным значениям. M. Stengl и соавт. [68] наблюдали улучшение сократительной способности миокарда при удалении циркулирующих факторов, что может быть достигнуто при ГД, но не при изолированной ССЦ.

R. Sykora и соавт. [69] в экспериментальной модели сепсиса у животных оценили эффективность ГФ с ССЦ,

Несмотря на снижение концентрации циркулирующих медиаторов и токсинов после 12-часовой ГФ с ССЦ, авторы не отметили улучшения гемодинамики и уменьшения потребности в инотропной поддержке. Повреждения легких и печени, нарушения микроциркуляции, активация эндотелия, маркеры оксидативного стресса достоверно не различались в основной группе и в группе сравнения, где ССЦ и ГФ не применялись. В другом исследовании те же авторы в эксперименте оценили возможности различных режимов ГФ при сепсисе. Оказалось, что высокие объемы ГФ способны предотвратить или уменьшить выраженность артериальной гипотензии, однако применение как высокообъемной, так и стандартной ГФ не смогло предотвратить прогрессирование сепсиса [69, 70].

Бактериemia и сепсис остаются важными проблемами медицины. Несмотря на достигнутые на сегодня успехи — внедрение новых методов диагностики, появление новых антибактериальных препаратов, совер-

шенствование протоколов иммуносупрессии, результаты лечения сепсиса нельзя признать удовлетворительными: смертность стабильно остается неприемлемо высокой. Антибактериальная терапия — краеугольный камень в проблеме повышения выживаемости при сепсисе, однако возрастающая резистентность возбудителей делает адекватную эмпирическую антибактериальную терапию весьма проблематичной. Это диктует необходимость внедрения новых методов в комплекс лечебных мероприятий при сепсисе. Благодаря прогрессу в изучении патогенеза сепсиса созданы предпосылки для дальнейшего улучшения результатов лечения больных с сепсисом.

Неэффективность как ГФ, так и сочетанного применения ГФ с ССЦ подтверждает тот факт, что основным лечением при сепсисе по-прежнему остается адекватная санация гнойного очага. Многие вопросы клинического применения методов экстракорпоральной гемокоррекции при сепсисе еще не нашли своего решения и нуждаются в дальнейшем изучении.

Сведения об авторах:

ГБУЗ Моск. обл. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Вагазин Андрей Владимирович — д-р мед. наук, проф., рук. отд. трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции.

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич — канд. мед. наук, доц. каф. трансплантологии, нефрологии и искусственных органов;

e-mail: 7059899@gmail.com

Крстич Миролуб — мл. науч. сотр. хирургического отделения органного донорства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., ред. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство. 2-е изд. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2010.
2. Bone R.C., Grodzic C.J., Balk R.A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 1997; 12 (1): 235—43.
3. van der Poll T., van Zoelen M.A., Wiersinga W.J. Regulation of pro-and anti-inflammatory host responses. *Contrib. Microbiol.* 2011; 17: 125—36.
4. Osuchowski M.F., Welch K., Siddiqui J., Remick D.G. Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality. *J. Immunol.* 2006; 177 (3): 1967—74.
5. Shubin N.J., Monaghan S.F., Ayala A. Anti-inflammatory mechanisms of sepsis. *Contrib. Microbiol.* 2011; 17: 108—24.
6. Chong D.L., Srisikandan S. Pro-inflammatory mechanisms in sepsis. *Contrib. Microbiol.* 2011; 17: 86—107.
7. Wiersinga W.J. Current insights in sepsis: from pathogenesis to new treatment targets. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2011; 17 (5): 480—6.
8. Bhatia M., He M., Zhang H., Mochhala S. Sepsis as a model of SIRS. *Front. Biosci.* 2009; 14: 4703—11.
9. Osuchowski M.F., Welch K., Siddiqui J., Remick D.G. Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality. *J. Immunol.* 2006; 177 (3): 1967—74.
10. Esmon C.T., Xu J., Lupu F. Innate immunity and coagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9 (1): 182—8.
11. Stearns-Kurosawa D.J., Osuchowski M.F., Valentine C. et al. The pathogenesis of sepsis. *Annu. Rev. Pathol.* 2011; 6: 19—48.
12. Anas A.A., Wiersinga W.J., de Vos A.F., van der Poll T. Recent insights into the pathogenesis of bacterial sepsis. *Neth. J. Med.* 2010; 68 (4): 147—52.
13. Мешков В.М., Аниховская И.А., Яковлева М.М., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин в регуляции активности системы гемостаза и патогенезе ДВС-синдрома. *Физиология человека*. 2005; 6: 91—6.
14. Rimmelé T., Kellum J.A. Clinical review: blood purification for sepsis. *Crit. Care*. 2011; 15 (1): 205.
15. Cruz D.N., de Cal M., Piccini P., Ronco C. Polymyxin-B hemoperfusion and endotoxin removal: lessons from a review of the literature. *Contrib. Nephrol.* 2010; 167: 77—82.
16. Monti G., Bottiroli M., Pizzilli G. et al. Endotoxin activity level and septic shock: a possible role for specific anti-endotoxin therapy? *Contrib. Nephrol.* 2010; 167: 102—10.
17. Bellomo R., Honoré P.M., Matson J. et al. Extracorporeal blood treatment (EBT) methods in SIRS/Sepsis. *Int. J. Artif. Organs*. 2005; 28 (5): 450—8.
18. Schefold J.C., Hasper D., Jörres A. Organ crosstalk in critically ill patients: hemofiltration and immunomodulation in sepsis. *Blood Purif.* 2009; 28 (2): 116—23.
19. Tani T., Shoji H., Guadagni G., Perego A. Extracorporeal removal of endotoxin: the polymyxin B-immobilized fiber cartridge. *Contrib. Nephrol.* 2010; 167: 35—44.
20. Vesentini S., Soncini M., Fiore G.B., Redaelli A. Mechanisms of polymyxin B endotoxin removal from extracorporeal blood flow: molecular interactions. *Contrib. Nephrol.* 2010; 167: 45—54.
21. Davies B., Cohen J. Endotoxin removal devices for the treatment of sepsis and septic shock. *Lancet Infect. Dis.* 2011; 11 (1): 65—71.
22. Cavaillon J.M. Polymyxin B for endotoxin removal in sepsis. *Lancet Infect. Dis.* 2011; 11 (6): 426—7.
23. Arnold T.M., Forrest G.N., Messmer K.J. Polymyxin antibiotics for gram-negative infections. *Am. J. Hlth Syst. Pharm.* 2007; 64 (8): 819—26.
24. Michalopoulos A., Falagas M.E. Colistin and polymyxin B in critical care. *Crit. Care Clin.* 2008; 24 (2): 377—91.
25. Ramasubban S., Majumdar A., Das P.S. Safety and efficacy of polymyxin B in multidrug resistant Gram-negative severe sepsis and septic shock. *Indian J. Crit. Care Med.* 2008; 12 (4): 153—7.
26. Ruberto F., Pugliese F., D'Alio A. et al. Clinical effects of direct hemoperfusion using a polymyxin-B immobilized column in solid organ transplanted patients with signs of severe sepsis and septic shock. A pilot study. *Int. J. Artif. Organs*. 2007; 30 (10): 915—22.
27. Kobayashi A., Iwasaki Y., Kimura Y. et al. Early recovery in hemodynamics after direct hemoperfusion with polymyxin B-immobi-

- lized fibers may predict mortality rate in patients with septic shock. *J. Anesth.* 2010; 24 (5): 709—15.
28. **Введенский Д.В., Кирковский В.В., Голубович В.П.** и др. Клиническая эффективность биоспецифического гемосорбента «Липосорб». *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2009; 10: 40—3.
 29. **Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Половников С.Г.** и др. Селективная гемосорбция эндотоксина в лечении абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология.* 2009; 5 (6): 83—7.
 30. **Cruz D.N., Bellomo R., Ronco C.** Clinical effects of polymyxin B-immobilized fiber column in septic patients. *Contrib. Nephrol.* 2007; 156: 444—51.
 31. **Antonelli M., Fumagalli R., Cruz D.N.** et al. PMX endotoxin removal in the clinical practice: results from the EUPHAS trial. *Contrib. Nephrol.* 2010; 167: 83—90.
 32. **Rachoin J.S., Foster D., Dellinger R.P.** Endotoxin removal: how far from the evidence? From EUPHAS to EUPHRATES. *Contrib. Nephrol.* 2010; 167: 111—8.
 33. **Martin E.L., Cruz D.N., Monti G.** et al. Endotoxin removal: how far from the evidence? The EUPHAS 2 Project. *Contrib. Nephrol.* 2010; 167: 119—25.
 34. **Sato K., Maekawa H., Sakurada M.** et al. Direct hemoperfusion with polymyxin B immobilized fiber for abdominal sepsis in Europe. *Surg. Today.* 2011; 41 (6): 754—60.
 35. **Ronco C., Piccinni P., Kellum J.** Rationale of extracorporeal removal of endotoxin in sepsis: theory, timing and technique. *Contrib. Nephrol.* 2010; 167: 25—34.
 36. **Ala-Kokko T.L., Laurila J., Koskenkari J.** A new endotoxin adsorber in septic shock: Observational case series. *Blood Purif.* 2011; 32 (4): 303—9.
 37. **Taccone P.** Polymyxin B hemoperfusion in sepsis: perseverance is the key. *Minerva Anesthesiol.* 2010; 76 (6): 387—8.
 38. **Cruz D.N., Perazella M.A., Bellomo R.** et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit. Care.* 2007; 11 (2): R47.
 39. **Novelli G., Ferretti G., Poli L.** et al. Clinical results of treatment of postsurgical endotoxin-mediated sepsis with polymyxin-B direct hemoperfusion. *Transplant. Proc.* 2010; 42 (4): 1021—4.
 40. **Naka T., Shinozaki M.** The effect of continuous veno-venous haemofiltration or direct hemoperfusion with Polymyxin B-immobilized fiber on neutrophil respiratory oxidative burst in patients with sepsis and septic shock. *Ther. Apher. Dialys.* 2006; 10 (1): 7—11.
 41. **Kushi H., Miki T.** Hemoperfusion with an immobilized Polymyxin B column reduces the blood level of neutrophil elastase. *Blood Purif.* 2006; 24: 212—7.
 42. **Kushi H., Miki T., Sakagami Y.** et al. Hemoperfusion with a polymyxin B fiber column decreases clotting activity. *Ther. Apher. Dialys.* 2009; 13 (6): 528—33.
 43. **Kushi H., Miki T., Sakagami Y.** et al. Hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column decreases macrophage and monocyte activity. *Ther. Apher. Dialys.* 2009; 13 (6): 515—9.
 44. **Shimizu T., Hanasawa K., Sato K.** et al. Direct hemoperfusion with polymyxin-B-immobilized fiber columns improves septic hypotension and reduces inflammatory mediators in septic patients with colorectal perforation. *Langenbecks Arch. Surg.* 2009; 394 (2): 303—11.
 45. **Azevedo L.C., Park M., Schettino G.P.** Novel potential therapies for septic shock. *Shock.* 2008; 30 (1): 60—6.
 46. **Peng Z., Singbartl K., Simon P.** et al. Blood purification in sepsis: a new paradigm. *Contrib. Nephrol.* 2010; 165: 322—8.
 47. **Peng Z., Pai P., Han-Min W.** et al. Evaluation of the effects of pulse high-volume hemofiltration in patients with severe sepsis: a preliminary study. *Int. J. Artif. Organs.* 2010; 33 (8): 505—11.
 48. **Peng Z., Pai P., Hong-Bao L.** et al. The impacts of continuous veno-venous hemofiltration on plasma cytokines and monocyte human leukocyte antigen-DR expression in septic patients. *Cytokine.* 2010; 50 (2): 186—91.
 49. **Вагазин А.В., Фомин А.М., Кошелев Р.В.** и др. Продленная низкопоточная вено-венозная гемофильтрация при перитоните: динамика тяжести эндотоксикоза как критерий эффективности метода. *Анестезиология и реаниматология.* 2005; 2: 66—9.
 50. **Фомин А.М., Смыгалина Л.В., Чемерис А.Н.** и др. Влияние продленной гемофильтрации на уровень эндогенной интоксикации при полиорганной недостаточности. *Альманах клинической медицины.* 2005; 8 (4): 90—7.
 51. **Girardin M., Rinaldi L., Donno L.** et al. Effects on management and outcome of severe sepsis and septic shock patients admitted to the intensive care unit after implementation of a sepsis program: a pilot study. *Crit. Care.* 2009; 13 (5): 143.
 52. **Honoré P.M., Joannes-Boyau O., Collin V.** et al. Continuous hemofiltration in 2009: what is new for clinicians regarding pathophysiology, preferred technique and recommended dose? *Blood Purif.* 2009; 28 (2): 135—43.
 53. **Honoré P.M., Joannes-Boyau O., Boer W., Collin V.** High-volume hemofiltration in sepsis and SIRS: current concepts and future prospects. *Blood Purif.* 2009; 28 (1): 1—11.
 54. **Honoré P.M., Joannes-Boyau O., Gressens B.** Blood and plasma treatments: high-volume hemofiltration — a global view. *Contrib. Nephrol.* 2007; 156: 371—86.
 55. **Ratanarat R., Brendolan A., Piccinni P.** et al. Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Crit. Care.* 2005; 9 (4): 294—302.
 56. **Bouman C.S., Oudemans-van Straaten H.M., Schultz M.J., Vroom M.B.** Hemofiltration in sepsis and systemic inflammatory response syndrome: the role of dosing and timing. *J. Crit. Care.* 2007; 22 (1): 1—12.
 57. **Payen D., Mateo J., Cavaillon J.M.** et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (3): 803—10.
 58. **Nakamura M., Oda S., Sadahiro T.** et al. Treatment of severe sepsis and septic shock by CHDF using a PMMA membrane hemofilter as a cytokine modulator. *Contrib. Nephrol.* 2010; 166: 73—82.
 59. **Sakamoto Y., Mashiko K., Obata T.** et al. Effectiveness of continuous hemodiafiltration using a polymethylmethacrylate membrane hemofilter after polymyxin B-immobilized fiber column therapy of septic shock. *ASAIO J.* 2008; 54 (1): 129—32.
 60. **DiLeo M.V., Kellum J.A., Federspiel W.J.** A simple mathematical model of cytokine capture using a hemoadsorption device. *Ann. Biomed. Eng.* 2009; 37 (1): 222—9.
 61. **Ronco C., Brendolan A., d'Intini V.** et al. Coupled plasma filtration adsorption: rationale, technical development and early clinical experience. *Blood Purif.* 2003; 21 (6): 409—16.
 62. **Formica M., Inguaggiato P., Bainotti S., Wratten M.L.** Coupled plasma filtration adsorption. *Contrib. Nephrol.* 2007; 156: 405—10.
 63. **Bellomo R., Tetta C., Brendolan A., Ronco C.** Coupled plasma filtration adsorption. *Blood Purif.* 2002; 20 (3): 289—92.
 64. **Bellomo R., Tetta C., Ronco C.** Coupled plasma filtration adsorption. *Intensive Care Med.* 2003; 29 (8): 1222—8.
 65. **Mao H.J., Yu S., Yu X.B.** et al. Effects of coupled plasma filtration adsorption on immune function of patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Int. J. Artif. Organs.* 2009; 32 (1): 31—8.
 66. **Taniguchi T.** Cytokine adsorbing columns. *Contrib. Nephrol.* 2010; 166: 134—41.
 67. **Berlot G., Bianco N., Tomasini A.** et al. Changes in microvascular blood flow during coupled plasma filtration and adsorption. *Anaesth. Intensive Care.* 2011; 39 (4): 687—9.
 68. **Stengl M., Sykora R., Chvojka J.** et al. Differential effects of hemofiltration and of coupled plasma filtration adsorption on cardiac repolarization in pigs with hyperdynamic septic shock. *Shock.* 2010; 33 (1): 101—5.
 69. **Sykora R., Chvojka J., Krouzecky A.** et al. Coupled plasma filtration adsorption in experimental peritonitis-induced septic shock. *Shock.* 2009; 31 (5): 473—80.
 70. **Sykora R., Chvojka J., Krouzecky A.** et al. High versus standard-volume haemofiltration in hyperdynamic porcine peritonitis: effects beyond haemodynamics? *Intensive Care Med.* 2009; 35 (2): 371—80.

Поступила 10.10.12