Анестезиология и реаниматология
2019, №4, с. 20-30
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201904120

Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology
2019, №4, pp. 20-30
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201904120

Современные экстракорпоральные методы лечения критических состояний, обусловленных системным воспалительным ответом

© М.С. РУБЦОВ[1], Д.Л. ШУКЕВИЧ[1,2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, Кемерово, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, 650056, Кемерово, Россия

РЕЗЮМЕ

Изучение влияния элиминации медиаторов воспаления с помощью экстракорпоральных методов стало одним из перспективных научных направлений благодаря тому, что эти методы способствуют снижению выраженности клинических эффектов системного воспалительного ответа (СВО) и предотвращению развития полиорганной дисфункции. В этом обзоре рассмотрены современные экстракорпоральные методы удаления эндотоксина и цитокинов, направленные на преодоление чрезмерной реакции СВО. Прежде всего уделено внимание методам с трансмембранным механизмом экстракорпорального очищения крови за счет конвекции и диффузии. Рассмотрены также технологии, при которых очищение происходит за счет адсорбции, еще одного основного механизма выведения патологических субстанций. Представленные в обзоре стратегии экстракорпорального очищения крови вызывают наибольший научный интерес в последние годы. Количество исследований эффективности этих методов у пациентов в критическом состоянии растет, но уровень ее доказанности на современном этапе считается низким. Данные методы пока применяются в зависимости от экономических возможностей и наработанного клинического опыта. Мы полагаем, что дальнейшие исследования помогут обосновать эффективность целенаправленного персонифицированного подхода к использованию экстракорпоральных методов лечения, что может способствовать их окончательному признанию, послужить импульсом для нового витка развития и обеспечить более оптимистичные перспективы для пациентов.

Ключевые слова: системный воспалительный ответ, сепсис, высокопроницаемые мембраны, цитокины, эндотоксин, экстракорпоральное очищение крови, гемосорбция.

Информация об авторах:
Рубцов М.С. — https://orcid.org/0000-0001-5527-7494
Шукевич Д.Л. — https://orcid.org/0000-0001-5708-2463
Автор, ответственный за переписку: Рубцов М.С. — e-mail: rumisha1@rambler.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Рубцов М.С., Шукевич Д.Л. Современные экстракорпоральные методы лечения критических состояний, обусловленных системным воспалительным ответом (обзор литературы). *Анестезиология и реаниматология*. 2019;4: 20-30. https://doi.org/anaesthesiology201904120

Modern extracorporeal methods for critical conditions caused by systemic inflammatory response

© M.S. RUBTSOV[1], D.L. SHUKEVICH[1,2]

[1]Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia;
[2]Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia

ABSTRACT

The study of elimination of inflammatory mediators using extracorporeal methods has become one of the most promising scientific directions because extracorporeal methods reduce clinical severity of systemic inflammatory response (SIR) and prevent multiple organ dysfunction. Modern extracorporeal methods for elimination of endotoxin and cytokines and decrease of SIR are reviewed in the article. First of all, extracorporeal methods with transmembrane mechanism of elimination due to convection and diffusion are considered. Technologies based on adsorption as one more basic mechanism of elimination are also analyzed. The strategies of extracorporeal blood purification presented in the review have been of the greatest scientific interest in recent years. There are advanced number of trials devoted to the effectiveness of these methods in patients in critical condition. However, evidence level is still considered trivial. These methods are still used depending on economic opportunities and accumulated clinical experience. In our opinion, further research will be useful to substantiate the effectiveness of targeted personalized approach to extracorporeal methods of treatment. These data may be essential for final recognition of extracorporeal treatment and provide further development of this approach and more optimistic prospects for patients.

Keywords: systemic inflammatory response, sepsis, highly permeable membranes, cytokines, endotoxin, extracorporeal blood purification, hemosorption.

Information about authors:
Rubtsov M.S. — https://orcid.org/0000-0001-5527-7494
Shukevich D.L. — https://orcid.org/0000-0001-5708-2463
Corresponding author: Rubtsov M.S. — e-mail: rumisha1@rambler.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Rubtsov MS, Shukevich DL. Modern extracorporeal methods for critical conditions caused by systemic inflammatory response (review). *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya I Reanimatologiya*. 2019;4:20-30. (In Russ.). https://doi.org/anaesthesiology201904120

Несмотря на то что триггером системного воспалительного ответа (СВО), сопровождающего каждое цитокин-индуцированное критическое состояние, в равной степени могут являться как септические, так и не связанные с инфекцией факторы, клинические проявления СВО одинаковы. Так, например, обнаруживается много общего в клинической картине СВО между сепсисом и реакцией организма на длительный контакт крови с экстракорпоральным контуром при искусственном кровообращении [1]. У больных с СВО вне зависимости от этиологии последнего (инфекционная или неинфекционная) продленная гемофильтрация улучшает гемогидродинамические показатели и может предотвратить прогрессирование полиорганной недостаточности [2].

Перфузия крови через специальный экстракорпоральный фильтр или адсорбер обеспечивает ее очищение от патологически накапливаемых субстанций за счет адсорбции, или за счет трансмембранного переноса веществ вместе с растворителем путем конвекции, или путем диффузии за счет градиента концентрации. В течение последних четырех десятилетий значительно улучшены свойства половолоконных мембран, связанные с удалением молекул с крупной молекулярной массой —30—40 кДа. Желание расширить спектр удаления растворенных веществ диктовалось пониманием патофизиологии и ключевой роли активации цитокиновых каскадов в развитии СВО и прогрессировании повреждения тканей. Цитокины представляют собой молекулы средней молекулярной массы, вызывающие аутокринные, паракринные или эндокринные эффекты. Эти молекулы регулируют гормональные, метаболические и иммунологические реакции на внешние (инфекция, травма и т.д.) или внутренние (ишемия, рак и т.д.) факторы агрессии [3]. Сложное регулирование коррелирует не только с типом и степенью повреждения, но и с генетическими характеристиками, роль которых еще предстоит разгадать [3]. Другими словами, организм конкретного пациента может продуцировать огромное количество данных медиаторов, а в некоторых случаях сверхэкспрессирует их по отношению к этиологическому стимулу. Удаление цитокинов и эндотоксина тем или иным способом экстракорпорального очищения (адсорбцией, конвекцией или диффузией) зависит от материала и формы гемодиафильтра или адсорбера, а также от условий проведения процедуры. В свою очередь, очищение крови с помощью селективной сорбции эндотоксина более широко может быть применено у пациентов с сепсисом и септическим шоком.

Высокопроницаемые мембраны («high cut-off» или «super high flux» hemofilters) и удаление цитокинов

В течение последних пятнадцати лет экстракорпоральные методы очищения крови с помощью «high cut-off» мембран предложены для контроля дисрегуляции цитокинов при СВО. Данные мембраны разработаны для того, чтобы увеличить клиренс медиаторов воспаления [3]. Клинически выражение «мембрана с высокой точкой отсечки» («high cut-off membrane») описывает мембраны с пороговым значением, которое приблизительно соответствует молекулярному весу альбумина [4]. Высокопоточная мембрана (high flux) имеет коэффициент ультрафильтрации (K_{UF})>25 мл/ч/мм рт.ст./м^2; данный показатель в основном характеризует проницаемость мембраны для воды. Мембрана с K_{UF}<10 мл/ч/мм рт.ст./м^2 считается низкопоточной (low flux), тогда как K_{UF} 10—25 мл/ч/мм рт.ст./м^2 характерен для мембран со средним потоком [4]. Однако проницаемость мембраны для воды не следует отождествлять с проницаемостью мембраны для растворенных веществ, которая зависит от размера пор и их плотности распределения на мембране. По этой причине термины «высокопоточная» и «высокопроницаемая» не являются взаимозаменяемыми [4]. Идея использования высокопроницаемых мембран появилась в связи с постепенным накоплением доказательств существования уремических токсинов с большей молекулярной массой, чем мочевина. В конце 80-х годов прошлого века обнаружен белок β_2-микроглобулин (11,8 кДа), который, как оказалось, является основным компонентом амилоидных отложений, вызывающих тяжелую артропатию у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, длительно зависимых от гемодиализа. Впоследствии достижения аналитической биохимии позволили идентифицировать широкий спектр средних молекул с молекулярной массой до 40 кДа, многие из которых связаны с различными аспектами уремической токсичности; это стимулировало возобновление интереса к мембранам, способным к их удалению [5]. С тех пор, в зависимости от клиренса β_2-микроглобулина и коэффициента просеивания, диализные мембраны традиционно делят на две основные категории — с низким и высоким потоком (low flux, high flux). Коэффициент ультрафильтрации больше не является клинически значимым показателем эффективности, поэтому необходимость классификации мембран на основании водопроницаемости в настоящее время ставится под сомнение. Это связано в том числе с появлением новых, еще более проницаемых мембран («medium cut-off», «protein-leaking», «high cut-off» и других, не совсем четко определяемых терминами «super-flux» и «super high-flux»), в отношении классификации которых пока нет единого мнения. Представляется наиболее целесообразной классификация этого класса мембран, основанная на способности удаления уремических токсинов в зависимости от их молекулярной массы [5].

Классическая мембрана для заместительной почечной терапии способна пропускать молекулы с молекуляр-

ной массой 30—35 кДа. Молекула массой 1 кДа соответствует мембранному отверстию размером 1,3 нм, тогда как мембрана, пропускающая молекулы с молекулярной массой 10 кДа, имеет размер пор примерно 2,9 нм [6]. Диффузия на мембране происходит за счет градиента концентрации и является идеальным методом для удаления небольших (менее 500 Да) молекул, таких как креатинин. Конвекция происходит за счет градиента гидростатического давления и является лучшим методом удаления молекул со средней молекулярной массой (между 500 Да и 60 кДа, таких как β_2-микроглобулин) и больших молекул (от 60 до 100 кДа, таких как альбумин, 70 кДа) [6]. Появление аппаратов с системами управления ультрафильтрацией более 25 лет назад привело к широкому применению «high-flux» мембран. Благодаря более высокой водопроницаемости и большему диаметру пор такие мембраны улучшают клиренс молекул со средней молекулярной массой, что способствует разработке новых методов экстракорпорального очищения, таких как гемофильтрация и гемодиафильтрация [7]. Дальнейшее развитие мембранных технологий привело к разработке «protein-leaking» мембран, также называемых «super-flux» или «high cut-off» мембранами. Они более проницаемы, чем обычные «high-flux» мембраны, и удаляют более крупные растворенные вещества, что может вести к нежелательным последствиям, таким как потеря альбумина [7]. Эти мембраны используют для удаления токсинов с высокой молекулярной массой, уровень которых повышается в крови во время сепсиса (цитокины), рабдомиолиза (миоглобин) или при гематологических расстройствах [7]. В связи с возможными значительными потерями альбумина применение этих мембран не рекомендуется в режимах с конвекционным массопереносом [7]. Кроме того, более широкое или длительное их использование не желательно до тех пор, пока не появится больше информации о клинических преимуществах, побочных эффектах и осложнениях [7].

В экспериментальных и клинических условиях «high cut-off» мембраны, по всей видимости, лучше удаляют воспалительные цитокины, чем обычные «high-flux» мембраны. Высоко проницаемые гемофильтры характеризуются повышенным эффективным размером пор с точкой отсечки 60 кДа, что и способствует более эффективному удалению медиаторов воспаления. Увеличение размера пор уменьшает эффект «протеинового пирога», или, можно сказать, засорения, окклюзии пор мембраны белками, обеспечивая длительный клиренс для молекул с более низкой (до 20 кДа) молекулярной массой [8].

Использование «high cut-off» мембран приводит к восстановлению функции иммунных клеток, уменьшает вероятность нестабильности гемодинамики и снижает уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) в плазме [9]. Кроме того, «high cut-off» мембраны элиминируют такие клинически значимые молекулы, как белок High-mobility group box (HMGB-1), который идентифицирован, как посредник в развитии тяжелой полиорганной дисфункции и представляет собой группу внутриклеточных белков, функционирующих как цитокины при высвобождении во внеклеточную среду. Несмотря на то что коэффициент просеивания «high cut-off» мембран для альбумина больше, чем у обычных «high-flux» мембран, и существует риск развития гипоальбуминемии, ежедневные его потери ограничены и могут быть возмещены. Эффекты гемофильтрации с незначительными потерями альбумина и гемодиализа на «high cut-off» мембранах по способности удаления цитокинов сопоставимы. Использование конвективного и диффузионного массопереноса на данных мембранах представляется возможным, однако требуется дальнейшее клиническое изучение этих вопросов [9]. Будущие исследования возможностей «high cut-off» мембран могут дать обнадеживающие результаты, в том числе путем объединения их с высоко адсорбционными мембранами [10]. Некоторые исследователи признают перспективность снижения уровня циркулирующих медиаторов системного воспаления с помощью данных мембран в рамках лечения системных воспалительных состояний, отличных от сепсиса.

Кроме того, иммуномодулирующие эффекты при использовании данных мембран могут быть особенно полезны, например, у пациентов с ослабленным иммунитетом, получающих кортикостероиды [11]. В целом доказательства эффективности «high cut-off» мембран основаны на проведенных небольших исследованиях у пациентов с сепсисом и свидетельствуют о снижении уровня воспалительных цитокинов, уменьшении времени искусственной вентиляции легких и улучшении гемодинамики [12—16].

Высокопроницаемые мембраны с эффектами неселективной адсорбции и адсорбции эндотоксина

До сих пор использование методов конвективной или диффузионной элиминации не помогало в полной мере эффективно разрешать и контролировать состояние чрезмерного СВО. Однако адсорбирующая способность некоторых современных мембранных материалов предполагает развитие перспективной стратегии лечения. Процесс адсорбции на мембранах, как другой физико-химический принцип элиминации различных молекул (медиаторы, цитокины, антибиотики, различные белки крови), используется не только в гемофильтрах для продленной заместительной почечной терапии (ПЗПТ), но и широко при интермиттирующем гемодиализе, особенно для удаления β_2-микроглобулина [17]. В зависимости от своего состава мембраны приобретают различные адсорбционные свойства и способны, что очень важно, удалять молекулы с большей молекулярной массой, чем их собственная точка отсечки [18]. Это свойство может быть особенно привлекательным в связи с масштабностью молекул про- и противовоспалительных медиаторов, начиная от 0,5 до 60 кДа. Например, некоторые исследования показывают превосходство мембран из полиакрилонитрила над мембранами из полисульфона, что объясняется более эффективным поглощением медиаторов воспаления. В последнее десятилетие производители мембран из полиакрилонитрила выпускают более эффективную адсорбционную мембрану AN69 ST(ST for surface treatment) [19]. Поверхность мембраны состоит из слоя полиэтиленимина и слоя гепарина. В AN69 ST содержание полиэтиленимина незначительное, из-за чего на поверхности AN69 ST не происходит адсорбции эндотоксина. AN69 ST имеет большую адсорбирующую емкость по сравнению с предыдущими мембранами из полиакрилонитрила [20]. Также адсорбционные свойства AN69 ST мембраны расширены путем придания ее поверхности отрицательной полярности, из-за чего происходит адсорбция антибиотиков (аминогликозиды, ванкомицин), а также лактата. Недавнее ретроспективное обсервационное исследование показало, что применение мембраны AN69 ST может быть связано с лучшими внутрибольничными результатами, в частности, с уменьшением длительности пребывания в отделении интенсивной терапии и снижением летальности среди пациентов, получающих ПЗПТ [20]. Дополнительным эффектом AN69 ST является очень хорошая адсорбция HMGB-1, что показано в одном из исследо-

ваний в Японии [21]. AN69 ST лучше адсорбирует HMGB-1 по сравнению с мембранами из других материалов. Так, мембраны на основе полиметилметакрилата имеют более низкое сродство к HMGB-1, примерно половину от адсорбирующей способности мембраны AN69 ST относительно HMGB-1 [22]. Адсорбция является краткосрочным процессом для медиаторов воспаления, так как адсорбирующая емкость мембраны ограничена, и происходит быстрое ее насыщение, поэтому очень важно максимально оптимизировать этот механизм. Чем меньше площадь поверхности мембраны, тем быстрее происходит насыщение, поэтому важно, чтобы поверхность мембраны составляла не менее 1,5 м^2 [22]. Для достижения постоянного эффекта адсорбции рекомендуется регулярно менять гемофильтр из-за относительно быстрого насыщения мембраны. Это может быть источником трудностей в медицинской клинической практике, значительно увеличивая стоимость и объем работы каждой процедуры. Сообщается о клинической эффективности метода последовательного соединения двух гемофильтров с полиметилметакрилатными мембранами при продленной гемодиафильтрации у пациентов с сепсисом для повышения способности удаления цитокинов за счет увеличения площади адсорбции [23].

Мембраны из полиметилметакрилата и в самом деле обладают большей способностью удалять цитокины, чем при использовании гемофильтров из другого материала. Эта высокая способность полиметилметакрилата удалять цитокины происходит главным образом за счет адсорбции [24]. Описано также значительное снижение уровня лактата в крови на гемофильтрах из полиметилметакрилата, отмечен больший потенциал к адсорбции молекул до 65кДа [24]. Мембраны с эффектом адсорбции могут быть полезны при ограниченном количестве диализата, и, по всей видимости, в этом случае очищение адсорбцией может быть эквивалентным диффузии или конвекции в течение более коротких сессий [25]. ПЗПТ с адсорбирующим цитокины гемофильтром является эффективной при лечении сепсиса и септического шока и представляет собой достаточно привлекательный метод [26]. В одноцентровом ретроспективном исследовании S. Kobashi и соавт. [27] при прямом сравнении эффективности мембран AN69 ST и полиметилметакрилата у пациентов с сепсисом, находящихся в критическом состоянии, отмечена более высокая 28-дневная выживаемость в группе AN69 ST. Кроме того, показано, что мембрана AN69 ST эффективно адсорбирует фактор роста фибробластов 23-го типа, ингибирующий экстраренальный синтез 1,25-дигидроксивитамина D человеческими моноцитами, повышенная экспрессия которого может играть решающую роль в определении иммунного ответа на витамин D. Это в свою очередь может быть ключевым фактором, определяющим развитие инфекционных осложнений у пациентов [28, 29]. Показана клиническая эффективность использования неселективных адсорбционных мембран, так как процесс адсорбции начинает играть ключевую роль в лечении системных воспалительных состояний, и это является перспективным терапевтическим направлением, но тем не менее необходимо ожидать результатов крупных рандомизированных исследований.

Последние разработки медицинской компании «Gambro» (Швеция) привели к созданию новой мембраны AN69 Oxiris, которая по сравнению с AN69 ST может, кроме цитокинов, выборочно адсорбировать эндотоксин. Поверхность второго слоя AN69 Oxiris содержит в 3 раза больше полиэтиленимина чем в AN69 ST, и его адсорбционные свойства усиливаются за счет изменения полярности на поверхности мембраны на положительно заряженный потенциал, что и позволяет адсорбировать эндотоксин, который считается отрицательно заряженным. AN69 Oxiris, по данным недавнего исследования, показывает свое превосходство в способности к адсорбции эндотоксина и цитокинов одновременно (*in vitro*), а эффективность адсорбции данных медиаторов сопоставима с Toraymyxin и CytoSorb [30]. В этом исследовании отмечено, что три наиболее широкодоступных сорбирующих устройства имеют принципиально разные спектры удаления растворенных веществ. Хотя Toraymyxin эффективен при удалении эндотоксина, он малоэффективно удаляет воспалительные медиаторы. И, наоборот, в то время как Cytosorb удаляет широкий спектр воспалительных медиаторов, он не удаляет эндотоксин. AN69 Oxiris, напротив, имеет сходные характеристики с Toraymyxin относительно сорбции эндотоксина и с CytoSorb относительно сорбции большинства воспалительных медиаторов [30]. Тем не менее исследование имеет некоторые недостатки, которые могут привести к неправильному клиническому использованию этих сорбентов. Выполнение эксперимента с 500 мл плазмы с низкими и нерегенерированными концентрациями медиаторов воспаления в течение лишь 2 ч привело к их одинаково полному удалению всеми тремя устройствами. Это не соответствует реальным клиническим условиям. И так как происходит полная адсорбция, то трудно оценить время насыщения оцениваемых устройств, поэтому невозможно понять, какое из них эффективно насыщается, а какое еще обладает адсорбционными возможностями. Необходим дальнейший анализ для оценки этих сорбентов и определения реальных различий между ними [31].

Мембраны японской компании «Toray» на основе полиметилметакрилата хорошо известны рядом неожиданных открытий. Показано, что данные мембраны очень эффективно адсорбируют эндотоксин, возможно, также как AN69 Oxiris [10]. Многолетнее наблюдение показало, что плазменные уровни β_2-микроглобулина у диализных пациентов были значительно ниже, чем при использовании других мембран, и это заметно снизило частоту возникновения кистевого туннельного синдрома [17, 32]. Использование мембран на основе полиметилметакрилата более эффективно решает проблему анемии и кожного зуда у больных, получающих гемодиализ, за счет эффективного сорбирования различных веществ, ответственных за их возникновение [17, 32]. Гемофильтры на основе полиметилметакрилата являются эффективными при лечении тяжелого сепсиса и септического шока даже у пациентов без почечной дисфункции [33]. Главным образом в Японии мембраны из полиметилметакрилата широко применяются при внепочечных показаниях не только у пациентов с сепсисом, но и у пациентов с цитокин-индуцированным критическим состоянием (острый респираторный дистресс-синдром и тяжелый острый панкреатит) [33]. Мембраны из полиметилметакрилата способны селективно адсорбировать эндотоксин, а благодаря их способности адсорбировать еще и множество цитокинов, они, вероятно, могут превосходить по своей эффективности метод эндотоксин-адсорбции через колонку Toraymyxin с полимиксином-B [33, 34]. Наконец, в результатах исследованиях на больных с септическим шоком отмечается, что использование мембраны из полиметилметакрилата связано с улучшением гемодинамики и со снижением частоты развития полиорганной дисфункции [35].

Цитокин-адсорбирующие колонки

Цитокиновый-адсорбер CytoSorb («CytoSorbents Corporation», США) демонстрирует неплохую способность к адсорбции воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-8.

Изначально многие исследования показали, что лечение с цитокин-адсорберами благотворно влияет на выживаемость и воспалительную реакцию при септических состояниях у животных [36]. Кажется очень обнадеживающим то, что рабочая поверхность цитокин-адсорбера огромна (40 000 м^2, https://cytosorb-therapy.com/the-adsorber/) по сравнению с классическим гемофильтром (1,5—2,0 м^2) для продленной заместительной почечной терапии [10]. Наиболее известный CytoSorb состоит из пористых адсорбент-полимерных шариков, собирающих молекулы массой 5—60 кДа (https://cytosorb-therapy.com/the-adsorber/), это, например, про- и противовоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α и ИЛ-10, которые ответственны за развитие СВО [10]. CytoSorb является, очевидно, и наиболее изученным; изначально его изучали в основном у животных и выявили его неплохие возможности в сокращении концентрации цитокинов (в течение 2 ч на 50% от исходного уровня), а в некоторых случаях даже почти на 80% циркулирующих цитокинов. Подобного эффекта трудно достичь с помощью «high cut-off» мембран или даже с помощью высокопроницаемой адсорбционной мембраны [36]. Вероятным недостатком является то, что CytoSorb не может адсорбировать эндотоксин [30, 36]. Кроме того, немало исследователей отмечают, что лечение цитокин-адсорберами является очень эффективным и приводит к быстрой стабилизации гемодинамики с уменьшением вазопрессоров в течение нескольких часов, к уменьшению проницаемости сосудов и капиллярной утечки в интерстиций, а также к снижению маркеров инфекции у пациентов в критическом состоянии [37]. Известны исследования о полезном применении CytoSorb совместно с экстракорпоральной мембранной оксигенацией при кардиогенном шоке [38]. Медиаторы воспаления являются ключевыми пусковыми механизмами СВО после искусственного кровообращения в кардиохирургии с частым развитием у пациентов гемодинамической нестабильности, гипотонии с низким системным сосудистым сопротивлением. Интра- и послеоперационное удаление медиаторов из крови с помощью адсорбера цитокинов CytoSorb ранее описано как полезный подход для контроля этих гипервоспалительных процессов с восстановлением иммунного гомеостаза и предотвращения полиорганной дисфункции [39, 40]. Сообщается также об эффективном использовании CytoSorb в комбинации с продленной гемодиафильтрацией. В ходе комбинированного лечения отмечено быстрое улучшение гемодинамики, а также значительное снижение уровней ИЛ-6 и лактата. В результате состояние пациента с сепсисом клинически стабилизировалось, наступило полное выздоровление [41]. Сообщается также о положительном эффекте адсорбера CytoSorb, дополняющем детоксикацин во время продленной гемодиофильтрации в виде сорбции билирубина [42]. CytoSorb является единственным юридически одобренным экстракорпоральным цитокин-адсорбером в Европейском союзе и разрешен к применению при всех состояниях, сопровождающихся повышением уровня цитокинов [42]. По данным производителя, зарегистрировано более 40 000 случаев применения CytoSorb в более чем 700 медицинских центрах по всему миру [44]. Растет и число проводимых исследований, по результатам которых отмечены снижение потребности в вазопрессорах, улучшение гемодинамики и тенденция к уменьшению смертности на фоне применения CytoSorb [44, 45].

Разработан клинический регистр по использованию CytoSorb с участием 22 стран, и, согласно последнему докладу, использование CytoSorb у 135 пациентов с сепсисом не вызывало побочных эффектов. Смертность составила 65% по сравнению с прогнозируемым риском смерти 78% на основе оценки тяжести по шкале APACHE II. Кроме того, наблюдалось заметное снижение уровня ИЛ-6 [46].

Таким образом, оправдывается необходимость дальнейших исследований и клинических испытаний, кроме того, понятно, что цитокин-адсорберы могут играть важную роль в лечении гиперцитокинемии и полиорганной дисфункции.

Селективная сорбция эндотоксина

Сепсис характеризуется дисрегулированным иммунным ответом на инфекцию, что приводит к угрожающей жизни полиорганной дисфункции [47]. Чрезмерный иммунный ответ на очаг инфекции является многофакторным. Компонент бактериальной клеточной стенки эндотоксин, или липополисахарид (ЛПС), относящийся к патоген-ассоциированным молекулярным структурам (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), вместе с ассоциированными с повреждением молекулярными структурами (damage-associated molecular patterns, DAMPs) поврежденных клеток играют важную роль в установлении этого ответа с последующим высвобождением про- и противовоспалительных цитокинов. Понимание этого сложного механизма привело к разработке стратегии лечения, направленной на восстановление сбалансированного иммунного ответа путем удаления этих воспалительных медиаторов [48]. Экстракорпоральное очищение крови от циркулирующего эндотоксина приводит к торможению развития септического каскада, опосредованного ЛПС, и тем самым улучшает клинический исход.

Toraymyxin — это устройство, разработанное для адсорбирования циркулирующего в крови эндотоксина с использованием прямой гемоперфузионной терапии у пациентов с септическим шоком. Полистирольное волокно с иммобилизированным полимиксином В выпускается в виде коммерчески доступного продукта — колонки, в которой полимиксин В присутствует в ковалентно связанной форме (Toraymyxin, «Toray Industries», Япония). Такая структура препятствует выделению полимиксина В и защищает пациентов от нефро- и нейротоксичности [49]. В 1994 г. японская национальная система медицинского страхования одобрила использование Toraymyxin для лечения эндотоксемии и септического шока. С тех пор Toraymyxin безопасно применяли в более чем 100 000 случаев в отделениях неотложной и интенсивной терапии в Японии [50], при этом отмечены низкая частота побочных эффектов (менее 1%) и хорошая переносимость [51]. Toraymyxin в настоящее время является доступным для использования в клинических условиях в 14 странах мира; признана потенциальная польза этого метода в решении достаточно широкого спектра проблем [52]. Этот метод лечения постепенно получил признание, поскольку увеличилось количество доказательств, которые накапливались постепенно, начиная от первоначальных небольших клинических исследований до тщательно проведенного систематического обзора и, в конечном счете, до многоцентрового рандомизированного клинического исследования, проведенного в Италии и получившего название «EUPHAS».

«EUPHAS» было первым из крупных исследований, в ходе которого продемонстрированы значительное улучшение функции сердечно-сосудистой системы, уменьшение потребности в вазопрессорах и снижение смертности на 28-й день у пациентов с абдоминальным сепсисом, которым проводили по 2 двухчасовые сессии гемоперфузии с полимиксином В на ранних стадиях септического шока [53]. Однако количество исследуемых пациентов получилось небольшим, что, возможно, стало основанием для переоценки истинной величины клинического эффекта. Поэтому итальянские исследователи разработали новое перспективное многоцентровое совместное исследование «EUPHAS 2».

Цель проекта «EUPHAS 2» — собрать большую базу данных о терапии гемоперфузией с полимиксином В, чтобы лучше оценить эффективность и биологическую значимость удаления эндотоксина в клинической практике. Кроме того, это исследование направлено на то, чтобы проверить воспроизводимость данных, имевшихся в то время в литературе, оценить популяцию пациентов, выбранную для лечения, и определить подгруппы пациентов, которым данный метод был бы более полезен, чем другие методы [54]. В результате, несмотря на ретроспективный характер сбора данных «EUPHAS 2» и отсутствие контрольной группы, по мнению авторов, проведен масштабный статистический анализ (357 пациентов на базе 57 медицинских центров в Европе и Азии), результаты которого подтвердили возможность осуществления гемоперфузии с полимиксином В у пациентов с сепсисом в повседневной медицинской практике. Показаны клинические преимущества, связанные с удалением эндотоксина без значительных побочных эффектов от применения экстракорпоральной техники [55].

Однако в ходе другого крупного рандомизированного контролируемого исследования «ABDOMIX» не удалось показать клинических преимуществ данного метода у пациентов с септическим шоком. У пациентов с септическим шоком, вызванным перитонитом после абдоминальных операций, отсутствовал положительный эффект от гемоперфузии с полимиксином В [56]. Таким образом, сохраняется противоречивость данных о реальной клинической эффективности гемоперфузии с полимиксином В.

«EUPHRATES» — последнее на сегодняшний день основное контролируемое многоцентровое рандомизированное исследование, инициированное в 50 отделениях интенсивной терапии медицинских учреждений США и Канады, выполнено с целью оценки эффективности гемоперфузии с полимиксином В у пациентов с септическим шоком и эндотоксинемией, подтвержденной с помощью теста активности эндотоксина (endotoxin activity assay, EAA). В этом основное отличие данного исследования от предыдущих. Выбирали пациентов со стойкой клинической картиной септического шока (несмотря на адекватную инфузионную терапию и вазопрессорную поддержку) и показателями EAA, равными или больше 0,60, при этом наличие СВО не было критерием включения в исследование [57]. Первичной оценочной точкой исследования являлась 28-дневная смертность от всех причин. Стартовало исследование в октябре 2010 г., планировалось, что будет проанализировано 360 случаев. Однако промежуточный анализ показал, что практически не наблюдалось эффекта у пациентов с базовым показателем полиорганной дисфункции по MODS 9 или менее баллов, поэтому эти пациенты исключены из исследования. Потребовался дополнительный набор пациентов. Что касается взаимосвязи между тяжестью полиорганной дисфункции и эффективностью гемоперфузии с полимиксином В, известно, что эффект терапии увеличивается с ростом прогнозируемой смертности. T. Chang и соавт. провели метаанализ 17 исследований, в которых изучено влияние гемосорбции с помощью колонки Toraymyxin на смертность у пациентов с сепсисом и септическим шоком. Показано, что наилучшие клинические результаты отмечены у определенной популяции пациентов с наибольшей степенью риска развития осложнений и тяжестью полиорганной дисфункции [58]. Действительно, базовая смертность по данным исследования «EUPHAS» (в котором показано, что терапия эффективна) составила 53,3%, а по данным «ABDO-MIX» (показано, что терапия эффективна) — 19,5%, то есть пациенты в исследовании «EUPHAS» были более тяжелыми. В свою очередь в «EUPHRATES» смертность в контрольной группе составила 36,4%. В итоге зарегистрировано 450 случаев, и исследование завершено в июле 2016 г. [59]. По основному протоколу исследования (рефрактерный септический шок, EAA, равный или больше 0,60, два сеанса гемоперфузии с полимиксином В и показатель MODS больше 9) в группе получающих гемоперфузию с полимиксином В не было статистически значимого снижения летальности через 28 дней по сравнению с группой, получающей плацебо в сочетании с традиционной медикаментозной терапией. Дальнейший ретроспективный анализ показал значительное снижение смертности, если показатель EAA не повышался до уровня 0,9. У 194 пациентов с полиорганной дисфункцией по MODS больше 9 баллов и базовым уровнем EAA между 0,6 и 0,9 отмечено статистически значимое снижение абсолютной 28-дневной смертности на 10,7% (26,1% у 88 пациентов группы гемоперфузии с полимиксином В по сравнению с 36,8% у 106 пациентов контрольной группы, p=0,0474), а относительное снижение смертности — на 30% [58]. Таким образом, несмотря на то что исследование «EUPHRATES» не показало абсолютного положительного результата, имеют место некоторые положительные моменты. Поэтому преждевременно делать вывод о малой эффективности данного метода, и тем более, совсем отказываться от его использования. Поскольку эффект был наиболее заметным у пациентов с абдоминальной инфекцией и шоком (показатель MODS больше 9, EAA от 0,6 до 0,9), целесообразно провести дополнительное исследование, нацеленное на эту популяцию пациентов [60—61]. Выводы исследования «EUPHRATES» приближают нас к признанию того, что некоторые пациенты могут иметь чрезмерный уровень эндотоксина, что не позволяет добиться клинического улучшения, и в таком случае, возможно, необходимо проведение более чем 2 сессий гемоперфузии с полимиксином В [61—62]. Диагностика эндотоксинемии с помощью теста EAA в будущем, вероятно, будет наиболее точным критерием инициации терапии [63]. Лучшая выживаемость, в том числе и в зависимости от длительности процедуры гемоперфузии с полимиксином В, отмечается и другими исследованиями [64—65]. Y. Nakamura и соавт. [65] недавно сообщили, что применение прямой гемоперфузии с полимиксином В ассоциируется со снижением общей смертности от всех причин при септическом шоке, вызванном разными патогенами с различной локализацией очага инфекции [66]. T. Terayama и соавт. в своем обзоре и метаанализе исследований также отметили снижение смертности [67], но все же в метаанализе исключительно рандомизированных исследований не найдены убедительные доказательства эффективности гемопер-

фузии с полимиксином В у пациентов с сепсисом и септическим шоком в отношении улучшения все той же 28-дневной смертности [68]. Исходя из низкого качества доказательств, рутинное терапевтическое использование метода гемоперфузии с полимиксином В может быть рекомендовано условно. Для подтверждения или опровержения этих доказательств необходимы дополнительные крупные рандомизированные контролируемые исследования [69—70]. Итак, хотя в целом исследование «EUPHRATES» не показало положительного эффекта в отношении смертности, определена подгруппа пациентов, в которой отмечено клинически значимое ее снижение. В связи с этим компания «Spectral Medical Inc.» инициировала в США новое исследование TIGRIS, в котором предусмотрена та же первичная конечная точка 28-дневной смертности, планируется включить 150 пациентов с септическим шоком с уровнем MODS больше 9 и ЕАА 0,60—0,90 [70].

Перфузия крови через колонку Toraymyxin может быть полезна с точки зрения специфического связывания моноцитов периферической крови у пациентов с сепсисом, что показано посредством анализа связанных клеток с использованием иммуноцитохимических и электронно-микроскопических методов. Специфическое удаление моноцитов у пациентов с сепсисом может вызывать полезные эффекты, уменьшая взаимодействие между моноцитами и функционально ассоциированными клетками, включая эндотелиальные клетки сосудов [71]. T. Kumagai и соавт. [72] подчеркнули еще одну интересную способность этого типа сорбента, которая заключается в селективной адсорбции активированных нейтрофилов, экспрессирующих высокие уровни мембранных белков CD11b/CD64 и низкие уровни CXCR1/CXCR2. Это специфическое удаление клеток связано с уменьшением способности циркулирующих клеток вызывать повреждение монослоя эндотелия, что может уменьшить СВО у пациентов с септическим шоком.

Клинический опыт исследования сорбции эндотоксина с помощью Alteco LPS Adsorber («Alteco Medical AB», Швеция) ограничен немногочисленными исследованиями, что затрудняет оценку его терапевтического потенциала. Адсорбер Alteco LPS содержит синтетический полипептид, связанный с пористыми полиэтиленовыми пластинами. Полипептид обладает высоким сродством к липиду А, отрицательно заряженному фрагменту бактериального ЛПС. Серия исследований показала снижение уровня эндотоксина, уменьшение дозировок вазопрессоров, а также улучшение гемодинамики пациента без каких-либо значительных побочных эффектов [73—76]. Последовательное применение адсорбера Alteco LPS и продленной гемофильтрации позволяет уменьшить влияние микробного компонента эндотоксикоза на формирование полиорганной недостаточности, продолжительность заместительной почечной терапии и искусственной вентиляции легких у пациентов с посттравматическим абдоминальным сепсисом [77]. Однако ни в одном рандомизированном контролируемом исследовании не изучали потенциальные преимущества Alteco LPS Adsorber. Единственное многоцентровое рандомизированное экспериментальное исследование ASSET (The Abdominal Septic Shock — Endotoxin Adsorption Treatment), посвященное осуществимости и безопасности терапии Alteco LPS Adsorber и изучению предварительных данных о ее потенциальных клинических последствиях при септическом шоке, не завершено из-за трудностей с набором пациентов [78].

Для успешного применения процедур селективной сорбции эндотоксина требуется определение показаний к проведению этих методов терапии. Наибольшей диагностической значимостью определения уровня эндотоксинемии обладает экспресс-тест активности эндотоксина — ЕАА, однако по данным недавнего исследования М.Б. Ярустовского и соавт., важна также правильная интерпретация дополнительного параметра теста — «Ответ» («Response»), который оценивает уровень окислительного ответа нейтрофилов. Уровень «Ответа» менее 0,5 имеет предиктивно отрицательную биологическую значимость: ЕАА меньше 0,6 при уровне «Ответа» равном или больше 0,5 свидетельствует об отсутствии эндотоксинемии в системном кровотоке пациента, тогда как при ЕАА меньше 0,6 и уровне «Ответа» меньше 0,5 повышенный уровень эндотоксинемии исключить нельзя [79].

Отечественные разработки для сорбции эндотоксина

Адсорбер Токсипак — первый отечественный инновационный продукт для лечения сепсиса и септического шока. Колонка Токсипак (ЗАО НПФ «Покард», Россия) предназначена для селективной гемосорбции эндотоксинов (ЛПС) грамотрицательных бактерий при лечении сепсиса и септического шока. Сорбционная емкость — не менее 20 000 ед. эндотоксина (данные о сорбции получены в опыте с кровью человека). Активный ингредиент колонки — сорбент, синтезированный на основе полисахаридной гранулированной матрицы и химического лиганда, специфичного к ЛПС грамотрицательных бактерий. Клиническая и лабораторная эффективность данной сорбционной колонки изучена недостаточно, есть единичные исследования с небольшим количеством наблюдений, результаты которых показали, что Токсипак эффективно удаляет из крови эндотоксин и приводит к улучшению клинических и лабораторных показателей у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком [80].

В 2014 г. создана колонка Десепта® («НПП Биотех-М», Россия), содержащая полимерный сорбент, относящийся к стиролдивинилбензольной группе и обладающий бимодальными свойствами: антицитокиновым и антиэндотоксиновым. Механизм действия устройства направлен на два звена патологического процесса, в результате происходят удаление из крови молекул со средней массой, включая цитокины в диапазоне 5—55 кДа, и элиминация эндотоксина с суммарной емкостью 10 000 ед. При этом потери альбумина составляют менее 5%.

В 2016 г. Росздравнадзором разрешено использовать еще одну колонку — Десепта-ЛПС с увеличенной почти на 2 порядка емкостью по ЛПС за счет привитого к поверхности стиролдивинилбензола — сорбента лиганда, аффинного к ЛПС. Десепта-ЛПС (720 000 ед. эндотоксина) по своим свойствам является аналогом селективной колонки Toraymyxin (640 000 ед. эндотоксина). Проведены дополнительные пострегистрационные клинические исследования в различных научных центрах России. Таким образом, к настоящему времени накоплены клинические данные, свидетельствующие о том, что гемосорбция с колонками Десепта® полезна в качестве дополнения к стандартной терапии СВО при различной патологии, однако нет крупных рандомизированных исследований, и применение колонок Десепта® пока ограничено медицинскими учреждениями России [84].

Обсуждение

Сепсис прямо или косвенно нарушает функцию практически всех типов иммунных клеток. Доказано, что апоптоз на фоне септического процесса приводит к иммуносу-

прессии, вызывая глубокое истощение иммунных клеток, включая CD4, CD8, Т-клетки, В-клетки, фолликулярные дендритные клетки в различных органах пациентов, умирающих от сепсиса или травмы [81]. Индуцированный сепсисом апоптоз иммунных клеток в настоящее время подтвержден в нескольких посмертных исследованиях и встречается во всех возрастных группах (новорожденных, детей и взрослых). Апоптоз иммунных клеток происходит в лимфоидных (селезенка, тимус и лимфатические узлы) и в кишечно-ассоциированных лимфоидных тканях. Потеря интраэпителиальных лимфоцитов кишечника может способствовать транслокации бактерий в системное кровообращение, поддерживая СВО и предрасполагая к вторичным инфекциям. Ключевой вопрос заключается в том, является ли обширный вызванный сепсисом или травмой апоптоз иммунных клеток эпифеноменом или основным патофизиологическим механизмом? [82].

Тем не менее накопленные знания в области патофизиологии сепсиса и технический прогресс в области экстракорпоральной терапии позволяют научному сообществу быть более оптимистичным. Вся вертикаль способов экстракорпоральной терапии для очищения крови может положительно влиять на иммунный ответ путем изменения фенотипа иммунных клеток и/или их функции [88]. Следует отметить, что эти методы могут потенциально оказывать воздействие на три различных уровня, имеются в виду: а) количество иммунных клеток; б) доля клеточных подтипов с модификацией экспрессии маркеров на поверхности лейкоцитов; в) клеточная экспрессия и функция [81].

Описанные методы не лишены побочных эффектов. Нежелательные явления, связанные с их использованием, не следует недооценивать, а необходимо тщательно контролировать. В частности, с учетом низкого уровня доказательной базы, эти методы желательно применять только в центрах с достаточно опытным персоналом при условии индивидуализированного подхода и строгого мониторинга состояния пациента [47]. Побочные эффекты применения указанных методов связаны с экстракорпоральным контуром, антикоагуляцией и сосудистым доступом. У пациентов с сепсисом антибиотики являются единственным признанным стандартом, проверенной терапией. Риск удаления антибиотиков и недостаточного достижения целевых доз у пациентов должен быть тщательно учтен, в идеальной ситуации — с помощью точного контроля концентрации препарата. Еще одним важным предостережением является непредсказуемая потеря полезных молекул, таких как альбумин (особенно в случае использования мембраны «high cut-off»), аминокислоты и другие нутриенты [48]. Угроза гемодинамической нестабильности, гипотермия, электролитный дисбаланс, особенно при высокообъемной гемофильтрации (гипофосфатемия и гипокалиемия), также являются важными проблемами, это может осложнить клиническое течение, ухудшить состояние пациента и повлиять на прогноз течения заболевания. Что касается побочных эффектов, специфичных для адсорбции, то с ними чаще всего связано появление тромбоцито- и лейкопении [48].

До того, как эти методы могут быть применены, требуется адекватное обучение персонала. Наконец, все эти технологии разделяют недостаток высокой стоимости. Высокая заболеваемость и смертность, связанные с системными воспалительными состояниями, вместе с высокой стоимостью экстракорпоральной коррекции объясняют продолжающиеся усилия по ее оптимальному использованию. Терапевтические стратегии, направленные на удаление воспалительных медиаторов, участвующих в патогенезе СВО, представляют собой перспективную и развивающуюся область медицины. Однако существующий уровень доказательности не позволяет в полной мере использовать эти методы, несмотря на то что потребность в этом растет [48]. Следует отметить, что хотя смертность и сроки пребывания в отделениях интенсивной терапии являются актуальными критериями, но, видимо, в данном случае это не единственные показатели, которые необходимо срочно улучшать. Экстракорпоральные методы очищения крови потенциально могут служить своего рода мостом от неуправляемого критического состояния к стабилизации и выздоровлению пациента [48].

Современная техника для экстракорпоральной терапии безопасна, надежна, современный интерфейс делает возможными ее легкое использование и мониторинг. Таким образом, врач интенсивной терапии имеет множество возможностей, кроме того, продолжаются поиск и научное осознание новых патофизиологических механизмов развития критических состояний. Возможно, что отсутствие в настоящее время доказанности эффективности экстракорпорального очищения крови с целью модулирования иммунного ответа связано с неоднородностью проявлений СВО у разных пациентов. Есть надежда, что в будущем поиск специфических биомаркеров поможет врачам точно и эффективно определять оптимальное время начала лечения и проводить своевременную, до развития полиорганной дисфункции, индивидуально адаптированную к каждому пациенту экстракорпоральную терапию. В недавнем обзоре отечественных научных разработок, касающихся детоксикации при критических состояниях, ученые ФГБУ НУ «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В.А. Неговского» РАМН (Москва, Россия) отметили, что не может быть неэффективных методов лечения, если лечебное воздействие применяется своевременно, методически правильно и строго по показаниям [83]. С данным мнением трудно не согласиться. На основе полученных знаний и современных медицинских технологий идет пересмотр традиционных подходов к детоксикации, продолжается разработка новых направлений [83]. На наш взгляд, перспективность и клиническая эффективность экстракорпоральных методов очищения крови не вызывают сомнений, несмотря на пока еще низкий уровень доказательности.

Заключение

Мы полагаем, что дальнейшие исследования покажут эффективность целенаправленного индивидуализированного подхода к использованию экстракорпоральных методов очищения крови, будут способствовать их окончательному признанию, дадут импульс к новому витку развития и наметят более оптимистичные перспективы для пациентов.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, McAuley DF, Fraser JF. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Critical Care*. 2016;20(1):387. https://doi.org/10.1186/s13054-016-1570-4
2. Барбараш Л.С., Григорьев Е.В., Плотников Г.П., Шукевич Д.Л., Шукевич Л.Е. Гемодинамика и гидродинамический статус в течение заместительной почечной терапии при системном воспалительном ответе инфекционной и неинфекционной этиологии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2012;2:39-44.
Barbarash LS, Grigoryev EV, Plotnikov GP, Shukevich DL, Shukevich LE. Hemodynamics and hydrodynamic status during renal replacement therapy in systemic inflammatory response syndrome of infectious or noninfectious etiology. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij*. 2012;2:39-44. (In Russ.).
https://doi.org/10.17802/2306-1278-2012-2-39-44
3. Villa G, Zaragoza JJ, Sharma A, Neri M, De Gaudio AR, Ronco C. Cytokine removal with high cut-off membrane: review of literature. *Blood Purification*. 2014;38(3-4):167-173.
https://doi.org/10.1159/000369155
4. Neri M, Villa G, Garzotto F, Bagshaw S, Bellomo R, Cerda J, Ferrari F, Guggia S, Joannidis M, Kellum J, Kim JC, Mehta RL, Ricci Z, Trevisani A, Marafon S, Clark WR, Vincent JL, Ronco C; Nomenclature Standardization Initiative (NSI) alliance. Nomenclature for renal replacement therapy in acute kidney injury: basic principles. *Critical Care*. 2016;20(1):318.
https://doi.org/10.1186/s13054-016-1489-9
5. Storr M, Ward RA. Membrane innovation: closer to native kidneys. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;33(Suppl 3):22-27.
https://doi.org/10.1093/ndt/gfy228
6. Honore PM, Spapen HD. What a clinician should know about a renal replacement membrane? *Journal of Translational Internal Medicine*. 2018;6(2):62-65.
https://doi.org/10.2478/jtim-2018-0016
7. Ronco C, Marchionna N, Brendolan A, Neri M, Lorenzin A, Martínez Rueda AJ. Expanded haemodialysis: from operational mechanism to clinical results. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;33(Suppl 3):41-47.
https://doi.org/10.1093/ndt/gfy202
8. Boschetti-de-Fierro A, Voigt M, Storr M, Krause B. Extended characterization of a new class of membranes for blood purification: the high cut-off membranes. *International Journal of Artificial Organs*. 2013;36:455-463.
https://doi.org/10.5301/ijao.5000220
9. Naka T, Haase M, Bellomo R. «Super high-flux» or «high cut-off» hemofiltration and hemodialysis. *Contributions to Nephrology*. 2010;166:181-189.
https://doi.org/10.1159/000314871
10. Honore PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, De Regt J, De Waele E, van Gorp V, Boer W, Verfaillie L, Spapen HD. Newly designed CRRT membranes for sepsis and SIRS — a pragmatic approach for bedside intensivists summarizing the more recent advances: a systematic structured review. *ASAIO Journal*. 2013;59(2):99-106.
https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e3182816a75
11. Villa G, Zaragoza JJ, Sharma A, Chelazzi C, Ronco C, De Gaudio AR. High cutoff membrane to reduce systemic inflammation due to differentiation syndrome: a case report. *Blood Purification*. 2014;38(3-4):234-238.
https://doi.org/10.1159/000369379
12. Chelazzi C, Villa G, D'Alfonso MG, Mancinelli P, Consales G, Berardi M, De Gaudio AR, Romagnoli S. Hemodialysis with high cut-off hemodialyzers in patients with multi-drug resistant Gram-negative sepsis and acute kidney injury: a retrospective, case-control study. *Blood Purification*. 2016;42(3):186-193.
https://doi.org/10.1159/000446978
13. Villa G, Chelazzi C, Morettini E, Zamidei L, Valente S, Caldini AL, Zagli G, De Gaudio AR, Romagnoli S. Organ dysfunction during continuous veno-venous high cut-off hemodialysis in patients with septic acute kidney injury: A prospective observational study. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172039.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172039
14. Kade G, Lubas A, Rzeszotarska A, Korsak J, Niemczyk S. Effectiveness of high cut-off hemofilters in the removal of selected cytokines in patients during septic shock accompanied by acute kidney injury-preliminary study. *Medical Science Monitor*. 2016;22:4338-4344.
https://doi.org/10.12659/MSM.896819
15. Eichhorn T, Hartmann J, Harm S, Linsberger I, König F, Valicek G, Miestinger G, Hörmann C, Weber V. Clearance of selected plasma cytokines with continuous veno-venous hemodialysis using Ultraflux EMiC2 versus Ultraflux AV1000S. *Blood Purification*. 2017;44(4):260-266.
https://doi.org/10.1159/000478965
16. Kade G, Literacki S, Rzeszotarska A, Niemczyk S, Lubas A. Removal of procalcitonin and selected cytokines during continuous veno-venous hemodialysis using High Cutoff Hemofilters in patients with sepsis and acute kidney injury. *Blood Purification*. 2018;46(2):153-159.
https://doi.org/10.1159/000488929
17. Masakane I, Sakurai K. Current approaches to middle molecule removal: room for innovation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;33(Suppl 3).
https://doi.org/10.1093/ndt/gfy224
18. Abe T, Kato K, Fujioka T, Akizawa T. The blood compatibilities of blood purification membranes and other materials developed in Japan. *International Journal of Biomaterials*. 2011;2011:375390.
https://doi.org/10.1155/2011/375390
19. Thomas M, Moriyama K, Ledebo I. AN69: evolution of the world's first high permeability membrane. *Contributions to Nephrology*. 2011;173:119-129.
https://doi.org/10.1159/000328961
20. Doi K, Iwagami M, Yoshida E, Marshall MR. Associations of Polyethylenimine-Coated AN69ST Membrane in Continuous Renal Replacement Therapy with the Intensive Care Outcomes: Observations from a Claims Database from Japan. *Blood Purification*. 2017;44(3):184-192.
https://doi.org/10.1159/000476052
21. Yumoto M, Nishida O, Moriyama K, Shimomura Y, Nakamura T, Kuriyama N, Hara Y, Yamada S. *In vitro* evaluation of high mobility group box 1 protein removal with various membranes for continuous hemofiltration. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2011;15(4):385-393.
https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2011.00971.x
22. Hirayama Y, Oda S, Wakabayashi K, Sadahiro T, Nakamura M, Watanabe E, Tateishi Y. Comparison of interleukin-6 removal properties among hemofilters consisting of varying membrane materials and surface areas: an *in vitro* study. *Blood Purification*. 2011;31(1-3):18-25.
https://doi.org/10.1159/000321142
23. Ooishi Y, Ishii T, Takahata T, Inagaki N, Akizuki N, Isakozawa Y, Takesawa S, Hirasawa H. Efficacy of series double continuous hemodiafiltration using two polymethyl methacrylate membrane hemofilters for patients with hypercytokinemia. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2014;18(2):132-139.
https://doi.org/10.1111/1744-9987.12075
24. Yamashita AC, Tomisawa N. Membrane materials for blood purification in critical care. *Contributions to Nephrology*. 2010;166:112-118.
https://doi.org/10.1159/000314859
25. Yamashita AC, Tomisawa N. Which solute removal mechanism dominates over others in dialyzers for continuous renal replacement therapy? *Hemodialysis International*. 2010;14 (Suppl 1):S7-13.
https://doi.org/10.1111/j.1542-4758.2010.00484.x
26. Shiga H, Hirasawa H, Nishida O, Oda S, Nakamura M, Mashiko K, Matsuda K, Kitamura N, Kikuchi Y, Fuke N. Continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter in patients with septic shock: a preliminary report. *Blood Purification*. 2014;38(3-4):211-218.
https://doi.org/10.1159/00036937
27. Kobashi S, Maruhashi T, Nakamura T, Hatabayashi E, Kon A. The 28-day survival rates of two cytokine-adsorbing hemofilters for continuous renal replacement therapy: a single-center retrospective comparative study. *Acute Medicine and Surgery*. 2018;6(1):60-67.
https://doi.org/10.1002/ams2.382
28. Minematsu Y, Yamato M, Ikemiya Y, Ito T. The superiority of AN69ST membrane in the adsorption of fibroblast growth factor 23. *Clinical Laboratory*. 2016;62:219-225.
29. Yamato M, Minematsu Y, Ikemiya Y, Shibata J, Fujii J, Minato T, Miyagawa S, Takaori K, Tomiyama Y, Nagayama I, Wada A, Ito T, Iwatani H. Continuous Hemodiafiltration with an AN69ST Hemofilter (AN69ST-CHDF) as FGF-23-Lowering Therapy. *Clinical Laboratory*. 2016;62(12):2349-2354.
https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2016.160423
30. Malard B, Lambert C, Kellum JA. *In vitro* comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2018;6(1):12.
https://doi.org/10.1186/s40635-018-0177-2
31. Feri M. *In vitro* comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices: a misleading article for clinical practice? *Intensive Care Medicine Experimental*. 2019;7(1):5.
https://doi.org/10.1186/s40635-018-0214-1
32. Sakai Y. Polymethylmethacrylate membrane with a series of serendipity. *Contributions to Nephrology*. 2011;173:137-147.
https://doi.org/10.1159/000329052

33. Hirasawa H. Indications for blood purification in critical care. *Contributions to Nephrology*. 2010;166:21-30. https://doi.org/10.1159/000314847
34. Hirasawa H, Oda S, Nakamura M, Watanabe E, Shiga H, Matsuda K. Continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter for sepsis. *Blood Purification*. 2012;34(2):164-170. https://doi.org/10.1159/000342379
35. Nakamura M, Oda S, Sadahiro T, Hirayama Y, Watanabe E, Tateishi Y, Nakada TA, Hirasawa H. Treatment of severe sepsis and septic shock by CHDF using a PMMA membrane hemofilter as a cytokine modulator. *Contributions to Nephrology*. 2010;166:73-82. https://doi.org/10.1159/000314855
36. Taniguchi T. Cytokine adsorbing columns. *Contributions to Nephrology*. 2010;166:134-141. https://doi.org/10.1159/000314863
37. Hinz B, Jauch O, Noky T, Friesecke S, Abel P, Kaiser R. CytoSorb, a novel therapeutic approach for patients with septic shock: a case report. *International Journal of Artificial Organs*. 2015;38(8):461-464. https://doi.org/10.5301/ijao.5000429
38. Bruenger F, Kizner L, Weile J, Morshuis M, Gummert JF. First successful combination of ECMO with cytokine removal therapy in cardiogenic septic shock: a case report. *International Journal of Artificial Organs*. 2015;38(2):113-116. https://doi.org/10.5301/ijao.5000382
39. Träger K, Fritzler D, Fischer G, Schröder J, Skrabal C, Liebold A, Reinelt H. Treatment of post-cardiopulmonary bypass SIRS by hemoadsorption: a case series. *International Journal of Artificial Organs*. 2016;39(3):141-146. https://doi.org/10.5301/ijao.5000492
40. Träger K, Skrabal C, Fischer G, Datzmann T, Schroeder J, Fritzler D, Hartmann J, Liebold A, Reinelt H. Hemoadsorption treatment of patients with acute infective endocarditis during surgery with cardiopulmonary bypass — a case series. *International Journal of Artificial Organs*. 2017;40(5):240-249. https://doi.org/10.5301/ijao.5000583
41. Steltzer H, Grieb A, Mostafa K, Berger R. Use of CytoSorb in Traumatic Amputation of the Forearm and Severe Septic Shock. *Case Reports in Critical Care*. 2017;2017:8747616. https://doi.org/10.1155/2017/8747616
42. Шушкевич Д.Л., Плотников Г.П., Рубцов М.С., Матвеева В.Г., Григорьев Е.В. Первый опыт сорбции цитокинов у пациента с сепсисом после кардиохирургической операции. *Вестник интенсивной терапии*. 2016;4:59-61.
Shukevich DL, Plotnikov GP, Rubtsov MS, Matveeva VG, Grigor'ev EV. The first experience of the sorption of cytokines in patients with sepsis after cardiac surgery. *Vestnik intensivnoj terapii*. 2016;4:59-61.
43. Kogelmann K, Jarczak D, Scheller M, Drüner M. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Critical Care*. 2017;21(1):74. https://doi.org/10.1186/s13054-017-1662-9
44. Friesecke S, Stecher SS, Gross S, Felix SB, Nierhaus A. Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study. *International Journal of Artificial Organs*. 2017;20(3):252-259. https://doi.org/10.1007/s10047-017-0967-4
45. Friesecke S, Träger K, Schittek GA, Molnar Z, Bach F, Kogelmann K, Bogdanski R, Weyland A, Nierhaus A, Nestler F, Olboeter D, Tomescu D, Jacob D, Haake H, Grigoryev E, Nitsch M, Baumann A, Quintel M, Schott M, Kielstein JT, Meier-Hellmann A, Born F, Schumacher U, Singer M, Kellum J, Brunkhorst FM. International registry on the use of the CytoSorb® adsorber in ICU patients. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2017 Sep 4. Epub ahead of print. https://doi.org/10.1007/s00063-017-0342-5
46. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287
47. Ankawi G, Neri M, Zhang J, Breglia A, Ricci Z, Ronco C. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls. *Critical Care*. 2018;22(1):262. https://doi.org/10.1186/s13054-018-2181-z
48. Ronco C. Endotoxin removal: history of a mission. *Blood Purification*. 2014;3 (Suppl 1):5-8. https://doi.org/10.1159/000356831
49. Shimizu T, Miyake T, Tani M. History and current status of polymyxin B-immobilized fiber column for treatment of severe sepsis and septic shock. *Annals of Gastroenterological Surgery*. 2017;1(2):105-113. https://doi.org/10.1002/ags3.12015
50. Ronco C, Klein DJ. Polymyxin B hemoperfusion: a mechanistic perspective. *Critical Care*. 2014;18(3):309. https://doi.org/10.1186/cc13912
51. Shimizu T, Miyake T, Kitamura N, Tani M, Endo Y. Endotoxin adsorption: Direct hemoperfusion with the polymyxin B-immobilized fiber column (PMX). *Transfusion and Apheresis Science*. 2017;56(5):682-688. https://doi.org/10.1016/j.transci.2017.08.015
52. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, Malcangi V, Petrini F, Volta G, Bobbio Pallavicini FM, Rottoli F, Giunta F, Ronco C. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(23):2445-2452. https://doi.org/10.1001/jama.2009.856
53. Martin EL, Cruz DN, Monti G, Casella G, Vesconi S, Ranieri VM, Ronco C, Antonelli M. Endotoxin removal: how far from the evidence? The EUPHAS 2 Project. *Contributions to Nephrology*. 2010;167:119-125. https://doi.org/10.1159/000315926
54. Cutuli SL, Artigas A, Fumagalli R, Monti G, Ranieri VM, Ronco C, Antonelli M; EUPHAS 2 Collaborative Group. Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry. *Annals of Intensive Care*. 2016;6(1):77. https://doi.org/10.1186/s13613-016-0178-9
55. Payen DM, Guilhot J, Launey Y, Lukaszewicz AC, Kaaki M, Veber B, Pottecher J, Joannes-Boyau O, Martin-Lefevre L, Jabaudon M, Mimoz O, Coudroy R, Ferrandière M, Kipnis E, Vela C, Chevallier S, Mallat J, Robert R; ABDOMIX Group. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Medicine*. 2015;41(6):975-984. https://doi.org/10.1007/s00134-015-3751-z
56. Klein DJ, Foster D, Schorr CA, Kazempour K, Walker PM, Dellinger RP. The EUPHRATES trial (Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic shock): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:218. https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-218
57. Chang T, Tu YK, Lee CT, Chao A, Huang CH, Wang MJ, Yeh YC. Effects of polymyxin B hemoperfusion on mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a systemic review, meta-analysis update, and disease severity subgroup meta-analysis. *Critical Care Medicine*. 2017;45(8):e858-e864. https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002362
58. Iba T, Fowler L. Is polymyxin B-immobilized fiber column ineffective for septic shock? A discussion on the press release for EUPHRATES trial. *Journal of Intensive Care*. 2017;5:40. https://doi.org/10.1186/s40560-017-0236-x
59. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, Foster DM, Klein DJ, Marshall JC, Palevsky PM, Weisberg LS, Schorr CA, Trzeciak S, Walker PM; EUPHRATES Trial Investigators. Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients With Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(14):1455-1463. https://doi.org/10.1001/jama.2018.14618
60. Klein DJ, Foster D, Walker PM, Bagshaw SM, Mekonnen H, Antonelli M. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Medicine*. 2018;44(12): 2205-2212. https://doi.org/10.1007/s00134-018-5463-7
61. Ilia S, Briassoulis P, Briassoulis G. Polymyxin B hemoperfusion in septic shock: nothing overmuch (Meden Agan)! *Journal of Thoracic Disease*. 2017;9(9):2716-2719. https://doi.org/10.21037/jtd.2017.08.106
62. Honore PM, De Bels D, Preseau T, Redant S, Spapen HD. Efficacy of polymyxin B hemoperfusion in and beyond septic shock: is an «endotoxin severity score» needed? *Critical Care*. 2018;22(1):205. https://doi.org/10.1186/s13054-018-2093-y
63. Iwagami M, Yasunaga H, Noiri E, Horiguchi H, Fushimi K, Matsubara T, Yahagi N, Nangaku M, Doi K. Potential Survival Benefit of Polymyxin B Hemoperfusion in Septic Shock Patients on Continuous Renal Replacement Therapy: A Propensity-Matched Analysis. *Blood Purification*. 2016;42(1):9-17. https://doi.org/10.1159/000444474
64. Lee CT, Tu YK, Yeh YC, Chang T, Shih PY, Chao A, Huang HH, Cheng YJ, Yeh YC; Behalf of the NTUH Center of Microcirculation Medical Research (NCMMR). Effects of polymyxin B hemoperfusion on hemodynamics and prognosis in septic shock patients. *Journal of Critical Care*. 2018;43:202-206. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.04.035
65. Nakamura Y, Kitamura T, Kiyomi F, Hayakawa M, Hoshino K, Kawano Y, Yamasaki R, Nishida T, Mizunuma M, Ishikura H; Japan Septic Disseminated Intravascular Coagulation (JSEPTIC DIC) study group. Potential sur-

vival benefit of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock: a propensity-matched cohort study. *Critical Care*. 2017;21(1):134. https://doi.org/10.1186/s13054-017-1712-3

66. Terayama T, Yamakawa K, Umemura Y, Aihara M, Fujimi S. Polymyxin B Hemoperfusion for Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surgical Infections*. 2017;18(3):225-233. https://doi.org/10.1089/sur.2016.168

67. Kuriyama A, Katsura M, Urushidani S, Takada T. Impact of polymyxin B hemoperfusion in the treatment of patients with sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Translational Medicine*. 2018;6(11):206. https://doi.org/10.21037/atm.2018.05.41

68. Fujii T, Ganeko R, Kataoka Y, Furukawa T.A, Featherstone R, Doi K, Vincent JL, Pasero D, Robert R, Ronco C, Bagshaw SM. Polymyxin B-immobilized hemoperfusion and mortality in critically ill adult patients with sepsis/septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Medicine*. 2018;44(2):167-178. https://doi.org/10.1007/s00134-017-5004-9

69. Nishida O, Ogura H, Egi M, Fujishima S, Hayashi Y, Iba T, Imaizumi H, Inoue S, Kakihana Y, Kotani J1, Kushimoto S, Masuda Y, Matsuda N, Matsushima A, Nakada TA, Nakagawa S, Nunomiya S, Sadahiro T, Shime N, Yatabe T, Hara Y, Hayashida K, Kondo Y, Sumi Y, Yasuda H, Aoyama K, Azuhata T, Doi K, Doi M, Fujimura N, Fuke R, Fukuda T, Goto K, Hasegawa R, Hashimoto S, Hatakeyama J, Hayakawa M, Hifumi T, Higashibeppu N, Hirai K, Hirose T, Ide K, Kaizuka Y, Kan'o T, Kawasaki T, Kuroda H, Matsuda A, Matsumoto S, Nagae M, Onodera M, Ohnuma T, Oshima K, Saito N, Sakamoto S, Sakuraya M, Sasano M, Sato N, Sawamura A, Shimizu K, Shirai K, Takei T, Takeuchi M, Takimoto K, Taniguchi T, Tatsumi H, Tsuruta R, Yama N, Yamakawa K, Yamashita C, Yamashita K, Yoshida T, Tanaka H, Oda S. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *Journal of Intensive Care*. 2018;6:7. https://doi.org/10.1186/s40560-017-0270-8

70. Spectral Announces Approval of Tigris Trial by the US FDA. Available at: https://www.globenewswire.com/news-release/2019/02/19/1734223/0/en/Spectral-Announces-Approval-of-Tigris-Trial-by-the-US-FDA.html Accessed May 15, 2019.

71. Nishibori M, Takahashi HK, Katayama H, Mori S, Saito S, Iwagaki H, Tanaka N, Morita K, Ohtsuka A. Specific Removal of Monocytes from Peripheral Blood of Septic Patients by Polymyxin B-immobilized Filter Column. *Acta Medica Okayama*. 2009;63(1):65-69. https://doi.org/10.18926/AMO/31855

72. Kumagai T, Takeyama N, Yabuki T, Harada M, Miki Y, Kanou H, Inoue S, Nakagawa T, Noguchi H. Apheresis of activated leukocytes with an immobilized polymyxin B filter in patients with septic shock. *Shock*. 2010;34(5):461-466. https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3181e14ca0

73. Yaroustovsky M, Abramyan M, Popok Z, Nazarova E, Stupchenko O, Popov D, Plushch M, Samsonova N. Preliminary report regarding the use of selective sorbents in complex cardiac surgery patients with extensive sepsis and prolonged intensive care stay. *Blood Purification*. 2009;28(3):227-233. https://doi.org/10.1159/000231988

74. Ala-Kokko TI, Laurila J, Koskenkari J. A new endotoxin adsorber in septic shock: Observational case series. *Blood Purification*. 2011;32(4):303-309. https://doi.org/10.1159/000330323

75. Adamik B, Zielinski S, Smiechowicz J, Kübler A. Endotoxin elimination in patients with septic shock: an observation study. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2015;63(6):475-483. https://doi.org/10.1007/s00005-015-0348-8

76. Логинов С.П., Громова Е.Г., Киселевский М.В., Кротенко Н.П., Должикова Ю.И., Власенко Р.Я., Кузнецова Л.С. Применение адсорбера липополисахарида у больных с септическим шоком. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2018;3:46-52.
Loginov SP, Gromova EG, Kiselevskij MV, Krotenko NP, Doljikova JI, Vlasenko RJ, Kuznetsova LS. LPS-adsorber in patients with septic shock. *The bulletin of intensive therapy named after A.I. Saltanov*. 2018;3:46-52. https://doi.org/10.21320/1818-474X-2018-3-46-52.

77. Зайцев Р.Р., Яковлев А.Ю., Абрамов А.В., Рябиков Д.В., Чистяков С.И., Ильин Ю.В. Селективная сорбция эндотоксина в комплексной терапии посттравматического абдоминального сепсиса. *Вестник интенсивной терапии*. 2017;2:21-25.
Zaitsev RR, Yakovlev AY, Abramov AV, Ryabikov DV, Chistyakov SI, Ilyin YV. Selective sorption of endotoxin in the complex therapy of posttraumatic abdominal sepsis. *The bulletin of intensive therapy named after A.I. Saltanov*.2017;2:21-25.

78. Lipcsey M, Tenhunen J, Sjölin J, Frithiof R, Bendel S, Flaatten H, Kawati R, Kuitunen A, Tønnessen T, Rubertsson S. Abdominal Septic Shock — Endotoxin Adsorption Treatment (ASSET) — endotoxin removal in abdominal and urogenital septic shock with the Alteco® LPS Adsorber: study protocol for a double-blinded, randomized placebo-controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):587. https://doi.org/10.1186/s13063-016-1723-4.

79. Ярустовский М.Б. Рогальская Е.А., Плющ М.Г., Климович Л.Г., Самсонова Н.Н., Абрамян М.В. Диагностическое значение окислительного нейтрофильного ответа при определении активности эндотоксина у больных сепсисом в отделениях интенсивной терапии. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;63(2):142-147.
Yarustovsky MB, Rogalskaya EA, Plyushch MG, Klimovich LG, Samsonova NN, Abramyan MV. Diagnostic value of neutrophil oxidative response during the endotoxin activity assay in patients with sepsis in intensive care units. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2018;63(2):142-147. (In Russ.). https://doi.org/10.18821/0201-7563-2018-63-2-142-147

80. Гендель Л.Л., Соколов А.А., Губанова С.Н., Адамова И.Ю., Левашов П.А. Первый клинический опыт применения колонок для ЛПС-адсорбции «Токсипак» в лечении пациентов с сепсисом. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*.2017;14(5):42-50.
Gendel LL, Sokolov AA, Gubanova SN, Adamova IYu, Levashov PA. First clinical experience of using column for lps-adsorption of toxipak in treatment of sepsis patients. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2017;14(5):42-50. (In Russ.). https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-5-42-50

81. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nature Reviews. Immunology*. 2013;13(12):862-874. https://doi.org/10.1038/nri3552

82. Rimmelé T, Payen D, Cantaluppi V, Marshall J, Gomez H, Gomez A, Murray P, Kellum JA; ADQI XIV Workgroup. Immune cell phenotype and function in sepsis. *Shock*. 2016;45(3):282-291. https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000495

83. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Детоксикация при критических состояниях: понимание научной проблемы в XXI веке (обзор). *Общая реаниматология*. 2017;13(5):85-108.
Khoroshilov SE, Nikulin AV. Detoxication in critical conditions: an insight into the scientific problem in the XXI century (review). *Obshchaya reanimatologiya*. 2017;13(5):85-108. (In Russ.). https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-5-85-108

84. http://desepta-sorb.com/wp-content/uploads/2017/05/III-Conference-of-the-National-Society-THERAPEUTIC-HAEMAPHERESIS-AND-BLOOD-PUFICATION-2017.pdf

Поступила 24.02.19
Received 24.02.19

Принята к печати 13.05.19
Accepted 13.05.19