

ПОЛИМИКСИН-ПРИШИТЫЙ СОРБЕНТ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ

В.В. Курковский, И.Г. Колесникова, Д.С. Третьяк, Е.Л. Седёлкина

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

POLYMYXIN-SEWN HEMOSORBENT FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SEPTIC SHOCK

V.V. Kirkovsky, I.G. Kolesnikova, D.S. Tretyak, E.L. Sedjolkina

Belarusian State Medical University, Minsk, The Republic of Belarus

РЕЗЮМЕ

Ключевым звеном патогенеза сепсиса является эндотоксин грамотрицательной бактерии. Он представляет собой липополисахарид (ЛПС) бактериальной стенки, в результате циркуляции которого в кровяном русле происходит нелимитированная активация ряда биологических систем, что обуславливает возникновение тяжелых осложнений. В настоящее время разработаны и используются сорбционные методы, которые основаны на избирательном удалении ЛПС из крови при перфузии ее через сорбционную колонку с ковалентно иммобилизованным на биоинертной матрице полимиксином, который способен связывать и инактивировать его. Характер лечебного действия гемосорбции на биоспецифическом антилипополисахаридном гемосорбенте был изучен в группе пациентов с септическим шоком, который развивался на почве гнойного перитонита и гнойных осложнений деструктивного панкреатита.

Ключевые слова:

гемосорбент, детоксикация, полимиксин, эндотоксин, липополисахарид, сепсис.

ABSTRACT

The key component of the sepsis pathogenesis is the gram-negative bacteria endotoxin. It is a lipopolysaccharide of the bacterial wall, which circulation in the bloodstream results in unlimited activation of some biological systems, causing serious complications. Nowadays, there are developed and practiced sorption methods, based on the selective removal of the lipopolysaccharide from the blood during perfusion through the sorption column with covalently immobilized polymyxin on a bioinert matrix, which can bind and inactivate it. The therapeutic effect of hemosorption using the biospecific antilipopolysaccharide hemosorbent has been studied in patients with septic shock, associated with peritonitis and septic complications of destructive pancreatitis.

Keywords:

hemosorbent, detoxification, polymyxin, endotoxin, lipopolysaccharide, sepsis.

АД — артериальное давление
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АСТ — аспартатаминотрансфераза
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
ГОВ — грамотрицательная бактерия
ГС — гемосорбция
ГСТ — гемосорбент
ЛПС — липополисахарид
МНО — международное нормализованное отношение

ПМ — полимиксин
САД — систолическое артериальное давление
ДАД — диастолическое артериальное давление
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
ЧДД — частота дыхательных движений
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭТ — эндотоксин
Pa_{CO₂} — парциальное давление углекислого газа

ВВЕДЕНИЕ

Сепсис, септический шок и, как следствие, развившаяся полиорганная недостаточность остаются частыми и фатальными осложнениями многих хирургических заболеваний. Несмотря на прогресс в интенсивной терапии, применение самых современных антибактериальных препаратов широкого спектра действия, использование иммунокорригирующей терапии, методик экстракорпоральной гемокоррекции и детоксикации, летальность в этой группе пациентов в реанимационных отделениях во всем мире остается неприемлемо высокой и варьирует от 20 до 50% [1, 2].

Сепсис — системный ответ организма на инфекцию, клинически манифестирующий двумя или более признаками:

- температура тела менее 36°C или более 38°C;
- частота сердечных сокращений (ЧСС) — более 90 в мин;
- частота дыхательных движений (ЧДД) — более 20 в мин, либо парциальное давление углекислого газа (Pa_{CO₂}) менее 32 мм рт.ст.;
- количество лейкоцитов в периферической крови более 12000/мм³ или менее 4000/мм³;

— наличие более 10% незрелых форм лейкоцитов.

Септический шок представляет собой индуцированную сепсисом гипотензию, развившуюся несмотря на адекватно проводимую инфузию жидкостей и сочетающуюся с нарушениями перфузии тканей.

Патогенез сепсиса достаточно сложен. Тем не менее, ключевым звеном патогенеза, важность которого в развитии сепсиса установлена и неоспорима, является эндотоксин грамотрицательной бактерии (ЭТ ГОБ). Он представляет собой липополисахарид (ЛПС) бактериальной стенки. В результате его циркуляции в кровеносном русле происходит активация ряда важнейших биологических систем: системы коагуляции, комплемента, клеток крови (моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы) и триггерного фактора освобождения медиаторов. Вследствие этого возникает тяжелая системная воспалительная реакция с последующим формированием полиорганной недостаточности [3].

Одним из эффективных средств для борьбы с грамотрицательной флорой признан антибиотик полимиксин (ПМ). Он обладает способностью связывать и инактивировать ЛПС как в составе бактериальных мембран, так и в свободной форме. Однако используемые высокие концентрации ПМ в лечебных целях небезопасны. Этот антибиотик обладает выраженной нефро- и нейротоксичностью, что существенно ограничивает его применение в клинике в виде инъекционных растворов [4–8]. В настоящее время разработаны и используются сорбционные методы, которые основаны на избирательном удалении ЛПС из крови при перфузии ее через сорбционную колонку с ПМ, ковалентно иммобилизованным на биоинертной матрице [9]. Таким образом удастся извлекать из активной гемокружающей части ЛПС грамотрицательной микрофлоры. Согласно литературным данным, использование таких устройств в лечении пациентов с осложнениями, вызванными грамотрицательной микрофлорой, позволяет существенно улучшить результаты их лечения [10–11].

Как показали исследования японских ученых, использование таких гемосорбентов (ГСТ) приводит к снижению концентрации ЭТ в крови, а также уровня провоспалительных цитокинов; за счет этого достигается стабилизация гемодинамических параметров. Согласно данным литературы, эндогенные каннабиноиды, такие как макрофагальные анандамид и тромбоцитарный дериват 2-арахидонил глицерид (2-AG), являются медиаторами, вызывающими гипотензию на ранней стадии септического шока. *I. Maruyama et al.* [12] показали, что ПМ ГСТ эффективно сорбирует не только ЭТ, но и тетрагидробиоптерин (BH₄) — основной кофактор, индуцирующий NO-синтез.

На сегодняшний день существуют ГСТ, предназначенные для селективного удаления эндотоксина — «*Toraymixin*» и «*LPS Adsorber*», обладающие всеми необходимыми свойствами для проведения эффективного и безопасного лечения сепсиса: высокие адсорбционная способность и темп сорбции, структурная стабильность, совместимость с кровью (отсутствие механического и химического повреждений крови). В одном из крупных исследований *EUPHAS*, проводимых в последние годы в мировой практике и посвященных оценке эффективности раннего применения селективной адсорбции ЭТ при сепсисе, установлено, что после процедур значительно увеличилось среднее

артериальное давление (САД), снизилась потребность в вазопрессорах. Общая динамика состояния больных была положительной, что выразилось в значимом снижении количества баллов при его оценке по шкале *SOFA*. В группе сравнения, где селективную адсорбцию ЭТ не применяли, показатели были статистически значимо хуже. Летальность на 28-е сут составила 32% при применении селективной адсорбции ЭТ и 53% — в группе сравнения [13].

Однако методология исследования *EUPHAS* была подвергнута критике. Последующие промежуточные результаты исследований *EUPHRATES* и *EUPHAS 2*, а также другие исследования подтвердили высокую эффективность селективной адсорбции эндотоксина [14–16]. По данным 9 рандомизированных контролируемых исследований и 10 обсервационных исследований, на фоне терапии с помощью ПМ сорбента уровень эндотоксина в кровотоке больных снижался на 33–80% по сравнению с исходными показателями [17]. В результате терапии с помощью ЛПС-ГСТ, помимо уменьшения концентрации эндотоксина, наблюдалось снижение уровня некоторых других медиаторов, таких как *IL-6*, *IL-10*, *IL-18* и *TNF-α* [18–20].

Однако лечебный механизм ГСТ на ПМ ГСТ, улучшающий, по мнению этих авторов, выживаемость больных с септическим шоком, еще до конца не изучен. Тем более, что неприемлемо высокая цена этих массовых обменников сдерживает их повсеместное применение. Учитывая исключительную актуальность этой проблемы, в Республике Беларусь был разработан доступный по цене ГСТ на основе полиакриламидного геля с иммобилизованным антибиотиком ПМ [21, 22].

Следует отметить, что в широкой клинической практике отсутствуют доступные, легко воспроизводимые тесты, позволяющие давать количественную оценку уровня токсина грамотрицательной флоры до и после ГСТ. Это обстоятельство вынуждает при оценке характера лечебного действия данного гемосорбента использовать главным образом динамику клинико-лабораторных тестов, свидетельствующих о тяжести и динамике сепсиса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для исследования сорбционной емкости разработанных образцов гемосорбентов применялся модельный раствор *E. coli*, штамм 0157:H7, с концентрацией ЛПС 100 мкг/мл. Исследования по изучению динамики концентрации ЛПС в модельном растворе выполняли в статическом стендовом эксперименте с применением хромогенной реакции с карбоцианиновым красителем [23]. Экспериментальный образец разработанного нами ГСТ на основе полиакриламидного геля (матрица) с иммобилизованным антибиотиком ПМ взвешивали, затем трижды промывали 0,9% раствором натрия хлорида. Далее 8,3 мл экспериментального образца с пришитым к нему ПМ (83,3 мг) помещали в емкость и с помощью модельного раствора ЛПС доводили общий объем содержимого до 50 мл для установления соотношения экспериментальный образец — раствор ЛПС 1:5. Длительность инкубации модельного раствора липополисахарида в статическом режиме в термостате составила 120 мин при температуре 37°C. Отбор проб для исследования концентрации ЛПС проводили каждые 20 мин с учетом нулевой точки, после чего определяли сорбционную емкость разработанного ГСТ на 1 грамм. Для сравнения использованы экспе-

риментальные образцы матрицы без привитого к нему антибиотика ПМ в аналогичных условиях статического эксперимента.

Характер лечебного действия анти-ЛПС ГСТ наблюдали в группе пациентов с септическим шоком различного генеза. В исследование были включены 83 больных (в возрасте от 18 до 89 лет) с этим осложнением, которое развивалось на почве гнойного перитонита и гнойных осложнений деструктивного панкреатита. В основную группу вошли 43, в группу сравнения — 40 пациентов с этой патологией. В обеих группах применяли сходный комплекс лечебных мероприятий, исключая использование анти-ЛПС ГСТ в одной из них. Всем пациентам проводили медикаментозную терапию на базе отделений интенсивной терапии, включающую инфузию лекарственных средств, обеспечивающих в том числе повышение периферического сосудистого тонуса и ударного объема крови. В среднем в группе дофамин назначали в дозе $10 \pm 4,2$ мг/кг/мин, а леванор — $20,6 \pm 8,4$ мкг/кг/мин.

Перед началом манипуляции пунктировали и катетеризировали одну из центральных вен двухпросветным катетером. Болюсная гепаринизация включала введение в катетер 5000 ± 2500 МЕ гепарина. При проведении ГС скорость перфузии крови через массообменный модуль в среднем в группе составляла 60 ± 10 мл/мин, длительность процедуры — 90 ± 14 мин. Объем перфузированной крови за одну процедуру ГС был равен 5400 ± 120 мл.

До и после ГС определяли следующие гемодинамические показатели: ЧСС, САД, ДАД, а также количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, температуру тела больного, СОЭ и АЧТВ. Оценивали почасовой диурез. Одновременно с этим изучали уровень в крови общего белка, альбумина, фибриногена, мочевины, креатинина, активность АЛТ и АСТ.

Статистическую оценку результатов исследования проводили с использованием критерия статистической значимости различий по Стьюденту, непараметрического критерия Манна–Уитни, таблиц сопряженности 2×2 и критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено статистически значимое снижение концентрации в модельном растворе ЛПС на полиакриламидном ГСТ «Липосорб» до $67,3 \pm 5,1$ мкг/мл на 60-й мин статического эксперимента ($p < 0,05$ по Манну–Уитни), т.е. концентрация ЛПС в растворе в указанное время упала до 67,3%. Изменения концентрации ЛПС в контрольном растворе в течение эксперимента не было зафиксировано. Полученные данные, а также проведенные медико-биологические и токсикологические испытания стали основанием для медицинских испытаний данного сорбента.

До начала ГС у всех пациентов основной группы была зарегистрирована выраженная гипотензия: САД в среднем в группах составило $90 \pm 7,2$ мм рт.ст., ДАД — $70 \pm 10,0$ мм рт.ст., сердечный индекс — менее $3,5 \pm 5,1$ л/мин/м². Резкая гипотензивная реакция сопровождалась тахикардией, которая варьировала в достаточно широком диапазоне — от 110 до 150 уд. в мин; в среднем в этой группе данный показатель составил 124 ± 16 . В обеих группах пациентов отмечено появление острого респираторного дистресс-синдрома (респираторный индекс $Pa_{O_2}/FiO_2 = 86,3 \pm 2,1$) и острого легочного повреждения (респираторный

индекс $Pa_{O_2}/FiO_2 = 160,2 \pm 2,0$). Прогрессирующая дыхательная недостаточность, сопровождающаяся резким снижением сатурации гемоглобина ($< 70\%$), приводила к необходимости перевода всех больных этой группы на искусственную вентиляцию легких. У пациентов имелся источник гнойной инфекции, при этом из крови многократно высевалась грамотрицательная флора; уровни протромбина и прокальцитонина у них резко превышали нормальные значения. Также у этой группы отмечены явления выраженного динамического илеуса, что сопровождалось обильным отделяемым по зонду застойного желудочного содержимого и выраженным метеоризмом. Прогрессировали явления острого повреждения почек, что выражалось снижением почасового диуреза, нарастанием гиперкалиемии и азотемии. Фактически у всех пациентов отмечалась коагулопатия, при которой АЧТВ превышал 60 с, а МНО был более 1,5. Из крови в 40% случаев высевался *Acinetobacter spp.*, в 60% случаев — *Pseudomonas aeruginosa*, у части пациентов отмечалось сочетание нескольких видов микроорганизмов.

Как показали исследования, перфузия крови через массообменный модуль с ковалентно пришитым ПМ со скоростью 60 ± 10 мл/мин в течение 80–100 мин способствовала улучшению тканевой перфузии, что характеризовалось уменьшением выраженности цианоза кожных покровов. Наряду с этим в постсорбционном периоде у этих пациентов уже после однократно проведенной ГС отмечалось уменьшение частоты и выраженности ознобов. У части пациентов проявлялось сознание. Существенным доказательством положительного эффекта от манипуляции было повышение общего периферического сосудистого сопротивления, что приводило к статистически значимому увеличению в среднем в группе систолического и, что особенно важно, диастолического АД — от $109 \pm 1,0$ мм рт.ст. и $66 \pm 1,3$ мм рт.ст. в среднем в группе до $120 \pm 1,3$ мм рт.ст. и $70 \pm 0,4$ мм рт.ст. соответственно.

Таблица 1

Динамика изменений гемодинамических и лабораторных показателей после гемосорбции на биоспецифическом анти-липолисахаридном гемосорбенте

Исследуемый показатель	До гемосорбции	После гемосорбции
ЧСС, уд. в мин	$104,8 \pm 2,1$	$85,2 \pm 2,5^*$
САД, мм рт.ст.	$109,1 \pm 9,2$	$120,9 \pm 8,9^*$
ДАД, мм рт.ст.	$66,0 \pm 3,7$	$70,4 \pm 5,4^*$
Температура тела, °C	$37,5 \pm 3,2$	$37,2 \pm 5,4$
Почасовой диурез, мл/ч	25 ± 10	$45 \pm 10^*$
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$3,4 \pm 1,2$	$3,2 \pm 1,8$
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	$12,5 \pm 5,4$	$9,0 \pm 3,2^*$
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	$220 \pm 4,3$	$200 \pm 2,1$
СОЭ, мм/ч	$32,0 \pm 1,0$	$33,0 \pm 1,0$

Примечания: * — статистическая значимость отличий по отношению к досорбционным данным при уровне значимости $p < 0,05$. ДАД — диастолическое артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений

Как видно из данных табл. 1, клинический эффект от ГС на анти-ЛПС ГСТ проявлялся также в виде статистически значимого увеличения почасового диуреза — с 25 ± 10 мл/ч в среднем в группе до 45 ± 10 мл/ч, или в 1,8 раза.

Согласно полученным данным (табл. 2), сравнительное изучение биохимических параметров до и

после ГС на разработанном анти-ЛПС ГСТ не выявило статистически значимых изменений со стороны белковых фракций крови. Тем не менее, в постсорбционном периоде отмечено статистически незначимое повышение уровня в крови общего белка и альбумина на 5–10,2% и примерно такое же снижение уровней фибриногена и мочевины плазмы крови. Следует также отметить значительное (более, чем в 1,3–1,7 раза) снижение концентрации креатинина в плазме крови к 3–5-м суткам после ГС, что указывало на улучшение микроциркуляции в почках. Кроме того, в постсорбционном периоде в те же сроки отмечено также заметное (в 1,2–1,8 раза) снижение активности трансаминаз, более выраженное к 5-м суткам. Уровень АЧТВ претерпевал небольшие и статистически незначимые изменения. В то же время у пациентов группы сравнения отмечался явный регресс основных биохимических и гемостазиологических показателей со сдвигом исследуемых параметров в неблагоприятную сторону на 17,8–103%, что свидетельствовало о прогрессировании полиорганной недостаточности.

Таблица 2

Динамика изменений биохимических показателей в группах пациентов с септическим шоком

Исследуемый показатель, (норма)	Группы больных	До гемосорбции	1-е сут	3-е сут	5-е сут
Общий белок, г/л (64–83)	Основная	55,5±1,5	58,3±2,1	58,5±2,5	61,2±3,2
	Сравнения	55,2±1,0	56,4±2,0	54,2±1,5	52,1±1,5
Альбумин, г/л (35–50)	Основная	29,8±2,1	29,3±1,5	28,3±1,4	30,8±2,1
	Сравнения	27,4±1,0	25,3±2,1	26,1±3,2	23,8±1,5
Креатинин, мкмоль/л (45–84)	Основная	204,9±8,4	200,9±2,1	159,1±3,2	119,8±9,3
	Сравнения	210,4±2,1	215,2±7,3	225,3±8,5	232,3±6,4
АЛТ, ед/л (0–31)	Основная	259,4±6,3	232,3±6,2	194,5±4,3	169,0±8,5
	Сравнения	249,1±6,7	259,4±3,2	293,5±6,3	380,0±8,5
АСТ, ед/л (0–31)	Основная	135,1±10,2	123,2±9,4	110,3±8,7	74,8±11,3*
	Сравнения	135,0±10,4	146,1±9,8	167,3±8,7	274,7±11,2*
АЧТВ, с (30–40)	Основная	40,5±5,5	40,2±4,3	39,7±3,6	35,5±6,3
	Сравнения	49,5±5,4	55,4±6,4	64,3±6,5	73,4±6,5

Примечания: * – статистическая значимость отличий по отношению к досорбционным данным при уровне значимости $p < 0,05$. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

У пациентов, которым не проводилась комплексная терапия с применением анти-ЛПС ГСТ, нарастала дыхательная недостаточность. Сатурация гемоглобина в этой группе варьировала в пределах 76–85%, что вынуждало повышать концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси до 80% и более.

Углубляющаяся полиорганная недостаточность и повторяющиеся аррозивные кровотечения из зоны парапанкреатической клетчатки стали причиной смерти у 16 пациентов этой группы. Оставшихся больных переводили в отделение гнойной хирургии. Тем не менее, выписано из стационара было только 12 паци-

ентов этой группы. Таким образом, общая летальность составила 70%.

Следует подчеркнуть, что выраженность и стойкость лечебного эффекта от проведенной ГС в каждой конкретной ситуации резко отличались. Как правило, у пациентов молодого возраста при отсутствии тяжелых форм полиорганной недостаточности стабилизация гемодинамической ситуации носила отчетливый и устойчивый характер. В то же время у лиц с грубыми нарушениями гомеостаза на почве длительно существующей полиорганной недостаточности при невозможности радикального устранения источника инфекции (гнойный парапанкреатит), лечебный эффект от этой манипуляции был слабым и нестойким. Это требовало многократного включения в комплексную терапию гемосорбционной детоксикации с короткими межсорбционными интервалами. В отдельных случаях до достижения стабилизации функционально-метаболических отклонений требовалось проведение 5 и более ГС на данном ГСТ.

Двукратное включение в комплексную терапию сепсиса гемосорбции с применением разработанного нами гемосорбента привело к стабилизации функционально-метаболических отклонений у 9 пациентов основной группы. Это позволило перевести их в хирургическое отделение. У 34 пациентов основной группы стабилизация гемодинамической ситуации позволила снизить дозы симпатомиметиков. Однако грубые нарушения гемодинамики в постсорбционном периоде вновь нарастали, что потребовало многократного применения ГС (6–8 сеансов). У 4 пациентов комплексная терапия по предложенной схеме не дала заметного эффекта, и они умерли при явлениях нарастающей полиорганной недостаточности в отделении неотложной терапии и реанимации. Остальные пациенты были переведены в отделение гнойной хирургии. Тем не менее, из стационара было выписано 16 пациентов, так как 14 умерли по причинам продолжающегося гнойного воспаления в парапанкреатической клетчатке, аррозивных кровотечений и наружных кишечных свищей. Общая летальность в этой группе составила 41,9% и статистически значимо отличалась от аналогичного показателя в группе сравнения ($p < 0,05$), оказавшись в 1,7 раза меньше.

Таким образом, использование ГС на анти-ЛПС гемосорбенте в комплексной терапии септического шока различного генеза с учетом особенностей течения патологического процесса является безопасной и эффективной манипуляцией, которая в большинстве случаев приводит к уменьшению выраженности гемодинамических расстройств и уменьшению клинических проявлений синдрома системного воспалительного ответа. Включение в комплексную терапию ЛПС-ГС желательно проводить в случаях повышения значений индикаторов, свидетельствующих о наличии сепсиса, при наличии источника грамотрицательной флоры, желательно до возникновения септического шока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hanasawa K., Tani T., Kodama M. New approach to endotoxic and septic shock by means of polymyxin B immobilized fiber // Surg. Gynecol. Obstet. – 1989. – Vol. 168. – P. 323–331.
2. Kushi H., Miki T., et al. Hemoperfusion with an immobilized Polymyxin-B column reduces the blood level of Neutrophil elastase // Blood Purification. – 2006. – Vol. 24. – P. 212–217.
3. Введенский Д.В., Кирковский В.В., В.П. Голубович и др. Клиническая эффективность биоспецифического гемосорбента «Липсорб» // Вестник РАМН. – 2009. – № 10. – С. 40–43.
4. Завада Н.В., Гаин Ю.М., Алексеев С.А. Хирургический сепсис. – Минск: Новое знание, 2003. – 237 с.

5. Гапанович В.Н., Кирковский В.В., Третьяк Д.С. и др. Антилипосахаридный гемосорбент на основе сшитого полимиксина. Сообщение № 1 // Военная медицина. – 2012. – № 3. – С. 98–102.
6. Гапанович В.Н., Кирковский В.В., Третьяк Д.С. и др. Антилипосахаридный гемосорбент на основе сшитого полимиксина. Сообщение № 2 // Военная медицина. – 2013. – № 2. – С. 92–96.
7. Кирковский В.В., Лобачева Г.А., Третьяк Д.С. Сорбционные методы коррекции гомеостаза / *Materiály IX mezinárodní vědecko – praktická konference «Věda a vznik – 2012/2013» 27 prosinců 2012 – 05 ledna 2013 roku – Praha: Education and Science, 2012–2013.* – С. 77.
8. Кирковский В.В. Физико-химические методы коррекции гомеостаза. – М.: Русский врач, 2012. – С. 9–48; 147–182.
9. Кирковский В.В. Детоксикационная терапия при перитоните. – Минск: Полифакт-Альфа, 1997. – С. 12.
10. Сепсис в начале XXI века: практ. руководство / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. – М.: Литера, 2006. – 176 с.
11. Селективная адсорбция эндотоксина грамотрицательных бактерий при хирургическом сепсисе / под ред. А.В. Батазина. – М.: Изд-во И.В. Балабанова, 2011. – 131 с.
12. Antonelli M., Fumagalli R., Cruz D.N., et al. PMX endotoxin removal in the clinical practice: results from the EUPHAS trial // *Contrib. Nephrol.* – 2010. – N. 167. – P. 83–90.
13. Cavaillon J.M. Polymyxin B for endotoxin removal in sepsis // *Lancet Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 11, N. 6. – P. 426–427.
14. Martin E.L., Cruz D.N., Monti G., et al. Endotoxin removal: how far from the evidence? The EUPHAS 2 Project // *Contrib. Nephrol.* – 2010. – N. 167. – P. 119–125.
15. Sato K., Maekawa H., Sakurada M., et al. Direct hemoperfusion with polymyxin B immobilized fiber for abdominal sepsis in Europe // *Surg. Today.* – 2011. – Vol. 41, N. 6. – P. 754–760.
16. Cruz D.N., Perazella M.A., Bellomo R., et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review // *Critical Care.* – 2007. – Vol. 11, N. 2. – P. R47.
17. Suzuki H., Nemoto H., Nakamoto H., et al. Continuous hemodiafiltration with polymyxin B immobilized fiber is effective in patients with sepsis syndrome and acute renal failure // *Ther. Apher.* – 2002. – Vol. 6, N. 3. – P. 234–240.
18. Ono S., Tsujinmoto H., Matsumoto A., et al. Modulation of human leukocyte antigen-DR on monocytes and CD16 on granulocytes in patients with polymyxin B immobilized fiber // *Am. J. Surg.* – 2004. – Vol. 188, N. 2. – P. 150–156.
19. Tani T., Hanasawa K., Kodama M., et al. Correlation between plasma endotoxin, plasma cytokines, and plasminogen activator inhibitor-1 in septic patients // *World J. Surg.* – 2001. – Vol. 25, N. 5. – P. 660–668.
20. Nakamura T., Ebihara L., Shoji H., et al. Treatment with polymyxin B-immobilized fiber reduces platelet activation in septic shock patients: decrease in plasma levels of soluble P-selectin, platelet factor-4 and beta-thromboglobulin // *Inflamm. Res.* – 1999. – Vol. 48, N. 4. – P. 171–175.
21. Кирковский В.В., Гапанович В.Н., Введенский Д.В., Старостин А.В. Способ профилактики септического шока. Патент на изобретение Республики Беларусь № 16257 от 05.11.2012.
22. Гапанович В.Н., Бычко Г.Н., Расько Е.Д. и др. Сорбент для извлечения из биологических жидкостей бактериальных токсинов и способ его получения. Патент на изобретение Республики Беларусь № 15108 от 30.12.2011.
23. Бычко Г.Н., Кирковский В.В., Седёлкина А. и др. Методика количественной оценки концентрации липополисахаридов грамотрицательной флоры // Экстракорпоральная гемокоррекция в интенсивной терапии критических состояний : 6-я междунар. науч.-практ. конф., Минск, 23 мая 2013. – Минск, 2013. – С. 22–25.

REFERENCES

1. Hanasawa K., Tani T., Kodama M. New approach to endotoxic and septic shock by means of polymyxin B immobilized fiber. *Surg Gynecol Obstet.* 1989; 168: 323–331.
2. Kushi H., Miki T., et al. Hemoperfusion with an immobilized Polymyxin-B column reduces the blood level of Neutrophil elastase. *Blood Purification.* 2006; 24: 212–217.
3. Vvedenskiy D.V., Kirkovskiy V.V., Golubovich V.P., et al. Klinicheskaya effektivnost' biospetsificheskogo gemosorbenta Liposorb [Clinical efficacy of biospecific hemisorbent "Liposorb". *Vestnik RAMN.* 2009; 10: 40–45. (In Russian).
4. Zavada N.V., Gain Yu.M., Alekseev S.A. *Khirurgicheskiy sepsis* [Surgical sepsis]. Minsk: Novoe znanie Publ., 2003. 237 p. (In Russian).
5. Gapanovich V.N., Kirkovskiy V.V., Tret'yak D.S., et al. Antilipopolisakharidnyy gemosorbent na osnove sshitogo polimiksina Soobshchenie 1 [Antilipopolysaccharide hemisorbent based crosslinked polymyxin. Message 1]. *Voennaya meditsina.* 2012; 3: 98–102. (In Russian).
6. Gapanovich V.N., Kirkovskiy V.V., Tret'yak D.S., et al. Antilipopolisakharidnyy gemosorbent na osnove sshitogo polimiksina Soobshchenie 2 [Antilipopolysaccharide hemisorbent based crosslinked polymyxin. Message 2]. *Voennaya meditsina.* 2013; 2: 92–96. (In Russian).
7. Kirkovskiy V.V., Lobacheva G.A., Tret'yak D.S. Sorbtsionnye metody korektsii gomeostaza [Sorption methods of correction of homeostasis]. *Materiály IX mezinárodní vědecko – praktická konference «Věda a vznik – 2012/2013»* [Science and creation: materials of the IX Intern. scientific-practical. conf.] Czech Republic, Prague, December 27, 2012–January 05, 2013. Praha: Education and Science, 2012–2013. 77.
8. Kirkovskiy V.V. *Fiziko-khimicheskie metody korektsii gomeostaza* [Physico-chemical methods of correction of homeostasis]. Moscow: Russkiy vrach Publ., 2012. 9–48, 147–182. (In Russian).
9. Kirkovskiy V.V. *Detoksikatsionnaya terapiya pri peritonite* [Detoxification therapy for peritonitis]. Minsk: Polifakt-Al'fa Publ., 1997. 12. (In Russian).
10. Savel'eva V.S., Gel'fanda B.R., eds. *Sepsis v nachale XXI veka* [Sepsis in the early XXI century]. Moscow: Litera Publ., 2006. 176 p. (In Russian).
11. Vatazina A.V., ed. *Selektivnaya adsorbtziya endotoksina gramotritsatel'nykh bakteriy pri khirurgicheskom sepsise* [Selective adsorption of endotoxin of gram-negative bacteria in the surgical sepsis]. Moscow: Izd-vo I.V. Balabanova Publ., 2011. 131 p. (In Russian).
12. 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.
13. Cavaillon J.M. Polymyxin B for endotoxin removal in sepsis. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11 (6): 426–427.
14. 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: 119–125.
15. 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): 754–760.
16. Cruz D.N., Perazella M.A., Bellomo R., et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Critical Care.* 2007; 11(2): R47.
17. Suzuki H., Nemoto H., Nakamoto H., et al. Continuous hemodiafiltration with polymyxin B immobilized fiber is effective in patients with sepsis syndrome and acute renal failure. *Ther Apher.* 2002; 6 (3): 234–240.
18. Ono S., Tsujinmoto H., Matsumoto A., et al. Modulation of human leukocyte antigen-DR on monocytes and CD16 on granulocytes in patients with polymyxin B immobilized fiber. *Am J Surg.* 2004; 188 (2): 150–156.
19. Tani T., Hanasawa K., Kodama M., et al. Correlation between plasma endotoxin, plasma cytokines, and plasminogen activator inhibitor-1 in septic patients. *World J Surg.* 2001; 25 (5): 660–668.
20. Nakamura T., Ebihara L., Shoji H., et al. Treatment with polymyxin B-immobilized fiber reduces platelet activation in septic shock patients: decrease in plasma levels of soluble P-selectin, platelet factor-4 and beta-thromboglobulin. *Inflamm Res.* 1999; 48 (4): 171–175.
21. Kirkovskiy V.V., Gapanovich V.N., Vvedenskiy D.V., Starostin A.V. *Sposob profilaktiki septicheskogo shoka* [Method of prevention of septic shock]. Patent Rep. Belarus no. 16257, 05.11.2012. (In Russian).
22. Gapanovich V.N., Bychko G.N., Rasyuk E.D., et al. *Sorbent dlya izvlecheniya iz biologicheskikh zhidkostey bakterial'nykh toksinov i sposob ego polucheniya* [Sorbent for extraction of biological fluids and bacterial toxins and its production method]. Patent Rep. Belarus no. 15108 or 30.12.2011. (In Russian).
23. Bychko G.N., Kirkovskiy V.V., Sedelkina A., et al. *Metodika kolichestvennoy otsenki kontsentratsii lipopolisakharidov gramnegativnoy flory* [A method of quantitative evaluation of the concentration of lipopolysaccharides of gram-negative flora]. *Ekstrakorporal'naya gemokorreksiya v intensivnoy terapii kriticheskikh sostoyaniy: 6-ya mezhdunar. nauch.-prakt. konf* [Blood purification in intensive therapy of critical States: 6th Intern. scientific-practical. conf]. Minsk, May 23, 2013. 22–25. (In Russian).

Поступила 24.07.2015

Контактная информация:

Колесникова Ирина Геннадьевна,

врач анестезиолог-реаниматолог лаборатории РЦЭМД,

м.н.с. НИЧ Белорусского государственного медицинского

университета, Минск, Республика Беларусь

e-mail: klsnk_a@tut.by