

Липополисахаридная адсорбция адсорберами Alteco у больных с сепсисом и септическим шоком

Е. Г. Громова¹, С. П. Логинов², М. В. Киселевский¹, Н. П. Кротенко²,
Ю. И. Должикова¹, Р. Я. Власенко¹, Л. С. Кузнецова¹

¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина»
Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина»
Департамента здравоохранения г. Москвы

LPS-adsorber in patients with septic shock

E. G. Gromova, S. P. Loginov, M. V. Kiselevsky, N. P. Krotenko, Yu. I. Dolzhikova, R. Ya. Vlasenko, L. S. Kuznetsova
National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, City Clinical Hospital n.a. S. P. Botkin; Moscow, Russia

Резюме

Целесообразность применения технологии селективной сорбции липополисахарида (ЛПС) на ранних этапах развития грамотрицательного сепсиса с целью купирования каскада патологических реакций признана многими исследователями. Данные о применении селективного LPS-адсорбера Alteco немногочисленны. Данная работа — еще одна попытка проанализировать эффективность эфферентной терапии и применения ЛПС-адсорбции, в частности, при тяжелых формах грамотрицательного сепсиса. В исследование были включены 20 пациентов с грамотрицательным сепсисом. Критериями включения в исследование: клинические признаки септического шока, уровень РСТ более 2 нг/мл и концентрация эндотоксина (по LAL-тесту) более 0,72. Пациенты получали от 1 до 6 процедур гемоперфузии с применением ЛПС-адсорбера Alteco. Снижение уровня ЛПС после гемоперфузии сопровождалось нормализацией или улучшением клинических и лабораторных показателей. У пациентов до и после каждой процедуры гемоперфузии определяли значения следующих показателей: интерлейкинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18 в сыворотке и смывах с ЛПС-адсорбера; концентрацию ЛПС в сыворотке определяли с помощью LAL-теста и модифицированного теста сгустка микрогеля. Полученные клиничко-лабораторные данные отчетливо показали, что LPS-адсорбер (Alteco) способен элиминировать из кровотока не только ЛПС, но избыток цитокинов. Результаты исследования свидетельствуют о перспективности дальнейших рандомизированных исследований эффективности ЛПС-адсорберов у больных с сепсисом и септическим шоком для уточнения показаний к их применению.

Ключевые слова: сепсис, септический шок, LPS-адсорбер Alteco, ЛПС, интерлейкины.

Summary

20 patients with gram-negative sepsis were enrolled in the study. The criteria for including patients into the study were as follows: clinical signs of septic shock, procalcitonin blood concentration more than 2 ng/ml. The patients received from 1 to 6 hemoperfusion procedures applying LPS-adsorber. Duration of each procedure was 2 hours. The following values were determined in the patients before and after each hemoperfusion procedure: the values of IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18 in serum and washout from LPS-adsorber; concentrations of LPS in serum LPS-adsorber were measured by LAL-test and modified micro gel clot test. The decrease in the level of LPS was accompanied by the normalization of clinical and laboratory indicators. In particular, in the group of surviving patients there was a significant increase in mean arterial pressure, a decrease in body temperature and a decrease in the catecholamine load and the PCT level. LPS-adsorber (Alteco) is able to eliminate from the bloodstream not only LPS, but excess cytokines. The obtained data testify to the prospects of further randomized studies of the efficacy of LPS-adsorbers in patients with sepsis and septic shock to clarify the indications for their use.

Key words: sepsis, septic shock, Alteco LPS adsorber, LPS, interleukins.

Введение

Сепсис в отделениях интенсивной терапии остается ведущей причиной заболеваемости и смертности. Липополисахарид (эндотоксин) — микрофрагмент бактериальной стенки грамотрицательных микроорганизмов. Интерлейкины, другие медиаторы воспаления, активированные клетки иммунной системы являются наиболее важными факторами, инициирующими и реализующими патогенез сепсиса [1, 2, 5, 7, 8].

Основной доктриной в лечении сепсиса была и остается стандартная концепция терапии, предполагающая санацию источника инфекции, антимикробную и мультиорганную поддерживающую терапию.

Однако многочисленные исследования последних лет показали, что попавшие в системный кровоток бактериальные токсины или эндогенные медиаторы иммунной системы являются не только пусковым, но и поддерживающим триггером синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и полиорганной

недостаточности (ПОН). Сложнейшей задачей остается устранение данных факторов с целью нивелирования этих эффектов.

В связи с этой проблемой в последнее время все большее значение приобретают методы экстракорпорального очищения крови, применение которых ассоциировано, по мнению ряда исследователей, с более низкой смертностью при тяжелых формах сепсиса [15]. Особая клиническая эффективность направленного удаления триггеров и медиаторов сепсиса продемонстрирована у кардио-хирургических больных после применения селективных ЛПС-адсорберов [17].

Alteco® LPS Адсорбер применяется в клинической медицине с 2007 года. В качестве связывающего эндотоксин элемента выступает синтетический пептид НАЕ 27, который покрывает поверхность пористой полиэтиленовой матрицы, располагающейся в виде пластин внутри колонки, общей площадью 3,3 м². Адсорбция эндотоксина осуществляется за счет ионных и гидрофобных взаимодействий

липидного радикала молекулы ЛПС и пептида HAE 27. Сорбционная емкость одного картриджа — 7500 единиц эндотоксина [14].

Опубликованные исследования о клиническом применении LPS-адсорберов Altesco основаны на результатах лечения небольших групп пациентов. Показаны безопасность применения LPS-адсорберов Altesco, а также эффективность данной методики в снижении концентрации эндотоксина [6, 8].

В последующих работах была показана статистически значимая ассоциация гемоперфузии с применением колонок Altesco у пациентов с септическим шоком со снижением активности эндотоксина, значительным уменьшением тяжести органного повреждения, улучшением клинических и лабораторных показателей и снижением летальности [4]. Наряду с этим обнадеживающие данные получены отечественными учеными при использовании селективной сорбции эндотоксина у пациентов с абдоминальным сепсисом [16].

Одно из первых открытых контролируемых проспективных рандомизированных одноцентровых исследований начато в Китае в 2010 году в группе пациентов с абдоминальным сепсисом и септическим шоком. Исследование прекращено в 2012 году досрочно в связи с отсутствием достоверных различий в продолжительности нахождения пациентов в ОРИТ, 28-дневной летальности, изменениях показателей индекса оксигенации и тяжести состояния между группой, где применялась адъювантная экстракорпоральная терапия с использованием колонок Altesco и группой контроля [11]. В 2015 году группой скандинавских клиник было начато пилотное многоцентровое стратифицированное двойное слепое рандомизированное исследование клинической эффективности LPS-адсорбера Altesco. Исследование включает 32 пациента с абдоминальным и урогенитальным сепсисом. В качестве плацебо использована аналогичная колонка с немодифицированной поверхностью полиэтиленовых дисков [10]. Однако к настоящему времени результаты этого клинического исследования не опубликованы.

Таким образом, небольшой опыт применения данной методики и противоречивые литературные данные затрудняют адекватную оценку ее терапевтического потенциала и делают актуальным клиническое исследование ее эффективности, предложенное в данной работе.

Материалы и методы

В исследование были включены 20 взрослых пациентов (12 мужчин, 8 женщин) с септическим шоком грамотной этиологии, госпитализированных в отделения

реанимации ГКБ им. С. П. Боткина в период с января 2015 по июнь 2016 года. Контрольную группу не формировали по этическим соображениям.

У 18 пациентов сепсис развился в 1–5-е сутки после операции, у 2 неоперированных пациенток гинекологического профиля сепсис явился следствием гнойного эндометрита, хориоамнионита. Возраст пациентов составил от 18 до 78 лет. У пациентов хирургического профиля, оперированных как в плановом ($n = 4$), так и экстренном ($n = 14$) порядке, перитонит, обусловленный нарушением целостности кишечника, наблюдался в 6 случаях, у 6 пациентов был диагностирован острый панкреатит, у 2 — эмпиема плевры, в 2 случаях — перфорация пищевода. У пациенток гинекологического профиля в одном случае был гнойный метроэндометрит, во втором — гнойный хориоамнионит, эндометрит. Уросепсис наблюдался у 2 пациентов на фоне мочекаменной болезни, пиелонефрита. Органная недостаточность развивалась в разные сроки послеоперационного периода и пребывания в ОРИТ. Так, острая дыхательная недостаточность отмечена у 18 больных, в 16 случаях потребовавшая применения ИВЛ.

ОПН отмечена у 17 больных. Из них 12 пациентам потребовалась заместительная почечная терапия.

Острая печеночная недостаточность диагностирована у 7 пациентов; острая сосудистая — у 17, парез кишечника — у 12, неврологический дефицит — у 8. Клинически значимая гипотензия, потребовавшая введения вазопрессоров, отмечена у 16 пациентов. Тяжесть состояния больных по шкале APACHE 2 оценивалась в среднем в 29 ± 4 балла, 14 ± 3 балла по шкале SOFA.

Сопутствующая патология (табл. 1) в значительной мере влияла на тяжесть состояния пациентов, описанных в данном исследовании.

Критериями включения пациентов в исследование были: клинические признаки септического шока в соответствии с действующими общепринятыми международными критериями диагностики сепсиса, концентрация прокальцитонина крови более 2 нг/мл, уровень эндотоксина более 0,72 по LAL-тесту, более 0,6 ЕАА. В данное исследование не вошли пациенты с наличием противопоказаний к введению гепарина, а также с некорректируемой медикаментозно гипотензией.

Лечение пациентов осуществлялось в соответствии с рекомендациями Surviving Sepsis Campaign — 2016. Антимикробная терапия проводилась в деэскалационном режиме с динамической коррекцией по результатам

Таблица 1
Основная и сопутствующая патология в исследуемой группе пациентов

Основная патология	Число пациентов	Сопутствующая патология	Число пациентов
Перфорация / ранение кишечника / несостоятельность анастомоза	6	ХОБЛ	8
Острый панкреатит	6	Ожирение	6
Эмпиема плевры	2	Сахарный диабет, инсулинзависимый	5
Перфорация пищевода	2	Мультифокальный атеросклероз	5
Гнойный метроэндометрит	2	Хроническая алкогольная интоксикация	3
Пиелонефрит	2	ХБП, консервативно-курабельная стадия	3

Таблица 2
Данные микробиологических исследований

Микроорганизм	Частота обнаружения при исследовании	
	Гемокультуры	Трахеального аспирата
<i>E. coli</i>	6	–
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	–
<i>Enterobacter spp.</i>	5	–
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	3
<i>Serratia marcescens</i>	2	2
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	–
<i>Burkholderia (P.) cephalica</i>	1	–

микробиологических исследований. Старт адъювантной терапии — селективной ЛПС-адсорбции проводился в течение 12 часов с момента развития септического шока.

Критерием экстренной лабораторной диагностики наличия синдрома воспалительного ответа (СВО) являлся иммунохроматографический экспресс-тест на прокальцитонин с результатом более 10 нг/мл.

В крови 16 пациентов была идентифицирована положительная гемокультура, у 10 пациентов микроорганизмы высевались при исследовании трахеального аспирата. Спектр выявленных у больных исследуемой группы микроорганизмов представлен в табл. 2. У 6 пациентов выявлена ассоциация грам-негативной и грам-положительной флоры (*Enterococcus faecalis*).

Сосудистый доступ обеспечивался двухпросветным катетером (12–14 Fr.), установленным в доступную центральную вену по общепринятым методикам и утвержденным в стационаре.

Процедуры сорбции проводились на LPS-адсорбере шведской фирмы Altesco в первые 12 часов после установки диагноза «сепсис» с использованием аппарата Multifiltrate (Fresenius). Экстракорпоральный контур и сорбент подготавливались и заполнялись в соответствии с инструкциями производителя.

Длительность каждой процедуры составляла 2 часа. Скорость кровотока устанавливалась в пределах 90–120 мл/мин. в соответствии с рекомендациями производителя. Антикоагуляция осуществлялась с помощью нефракционированного гепарина — болюсное введение в начале процедуры ~40 Ед./кг с последующей постоянной инфузией в дозировке ~20 Ед./кг в час. Адекватность антикоагуляции оценивалась с помощью определения показателей активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), активированного времени свертывания (АСТ).

У пациентов с выраженными проявлениями почечной недостаточности, проявлявшейся нарастанием уровня азотемии — креатинина ($n = 10$) 510 ± 170 мкмоль/л, мочевины ($n = 8$) 42 ± 8 ммоль/л, олиго- или анурией ($n = 10$), гиперкалиемией ($n = 6$) $6,8 \pm 0,4$ ммоль/л, возникла необходимость проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) в виде бикарбонатного гемодиализа на аппарате Fresenius 4008 с использованием фильтров High-flux.

Лабораторно-клиническая оценка состояния пациентов производилась на следующих этапах: до начала ЛПС-адсорбции и через 12 часов после последней процедуры. Определение уровня эндотоксина и прокальцитонина в крови пациентов осуществлялось ежедневно. Наличие липополисахарида в крови определялось количественным хромогенным методом на основе ферментной реакции LAL-тестом с уровнем эндотоксина в плазме 5 МЕ/мл.

Образцы сывороток крови хранили при -70°C .

Смывы с сорбентов исследовали после окончания процедуры гемоперфузии. Для этого образцы сорбента в 5 мл 0,9-процентного раствора NaCl (рН 7,2–7,4) перемешивали на шейкере, затем центрифугировали и собирали надосадочную жидкость. Определение концентраций цитокинов в сыворотке крови (IL-10, IL-8, IL-6, IL-1, IL-4, IL-18) проводили с помощью наборов для иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Россия). Уровень ЛПС определяли с использованием коммерческих наборов на основе LAL-теста (Hbt, Голландия; HyClon, США). Сравнения между группами проводились с помощью t-критерия Стьюдента. Корреляционный анализ проводился с помощью корреляционного теста рангового порядка Спирмена. $P < 0,05$ считались значимыми.

Результаты

В среднем сепсис диагностировали на вторые (1–5-е) сутки нахождения в ОРИТ. Для поддержания адекватной перфузии и оксигенации у всех пациентов проводились двух-трехкомпонентная симпатомиметическая терапия и пролонгированная ИВЛ. Пациентам проводили от 1 до 6 процедур гемоперфузии с использованием LPS-адсорбера до достижения устойчивого снижения уровня ЛПС. Динамика клинических и лабораторных показателей до и после гемоперфузии представлена в табл. 3 и 4.

Осложнений, связанных с индивидуальной непереносимостью сорбента Altesco, аллергических реакций, геморрагических и тромботических осложнений не отмечено ни в одном случае. Гемодинамический профиль в процессе процедуры оценивался как стабильный; транзитное снижение артериального давления у 11 пациентов на 10% в первые 15 минут после начала гемоперфузии не потребовало коррекции вазопрессорной поддержки.

28-дневная выживаемость больных с септическим шоком при применении гемоперфузии составила 25%, при этом все выжившие пациенты были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии (табл. 3).

Непосредственными причинами смерти были резистентная к медикаментозной терапии сердечно-сосудистая недостаточность (ССН) на фоне продолжающегося септического шока (у 8 пациентов), нарушения сердечного ритма (у 3 пациентов), отек головного мозга с вклиниванием на фоне декомпенсации полиорганной недостаточности (у 4 пациентов).

В группе выживших пациентов на фоне проведения гемоперфузии отмечалась нормализация показателей гемодинамики, что позволило существенно уменьшить вазопрессорную поддержку. На этом фоне отмечалось снижение уровня лейкоцитоза и количества юных форм

Таблица 3
Выживаемость больных с момента постановки диагноза «сепсис»

7-дневная выживаемость	14-дневная выживаемость	28-дневная выживаемость	Выписаны из стационара
10 / 20	7 / 20	5 / 20	5 / 20

Таблица 4
Динамика клинических и лабораторных показателей до и через 12 часов после гемоперфузии с сорбентом Altesco

Показатели	Исходно	Выжившие	Умершие	p1	p2
Число больных	20	5	15	–	–
АД ср., мм. рт. ст.	52,7 (46–66)	68 (58–79)	58 (52–70)	0,03	ns
ЧСС, уд./мин.	99 (91–121)	96 (87–109)	102 (96–115)	ns	ns
ФВлж по Teicholz, %	55 (40–68)	62 (45–65)	60 (40–70)	ns	ns
Адреналин, мкг/кг в мин.	0,2 (0,1–0,4) (n = 20)	0,12 (0,08–0,2)	0,15 (0,1–0,3)	0,02	0,04
Норадреналин, мкг/кг в мин.	0,35 (0,1–0,4) (n = 20)	0,08 (0,05–0,15)	0,2 (0,15–0,25)	0,01	0,03
Дофамин, мкг/кг в мин.	7 (5–9) (n = 3)	–	7 (5–9)	–	ns
Добутамин, мкг/кг в мин.	6 (4–9) (n = 2)	–	6 (4–9)	–	ns
PaO ₂ / FiO ₂	230 (154–286)	321 (242–359)	294 (196–315)	0,01	0,03
Температура тела, °C	39,5 (38,3–40,1)	37,8 (37,4–39,0)	38,2 (37,9–39,2)	0,02	0,02
Тромбоциты, 1 × 10 ⁹ /л	78 (40–116)	72 (46–110)	69 (42–121)	ns	ns
Лейкоциты, 1 × 10 ⁹ /л	22,2 (19,4–38,4)	15 (9,6–24,1)	28,2 (21,5–41,7)	0,01	0,04
Частота обнаружения незрелых форм нейтрофилов в ОАК	53% (42–64)	46% (34–53)	49% (38–58)	0,02	ns
CRP, мг/л	88,8 (57,7–124,5)	64 (42–79,3)	82,4 (61,5–130,2)	0,03	ns
PCT, нг/мл	14,29 (6,22–22,1)	8,6 (5,3–13,7)	12,4 (8,1–19,4)	0,01	ns
ЛПС (ЕАА)	0,8 (0,66–0,9)	0,58 (0,54–0,58)	0,72 (0,68–0,83)	0,01	0,04
D-димер, нг/мл	3460 (2430–7240)	2275 (1860–3150)	3270 (2640–6880)	0,02	ns
APACHE II	29 ± 3	18 ± 4	26 ± 3	0,01	ns
SOFA	14 ± 3	11 ± 2	12 ± 1	0,03	ns
Концентрация лактата крови, ммоль/л	4,6 (2,8–8,1)	2,8 (2,4–4,4)	4,2 (3,2–6,5)	0,02	ns

Примечание: p₁ — сравнение исходных клинико-лабораторных показателей и результатов лечения у выживших пациентов; p₂ — сравнение исходных клинико-лабораторных показателей и результатов лечения у умерших пациентов.

лимфоцитов, а также уменьшение уровня PCT в среднем с 14,29 до 8,60 нг/мл. О снижении тяжести состояния пациентов свидетельствуют показатели шкал APACHE II и SOFA. В группе умерших пациентов также наблюдалась тенденция к нормализации регистрируемых параметров, однако эти изменения были менее выраженными (табл. 4).

У 50% пациентов отмечался высокий или чрезвычайно высокий исходный уровень содержания ЛПС в сыворотке крови. Концентрация эндотоксина в крови после гемоперфузии, как правило, снижалась от 2 до 10 раз по сравнению с исходными значениями. Лишь у одного пациента было отмечено увеличение концентрации ЛПС после завершения цикла гемоперфузии на фоне нарастания тяжести клинической картины сепсиса.

Для достижения стабильного снижения концентрации ЛПС в подгруппе пациентов, в которой изначальный уровень ЛПС был более 0,8 ЕАА, требовалось от 2 до 6 последовательных процедур гемоперфузии с повтором через 24 часа для достижения стойкого снижения уровня эндотоксина до 0,58 ЕАА или ниже. У остальных пациентов с относительно невысоким исходным уровнем ЛПС не удалось обнаружить значимых изменений этого параметра после процедур гемоперфузии (см. рис.).

После гемоперфузии отмечалось снижение IL-6 и IL-8 в тех случаях, когда исходные концентрации этих цитокинов превышали 100 пг/мл. У этих больных после процедуры гемоперфузии отмечалось снижение содержания в крови этих медиаторов воспаления практически до нулевых значений. Вместе с тем в смывах с колонок после проведения процедуры определялись высокие концентрации IL-6 и IL-8, достигающие 300 пг/мл, что может свидетельствовать о высокой сорбционной емкости гемосорбентов для цитокинов. Остальные исследованные про- и противовоспалительные цитокины у больных с септическим шоком находились в пределах физиологических колебаний, и их уровень существенно не изменялся после гемоперфузии.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что LPS-адсорбер (Altesco) позволяет эффективно элиминировать из кровотока бактериальный эндотоксин даже при чрезвычайно высоких концентрациях этого триггера системной воспалительной реакции. При этом следует отметить, что для достижения стабильного снижения уровня ЛПС в крови пациентов, как правило, недостаточно одной

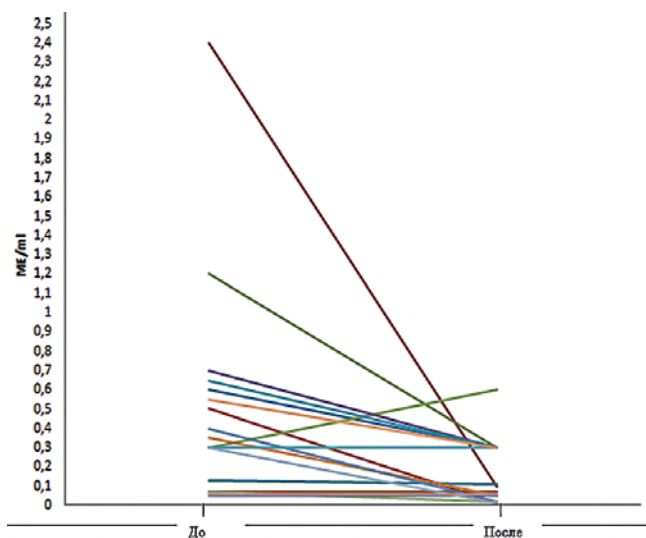


Рисунок. Изменения уровня ЛПС после гемоперфузии.

процедуры гемосорбции, поскольку в большинстве случаев через сутки отмечался повторный рост ЛПС. Поэтому потребовалось от 2 до 6 последовательных ежедневных гемоперфузий для достижения стойкого снижения концентрации ЛПС.

Снижение уровня ЛПС сопровождалось нормализацией либо значительным улучшением клинических и лабораторных показателей. В частности, в группе выживших пациентов отмечены достоверное увеличение среднего артериального давления, снижение температуры тела и уменьшение катехоламиновой нагрузки и уровня PCT. LPS-адсорбер (Alteco) способен элиминировать из кровотока не только ЛПС, но избыток цитокинов. Циркуляция избыточных количеств этих эндогенных медиаторов провоцирует развитие патофизиологических нарушений, приводящих к развитию органной и полиорганной недостаточности. Исследование цитокинового профиля у больных с септическим шоком позволило установить, что из шести исследуемых цитокинов (IL-10, IL-8, IL-6, IL-1, IL-4, IL-18) значимо повышены только концентрации IL-6 и IL-8. Вероятной причиной повышенного содержания в крови IL-6 является его гиперпродукция резидентными макрофагами, в частности, купферовскими клетками печени в ответ на действие ЛПС, которая, как установлено ранее, коррелирует с синтезом белков острой фазы [3], в то время как IL-8 высвобождается макрофагами и эндотелиальными клетками в ответ на бактериальную инфекцию [13].

ЛПС-адсорбция с использованием колонок Alteco позволяет элиминировать из кровотока как этиологический фактор развития сепсиса — молекулы эндотоксина, так и ключевые элементы его патогенеза — медиаторы воспаления, активированные лейкоциты, что представляет собой эффективный патогенетический подход [12, 13].

Выводы

1. Гемоперфузия с помощью селективного LPS-адсорбера Alteco приводит к значительному снижению уровня эндотоксина, улучшению клинических и лабораторных показателей.

2. Гемоперфузия с помощью селективного LPS адсорбера Alteco позволяет значительно снизить концентрацию ключевых медиаторов сепсиса.
3. В смывах с сорбента выявлены значительные концентрации ЛПС и IL, что свидетельствует о высокой сорбционной емкости сорбента и возможной диссоциации циркулирующих в крови больных с сепсисом крупных молекулярных комплексов.

Результаты исследования позволяют сделать вывод, что гемоперфузия с применением селективного LPS адсорбера Alteco патогенетически обоснована и перспективна в комплексе интенсивной терапии больных с грамотрицательным сепсисом и септическим шоком. Целесообразны дальнейшие рандомизированные исследования.

Список литературы

1. Анисимова Н.Ю., Громова Е.Г., Кузнецова Л.С., Ситдикова С.М., Киселевский М.В. Динамика элиминации бактериальных эндотоксинов и цитокинов из крови онкологических больных с сепсисом при гемосорбции с использованием угольных сорбентов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011; 151 (5): 560–2.
2. Анисимова Н.Ю., Киселевский М.В., Громова Е.Г., Кузнецова Л.С. Селективная и неселективная гемосорбция в интенсивной терапии онкологических больных с тяжелым сепсисом. Медицинский алфавит. Неотложная медицина. 2011; 4 (18): 29–33.
3. Маевская М.В., Буеверов А.О. Цитокины в патогенезе алкогольного гепатита и возможности терапии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009; 2: 14–9.
4. Ala-Kokko T.I., Laurila J., Koskenkari J. A New Endotoxin Adsorber in Septic Shock: Observational Case Series. Blood Purif. 2011; 32: 303–9.
5. Angus D. C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., Clermont G., Carcillo J., Pinsky M.R. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29: 1303–10.
6. Blomquist S., Gustafsson V., Manolopoulos T., Pierre L. Clinical experience with a novel endotoxin adsorption device in patients undergoing cardiac surgery. Perfusion. 2009; 24 (1): 13–7.
7. Cinel I, Opal SM: Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. Crit Care med 2009; 37: 291–304.
8. Kulabukhov V. V. Use of an endotoxin adsorber in the treatment of severe abdominal sepsis. Acta Anaesthesiol Scand. 2008; 52 (7): 1024–5.
9. Kaukonen K. M., Bailey M., Suzuki S., Pilcher D., Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. JAMA. 2014; 311 (13): 1308–16.
10. Lipcsey M, Tenhunen J, Sjölin J, Frithiof R, Bendel S, Flaatten et al. 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): 587–597.
11. Shum H.P., Leung Y.W., Lam S.M., Chan KCh, Yan WW. Alteco endotoxin hemoabsorption in Gram-negative septic shock patients. Indian J Crit Care Med. 2014; 18 (12): 783–8.
12. Zhou F., Peng Z., Murugan R., Kellum J.A. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. Crit Care Med. 2013; 41 (9): 2209–20.
13. Zhou M., Cheng S, Yu J., Lu Q. Interleukin-8 for Diagnosis of Neonatal Sepsis: A Meta-Analysis PLoS One. 2015; 10 (5): e0127170.
14. Yarovtsovsky 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 Purif. 2009; 14: 28 (3): 227–233.
15. Ronco C., d'Intini V., Bellomo R., Ricci Z., Bonello M., Ratanarat R., Salvatori G., Bordoni V., Andrikos E., Brendolan A. Обоснование применения экстракорпоральных методов лечения при сепсисе. / Анестезиология и реаниматология, 2005, № 2, с. 87–91.
16. Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Половников С.Г., Никулин А.В., Кузнецов А.Н. Селективная гемосорбция эндотоксина в лечении абдоминального сепсиса. / Общая реаниматология, 2009. 5 (6): 83.
17. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Попок З.В., Назарова Е.И., Ступченко О.С., Попов Д.А., Плющ М.Г. Селективная гемоперфузия при грамотрицательном тяжелом сепсисе у больных после кардиохирургических операций: проспективное рандомизированное исследование. Анестезиология и реаниматология. 2010; 6: 60–65.

