DOI: https://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-6-388-396
Обзорная статья

Новикова Т.А., Амчеславский В.Г., Иванова Т.Ф., Елецкая Е.В.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ У ДЕТЕЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ТЯЖЁЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЫ

ГБУЗ города Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения города Москвы, 119180, г. Москва

Актуальность. *В представленном обзоре литературы анализируются современные подходы к использованию методов экстракорпоральной детоксикации в интенсивной терапии сепсиса. Учитывая анатомо-физиологические особенности детского организма, выраженную тяжесть и быстрое прогрессирование полиорганных нарушений, проблему показаний, патогенетически дифференцированный подход к выбору методов экстракорпоральной детоксикации в комплексном лечении сепсиса с позиции синдрома эндогенной интоксикации, позволит повысить эффективность лечебных мероприятий интенсивной терапии у детей в остром периоде тяжелой сочетанной травмы .*

Цель. *Улучшение результатов лечения пострадавших детского возраста с помощью применения дифференцированных методов экстракорпоральной детоксикации при септических осложнениях в остром периоде тяжелой сочетанной травмы.*

Материал и методы. *Анализу подвергнуты наиболее распространенные методики: гемосорбция, плазмаферез, продленная вено-венозная гемофильтрация и гемодиафильтрация.*

Результаты. *Опубликованные в большом количестве работы доказывают эффективность использования ЭКД для улучшения результатов лечения больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком во взрослой практике. В имеющихся литературных источниках практически отсутствуют результаты применения и дифференцированного подхода к использованию различных методов ЭКД у детей с травматическим эндотоксикозом, полиорганной недостаточностью на фоне ТСТ.*

Заключение. *Клинические испытания и проспективные исследования для изучения практических аспектов экстракорпоральных методов лечения в педиатрии являются приоритетными и необходимыми в связи с накопленным в мире опытом их использования у больных с септическим эндотоксикозом. Это обосновывает необходимость дальнейших клинических исследований в данном направлении.*

Ключевые слова: *сепсис; обзор; эндогенная интоксикация; экстракорпоральная детоксикация; плазмаферез, гемодиализ; гемосорбция; продлённые методы почечно-заместительной терапии; продлённая вено-венозная гемофильтрация.*

Для цитирования: Новикова Т.А., Амчеславский В.Г., Иванова Т.Ф., Елецкая Е.В. Применение методов экстракорпоральной детоксикации при септических осложнениях у детей в остром периоде тяжёлой сочетанной травмы. *Детская хирургия.* 2020; 24(6): 388-396. DOI: https://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-6-388-396

Для корреспонденции: *Новикова Татьяна Александровна*, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ГБУЗ г. Москвы «НИИ НДХиТ» ДЗМ, 119180, г. Москва. E-mail: increate.msk@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов: Новикова Т.А. – сбор и обработка материала, написание текста; Амчеславский В.Г. – обработка материала, редактирование; Иванова Т.Ф., Елецкая Е.В. – сбор и обработка материала. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Поступила в редакцию 21 июня 2020
Принята в печать 23 ноября 2020

Novikova T.A., Amcheslavskiy V.G., Ivanova T.F., Eletskaya E.V.

EXTRACORPOREAL DETOXIFICATION TECHNIQUES IN SEPTIC COMPLICATIONS IN CHILDREN AT THE ACUTE STAGE OF SEVERE COMBINED INJURY

Clinical and Research Institute for Emergency Pediatric Surgery and Trauma, Moscow, 119180, Russian Federation

Relevance. *The given literature review analyzes current approaches to the extracorporeal detoxification (ECD) in ICU in patients with sepsis. In case of severe polytrauma in a child, anatomical and physiological features of his/her organism, marked severity and rapid progression of multiple organ failure as well problems in taking anamnesis put specialists into a challenging situation. A pathogenetically differentiated approach to the choice of extracorporeal detoxification technique in the complex treatment of sepsis – with respect to the syndrome of endogenous intoxication - will increase the effectiveness of therapeutic measures of intensive care in children at their acute stage after severe combined injury*

Objective. *To improve outcomes in children at the acute stage of severe combined injury by applying differentiated techniques for extracorporeal detoxification in septic complications .*

Material and methods. *The most common techniques were analyzed: hemosorption, plasmapheresis, prolonged veno-venous hemofiltration and hemodiafiltration.*

Results. *A large number of works have been published which confirm ECD effectiveness in adult patients with severe sepsis and septic shock. However, in the available literary sources, there are almost no information on the differentiated approach to various ECD techniques in children with severe combined injury who have traumatic endotoxicosis and multiple organ failure.*

DOI: https://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-6-388-396
Review article

Conclusion. *Clinical trials and prospective researches on practical aspects of extracorporeal treatment in pediatrics are priority and compulsory because of the gained world experience of its application in patients with septic endotoxicosis. This impels towards further clinical researches in this direction.*

K e y w o r d s : *sepsis; review; endogenous intoxication, extracorporeal detoxification; plasmapheresis; hemodialysis; hemosorption; prolonged renal replacement therapy; prolonged veno-venous hemofiltration.*

For citation: Novikova T.A., Amcheslavskiy V.G., Ivanova T.F., Eletskaya E.V. Extracorporeal detoxification techniques in septic complications in children at the acute stage of severe combined injury. *Detskaya khirurgiya (Russian Journal of Pediatric Surgery)* 2020; 24(6): 388-396. (In Russian). DOI: https://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-6-388-396

For correspondence: *Tatiana A. Novikova*, MD, anesthesiologist-reanimatologist in the anesthesiology and resuscitation department at Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma, Moscow, 119180, Russian Federation. E-mail: increate.msk@mail.ru

Information about the authors:
Amcheslavskiy V.G., https://orcid.org/0000-0002-6880-8060; Novikova T.A., https://orcid.org/0000-0003-4400-2457
Eletskaya E.V., https://orcid.org/0000-0002-2678-4865

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.
Acknowledgments. The study had no sponsorship.
Contribution: Novikova T.A. – the collection and processing of the material, writing a text; Amcheslavskiy V.G. – processing of the material, editing; Ivanova T.F., Eletskaya E.V. – the collection and processing of the material. All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Received: June 21, 2020
Accepted: November 23, 2020

Актуальность

Лечение детей в остром периоде тяжелой сочетанной травмы (ТСТ) – сложная комплексная проблема. По данным МЗ РФ, более 3 млн детей с травмами, т.е. каждый восьмой ребенок в возрасте до 18 лет, ежегодно поступают в ЛПУ России. Снижение общего число аварий с участием детей на 4,5% в 2019 г. сопровождается ростом числа раненых на 1,6% и летальности на 1,2% [1].

Своевременность оказания медицинской помощи пострадавшим с ТСТ, в рамках концепции травматической болезни как совокупности общих и локальных патологических процессов способствует предупреждению многих осложнений и определяет исход острого периода травмы [2–4]. Тяжесть состояния пострадавших с ТСТ во многом связана с нарушениями внешнего дыхания (гипоксия), расстройством системной гемодинамики (гипоксемия) и периферического кровообращения во всех органах и тканях [4].

Гипоксия воздействует на органы и системы организма, которые утрачивают детоксикационные функции, активирует катаболические процессы, приводит к задержке продуктов цитолиза, образующихся при гибели клеток [5]. Накопление эндогенных токсических веществ, обусловленное утратой физиологических функций, детоксицирующих защитные системы организма, приводит к развитию синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ).

Борьба с синдромом ЭИ, являющимся типовым патологическим процессом и неотъемлемым компонентом критического состояния при ТСТ, остается одной из сложных мультидисциплинарных проблем [5–7]. У 39–53% пострадавших с ТСТ из-за повреждения анатомических барьеров в условиях массивного травматического размозжения тканей отмечено присоединение гнойно-септических осложнений (ГСО), что усугубляет течение травматической ЭИ [3]. Все это путем комбинации клеточных, сосудистых и метаболических нарушений замыкает порочный круг патологических процессов и приводит к формированию синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [8-10].

В связи с этим анализ современных подходов к использованию методов ЭКД при септических осложнениях у детей в остром периоде ТСТ является актуальной проблемой современной медицины.

Цитокиновая теория, разработанная R.C. Bone и соавт. (1991, 1996 гг.), объясняет клинические проявления, такие как синдром системной воспалительной реакции и компенсаторный антивоспалительный ответ, предшествующий и сопровождающий формирование полиорганных нарушений [11, 12]. Согласно этой теории, неконтролируемый организмом каскад одновременно происходящих взаимообусловленных изменений в системах воспаления, коагуляции и фибринолиза является закономерным ответом организма человека в остром периоде ТСТ и ГСО [13]. Эти процессы, сопровождаемые нарушениями микроциркуляции, тканевой оксигенации, митохондриальной дисфункцией и метаболическими расстройствами [9, 12], в норме призваны обеспечить поддержание постоянства внутренней среды и ограничить распространение и рост микроорганизмов [14, 15]. Многочисленные исследования подтвердили, что избыточная активация иммунных реакций, вследствие высокой концентрации провоспалительных медиаторов, и/или нарушение баланса между про- и противовоспалительными цитокинами, вызывает увеличение проницаемости микроциркуляторного русла, включая слизистые ЖКТ, и приводит к развитию синдрома капиллярной утечки [15, 16]. Транслокация кишечной грамотрицательной микрофлоры в кровоток, происходящая вследствие нарушения целостности слизистой оболочки кишечника, обусловливает развитие инфекционных осложнений, включая развитие абдоминального сепсиса [14, 16, 17].

В современной литературе доказано, что присоединение ГСО ухудшает результаты лечения и увеличивает длительность лечения в ОРИТ пострадавших разных возрастных групп [1, 18]. Так, многими авторами показано, что частота ГСО, возросшая в последние годы почти в 2–3 раза, является причиной смерти до 45% умерших в остром периоде травмы [1, 19, 20].

Традиционно борьба с ГСО при ТСТ включает совершенствование схем антибактериальной профилактики и антибиотикотерапии, определенных на основе международных консенсусов специалистов, занимающихся этой проблемой. C. Flatley, с целью объединения усилий по борьбе с сепсисом в США, в 2005 г. создал «Сепсис Альянс» [21]. В 2002 г., в Европе под руководством проф. R.P. Dellinger было организовано международное сообщество «Движение за выживание при сепсисе» («Surviving Sepsis Campaign»), которое объединило мнения 68 экспертов [22]. В 2008 г. ими были созданы, а 2013 г. обновлены первые международные клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком [6, 23]. В 2010 г. усилия специалистов многих стран были объединены

DOI: https://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-6-388-396
Обзорная статья

созданием «Всемирного септического альянса» («Global Sepsis Alliance») [24]. В 2012 г. был создан «Российский сепсис форум» («Russian Sepsis Forum») [25].

Рассматривая эпидемиологию сепсиса у детей, следует обратиться к исследованию J.C. Jaramillo-Bustamante и соавторов (2012 г.), в котором анализу были подвергнуты результаты исследования 1051 ребёнка, из которых 56% – городские жители, 56% – в возрасте менее 2 лет, 76% принадлежали к низким социально-экономическим слоям населения. У 48% из них диагностировали развитие септического шока, у 25% – тяжелого сепсиса, у 27% – течение сепсиса, у 43% – сепсис с развитием СПОН. Летальность во всей исследуемой группе пациентов составила 18%. В 54% случаев причиной сепсиса были «катастрофы», связанные с органами брюшной полости, почти в 50% случаев возбудителем была грамотрицательная флора, 68% из обследованных нуждались в проведении ИВЛ [26].

S.L. Weiss (2015 г.) при анализе результатов лечения 6925 септических педиатрических пациентов установил, что у 569 из них имел место тяжелый сепсис. Наиболее частыми первичными очагами инфекции были дыхательные пути (40%) и кровь (19%), у 67% пациентов развились признаки СПОН. Госпитальная летальность в исследуемой группе составила 25% ,эти данные не зависели от возраста и принадлежности к развитой стране, либо к стране с ограниченными ресурсами [27]. Еще бóльшая летальность была выявлена при исследовании хирургических пациентов с сепсисом, составившая более 30%, при этом более 50% – при тяжелом его течении и около 80% – при развитии септического шока [28]. По данным C. Ani и соавторов (2015 г.), летальность пациентов была самой высокой при доминирующей роли метициллин чувствительного золотистого стафилококка. Наличие синегнойной палочки ассоциировалось с самой большой летальностью (30,9%) в группе пациентов с грамотрицательным сепсисом [29].

Формирование полиорганных нарушений при генерализованном воспалении сопровождается накоплением и распространением по водным секторам организма токсических эндогенных субстанций при одновременной неспособности их адекватного выведения физиологическими системами детоксикации организма больных. Это определило обоснование необходимости включения в комплекс лечения фильтрационных методов детоксикации [6].

7 февраля 2020 г. организация Surviving Sepsis Campaign впервые опубликовала международное руководство по лечению септического шока и дисфункции органов у детей, связанной с сепсисом. В разработке данного руководства приняли участие 49 международных экспертов из 12 международных организаций. Документ дает 77 рекомендаций по интенсивной терапии и реанимации детей с септическим шоком и дисфункции органов у детей, связанной с сепсисом [30].

Исследованиями последнего десятилетия было показано, что улучшение результатов лечения ГСО при ТСТ у взрослых пострадавших возможно путем включения в интенсивную терапию методов экстракорпоральной детоксикации (ЭКД) [8, 25, 31, 32]. ЭКД оказался эффективным способом удаления из крови пациентов различного возраста продуктов тканевого распада [4, 33].

К современным методикам ЭКД относят: плазмаферез (ПО) и плазмофильтрацию (ПФ), продленную вено-венозную гемофильтрацию (ГФ), продленную вено-венозную гемодиафильтрацию (ГДФ) и гемосорбцию. Выбор метода ЭКД проводят с учетом характеристик продуктов распада, вызывающих интоксикацию, и кинетических параметров фильтруемых и сорбируемых агентов, отражающих фазу травматической болезни, скорость резорбции токсинов и сохранность естественных механизмов элиминации [3, 4, 8, 13].

На эффективность ПО при сепсисе, осложненном острым респираторным дистресс-синдромом, указывает аналитический обзор Xu X. и соавторов [34]. Похожие результаты были получены в другом рандомизированном контролируемом исследовании у 106 больных с сепсисом [35]. По данным этих авторов, летальность была достоверно ниже в группе больных, пролеченных с использованием ПО (33,3%), в сравнении с больными со стандартной терапией (53,8%). B. Gardlund с соавторами [36] провели проспективное исследование 14 больных с септическим шоком. Выжили 78% больных, что отличалось от показателя выживаемости (62%) при стандартной терапии.

Лишь одно из исследований (Long E.J. и соавт., 2013) было посвящено применению данной методики при сепсисе у детей, но и оно было остановлено досрочно из-за плохого подбора равнозначных групп пациентов. Согласно полученным результатам, 10 (40%) детей умерли в группе ПО и 4 (17%) – в контрольной группе. При анализе 28-дневной выживаемости не было получено достоверных различий в анализируемых группах после их корректировки по тяжести заболевания на момент рандомизации [37]. Противоречия в результатах применения ПО у больных с сепсисом авторы объясняют тем, что при тяжелом сепсисе и септическом шоке воспалительные и противовоспалительные реакции развиваются одновременно, поэтому при использовании неселективных методов, таких как ПО, наряду с удалением «вредных» молекул, могут удаляться «благотворно» влияющие соединения [37, 38]. Противоречивость полученных данных исследований обусловила то, что в 2010 г. специальной комиссией (ASFA) ПО был исключен из реестра показаний при сепсисе.

Определение «сепсис-ассоциированное острое почечное повреждение» вошло в лексикон специалистов интенсивной терапии в последнее десятилетие [11, 39]. По данным литературы, наиболее применимыми методиками ЭКД при лечении сепсиса с острым почечным повреждением стали фильтрационные методы почечно-заместительной терапии (ПЗТ): продленная вено-венозная ГФ (continuous veno-venous hemofiltration (CVVHF) и продленная вено-венозная ГДФ (continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF) [17, 26, 39–42].

По мнению многих авторов [2, 6, 8, 16, 25, 43, 44], для больных с сепсисом существенное значение имеют скорость и длительность ГФ (объем фильтрации). В 2000 г. в журнале «Lancet» были опубликованы результаты многоцентрового исследования C. Ronco и соавторов, которые показали повышение выживаемости у больных с сепсисом и острой почечной недостаточностью при применении высокообъемной вено-венозной ГФ – ВОВВГФ (CVVHF) – в режиме септической дозы 30–35 мл/кг/ч [39]. Это было объяснено тем, что в процессе развития эндотоксикоза в связи с поступлением эндотоксина в кровь из источника или очага ЭИ быстро устанавливается равновесие между кровью и тканевой жидкостью, это положительный факт, так как кровь и лимфа являются доступными средами для удаления токсичных субстанций методами ЭКД [15, 39]. В последующие годы появилось большое количество работ, в которых также были показаны положительные результаты применения ВОВВГФ при лечении пациентов с тяжелыми формами сепсиса в виде двух методик – постоянная ВОВВГФ со скоростью 50–70 мл/кг/ч в течение 24 ч и интермиттирующая ВОВВГФ с короткими сеансами (4–8 ч), но с более высокой скоростью – до 100–120 мл/кг/ч (позже этот метод стали называть пульсовой ВОВВГФ).

DOI: https://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-6-388-396
Review article

Рядом исследований было показано, что при применении объемов замещения 20 мл/кг/ч выжили 41% пациентов, тогда как при объеме замещения 35 мл/кг/ч – 57% [15, 31, 32, 39]. В других исследованиях было показано, что при более высоком объеме замещения – 45 мл/кг/ч выжили 58% пациентов [45]. Ronco C. (2003 г.), Rogiers P. (2005 г.), RifaiK. (2006 г.) показали, что включение методики ВОВВГФ (CVVHDF) в комплекс интенсивной терапии при септическом шоке значительно увеличило выживаемость пациентов [13, 15, 39]. Эффективность ВОВВГФ была доказана при терапии шока, резистентного к применению катехоламинов [46].

В то же время эти же авторы отметили, что увеличение объема замещения или диаметра пор фильтрующей колонки приводило к одновременному увеличению клиренса не только токсинов, но и полезных субстанций: антибиотиков, гормонов, витаминов и др., что обусловило отсутствие пропорционального повышения выживаемости. Известно, что интермиттирующая ВОВВГФ со скоростью 50–70 мл/кг/ч и даже при 100–120 мл/кг/ч с применением высоко пропускающих мембран (так называемая пульс-ГФ) не способна эффективно удалить воспалительные медиаторы из тканевой жидкости и часто сопровождается синдромом рикошета [40].

По данным отечественных авторов, рост ЭИ и нарастание СПОН у больных с сепсисом так же служили показанием для ВОВВГФ. Так, Шукевич Д.Л. (2010 г.) в диссертационном исследовании, на основе анализа динамики ЭИ, гипоксии и СПОН, разработал, обосновал и практически внедрил объективные критерии раннего начала продленной ПЗТ при абдоминальном сепсисе, с целью предупреждения развития и нарастания СПОН у взрослых пациентов [41,47].

В 2013 г. было закончено проспективное, рандомизированное, открытое, многоцентровое клиническое исследование INVOIRE, проведенное в 18 отделениях интенсивной терапии во Франции, Бельгии и Нидерландах у 140 больных с септическим шоком и ОПН [48]. Пациенты были рандомизированы в зависимости от скорости ВОВВГФ – 70 мл/кг/ч или 35 мл/кг/ч. Авторы пришли к заключению, что нет никаких доказательств, что ВОВВГФ в объеме 70 мл/кг/ч, по сравнению с дозой 35 мл/кг/ч, приводит к снижению 28-дневной смертности.

D. Payen в многоцентровом открытом проспективном исследовании при сепсисе установил, что ранняя продленная ВОВВГФ со скоростью 25 мл/кг/ч приводит к нарастанию тяжести СПОН и концентрации цитокинов плазмы [49].

В международных рекомендациях по лечению сепсиса [6, 30], наряду с обоснованием применения ЭКД, отсутствует единое представление об оптимальном методе, объемах и сроках начала ГФ. Так же, как ПО и ПФ, при ВОВВГФ удаляется широкий спектр бактериальных продуктов и медиаторов, наряду с удалением и полезных субстратов (гормоны, лекарственные препараты, включая антибиотики). Более того, в процессе ГФ удаляются противовоспалительные медиаторы (IL-4, IL-10, IL-13 и др.), что способствует иммуносупрессии и, по мнению разных авторов, усугубляет тяжесть клинического течения сепсиса [5, 9, 10].

Z. Peng описал, что ВОВВГДФ, в отличие от ВОВВГФ, производит эффективное удаление цитокинов плазмы (интерферона γ, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13) и уменьшение экспрессии HLA-DR-антигенов на моноцитах, при том, что концентрации ИЛ-6 и ФНОα снижались статистически недостоверно. Автор заключил, что методика ГДФ обладает более высоким уровнем эффективности и высокой степенью детоксикации у пострадавших с массивным размозжением мягких тканей при ТСТ в раннем посттравматическом периоде и не сопровождается потерей важных функциональных белков.

Методы продленной ПЗТ (ППЗТ) (в английской аббревиатуре – CRRT (continuous renal replacement therapy), гемофильтрации/гемодиафильтрации (ГФ/ГДФ) основаны на том, что процедура растягивается по времени на 12–36 ч и выполняется на низкой скорости кровотока и потока диализирующего раствора [46, 50]. Kellum J.A. и соавторы (2002 г.) провели мета-анализ сравнительной эффективности ППЗТ и другого метода – интермиттирующего гемодиализа (IRRT) у 1400 пациентов в 13 медицинских центрах за период с 1977 по 1998 г. Авторы не получили достоверных различий между этими методами [50], хотя последующий уточненный анализ результатов этого исследования показал, что именно в результате проведения ППЗТ было отмечено снижение летальности у пациентов с сепсисом [30]. Проспективное исследование французских ученых B. Page и A. Vieillard-Baron с соавторами (2005 г.) показало высокую эффективность продленной ВОВВГДФ в лечении сепсис-ассоциированного СПОН. При этом авторы отметили, что летальность пациентов, которым проводили ППЗТ, составила 53%, что значительно ниже предсказанной летальности по шкале SAPS II (79%) [7, 39].

Технологический прогресс последних десятилетий значительно расширил спектр методов ЭКД. Новая методика непрерывной почечной заместительной терапии (ПЗПТ), впервые представленная на конгрессе European Society of Intensive Care Medicine (2017 г., г. Вена), получила название oXiris™. В клиническое исследование с использованием oXiris™ в Гонконге было включено 62 пациента с острой почечной недостаточностью и клинически доказанным грамотрицательным сепсисом. Было показано, что методика oXiris™ позволила достоверно снизить средние значения показателя по шкале SOFA в сравнении с контрольной группой, в то время как летальность в обеих группах была одинаковой [45, 51].

В настоящее время общепризнанно, что положительного результата в лечении сепсиса и стабилизации состояния больных можно добиться если оборвать каскад медиаторных реакций в самом начале, на этапе эндотоксинемии, когда процесс еще не принял неуправляемый характер [5, 11]. Исторически решающую роль в этом отводили методу гемосорбции, которая впервые в клинических условиях была применена E.A. Schechter (1958 г.) [52], большой вклад в разработку метода внёс Ю.М. Лопухин (1977 г.), а в педиатрии гемосорбция впервые была разработана и применена Ю.Ф. Исаковым (1982 г.) [53].

В настоящее время клинические исследования выявили положительный эффект сорбционных методик с использованием колонок, позволяющих удалять из системного кровотока больного бактериальный эндотоксин (БЭ) – липополисахарид (ЛПС), а также участвующие в патогенезе развития сепсиса цитокины, микроорганизмы, лейкоциты [21, 24]. Показания к применению сорбционных методик обоснованы тем, что наиболее частой причиной сепсиса является грамотрицательная флора, преимущественным местом локализации которой при критических состояниях являются слизистые, в том числе ЖКТ, а основным индуктором СВО при грамотрицательном сепсисе ЛПС – эндотоксин, который выделяется при разрушении стенки грамнегативных бактерий. Доказана корреляция между концентрацией ЛПС в системном кровотоке, частотой и степенью выраженности органных нарушений, а также уровнем летальности при грамотрицательном сепсисе [43]. Известно, что количество бактериальных тел в кишечнике на порядок превышает число

DOI: https://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-6-388-396
Обзорная статья

клеток человеческого организма, что оправдывает репутацию полых органов пищеварения как недренированного абсцесса и источника СПОН [47, 54]. Нарушение барьерной функции слизистых оболочек приводит к транслокации эндогенной микрофлоры и эндотоксина, что запускает септический процесс и появление в кровотоке ЛПС. В диссертационном исследовании Е.В. Григорьева (2004 г.) было установлено, что нарушение гематоперитонеального транспорта белков острой фазы воспаления, связанное с повреждением барьерной функции эпителия слизистых оболочек кишечника, является одним из ведущих факторов в развитии абдоминального сепсиса [55].

Одним из эффективных средств для борьбы с грамотрицательной флорой был признан антибиотик полимиксин (ПМ), обладающий способностью связывать и инактивировать ЛПС. Однако используемые высокие концентрации ПМ в лечебных целях небезопасны, поскольку антибиотик обладает выраженной нефро- и нейротоксичностью, что существенно ограничивает его применение в клинике в виде инъекционных растворов [56]. В последние годы, в целях избирательного экстракорпорального удаления ЛПС из системного кровотока и уменьшения повреждающего его воздействия, применяют метод полимиксиновой сорбции [56–58].

Исторически первым применением методики гемоперфузии с полимиксином В при сепсисе является использование в 1994 г. сорбционных картриджей Toraymyxin™ [21, 24, 44]. Фаза II этих клинических исследований (70 больных против 33 группы сравнения, получавших стандартное лечение), показала, что двухнедельная выживаемость в группе Toraymyxin™ была выше и составила 54,1% против 36,4% в контрольной группе ($p < 0,05$). В последующей фазе III клинических испытаний в 28 исследованиях у 1425 человек не ставилась задача оценить выживаемость пациентов, бóльшее внимание уделялось оценке изменений концентрации бактериальных эндотоксинов и цитокинов. 978 пациентов в этой группе получили ЭКД-терапию с использованием картриджей Toraymyxin™, а 447 – конвенциальную терапию. Дельта оценки по шкале SOFA, характеризующей изменение степени органной дисфункции между базовым уровнем и по истечении 72 ч, показала значимое уменьшение поражения органов в группе с применением Toraymyxin™, по сравнению с контрольной . Европейское мультицентровое рандомизированное исследование по применению ЭКД с помощью картриджей Toraymyxin™ у взрослых пациентов с септическим шоком при абдоминальном сепсисе (2005 г.), включившее 64 пациента (34 – группа Toraymyxin™, 30 – контрольная группа) [42] выявило бóльшую эффективность использования Toraymyxin™ по сравнению со стандартным лечением [42, 57, 58]. Противопоказанием к ЭКД с применением колонок Toraymyxin™ было наличие у больных проблем гематологического характера [59, 60].

Результаты другого многоцентрового рандомизированного исследования EUPHAS (2009 г.) по изучению эффективности гемосорбции с полимиксином В при лечении тяжелых форм сепсиса [58] показали снижение внутрибольничной смертности с 60 до 41%. В последующем ретроспективный анализ обобщенных результатов исследования EUPHAS и обследования 1425 больных выявил, что применение селективной сорбции с полимиксином В дает возможность снизить более чем в два раза смертность у больных с тяжелым сепсисом с 61,5 до 28% и септическим шоком – с 53 до 21% [59, 60, 61].

В то же время в другом мультицентровом исследовании EUPHRATES (2010–2017 гг.) в США не было выявлено различий в 28-дневной смертности при сравнении результатов стандартной терапии и результатов при селективной сорбции с полимиксином В у пациентов с септическим шоком и эндотоксемией [62].

Результаты другого многоцентрового (57 клинических центров) исследования EUPHAS II (2016 г.) у 357 взрослых больных (из них 305 с септическим шоком) [62] показали, что применение селективной сорбции с полимиксином В у больных с септическим шоком сопровождалось увеличением выживаемости (75%) только при наличии клинического улучшения гемодинамических показателей после проводимой процедуры, по сравнению с выживаемостью (39%) пациентов, у которых не было этого улучшения. Противоречивость полученных данных обусловливает необходимость дальнейших исследований, уточняющих особенности применения метода ЭКД.

В настоящее время для селективной сорбции ЛПС применяют различные колонки, как например «LPS Adsorber» [63]. В работах отечественных авторов (Хорошилов С.Е., Никулин А.В., 2017 г.) был обобщен собственный опыт применения селективных сорбентов ЛПС [16]. По данным авторов, удаление ЛПС из кровотока пациентов с эндотоксинемией и септическим шоком при грамотрицательном сепсисе с использованием колонок «LPS Adsorber» также эффективно, как и при использовании колонок Toraymyxin™ [32, 42, 54, 57, 59, 62]. Ранняя диагностика сепсиса у всех этих больных предусматривала обязательное определение прокальцитонина (ПКТ), что позволяло уточнить бактериальное происхождение СВО [3, 5, 6, 11], а для выявления уровня эндотоксинемии проводился LAL-тест, при этом показанием для проведения гемосорбции считался уровень эндотоксинемии выше 2,0 EU/ml, при наличии клинической картины СВО и при отсутствии не санированных очагов инфекции. Авторами было отмечено, что у больных без развернутой картины СПОН сорбция ЛПС приводила к положительным клиническим и лабораторным эффектам, улучшению центральной и периферической гемодинамики, уменьшению эндотоксиновой нагрузки, снижению лихорадки, значимому сокращению кардиотонической поддержки, улучшению артериальной оксигенации.

По мнению многих авторов, применение метода липополисахаридной сорбции с использованием Alteco® LPS Adsorber (Япония) является патогенетически обоснованным и позволяет в ранние сроки купировать проявления системного воздействия бактериального эндотоксина. Данный метод способствует удалению эндотоксина из циркулирующей крови, а также улучшает кардиореспираторную функцию у пациентов с тяжелым грамотрицательным сепсисом [64, 65].

В России и странах СНГ в рамках работ по лечению сепсиса методом гемосорбции был создан сорбент Липосорб [63, 66]. Рядом исследований было показано, что липосорб обладает удовлетворительной сорбционной ёмкостью для БЭ при сепсисе, вызванном E. coli, что проявлялось в купировании развития симптоматики эндотоксинового шока и выраженных гемодинамических нарушений [9–11]. В одном из клинических исследований была показана эффективность сорбента Липосорб при лечении шоковых состояний, вызванных инфекционным процессом [66], что проявилось повышением общего периферического сосудистого сопротивления с возрастанием максимального и минимального АД. Повторные процедуры гемосорбции с использованием сорбента Липосорб позволили перевести пациентов на вспомогательный режим вентиляции легких с последующим отлучением от ИВЛ (83% случаев). Было отмечено достоверное увеличение темпа диуреза с 25 ± 10 мл/ч до 45 ± 10 мл/ч. 22 пациентам потребовались многократные процедуры гемосорбции с

DOI: https://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-6-388-396
Review article

использованием сорбента Липосорб в связи с грубыми нарушениями системной гемодинамики. 4 пациента в этом исследовании умерли при нарастании клинических проявлений полиорганной недостаточности. Таким образом, летальность в исследуемой группе составила 13,8% [66]. Селективная гемосорбция, избирательно воздействуя на одно из основных начальных звеньев патогенеза сепсиса через снижение стимуляции выработки воспалительных медиаторов, приводит к редукции системной воспалительной реакции. Это приводит к снижению количества баллов по интегральным шкалам оценки тяжести состояния больного и уровня эндогенной интоксикации [56, 63].

Колонка «Токсипак» зарегистрирована в РФ для клинического применения с 2015 г. и предназначена для удаления циркулирующих в крови эндотоксинов в экстракорпоральной процедуре гемосорбции. Показаниями для применения являются лечение и/или профилактика развития сепсиса и/или септического шока, вызванного грамотрицательными бактериями. Сообщалось о клиническом исследовании колонки «Токсипак» [67]. Оно было проведено на 10 пациентах с тяжелым сепсисом. Серьезных побочных реакций на процедурах не наблюдалось. Положительный клинический эффект (уменьшение тяжести состояния по SOFA, снижение температуры тела и ЧСС, увеличение индекс PO_2/FiO_2 и диуреза, уменьшение уровня эндотоксина, С-реактивного белка, прокальцитонина, креатинина, АлАТ, Д-димеров в крови) получен у всех 10 пациентов – все были переведены из отделения реанимации. Однако три пациента впоследствии умерли. Отсутствие расширенных клинических исследований затрудняет полноценную оценку данного гемосорбента [68].

Механизм действия сорбционной колонки «CytoSorb» (США) основан на элиминации медиаторов воспаления, эндотоксина, что приводит к быстрому снижению клинико-лабораторных проявлений системной воспалительной реакции. Установлено, что после проведения PMX-адсорбции в крови больных достоверно снижается концентрация канабиоида анандамида, вызывающего артериальную гипотензию. Авторы делают вывод, что выведение анандамида совместно с контролем над бактериальной инфекцией – залог успешного лечения септического шока [69]. PMX-адсорбция эффективно улучшает гемодинамический статус при наличии у больного сепсиса, вызванного грамотрицательной флорой. [70]. Однако рекомендации по использованию данной методики в педиатрической практике отсутствуют до настоящего времени. В ДНКЦИБ ФМБА России был разработан алгоритм экстракорпоральной гемокоррекции в терапии септического шока у детей, летальность в данной группе больных после 2013 г. составила 25%, в то время, как в группе больных, к которым не применялись методы экстракорпоральной гемокоррекции, летальность отмечалась на уровне 44,4% [71].

Фракционаторы плазмы Evaclio™ (Япония) предназначены для проведения процедур, которые получили название «селективный плазмообмен». Основная особенность процедуры селективного плазмообмена заключается в возможности удалять часть плазмы крови, содержащую компоненты с низкой молекулярной массой и так называемые средние молекулы. Отсутствие расширенных клинических исследований затрудняет полноценную оценку применения данного метода в остром периоде тяжелой сочетанной травмы в педиатрии.

В результате исследований последних десятилетий стало очевидно, что необходимо воздействовать на разные звенья патогенеза септического процесса. Этими достоинствами обладают гибридные фильтрационно-сорбционные каскадные методики, которые завоевали популярность в конце 90-х годов. Сочетание фильтрационных и сорбционных методик ЭКД позволяет удалять из организма медиаторы воспаления, токсичные субстанции, продукты тканевого метаболизма, предотвращая развитие сепсиса и формирование СПОН. В 2012 г. группой авторов был проведен систематический обзор и мета-анализ рандомизированных исследований за период с января 1966 по май 2012 г. для определения связи между различными методами ЭКД и смертностью больных с сепсисом. Обобщение результатов исследований показало, что применение комбинированных методов ЭКД, сочетающих гемоперфузию, плазмообмен и гемофильтрацию, приводит к значительному снижению летальности пациентов с тяжелым сепсисом до 35,7%, в сравнении с контролем (50,1%) [8, 16, 26, 34].

Заключение

В настоящее время, активно развивается применение методов ЭКД в интенсивной терапии сепсиса в ведущих клинических центрах мира. Опубликованное большое количество работ доказывает эффективность использования ЭКД для улучшения результатов лечения больных с тяжелым сепсисом и септическом шоком во взрослой практике. С позиции доказательной медицины, не все методы ЭКД до конца изучены применительно к различной нозологии сепсиса, отсутствуют критерии начала и прекращения использования методик, а также не сформированы единые подходы специалистов, занимающихся лечением сепсиса, в назначении того или иного метода, особенно у пациентов педиатрического профиля. В то же время в современной литературе имеются очень скудные и неоднозначные данные о применении методов ЭКД при травматическом эндотоксикозе, а также при клиническом течении травматической болезни у взрослых, осложненном септическим процессом. В имеющихся литературных источниках практически не отражен дифференцированный подход к использованию различных методов ЭКД у детей с травматическим эндотоксикозом, полиорганной недостаточностью на фоне ТСТ и отсутствуют результаты применения этих методов . Клинические испытания и проспективные исследования для изучения практических аспектов экстракорпоральных методов лечения в педиатрии являются приоритетными и необходимыми в связи с накопленным в мире опытом их использования у больных с септическим эндотоксикозом. Сходные патофизиологические аспекты развития СПОН и эндотоксического шока при сепсисе и травматической ЭИ позволяют предположить, что использование методов ЭКД у детей в критических состояниях при ТСТ позволит улучшить результаты интенсивной терапии в остром периоде травматической болезни. Это обосновывает необходимость дальнейших клинических исследований в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 2, 7, 9, 11–13, 15, 19–24, 31, 32, 34–40, 42–46, 48–52, 54, 57–62, 69, 70 см. в References)

1. Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения. Часть 5. МЗ РФ. 2019 год, https://rosinfostat.ru/smertnost/.https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god
3. Гуманенко Е.К. *Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы, современная стратегия лечения*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: 608.
4. Ельский В.Н. и др. Концепция травматической болезни на современном этапе и аспекты прогнозирования ее исходов. *Архив клинической и экспериментальной медицины*. 2003: 12 (1); 87-92.

DOI: https://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-6-388-396
Обзорная статья

5. Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Петухова О.В., Жевлакова Ю.А., Кравцова А.С., Агаджанян К.В. Некоторые аспекты формирования системного воспалительного ответа у больных в критическом состоянии. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (1): 56-9. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-1-56
6. Савельева В.С., Гельфанд Б.Р. Практическое руководство. *Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение.* М. 2013: 306.
8. Яковлева И.И., Тимохов В.С., Ляликова Г.В., Пестряков Е.В., Мороз В.В., Муравьев О.Б., Сергеев А.Ю. Высокообъемная гемодиафильтрация в лечении сепсиса и полиорганной недостаточности: два способа элиминации TNF-б. *Анестезиология и реаниматология.* 2001; 2: 46-8. PMID: 11494901
10. Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Петухова О.В., Жевлакова Ю.А., Кравцова А.С., Агаджанян К.В. Некоторые аспекты формирования системного воспалительного ответа у больных в критическом состоянии. *Общая реаниматология.* 2010; 6 (1): 56-9. DOI: 10.15360/1813-9779
14. Белобородова Н.В. Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (4): 42-54. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-42
16. Гюльмамедов Ф.И. Интенсивная терапия инфекционных осложнений при политравме с повреждением кишечника в аспекте концепции иммунного дистресса. *Скорая медицинская помощь.* 2003: 136-9
17. Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Ильченко А.М., Никулин А.В., Смирнова С.Г., Павлов Р.Е., Колесник А.В. Высокообъемная гемодиафильтрация у пострадавшей с массивным размозжением мягких тканей при тяжелой сочетанной травме. *Российский медицинский журнал.* 2010; 6: 51-53 Экстракорпоральная детоксикация у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. *Общая реаниматология.* 2009; 5 (5): 16-9. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-5-16
18. Афанасьева А.Н. Сравнительная оценка уровня эндогенной интоксикации у лиц разных возрастных групп. *Клинлабдиагностика.* 2004; 6: 11-3.
25. Хорошилов С.Е., Белобородова Н.В., Никулин А.В., Бедова А.Ю., Осипов АА.,Гецина М.Л. Элиминация низкомолекулярных ароматических метаболитов во время экстракорпоральной детоксикации у больных ОПН при сепсисе. *Материалы Девятой Междунар. конф. «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии».* М.: 2014: 44-5.
30. Международные рекомендации по ведению пациентов с септическим шоком и ассоциированной с сепсисом органной дисфункцией у детей. Февраль 2020. https://www.sccm.org/SurvivingSepsisCampaign/Guidelines/Pediatric-Patients https://www.sccm.org/Communications/iCritical-Care/All-Audio-iCritical-Care/SCCM-Pod-406-Surviving-Sepsis-Campaign-Children
33. Рыбачков В.В., Кабанов Е.Н., Уткин А.К., Джаррар А. Эфферентные методы в комплексном лечении полиорганной недостаточности. *Материалы Международной конференции* «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии». М.: 2004; 58-9.
41. Барбараш Л.С., Плотников Г.П., Шукевич Д.Л., Хаес Б.Л., Шукевич Л.Е., Чурляев Ю.А., Григорьев Е.В. Обоснование ранней заместительной почечной терапии при полиорганной недостаточности. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (6): 29-33. DOI: 10.15360/18139779-2010-6-29
47. Шукевич Д.Л. Диссертационная работа «Продленная заместительная почечная терапия при абдоминальном сепсисе», М.: 2010.
53. Исаков Ю.Ф., Лопухин Ю.М. Первый опыт применения экстрокорпоральной гемоперфузии через активированный уголь у детей. *Экспериментальная хирургия и анестезиология*. 1975; 4: 52-4.
55. Григорьев Е.В. Диссератция на тему: «*Варианты повреждения гематоперитонеального транспорта при абдоминальном сепсисе: диагностика и интенсивная терапия*», М.: 2004.
56. Кирковский В.В. Физико-химические методы коррекции гомеостаза. *Русский врач.* 2012: 9-48, 147–82.
63. Гапанович В.Н., Кирковский В.В., Третьяк Д.С., Голубович В.П., Куцук О.Н., Старостин А.В., Мельнова Н.И., Андреев С.В. Антилипополисахаридный гемосорбент на основе сшитого полимиксина. *Военная медицина.* 2012; 3: 98–99. Антилипополисахаридныйгемосорбент на основе сшитого полимиксина. *Военная медицина.* 2013; 2: 92-6.
64. Кулабухов В.В., Чижов А.Г., Кудрявцев А.Н. Селективная липополисахариднаягемосорбция как ключевое звено патогенетически обоснованной терапии грамотрицательного сепсиса. *Медицинский алфавит.* 2010; 3(12): 60-6. (in Russian)
65. Громова Е.Г., Логинов С.П., Киселевский М.В., Кротенко Н.П., Должикова Ю.И., Власенко Р.Я., Кузнецова Л.С. Липополисахаридная адсорбция адсорберами Alteco у больных с сепсисом и септическим шоком. *Медицинский алфавит.* 2018; 3(28):32-6.
66. Якубцевич Р. Э.. *Гемокоррекция и экстракорпоральное очищение крови в элиминации токсических метаболитов при сепсисе и критических состояниях, связанных с дисрегуляцией метаболических процессов.* Гродно : ГрГМУ; 2017.
67. Морозов А.С., Копицына М.Н., Бессонов И.В., Карелина Н.В., Нуждина А.В., Саркисов И.Ю., ПавловаЛ.А., ЦюрупаМ.П., Блинникова З.К., Даванков В.А.Селективный сорбент для удаления из крови бактериальных эндотоксинов. *Журнал физ.химии.* 2016; 90 (12): 1876-82. DOI: 68.
68. 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. (in Russian)
71. Середняков К.В., Лобзин Ю.В. Экстракорпоральная гемокоррекция в терапии септического шока менингококковой этиологии у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2019;9(2): 35–40. https://doi.org/10.30946/2219–4061–2019–9–2-35–40.

REFERENCES

1. Resources and activities of medical healthcare organizations. Part 5. Ministry of Health of the Russian Federation. 2019 year (in Russian) https://rosinfostat.ru/smertnost/. https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god
2. Naka T., Haase M., Bellomo R. Super high-flux' or 'high cut-off" hemofiltration and hemodialysis Contrib. Nephrol. 2010; 166: 181-9. A pilot, randomized, double-blind, cross-over study of high cut-off versus high-flux dialysis membranes. *BloodPurif*. 2009; 28 (4): 365-72.
3. Gumanenko E.K. *Polytrauma: traumatic disease, immune system dysfunction, modern treatment strategy [Politravma:travmaticheskaya bolezn' disfunktsiya immunnoy sistemy, sovremennaya strategiya lecheniya]*. Moscow: GEOTAR-Media. 2008: 608. (in Russian)
4. Elsky V.N. et al. The concept of traumatic disease at the present stage and aspects of predicting its outcomes. *Arhiv klinicheskoi i eksperimentalnoi medicini.*. 2003: 12 (1); 87-92. (in Russian)
5. Ustyantseva I.M., Khokhlova O.I., Petukhova O.V., ZhevlakovaYu.A., Kravtsova A.S., Agadzhanyan K.V. Some aspects of the formation of a systemic inflammatory response in critically ill patients. *Obschaya reanimatologiya.* Moscow. 2010; 6 (1): 56-9. DOI: 10.15360 / 1813-9779-2010-1-56 (in Russian)
6. Savelieva B.C., Gelfand B.R. Practical guidance. *Sepsis: classification, clinical diagnostic concept and treatment [Sepsis: klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya I lechenie]*. Moscow. 2013: 306. (in Russian)
7. Melamed A., SorvilloFr J. The burden of sepsis associated mortality in the United States from 1999-2005: an analysis of multiple-cause-of-death data. *Crit. Care*. 2009; 13: 28.
8. Yakovleva I.I., Timokhov V.S., Lyalikova G.V., Pestryakov E.V., Moroz V.V., Muravyov O.B., SergeevA.Yu. High-volume hemodiafiltration in the treatment of sepsis and multiple organ failure: two ways to eliminate TNF-b. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2001; 2: 46-8. PMID: 11494901 (in Russian)
9. BoneR.C. Whysepsistrialsfail . *JAMA.* 1996; 276: 565-6.
10. Ustyantseva I.M., Khokhlova O.I., Petukhova O.V., ZhevlakovaYu.A., Kravtsova A.S., Agadzhanyan K.V. Some aspects of the formation of a systemic inflammatory response in critically ill patients. *Obschaya reanimatologiya.* 2010; 6 (1): 56-9. DOI: 10.15360 / 1813-9779 (in Russian)
11. Bone R.Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS and CARS. *Crit. CareMed*. 1996; 24 (7): 1125-7.
12. Bone R.C. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann. Intern. Med.* 1996; 125: 680—7.
13. Saha R, Das S, Chatterjee R et al. The pathophysiology of septic shock. *Int J Pharma Bio Sciences.* 2010; (12): 1-10.
14. Beloborodova N.V. Integration of human metabolism and its microbiome in critical conditions. *Obschaya reanimatologiya*. 2012; 8 (4): 42-54. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-42 (in Russian)
15. Ronco C. Interpreting the mechanismus of continuosus renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif. Organ.* 2003; 27: 792—801.
16. Gulmamedov F.I. Intensive therapy of infectious complications in polytrauma with intestinal damage in the aspect of the concept of immune distress. *Skoraya medicinskaya pomosch.* 2003:136-9. (in Russian)

DOI: https://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-6-388-396
Review article

17. Khoroshilov S.E., Karpun N.A., Ilchenko A.M., Nikulin A.V., Smirnova S.G., Pavlov R.E., Kolesnik A.V. High-volume hemodiafiltration in a patient with massive crushing of soft tissues with severe combined trauma. *Rossiiskiy medicinskiy jurnal.* 2010; 6: 51-3; Extracorporeal detoxification in patients with severe combined trauma. *Obschaya reanimatologiya*. 2009; 5 (5): 16-9. DOI: 10.15360 / 1813-9779-2009-5-16 (in Russian)
18. Afanasyeva A.N. Comparative assessment of the level of endogenous intoxication in individuals of different age groups. *Klinlabdiagnostika.* 2004; 6: 11-3. (in Russian)
19. Biefang S., Potthoff P. Assessment methods for rehabilitation. *Int. J. Rehabil. Res.* 2005;18 (3): 201-13.
20. Barriere S.L., Lowry S.F. An overview of mortality risk prediction in sepsis . *Crit. Care Med.* 2005; 23: 276-393.
21. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43 (3): 304-77. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
22. R.P. Dellinger, J.M. Carlet, H. Masur et al. Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee: Surviving Sepsis Campaign Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock . *Critical Care Medicine.* 2004; 32(3): 858-73. https://mafiadoc.com/surviving-sepsis-campaign-guidelines-for-management-of-citeseerx_5a97ceec1723ddc83d360783.html
23. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016: 315(8): 801–10.
24. Chihara S., Masuda Y., Tatsumi H., Nakano K., Shimada T., Murohashi T., Yamakage M. Early induction of direct hemoperfusion with a polymyxin B immobilized column is associated with amelioration of hemodynamic derangement and mortality in patients with septic shock. *J. Artif. Organs.* 2016; 20 (1):71-5. http://dx.doi.org/10.1007/ s1004701609229. PMID: 27469940
25. Khoroshilov S.E., Beloborodova N.V., Nikulin A.V., BedovaA.Yu., Osipov A.A., Getsina M.L. Elimination of low molecular weight aromatic metabolites during extracorporeal detoxification in patients with acute renal failure during sepsis. *Materials of the Ninth International Conference «Actual aspects of extracorporeal blood purification in intensive care» [Materialy 9-y Mezhdunarodnoy Konferentsii «Aktualnye Aspekty Extrakorporalnogo ochishcheniya krovi v intensivnoq terapii»]*. Moscow: 2014; 44-5. (in Russian)
26. Jaramillo-Bustamante J.C., Marín-Agudelo A., Fernández-Laverde M. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units : first Colombian multicenter study. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2012; 13 (5): 501–8.
27. Weiss S.L., Fitzgerald J.C., Pappachan J. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J. Resp Crit Care Med.* 2015; 15 (10): 1147–57.
28. Sganga G. Surgical sepsis . *Urologia*. 2015; (3): 9.
29. Ani C. Variations in organism-specific severe sepsis mortality in the United States: 1999–2008;*Crit. CareMed.* 2015: 43 (1): 65–77.
30. *International guidelines for the management of patients with septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. February 2020 [Mezhdunarodnye rekomendatsii po vedeniyu patsientov s se*pticheskim shokom I assotsiirovannoy s sepsisom organnoy disfunktsiey u detey Fevral 2020]. https://www.sccm.org/SurvivingSepsisCampaign/Guidelines/Pediatric-Patients https://www.sccm.org/Communications/iCritical-Care/All-Audio-iCritical-Care/SCCM-Pod-406-Surviving-Sepsis-Campaign-Children (in Russian)
31. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R.; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013; 39 (2): 165-228. http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8. PMID: 23361625
32. Adamik B., Zielinski S., Smiechowicz J., KüblerA.Endotoxin elimination in patients with septic shock: an observation study. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* 2015; 63 (6): 475–83. http://dx.doi.org/10.1007/s0000501503488. PMID: 26093653
33. Rybachkov VV, Kabanov EN, Utkin AK, Jarrar A. Efferent methods in the complex treatment of multiple organ failure. In the book: Materials of the International Conference *"Actual Aspects of Extracorporeal Blood Cleansing in Intensive Care.* M; 2004; 58-9. (in Russian)
34. Xu X., et al. Extracorporeal blood therapy in sepsis and acute respiratory distress syndrome: the «purifying dream». *Chin. Med. J.* 2014; 127 (24): 4263-70.
35. Busund R., Koukline V., Utrobin U., Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe and septic shock: prospective , randomized, controlled trial. *Intens. CareMed.* 2002; 28:1434-9.
36. Gardlund B., Sjolin J., Nilsson A., Poll M., Wickerts C. J., Wretind B. Plasma levels of cytokines in primary septic shock in humans. *Scand. J. Infect. Dis.* 1993; 25: 757-71.
37. Long E.J., et al. A randomised controlled trial of plasma filtration in severe paediatric sepsis. *Crit. Care Resusc.* 2013;15 (3): 198-204.
38. R.P. Dellinger, J.M. Carlet, H. Masur et al. Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee: Surviving Sepsis Campaign Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Critical Care Medicine.* 2004; 32 (3): 858-73. https://mafiadoc.com/surviving-sepsis-campaign-guidelines-for-management-of-citeseerx_5a97ceec1723ddc83d360783.html
39. Ronco C., Bellomo R., Homel P., Brendolan A., Dan M., Piccinni P., La Greca G. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet.* 2000; 356 (9223): 26-30.
40. Ratanarat R., Brendolan A., Piccinni P. et al. Pulse High-Volume Haemofiltration for Treatment of Severe Sepsis: Effects on Hemodynamics and Survival. *Crit Care.* 2005; 9(4): 294-302. doi: 10.1186/cc3529.
41. Barbarash L.S., Plotnikov G.P., Shukevich D.L., Khaes B.L., Shukevich L.E., ChurlyaevYu.A., Grigoryev E.V. The rationale for early renal replacement therapy for multiple organ failure. *Obschaya reanimatologiya.* 2010; 6 (6): 29-33. DOI: 10.15360 / 18139779-2010-6-29 (in Russian)
42. Shimada N., Nakamura T., Takayashi Y., Tanaka A., Shoji H., Sekizuka K., Ebihara I., Koide H. Effects of polymyxin B immobilized fiber on serum phosphate concentrations in patients with sepsis. *Nephron.* 2005; 86 (3): 359–60. http://dx.doi.org/10.1159/000045800. PMID: 11096302
43. Adamik B., Zielinski S., Smiechowicz J., KüblerA.Endotoxin elimination in patients with septic shock: an observation study. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.).* 2015; 63 (6): 475–83. http://dx.doi.org/10.1007/s0000501503488. PMID: 26093653
44. Davies B., Cohen J.Endotoxin removal devices for the treatment of sep sis and septic shock. *LancetInfect. Dis*. 2011; 11 (1): 65–71. http://dx.doi.org/10.1016/s14733099(10)702206. PMID: 21183148 62
45. Honore P.M., Jacobs R., Joannes-Boyau O., De Regt J., De Waele E., van Gorp V., Boer W., Verfaillie L., Spapen H.D. Newly designed CRRT membranes for sepsis and SIRS — a pragmatic approach for bedside intensivists summarizing the more recent advances: a systematic structured review. *ASAIO J.* 2013; 59 (2): 99-106.
46. Morgera S., HaaseM.,Kuss T., Vargas-Hein O., Zuckermann-Beck-erH., Melzer C. et al. Pilot study on the effects of high cut-off hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. *Crit. CareMed.* 2006; 34: 2099-104.
47. Shukevich D.L. Extended renal replacement therapy for abdominal sepsis, diss. Moscow: 2010 (in Russian)
48. Ronco C, Piccinni P, Rosner MH (eds): Endotoxemia and Endotoxin Shock: Disease, Diagnosis and Therapy. *Contrib Nephrol*. 2010; 167: 14–24 https://doi.org/10.1159/000315915
49. Payen D., Mateo J., Cavaillon J.M. et al. Impact of continuous ve-no-venous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit. Care Medicine.* 2009; 37(3): 803-10. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181962316
50. Ethgen O., Schneider A. G., Bagshaw S. M., Bellomo R., Kellum J. A. Economics of dialysis dependence following renal replacement therapy for critically ill acute kidney injury patients. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2015; 30 (1): 54-61.
51. Falkenhagen D., Strobl W., Hartmann T., Sckrefl A., Linsberger I., Kellner K.H., Aussenegg Z, Leitner A. Patient safety technology extracorporeal for microadsorbent systems in blood purification. *Artif. Organs.* 2002; 26 (2): 84-90. http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1594.2002.06884.x. PMID: 11879234 https://www.baxter.com/healthcare-professionals/critical-care/oiris-critical-care
52. Schechter D. C., Nealon T. F. a. Gibbon J. H. A simple extracorporeal device for reducing elevated blood ammonia levels. *Surgery.* 1958; 44: 892.
53. IsakovYu.F., LopukhinYu.M. The first experience with the use of extracorporeal hemoperfusion through activated charcoal in children. *Eksperimentalnaya hirurgiya i anesteziologiya.* 1975; 4: 52-4. (in Russian)
54. Shimada N., Nakamura T., Takayashi Y., Tanaka A., Shoji H., Sekizuka K., Ebihara I., Koide H. Effects of polymyxinBimmobilized fiber on serum phosphate concentrations in patients with sepsis. *Nephron.* 2005; 86 (3): 359–60. http://dx.doi.org/10.1159/000045800. PMID: 11096302
55. Grigoriev E.V. The dissertation on the topic: Options for damage to the hematoperitoneal transport in abdominal sepsis: diagnosis and intensive care. Moscow: 2004. (in Russian)
56. Kirkovsky V.V. Physico-chemical methods for the correction of homeostasis. *Russkiy vrach.* 2012: 9-48, 147–82. (in Russian)

DOI: https://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-6-388-396
Обзорная статья

57. Casella G., Monti G., Terzi V., Pulici M., Ravizza A., Vesconi S. Nonconventional therapies in refractory septic shock: clinical experience with Polymyxin B. *Minerva Anestesiol.* 2006; 72 (1): 63–7.
58. Uriu K., Osajima A., Hiroshige K., Watanabe H., Aibara K., Inada Y., Segawa K., Anai H., Takagi I., Ito A., Kamochi M., Kaizu K. Endotoxin removal by direct hemoperfusion with an adsorbent column using polymyxinBimmobilized fiber ameliorates systemic circulatory disturbance in patients with septic shock. *Am. J. Kidney Dis*. 2002; 39 (5): 937–47. http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2002.32767. PMID: 11979337
59. Oishi K., Mimura-Kimura Y., Miyasho T., Aoe K., Ogata Y., Kata-yamaH. et al. Association between cytokine removal by polymyxin B hemoperfusionAndimproved pulmonary oxygenation in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cytokine*. 2013: 61; 84-9.
60. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–10.
61. Cruz D.N., Antonelli M., Fumagalli R., Foltran F., Brienza N., Do-nati A. et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 2009; 301: 2445-52.
62. Klein D., Foster D., Walker P., Bagshaw S., Mekonnen, Hailegebereal Antonelli, Massimo. 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): 2205-12.
63. Gapanovich V.N., Kirkovsky V.V., Tretyak D.S., Golubovich V.P., Kutsuk O.N., Starostin A.V., Melnova N.I., Andreev S.V. Antilipopolysaccharidehemosorbent based on crosslinkedpolymyxin. *Voennaya medicina.* 2012; 3: 98–99. Antilipopolysaccharidehemosorbent based on crosslinkedpolymyxin. *Voennaya medicina.* 2013; 2: 92-6. (in Russian)
64. Kulabukhov V.V., Chizhov A.G., Kudryavtsev A.N. Selective lipopolysaccharide hemosorption as a key link in pathogenetically based therapy for gram-negative sepsis. *Medicinskii alfavit.* 2010; 3(12): 60-6. (in Russian)
65. Gromova E.G., Loginov S.P., Kiselevsky M.V., Krotenko N.P., DolzhikovaYu.I., VlasenkoR.Ya., Kuznetsova L.S. Lipopolysaccharide adsorption by Altecoadsorbers in patients with sepsis and septic shock. *Medicinskii alfavit.* 2018; 3 (28): 32-6. (in Russian)
66. Yakubtsevich R.E. *Hemocorrection and extracorporeal blood purification in the elimination of toxic metabolites in sepsis and critical conditions associated with dysregulation of metabolic processes. [Gemokorrektsiya I extroporalnoe ochishchenie krovi v eliminatsii toksocheskikh metabolitov pri sepsis I kriticheskikh sostoyaniyakh, svyazanykh s disregulyatsiey metabolicheskikh protsessov]*. Grodno, State Medical University; 2017: 208. ISBN 978-985-558-840-6. (in Russian)
67. Morozov A.S., Kopitsyna M.N., Bessonov I.V., Karelina N.V., Nuzhdina A.V., SarkisovI.Yu., Pavlova L.A., Tsyurupa M.P., Blinnikova Z.K., Davankov V.A. Selective sorbent for removing bacterial endotoxins from blood. *Jurnal fiz.himii.* 2016; 90 (12): 1876-82. DOI: 10.7868/S0044453716120165. (in Russian)
68. Gendel L.L., Sokolov A.A., Gubanova S.N., Adamova I.Yu., Levashov P.A. The first clinical experience of using columns for LPS-adsorption "Toksipak" in the treatment of patients with sepsis. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2017; 14 (5): 42-50. DOI: 10.21292 / 2078-5658-2017-14-5-42-50. (in Russian)
69. Kohro S., Imaizumi H., Yamakage M., Masuda Y., Namiki A., Asai Y., Maruyama I. Anandamide absorption by direct hemoperfusion with polymixin B-immobilized fiber improves the prognosis and organ failure assessment score in patients with sepsis. *J. Anesth*. 2006;(20):11-6. PMID: 16421670. DOI: 10.1007/s00540-005-0366-5.
70. Tanaka Y., Okano K., Tsuchiya K., Yamamoto M., Nitta K..Polymyxin B. Hemoperfusion improves hemodynamic status in patients with sepsis with both gram-negative and non-gram-negative bacteria. *J. Clin. Exp. Nephrol.* 2015; (1): 4. DOI: 10.21767/2472-5056.100004
71. Serednyakov K.V., LobzinYu.V. Extracorporeal hemocorrection in the treatment of septic shock of meningococcal etiology in children. *Rossiiskii vestnik detskoi hirurgii, anesteziologii i reanimatologii.* 2019; 9 (2): 35-40. https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-2-35-40. (in Russian)