

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА

Е. С. Бажина¹, А. В. Никулин^{1,2}, С. Е. Хорошилов^{1,2}

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Россия, 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н. Н. Бурденко МО РФ
Россия, 105094, Москва, Госпитальная пл., д. 3

Extracorporeal Treatments for Abdominal Sepsis

E. S. Bazhina¹, A. V. Nikulin^{1,2}, S. E. Khoroshilov^{1,2}

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology
25, Petrovka St., Build. 2, Moscow 107031, Russia

² Acad. N. N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of the Russian Federation
3, Gospitalnaya Sq., Moscow 105094, Russia

Несмотря на значительный прогресс в интенсивном лечении абдоминального сепсиса, летальность от данного заболевания остается крайне высокой. Системный воспалительный ответ на инфекцию характеризуется высвобождением в кровоток эндотоксина и медиаторов воспаления, которые вызывают расстройства кровообращения и формирование полиорганной недостаточности. Ультразвуковая высокочастотная доплерография дает возможность динамической оценки тканевой перфузии под воздействием эфферентного лечения.

Цель обзора — изложение современных подходов экстракорпорального лечения абдоминального сепсиса в свете актуальных представлений о патогенезе бактериальной транслокации, системного воспалительного ответа, а также расстройств макрогемодинамики и тканевой перфузии.

Ключевые слова: абдоминальный сепсис, тканевая перфузия, детоксикация

In spite of considerable progress in the intensive treatment of abdominal sepsis, mortality from this disease remains very high. A systemic inflammatory response to infection is characterized by the blood flow release of endotoxin and inflammatory mediators, which cause circulatory disorders and multiple organ dysfunctions. High-frequency Doppler ultrasound allows dynamic estimation of tissue perfusion during efferent treatment.

Objective: to give an account of current approaches to extracorporeal treatment for abdominal sepsis in the light of urgent views on the pathogenesis of bacterial translocation and a systemic inflammatory response, as well as macrohemodynamic disorders and tissue perfusion failure.

Key words: abdominal sepsis, tissue perfusion, detoxification

DOI:10.15360/1813-9779-2015-5-45-66

Абдоминальный сепсис (АС) — одна из сложных проблем современной медицины, актуальность которой определяется большим количеством больных и высокими экономическими затратами на их лечение [1, 2]. Летальность при развитии инфекционных осложнений может достигать 60%, а расходы на лечение таких больных

Abdominal sepsis remains one of the challenges in contemporary medicine since it is still occurring in a large population of patients and the economic costs of their treatment remain high [1, 2]. Mortality in those cases can reach 60% whereas the cost of treatment of sepsis patients is about 40% of all costs in intensive care units. [3]. In 58%

Адрес для корреспонденции:

Сергей Хорошилов
E-mail: intensive@list.ru

Correspondence to:

Sergey Khoroshilov
E-mail: intensive@list.ru

составляют примерно 40% всех затрат в реанимационных отделениях [3]. Септический шок развивается в 58% случаев [4], при этом летальность может достигать 100% [5, 6]. В США заболеваемость составляет 650–750 случаев на 100 тыс. населения в год [7–9]. В Европе согласно международному исследованию EPIC II заболеваемость АС составляет 50–70 случаев на 100 тыс. населения в год [10–12]. В Германии по результатам национального мультицентрового исследования тот же показатель достигает 76–110 случаев [13].

По данным российских авторов, сепсис развивается у 3 из 1000 поступивших в ОРИТ, частота сепсиса составляет 200–275 человек на 100 тыс. населения в год [14, 15]. В 2008–2009 гг. было проведено двухэтапное однодневное исследование, названное РИОРИТа (Распространенность Инфекций в Отделениях Реанимации и Интенсивной Терапии). Согласно полученным данным, грамотрицательные микроорганизмы выступают в качестве ведущих возбудителей сепсиса в 72,7%, грамположительные бактерии составили в общей этиологической структуре 23,9%, при этом средний уровень летальности при АС составил 30,4% [16, 17].

Смертность от АС в США занимает 13 место, летальность при этом — 50% [18, 19]. В Европе летальность составляет 28–50% [20].

Более глубокое понимание этиопатогенеза АС позволит определить точку и время применения методов экстракорпоральной детоксикации в комплексном решении проблемы [21].

Патогенез абдоминального сепсиса

Основу патогенеза сепсиса составляет системный воспалительный ответ (СВО) на периодическую или постоянную бактериемию [22, 23]. В середине 90-х годов XX века определен термин «абдоминальный сепсис», под которым подразумевается СВО на первоначальный инфекционный процесс в брюшной полости и/или забрюшинной клетчатке, характерной особенностью которого является быстрое включение механизма транслокации микроорганизмов и эндотоксина из просвета кишечника.

Эндотоксины — это структурные компоненты наружной клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Наиболее важный и упоминаемый из них — липополисахарид (ЛПС) [24]. Молекулы эндотоксина определяют патогенные и антигенные свойства бактерий. Структурно ЛПС представляет собой три ковалентно связанных компонента: О-антиген, центральный олигосахарид и липид А. ЛПС состоит из гидрофильного полисахаридного участка, который связан с гидрофобным липидным участком (липид А) [26]. О-антиген уникален для каждой бактерии и опре-

cases the septic shock occurs [4] that can lead to 100% mortality [5, 6]. In the USA the abdominal sepsis morbidity is 650–750 cases per 100 000 population each year [7–9]. According to international EPIC II study in Europe the abdominal sepsis morbidity is 50–70 cases per 100 000 population per year [10–12]. In Germany the results of multi-central national research show similar occurrence at 76–110 cases/100 000 [13].

According to Russian researches sepsis diagnosed in 3 of 1000 patients in ICU, sepsis frequency is 200–275 patients per 100 000 population per year [14, 15]. In 2008–2009 a two-stage one-day study called Prevalence of infection in the ICU and intensive care was performed. Data demonstrated that gram-negative bacteria was the leading sepsis pathogens in 72,7% and gram-positive bacteria caused 23,9% cases of sepsis where as the mortality was 30,4% [16, 17].

Death rate from abdominal sepsis to the United States ranks 13th, with the mortality rate 50% [18, 19]. In Europe, the mortality rate is 28–50% [20].

Understanding the etiopathogenesis of deep abdominal sepsis might be helpful in substantiating the application of extracorporeal detoxification in complex intensive treatment of this life-threatening critical illness [21].

Abdominal sepsis pathogenesis

The pathogenesis of sepsis includes systemic inflammatory response (SIR) to periodical or continuous bacteremia [22, 23]. In the mid 1900-s the term «abdominal sepsis» was defined as SIR to initial infection localized in the abdomen and/or retroperitoneal fat, with a characteristic feature such as rapid switch of microorganisms and endotoxin translocation mechanism from the intestinal lumen.

Endotoxins are structural component of the cell wall of gram-negative bacteria. The most important of them is lipopolysaccharide (LPS) [24]. Endotoxin determines the antigenic and pathogenic bacteria properties. LPS structure consists of three covalently linked components: the O-antigen, the central oligosaccharide and lipid A. LPS is composed of a hydrophilic polysaccharide part which is linked to a hydrophobic lipid part (lipid A) [26]. O-antigen is unique to each type of bacteria and determines its serotype. This part of LPS is directed into the environment and is the bulk of endotoxin (about 10–20 kDa/ However, there are exceptions: 2.5 kDa LPS short O-antigen and the 70 kDa LPS with very long O-antigen). LPS molecules are recognized by the immune system. Lipid A determines the toxicity of endotoxin. Central oligosaccharide represents a «bridge» between lipid A and O-antigen. LPS occupies about 10% of total bacterial weight.

деляет ее серотип. Эта часть ЛПС направлена в окружающую среду, благодаря чему распознается иммунной системой и составляет основную массу эндотоксина, которая достигает 10–20 кДа, однако встречаются исключения: 2,5 кДа для ЛПС с коротким О-антигеном и 70 кДа для ЛПС с очень длинным О-антигеном. Липид А в значительной степени определяет токсичность эндотоксина. Центральный олигосахарид служит молекулярным «мостиком» и соединяет липид А с О-антигеном. В процентном содержании от массы бактерий ЛПС составляет примерно 10%.

Эндотоксин является мощным индуктором воспалительной реакции. Высвобождение эндотоксина происходит при разрушении стенок бактерий. У здорового человека 95% эндотоксина выводится вместе с кишечным содержимым. Оставшиеся 5% резорбируются и становятся триггером активации иммунитета [27, 28]. В норме эндотоксин в небольшой концентрации присутствует в крови здоровых людей и участвует в регуляции активности различных систем — эндокринной, свертывающей, центральной нервной и, прежде всего, иммунной систем, при этом его поступление из кишечника дробное. В крови он обнаруживается в связанном с нейтрофилами состоянии в низкой концентрации (до 1,0 ЕУ/мл), из кровотока большая часть его элиминируется системой фиксированных макрофагов печени. В метаанализе MEDIC, проведенном у 857 больных ОРПТ, выявлена зависимость риска летального исхода от концентрации эндотоксина в крови, но не от бактериемии. Было обнаружено, что эндотоксинемия распространена в весьма разнородной популяции больных реанимационных отделений: у почти половины из них имелся уровень циркулирующего эндотоксина более чем на 2 стандартных отклонения выше уровня, обнаруживаемого у здоровых добровольцев в контрольной группе. Однако в исследуемой группе только 4% имели грамотрицательную флору, высеваемую из крови (John C. Marshall, Jean-Louis Vincent, etc.). Это свидетельствует о том, что эндотоксин сам по себе, независимо от присутствия и количества грамотрицательных бактерий в крови, является предиктором высокой летальности.

Нарушение барьерно-механической функции слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта приводит к транслокации кишечной микрофлоры и эндотоксина, что может запустить септический процесс.

Мезотелиальный покров на границе «кровь-брюшина» является вариантом гистогематического барьера. Нарушение регуляции микроциркуляторного кровообращения при воспалении происходит в капиллярных эндотелиоцитах. При развитии СВО расстройство перфузии и оксигенации желудочно-кишечного тракта вызывает на-

Endotoxin is an inducer of the inflammatory response. The release of endotoxin occurs when destruction of bacterial walls occurs. Normally 95% endotoxin comes out together with the intestinal contents. The remaining 5% of LPS resorbed and become the trigger of immune activation [27, 28].

In norm low concentration of endotoxin is presented in the blood following intake from the gut and is involved in the regulation of various systems — endocrine, coagulation, central nervous systems and especially the immune system. In the blood it is detected bound to neutrophils in low concentrations (below 1,0 EU/ml), and is eliminated from the circulation by Kupfer hepatic macrophages system. In meta-analysis MEDIC performed on 857 patients in ICU, it was found that the risk of death depends on the concentration of endotoxin in the blood, and not on a bacteremia. Endotoxemia could be found in a very heterogeneous population of patients in ICU: almost a half of them had circulating endotoxin levels more than 2 standard deviations above the level found in healthy volunteers from the control group. However, in the study group, only 4% had gram-negative flora inoculated from the blood (John C. Marshall, Jean-Louis Vincent, etc.). This suggests that endotoxin itself, regardless of the presence and amount of gram-negative bacteria in the blood, is predictive of a high lethality.

Mechanical barrier function disorder of mucous membranes of gastrointestinal tract leads to translocation of intestinal microflora and endotoxin that can start sepsis process.

Mesothelial cover on the border of the «blood-peritoneum» is a variant of blood-tissue barrier. Dysregulation of microcirculatory blood flow becomes evident in capillary endothelial cells when inflammation occurs. When SIR occurs, perfusion and oxygenation of the gastrointestinal tract disorder cause alteration of regeneration of epithelial cells' mucous membrane that leads to enterocytes damage. Increased permeability of blood-peritoneum barrier results in translocation of microflora and endotoxin from the intestine into the bloodstream and lymphatic system. These changes represent a specific feature of the abdominal sepsis, which distinguishes it from other mechanisms of sepsis, where bowel dysfunction is a secondary one. When intra-abdominal foci of destruction/infection take place, circulatory and motor-evacuation function disorders develop much more frequently than in other infectious foci localizations. Therefore, translocation mechanism is of particular importance and sometimes acquires independent significance in patients with acute surgical diseases of the abdominal cavity [29–31]. Penetrating through the lymph collectors in the portal vein system and the systemic circulation, gram-negative microorganisms and endotoxemia become trigger factors of abdominal sepsis [32, 33, 34].

рушение регенерации эпителиоцитов слизистой оболочки, что ведет к повреждению энтероцитов. В результате изменения проницаемости энтерогематического барьера происходит транслокация микрофлоры и эндотоксина из просвета кишечника в кровеносную и лимфатическую системы. Это является специфической чертой АС, что отличает его от сепсиса другими механизмами развития, при которых нарушение функции кишки носит вторичный характер. При наличии интраабдоминального очага деструкции/инфекции расстройства кровообращения и моторно-эвакуаторной функции кишечника развиваются значительно чаще, чем при инфекционных очагах иной локализации. Поэтому механизм транслокации имеет особое значение у больных с острыми хирургическими заболеваниями брюшной полости и порой приобретает самостоятельное значение [29–31]. Проникая через лимфатические коллекторы и систему портальной вены в системный кровоток, грамотрицательные микроорганизмы и эндотоксинемия становятся триггерными факторами АС [32–34].

Патогенное действие эндотоксинемии реализуется как за счет прямого повреждающего эффекта, так и опосредованно через клеточные и медиаторные системы. Прямое токсическое действие эндотоксина оказывает на эндотелий сосудов, в том числе синусоиды печени. Избыток эндотоксина связывается с полиморфноядерными лейкоцитами и поступает в печень. В условиях активизации каскадов арахидоновой кислоты и интенсивного цитокинокинеза повреждаются гепатоциты. Комплексы полиморфноядерных лейкоцитов с эндотоксином поступают в желчные капилляры, где, связываясь с желчными кислотами, формируют новые токсичные агрегаты и вновь поступают в кровь и печень, замыкая порочный круг. Развивающаяся печеночная недостаточность приводит к нарушению естественной детоксикации и значительно ухудшает прогноз.

Прямое повреждающее действие эндотоксина на эндотелиальные клетки лежит в основе микроциркуляторных нарушений [35, 36, 47]. Патогенетические механизмы, приводящие к микроциркуляторной дисфункции, включают: распространенное эндотелиально-клеточное повреждение, активацию коагуляционного каскада и угнетение фибринолиза, микроциркуляторно-митохондриальный дистресс-синдром, гипоксию. Эти факторы как в отдельности, так и в различных сочетаниях, являются определяющими в развитии ПОН при сепсисе [41–43]. Эндотелиальные клетки в зависимости от гемодинамических, метаболических и других регулирующих сигналов изменяют артериолярный гладкомышечный тонус и капиллярное наполнение, а также контролируют коагуляцию и иммунную функцию. В

Pathogenic action of endotoxemia is implemented through both direct damaging effect and indirectly via cellular and mediator systems. Endotoxin exerts direct toxic effect on the vascular endothelium including the liver sinusoids. Excess of endotoxin binds to polymorphonuclear leukocytes (PMNL) and enter the liver. Hepatocytes become damaged due to activation of arachidonic acid cascade and intensive cytokine secretion. PMNL armed with endotoxin complexes enter the bile capillaries, bind to bile acids, form new toxic agglomerates and again enter the blood and liver, closing the vicious circle. The developing liver failure leads to disruption of natural detoxification and significantly worsens the prognosis.

Direct damaging effect of endotoxin on endothelial cells underlies microcirculatory dysfunctions [35–37]. The pathogenetic mechanisms leading to microcirculatory dysfunction include: widespread endothelial cell damage, the activation of the coagulation cascade and the inhibition of fibrinolysis, mitochondrial distress, hypoxia [38–40]. All these factors are crucial for the development of multiple organ failure in sepsis [41–43]. Endothelial cells according to the hemodynamic, metabolic and other regulatory signals change arteriolar muscle tone and capillary filling and control coagulation and immune function. Normally, the anticoagulant and antithrombotic activity of endothelium dominates over its procoagulant properties. Endotoxin inhibits anticoagulant potential that promotes intravascular coagulation and thrombus formation in the microvasculature. As a result, the circulatory hypoxia, ischemia and organ dysfunction is developing. [44, 45]. Activation of the coagulation cascade by endotoxin via Hageman factor leads to bradykinin production that is a powerful vasodilator increasing the permeability of the endothelium. Extravasation of fluid and tissue edema develops and gel matrix within the interstitial space swells and results in alterations of diffusion of oxygen and metabolites. «Capillary leak» leads to hypovolemia, oxygen transport disruption and hypoperfusion of tissue with accumulation of metabolic products and rapid formation of multiple organ dysfunction.

Endotoxin interacts with a specific membrane macrophages receptor, which leads to overproduction of cytokines and other sepsis mediators: components of complement, arachidonic acid metabolites, platelet activating factors, endothelin, oxygen radicals, nitric oxide [46, 47]. LPS-binding protein transports endotoxin and promotes its recognition by the cell via receptor CD14, TLR4, and protein MD2. The SIR results in generalized, uncontrolled production of proinflammatory cytokines with multiple distant and paracrine effects synthesized by macrophages [48–50]. They implement the effect and regulatory functions in the immune

норме антикоагулянтная и антитромботическая активность эндотелия преобладает над его прокоагулянтными свойствами. Под действием эндотоксина угнетается антикоагулянтный потенциал, что способствует развитию внутрисосудистой коагуляции и формированию тромбов в микрососудах. В результате ишемии развивается циркуляторная гипоксия и органные расстройства [44, 45]. Активация эндотоксином коагуляционного каскада через фактор Хагемана ведет к продукции брадикинина — мощного вазодилатора, увеличивающего проницаемость эндотелия. Развивается экстравазация жидкости и тканевый отек, при этом гелематрикс интерстициального пространства набухает, нарушая диффузию метаболитов и кислорода. «Капиллярная утечка» приводит к гиповолемии, нарушению транспорта кислорода и усугублению тканевой гипоперфузии с накоплением продуктов обмена и быстрым формированием ПОН.

Эндотоксин взаимодействует со специфическим мембранным рецептором макрофагов, что приводит к гиперпродукции цитокинов и других медиаторов сепсиса: комплемента, метаболитов арахидоновой кислоты, фактора активации тромбоцитов, эндотелинов, кислородных радикалов, оксида азота [46, 47]. LPS-связывающий белок является переносчиком эндотоксина и способствует его распознаванию клеткой с помощью рецепторов CD14, TLR4, и белка MD2. Основу патогенеза СВО составляет генерализованная неконтролируемая продукция провоспалительных цитокинов [48–50], представляющих собой пептиды с множественными паракринными и дистанционными эффектами, синтезируемые макрофагами. Они реализуют эффекторные и регуляторные функции при иммунном ответе. Цитокины опосредуют свои эффекты через индивидуальные поверхностные рецепторы клеток. Большинство цитокинов имеют плейотропную активность и проявляют биологическое действие на множестве клеток-мишеней. Ключевые медиаторы воспалительного каскада — TNF- α , интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8). Это первичные медиаторы СВО, повышение уровня которых говорит о выраженной стимуляции иммунных клеток [51, 52]. Рост отношения IL-1 β /TNF- α до 10 и выше, снижение активности C3 и C4 фракций комплемента, низкий уровень IgG свидетельствуют об иммунодепрессии и являются прогностическими факторами летальности. При локальном воспалении цитокины проявляют свое действие преимущественно в пределах той ткани или органа, в которых они продуцируются [53, 54]. Цитокины имеют широкий спектр биологического действия, что проявляется в многообразных изменениях метаболизма, гемопоэза, свойств сосудистой стенки, функции регуляторных систем [55, 56].

Cytokines mediate their effects via cell surface receptors. Most cytokines have pleiotropic activity and exhibit biological effects on a variety of target cells. Key mediators of the inflammatory cascade include TNF- α , interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8). Cytokines are primary mediators of the SIR and increased levels of cytokines in blood demonstrate stimulation of immune system cells [51, 52]. IL-1 β /TNF- α ratio is increased to 10 or higher, C3 and C4 complement component activities are decreased, low levels of IgG are evidence of immunosuppression. All these features are predictors of mortality. In a local inflammatory site, the cytokines exert their effects limited to tissue or organ, in which they are produced [53, 54]. Cytokines have a wide range of biological actions, which manifest itself by diverse metabolic changes, hematopoiesis, properties of the vascular wall, functions of regulatory systems [55, 56].

When overproduction of cytokines and other mediators occurs, their destructive effects begin to dominate. When there is an imbalanced SIR pro- and anti-inflammatory mediators cooperation, the release of a large number of pro-inflammatory cytokines («cytokine storm») is initiated followed by, the increase of anti-inflammatory cytokines. Compensatory anti-inflammatory response develops, combined with the depletion of pro- and anti-inflammatory mechanisms («immune paralysis»). Increased endotoxemia and inflammatory mediators cause disorders of systemic hemodynamics by direct myocardial depression and vasoplegia [57].

Severe sepsis with tissue hypoperfusion manifests by septic shock. Nitric oxide (NO), which is a universal regulator of cell and tissue metabolism, possess a leading cause of vascular insufficiency [58–60]. When increased concentrations of endotoxin in the blood occur, macrophages produce NO and reactive oxygen species (ROS), which alters the DNA encoding the mitochondrial respiratory chain and the Krebs cycle enzymes. As a result, the reparation and replication of nucleic acids is impaired uncoupling mitochondrial oxidation and phosphorylation and inhibiting aerobic glycolysis. The toxic NO and supeoxide anion as ROS component form peroxy-nitrite, which reduces the activity of ribonucleotide reductase, and initiates apoptosis. NO is the cause of refractory vasopressor effects of catecholamines. Its concentration in sepsis correlates with systemic vascular resistance [61, 62]. The release of a large amount of NO causes vasodilation, decreased venous return due to the veins expansion, cardiac output reducing and opening blood flow shunt [63, 64]. As a result, oxygen delivery reduction leads to circulatory hypoxia and metabolic acidosis. When full circulation of the capillary network turn off, shock refractory to vasopressors and infusion therapy is developing [65, 66]. At the final stage of shock due to hypoxia

При гиперпродукции цитокинов и других медиаторов их деструктивные эффекты начинают доминировать. При СВО наблюдается дисбаланс взаимодействия про- и противовоспалительных медиаторов: сначала происходит выброс большого количества провоспалительных цитокинов («цитокиновая буря»), а затем — рост концентрации противовоспалительных цитокинов. Развивается компенсаторный противовоспалительный ответ, сочетающийся с истощением про- и противовоспалительных механизмов («иммунный паралич»). Эндотоксинемия и гиперконцентрация медиаторов воспаления вызывают расстройства системной гемодинамики за счет прямой депрессии миокарда и вазоплегии, при этом возможны разнообразные варианты гемодинамического профиля [57].

Тяжелый сепсис с тканевой гипоперфузией проявляется септическим шоком. В генезе сосудистой недостаточности ведущая роль отводится монооксиду азота (NO) [58–60], который является универсальным регулятором клеточного и тканевого метаболизма. Макрофаги при повышенной концентрации эндотоксина в крови вырабатывают NO, который ингибирует ферменты синтеза ДНК, компоненты митохондриальной дыхательной цепи и цикла Кребса. В результате нарушается репарация и репликация нуклеиновых кислот, разобщается окисление и фосфорилирование в митохондриях и угнетается аэробный гликолиз. Токсический эффект NO усиливается пероксинитритом, который снижает активность рибонуклеотидредуктазы и инициирует апоптоз. NO является причиной рефрактерности к вазопрессорным эффектам катехоламинов. Его концентрация при сепсисе коррелирует с системным сосудистым сопротивлением [61, 62]. Высвобождение большого количества NO вызывает вазодилатацию, снижение венозного возврата за счет расширения вен, уменьшение сердечного выброса и открытие шунтового кровотока [63, 64]. В результате снижения доставки кислорода развивается циркуляторная гипоксия и метаболический ацидоз. При полном выключении капиллярной сети из кровообращения развивается шок, рефрактерный к введению вазопрессоров и инфузионной терапии [65, 66]. На заключительной стадии шока из-за гипоксии и интоксикации развивается гибель клеточных структур — «рефрактерный» шок, формируется ПОН с очень высокой летальностью [67]. Характерным морфологическим признаком для всех форм септического шока являются диссеминированные внутрисосудистые тромбы в микрососудах, которые вызывают нарушение трофики и тканевого дыхания в жизненно важных органах. Перфузионные расстройства проявляются ацидозом, олигурией, нарушениями сознания. У пациентов, получающих вазопрессоры или ино-

and intoxication destruction of cellular structures develops — so-called «refractory» shock that leads to multiorgan dysfunction with a very high mortality [67]. The characteristic morphological features of all septic shock forms include disseminated intravascular clots in the microvasculature, which seriously alter trophic and tissue respiration in vital organs. Perfusion disorders are manifested by acidosis, oliguria, impaired consciousness. Patients receiving vasopressors or inotropes exhibit perfusion abnormalities in the absence of hypotension.

To improve the effectiveness of abdominal sepsis treatment a trigger of mediator cascade, endotoxin, must be removed and SIR must be reduced via decreasing the concentration of pro-inflammatory mediators to restore microcirculation and prevent multiorgan failure [68, 69].

Diagnosics of abdominal sepsis

The success of the patient' treatment occurs because of correct and in-time recognition of pathological process and its complications [70]. Absence of specific sepsis biomarkers as well as instability of molecular manifestation of SIR in blood complicate diagnosis [71, 72]. Diagnostic search based on a combination of clinical, laboratory, biochemical and bacteriological data, taking into account the fact that there is a dynamic sepsis process and its often scenario usually unpredictable [73].

Criteria for diagnosis and classification of sepsis, proposed by R. Bone in 1992 [74], include clinical and laboratory evidence of SIR accompanied by the following two and / or more signs: temperature > 38°C or <36 ° C; heart rate > 90 per minute; BH >20 min or PaCO₂ <32 mm Hg; leucocytes >12×10⁹/ ml or <4×10⁹ / ml, or immature form >10%.

Recent studies have revealed low sensitivity and specificity of the classification. Thus, according to the European Society of Intensive Care (ESICM) and the Society of critical care medicine (SCCM), the criteria of ACCP/SCCM do not refer to 71% of the respondents. This caused a rethinking of their role in the diagnosis and the search for new criteria.

In 2001 a group of scientists leading by M. Levy suggested the expansion of a list of sepsis criteria: pyrexia >38,3°C or hypothermia <36°C; Heart rate >90 per minute (>2 standard deviations from the normal age level); tachypnea; impaired consciousness; need to support the infusion (>20 ml / kg for 24 hours); hyperglycemia >7.7 mmol / l in the absence of diabetes. The following SIR criteria have been proposed: leukocytosis (>12×10⁹/l) or leukopenia (<4×10⁹/l); leukocyte shift toward immature form (>10%) with normal leukocytes; increased C-reactive protein and procalcitonin content in plasma (>2 standard deviations from the norm), and leukocyte intoxication index >4. The

тропные препараты, перфузионные нарушения могут иметь место и при отсутствии артериальной гипотензии.

Для более эффективного лечения АС необходимо устранить как пусковой фактор медиаторного каскада — эндотоксин, так и блокировать СВО — снизить концентрацию провоспалительных медиаторов для восстановления микроциркуляции и предотвращения ПОН [68, 69].

Диагностика абдоминального сепсиса

Успех лечения больного обусловлен правильностью и своевременностью распознавания патологического процесса и его осложнений [70]. Диагностику сепсиса усложняет недостаточная специфичность медиаторов воспаления как маркеров сепсиса, а также неустойчивость молекулярных проявлений СВО во времени и их несинхронность появления в крови [71, 72]. Диагностический поиск базируется на совокупности клинических, лабораторных, биохимических и бактериологических данных с учетом того, что сепсис это динамический процесс, часто развивающийся по непрогнозируемому сценарию [73].

В предложенных R. Bone в 1992 г. критериях диагностики и классификация сепсиса [74] клинико-лабораторным подтверждением СВО было принято наличие следующих двух и/или более признаков: температура $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$; ЧСС > 90 в мин; ЧД > 20 в мин или $\text{PaCO}_2 < 32$ мм рт.ст.; лейкоциты крови $> 12 \times 10^9/\text{мл}$ или $< 4 \times 10^9/\text{мл}$, или незрелые формы $> 10\%$.

Исследования последних лет выявили низкую чувствительность и специфичность указанной классификации. Так, по данным Европейского общества специалистов по интенсивной терапии (ESICM) и Общества медицины критических состояний (SCCM), на критерии ACCP/SCCM не ссылаются 71% респондентов. Это послужило причиной переосмысления их роли в диагностике и поиска новых критериев.

В 2001 г. группой ученых под руководством M. Levy список критериев сепсиса был расширен: гипертермия $> 38,3^{\circ}\text{C}$ или гипотермия $< 36^{\circ}\text{C}$; ЧСС > 90 в мин (> 2 стандартных отклонений от нормального возрастного уровня); тахипноэ; нарушение сознания; потребность в инфузионной поддержке (> 20 мл/кг за 24 ч); гипергликемия $> 7,7$ ммоль/л при отсутствии сахарного диабета. Критериями СВО были предложены лейкоцитоз ($> 12 \times 10^9/\text{л}$) или лейкопения ($< 4 \times 10^9/\text{л}$); сдвиг лейкоформулы в сторону незрелых форм ($> 10\%$) при нормальном содержании лейкоцитов; повышенное содержание в плазме крови С-реактивного белка и прокальцитонина (> 2 стандартных отклонений от нормы), а также лейкоцитарного индекса интоксикации > 4 . Преимущество рекомендаций M. Levy состояло во

advantage of recommendations by M. Levy and colleagues was the introduction of previously missing markers (C-reactive protein, procalcitonin, hyperglycemia, and others) that allowed purposefully navigate the clinical situation, even when the focus of infection was undetected [75].

Further studies in this area have resulted in international «Surviving Sepsis Campaign» (2004) led by a group of experts in intensive care medicine. The proposed sepsis diagnosis classification differed from the R. Bone's classification by introducing an additional criterion of diagnosis — «bacteremia» — the presence of viable bacteria in the blood.

In the same year, members of the Russian Association of Specialists in surgical infections (RASSI), considered the main international recommendations for sepsis [ESICM, 2001; SCCM / SICM / ACCP / ATS / SIS International Sepsis Definitions Conference, 2001; ISF, 2003], published own version of the classification focused on the clinical manifestations of infection or abjection, the presence of SIR and laboratory SIR confirmation (increase in procalcitonin, C-reactive protein, interleukins).

One of the gram-negative sepsis markers is presepsin — circulating protein that is increased rapidly in blood when sepsis is developing. Presepsin was first described in 2005 by a group of researchers from Iwate Medical University (Japan). A key role in its formation was the activation of macrophages / monocytes. There is a macrophage membrane receptor protein, mCD14, which binds to endotoxin and induces macrophage activation signal. LPS-binding protein enhances the efficacy of such binding 100-1000 times. After activation, mCD14 is detached from the membrane and enters the circulation (referred to as sCD14). Circulating sCD14 is currently considered as a marker of monocyte response to the action of endotoxin; improving the blood sCD14 reflects the severity of inflammation and correlates with the development of septic shock. Activating Lysosomal proteases (cathepsin D etc specifically cleave sCD14 followed by formation of a subtype sCD14-ST (presepsin). In early phases of the SIR, the quantitative determining of a presepsin is considered to be the most sensitive and specific marker of sepsis, reflecting its dynamics, severity and outcome [76].

The latest revision of the recommendations of the international community «Surviving Sepsis Campaign» was released in 2012. According to the SSC-2012, sepsis is defined as infection manifested by SIR whereas septic shock is diagnosed, in addition, by hypotension refractory to adequate fluid resuscitation. Severe sepsis is characterized by clinical and laboratory signs of dysfunction of at least one organ in combination with the lack of tissue perfusion as evidenced by decrease in blood pressure,

введении ранее отсутствующих маркеров (С-реактивного белка, прокальцитонина, гипергликемии и др.), позволяющих целенаправленно ориентироваться в клинической ситуации даже на фоне невыявленного очага инфекции [75].

Дальнейшие исследования в данном направлении привели к созданию международного движения «Surviving Sepsis Campaign» (2004 г.) группой ведущих специалистов в интенсивной медицине. Предложенная Классификация диагностики сепсиса отличалась от классификации R. Bone введением дополнительного критерия постановки диагноза — «бактериемии» — присутствия жизнеспособных бактерий в крови.

В том же году члены Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ), рассмотрев основные международные рекомендации по сепсису [ESICM, 2001; SCCM/SICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference, 2001; ISF, 2003], опубликовали собственный вариант классификации, в котором сфокусировано внимание на клинических проявлениях инфекции или выделении возбудителя, наличии СВО и лабораторном подтверждении СВО (повышение уровня прокальцитонина, С-реактивного белка, интерлейкинов).

Одним из маркеров грамотрицательного сепсиса является пресепсин — циркулирующий белок, концентрация которого в крови быстро возрастает при развитии сепсиса. Впервые он был описан в 2005 г. группой исследователей из Медицинского университета Иватэ (Япония). Ключевую роль в его образовании играет активация макрофагов/моноцитов. На их поверхности расположен мембранный рецепторный белок mCD14, который соединяется с эндотоксинном и включает сигнал активации макрофагов. LPS-связывающий белок повышает эффективность такого связывания в 100–1000 раз. После активации макрофагов mCD14 отсоединяется от мембраны и выходит в циркуляцию (обозначается как sCD14). Циркулирующий sCD14 — маркер ответа моноцитов на действие эндотоксина; повышение уровня sCD14 в крови отражает тяжесть воспаления и коррелирует с развитием септического шока. Активируется фагоцитоз с помощью лизосомальных протеиназ (катепсин D и др.), основная функция которых состоит в специфическом расщеплении sCD14 с образованием субтипа sCD14-ST, который и является пресепсином. На ранних фазах СВО пресепсин считается наиболее чувствительным и специфичным маркером сепсиса, отражающим его динамику, тяжесть состояния и исходы [76].

Последний пересмотр рекомендаций международного сообщества «Surviving Sepsis Campaign» вышел в 2012 году. В соответствии с SSC-2012 сепсис определен как инфекция с проявлениями СВО в виде органной дисфункции

increased lactate, the development of oliguria or encephalopathy [77].

Septic foci can be primary (at the entrance gate), and secondary (metastatic foci). They need to be identified and where possible to be sanitized with a mandatory microbiological examination of the obtained material. Verification of the infectious focus should be carried out by all possible methods: computed tomography, magnetic resonance imaging, ultrasound diagnostic methods, microcirculation evaluation by endoscopy and by various kinds of biopsy, angiography, etc. [78, 79].

Alterations of tissue perfusion is an integral component of sepsis. The increase in blood lactate concentration indicates an imbalance between the oxygen supply system and a tissue need in oxygen. Therefore, the lactate concentration in the blood is an informative indicator of the adequacy of the laboratory of tissue blood flow and oxygenation, which is necessary to control the dynamics of [80, 81].

Microcirculatory disorders in abdominal sepsis are variable both in their pathogenesis, and clinical manifestations. Due to the alterations of tissue and systemic hemodynamics in sepsis it is necessary at all stages of treatment to monitor carefully the adequacy of tissue perfusion and tissue oxygen saturation and effectiveness of the treatment. Therefore, the correction of microcirculatory disorders are needed using rapid assessment of blood flow at the tissue level and continuous monitoring of tissue perfusion. The study of microcirculation in patients with severe critical illness attracted the attention of researchers. Poor circulation in the limb microvessels may reflect changes in blood flow in the mesenteric vessels, and these disorders are correlated with the severity of the patients with sepsis [82]. Organ blood flow evaluation can also be carried out based on data obtained by observing the peripheral tissues microcirculation using ultrasonic flowmetry. For example, study by A. A. Kosovskii [83] revealed changes in the functional state of the skin capillaries patients with diffuse purulent peritonitis complicated by abdominal sepsis. Study demonstrated that altered skin microcirculation correlated with the average value of the changes of the microcirculation parameters of the small intestine wall. Ultrasound flowmetry was helpful in evaluating components of microvascular tone based on the oscillation microcirculation amplitude caused by the intensity of the vessel wall muscular contractions. The method allowed evaluation of basic parameters of flow: linear and volumetric rate, the direction of blood flow in the macro- and microvessels during therapeutic effects.

Linear and volumetric blood flow indicators correlate with the severity of the patient's condition. Bypass indicator increases with the myogenic tone increase. On the background of normal or reduced

и/или септического шока, то есть гипотензией, рефрактерной к адекватной инфузионной терапии. Тяжелый сепсис характеризуется наличием клинико-лабораторных признаков дисфункции хотя бы одного органа в сочетании с недостаточной тканевой перфузией — снижением артериального давления, повышением лактата, развитием олигурии, энцефалопатии [77].

Септические очаги могут быть первичными (в области входных ворот), и вторичными (метастатические отсеки). Их необходимо обнаружить и, по возможности, санировать, с обязательным микробиологическим исследованием полученного материала. Верификация инфекционного очага должна проводиться всеми возможными методами: компьютерной томографией, магнитно-резонансной томографией, ультразвуковыми методами диагностики, эндоскопией, исследованием микроциркуляции, различными видами биопсии, ангиографией и т. д. [78, 79].

Нарушение тканевой перфузии является неотъемлемым компонентом сепсиса. Увеличение концентрации лактата крови свидетельствует о нарушении равновесия между системным обеспечением кислородом и потребностью в нем. Поэтому концентрация лактата в крови является информативным лабораторным показателем адекватности тканевого кровоснабжения и оксигенации, который необходимо контролировать в динамике [80, 81].

Расстройства микроциркуляции при АС разнообразны как по своему патогенезу, так и по клиническим проявлениям. В связи с наличием нарушений тканевой и системной гемодинамики при сепсисе необходимо на всех этапах лечения тщательно контролировать перфузию тканей и достаточность насыщения тканей кислородом, эффективность проводимого лечения. Поэтому при коррекции микроциркуляторных нарушений необходимы методы оперативной оценки состояния кровотока на тканевом уровне и непрерывного мониторинга тканевой перфузии. Изучение микроциркуляции у критически тяжелых больных давно привлекает внимание исследователей. Нарушение кровообращения в микрососудах конечностей может отражать изменения кровотока по брыжеечным сосудам, причем эти нарушения коррелируют с тяжестью состояния больных с сепсисом [82]. Оценка органного кровотока также может быть проведена на основании данных, полученных при изучении микроциркуляции периферических тканей методом ультразвуковой флоуметрии. Так, в работе А. А. Косовских [83] проведен анализ изменений функционального состояния капиллярного русла кожи при разлитом гнойном перитоните, осложненным АС, с количественной оценкой уровня перфузии. Показано, что нарушения микроциркуляции кожи коррелируют с изменениями среднего значения парамет-

neurogenic tone most of the blood flow moves to the nutritional microvasculature level bypass. Timely effects on the microcirculatory unit can improve the prognosis of the disease and determine the method of extracorporeal detoxification in treatment of abdominal sepsis. [84, 85].

Endotoxemia diagnostics

Endotoxin concentration determination in the blood quantifies LPS translocation [86]. One of the endotoxin detecting methods is a limulus amoeba lysate test (LAL test) based on the hemolymph crustacean *Limulus polyphemus* ability to coagulate upon contact with LPS and form a fractal. Necessary coagulation factors are situated in amoebocytes granules — hemolymph *Limulus polyphemus* immune cells. Using amoebocytes lysate the test was developed for the quantitative endotoxin determination.

In the laboratory, the endotoxin content is determined photometrically. The presence of endotoxemia and its level correlate with clinical outcome. The concentration of endotoxin more than 700 pg/ml is associated with the development of shock [87]. LAL test provides high sensitivity and specificity values for endotoxin of gram-negative bacteria, although it does not identify specific pathogens, however, confirms the presence of bacteria or their endotoxins in the environment of the organism. Clinically, it is important not to define the exact infectious agent, but to determine its existence and dynamically assess the endotoxemia level. Fast and reliable identification of Gram-negative infection allows to perform early treatment and determine the tactics. Advantages of this test are also in relative simplicity of analysis, low cost, reliability and obtaining speed results, high sensitivity and specificity to gram-negative bacteria endotoxin [88].

Another way to detect endotoxin in blood is a gel-clot test that is semi-quantitative but requires no special equipment. A positive reaction is considered when the dense gel at the bottom of the test tube does not collapse under its turning to 180°. It means that the concentration of endotoxin in the sample is greater or equal to the sensitivity of LAL reagent used. The reaction is considered as negative when there is no dense gel or destruction of rollover, and it means that the endotoxin concentration is below the sensitivity of LAL reagent [89].

Endotoxin Activity Assay (Endotoxin Activity Assay — EAA), is a quantitative method with a high sensitivity. EAA basic reagents are anti-endotoxine IgM antibodies. If endotoxin exists in the blood sample, it binds the antibodies, after that the complex is recognized by the complementary receptors and is absorbed by neutrophils. The amount of emitted light is proportional to endotoxin in the blood sample [90].

ра микроциркуляции стенки тонкой кишки. Ультразвуковая флуометрия позволяет оценить компоненты тонуса микрососудов на основе амплитуды колебаний микрокровотока, которые обусловлены интенсивностью сокращений мышечной стенки сосуда и диаметром просвета сосудов. Метод позволяет исследовать основные параметры кровотока: линейную и объемную скорости, направление тока крови в макро- и микрососудах непосредственно во время лечебного воздействия.

Показатели линейной и объемной скоростей кровотока коррелируют с тяжестью состояния. Показатель шунтирования увеличивается при повышении миогенного тонуса. На фоне нормального или пониженного нейрогенного тонуса большая часть кровотока движется в обход нутритивного звена микроциркуляторного русла. Своевременное воздействие на микроциркуляторное звено может улучшить прогноз заболевания, а также определить точку начала применения методов экстракорпоральной детоксикации в лечении АС [84, 85].

Методы диагностики эндотоксинемии

Определение концентрации эндотоксина в крови позволяет количественно оценить транслокацию липополисахарида [86].

Один из методов обнаружения эндотоксина — лимулюс амебоцитный лизатный тест (ЛАЛ-тест), основанный на способности гемолимфы рачка *Limulus polyphemus* коагулировать при контакте с ЛПС с образованием фракталов. Необходимые для активации свертывания факторы находятся в гранулах амебоцитов — иммунных клеток гемолимфы *Limulus polyphemus*. С применением лизата амебоцитов был разработан тест для количественного определения эндотоксина.

В лаборатории содержание эндотоксина определяется фотометрически. Наличие эндотоксинемии и ее уровень коррелируют с клиническим исходом. Концентрация эндотоксина более 700 пг/мл ассоциируется с развитием шока [87]. Обладая высокой чувствительностью и специфичностью по отношению к эндотоксинам грамотрицательных бактерий, ЛАЛ-тест, хотя и не позволяет идентифицировать конкретного возбудителя заболевания, однако подтверждает присутствие бактерий или их эндотоксинов во внутренней среде организма. Клинически важно не столько точное определение возбудителя инфекции, сколько установление факта ее существования и динамической оценки уровня эндотоксинемии. Быстрая и надежная идентификация грамотрицательной инфекции позволяет своевременно начать лечение и определить его тактику. Преимущества этого теста также в относительной простоте анализа, невысокой стоимости, надеж-

Endotoxin can be detected in blood only during a brief period. [91]. Determination of endotoxin concentration in plasma can be an early indicator of gram-negative sepsis, whereas a negative test does not exclude that endotoxin has already shown its effect.

Extracorporeal treatment of abdominal sepsis

Treatment of sepsis includes sanitation of surgical foci of infection and antimicrobial chemotherapy. Competent surgical approach is a key element of massive endotoxin aggression [92, 93].

The use of antibiotics in the first hour after the hypotension onset is associated with survival in 79.9% cases. Every hour of antibiotic therapy delay during the first 6 h increases the mortality rate to 7.6%. Time of the antibiotic application is the most powerful predictor of outcome [106–108]. Bactericidal antibiotics cause lysis of the microorganisms, increases the concentration of endotoxin in the blood. The phenomenon of rising the endotoxin concentration after antibiotic action has been discovered by experimental studies in vivo. Successful treatment of sepsis involves not only the elimination of the bacteria themselves, but also the elimination of endotoxemia. Antibiotic-induced release of additional bacterial endotoxins can trigger the development of endotoxin shock [94, 95]. In this case, it seems appropriate to conduct urgent endotoxin hemosorption.

Thus, understanding pathophysiology of sepsis determines the need in extracorporeal detoxification [96, 97]. SIR mediators, eicosanoids, complement components, and kallikrein-kinin system are detoxification targets that is especially important when natural liver-renal clearance is reduced due to multi-organ dysfunction. Extracorporeal methods allows to eliminate and reduce the concentration of endotoxin and SIR mediators [98, 99]. Extracorporeal treatment of sepsis can be divided into selective and nonselective one.

Conventional low molecular weight substances boundary is 500 Da. These include urea, creatinine, electrolytes, glucose, amino acids molecules. Hemodialysis application bases on substances diffusion through the semipermeable membrane. Liquid excess is removed by pressure gradient. Hemodialysis (HD) is effective for elimination of uremic toxins, and its application in abdominal sepsis treatment is expedient in the case of renal failure [100].

HD can be performed using high flux membrane. For this purpose there are high-flux dialyzers with a high ultrafiltration coefficient (UC) which depends on the membrane characteristics and is equal to water amount crossing membrane per mm Hg. Art. transmembrane pressure for 1 hour per 1 m²

ности и скорости получения результатов, специфичности и высокой чувствительности к эндотоксинам грамотрицательных бактерий [88].

Другим способом обнаружения эндотоксина в крови является гель-тромб тест, который является полуколичественным, он не требует применения специального оборудования. Положительной считается реакция, при которой плотный гель на дне пробирки не разрушается при ее переворачивании на 180°, это означает, что концентрация эндотоксина в пробе больше или равна чувствительности ЛАЛ-реактива. Отрицательной реакцией теста считается отсутствие плотного геля или его разрушение при переворачивании, это означает, что концентрация эндотоксина ниже чувствительности ЛАЛ-реактива [89].

Анализ активности эндотоксина (Endotoxin Activity Assay — ЕАА), является количественным методом и обладает высокой чувствительностью. Основным реагентом ЕАА являются антиэндотоксинные антитела — иммуноглобулин М. Если эндотоксин присутствует в образце крови, он связывается антителами, после чего распознается комплементарными рецепторами и поглощается нейтрофилами. Количество испускаемого света пропорционально количеству эндотоксина, присутствующего в образце крови [90].

Часто эндотоксин можно обнаружить в кровотоке лишь в течение короткого времени. [91]. Определение концентрации эндотоксина в плазме может быть ранним индикатором развития грамотрицательного сепсиса, при этом отрицательный результат теста не исключает, что эндотоксин уже проявил свое действие.

Экстракорпоральное лечение абдоминального сепсиса

Этиотропное лечение АС включает хирургическую санацию очагов инфекции и антимикробную химиотерапию, причем грамотный хирургический подход является ключевым звеном в ликвидации массивной эндотоксиновой агрессии [92, 93].

Применение антибиотиков в течение первого часа после развития гипотензии связано с выживаемостью в 79,9%. Каждый час отсрочки антибиотикотерапии в течение первых 6 ч увеличивает летальность на 7,6%. Время начала антибиотикотерапии — самый сильный предиктор исходов [106–108]. Бактерицидные антибиотики, вызывая лизис микроорганизмов, приводят к увеличению концентрации эндотоксина в крови. Феномен выброса эндотоксинов под действием антибиотиков установлен в исследованиях *in vivo*. Успешное лечение сепсиса предполагает не только элиминацию самих бактерий, но и устранение эндотоксинемии. Индуцированный антибиотиками дополнительный выброс бактериаль-

of the surface (mL / hr / mmHg / m²). UC characterize membrane permeability for the fluid. Membranes with UC <10 ml / hour / mmHg / m² are low-flow, membranes with QA >20 ml / hour / mmHg / m² are high-flux. High-flux membranes usage in HDF mode increases middle molecules clearance, as demonstrated by F. Maduell [101].

In 1967, Lee W. Henderson et al. [102] described a new method based on convection that was later called hemofiltration (HF). Convection is a transfer of substances dissolved in the filter according to the gradient of the hydrostatic fluid pressure through a semipermeable membrane. Quantitative expression of convection is screening coefficient that represents the concentration ratio of removed substance in the ultrafiltrate to its level in the blood before hemofilter. Besides azotemia correction, during hemofiltration anaphylatoxins (C3a and C5a), pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL1, IL6), myoglobin, parathyroid hormone, lysozyme, creatine, and others are eliminated. In randomized study of Ronco C. and R. Bellomo [103, 104] it was shown that the minimum effective substitution rate was 35 ml / h / kg, with increasing survival by removing the «middle molecules», the substances with a molecular weight greater than 500 Da. The duration of the procedure, blood flow and the replacement solution flow depended on the patients' health, their illness and the nature of organ dysfunction.

Hemodiafiltration (HDF) combines the principles of low and medium weight substances diffusion and convection through a semi-permeable membrane from the blood into the effluent [105]. While HDF diffusion and convection occur simultaneously: diffusion decreases the concentration of low molecular weight compounds that lead to their smaller convective removal, and convection decreases the rate of blood flow in the dialyzer, and hence the driving force for diffusion. Diffusion transportation requires the dialysis fluid presence flowing through the dialyzer in the direction opposite to blood flow [106]. To ensure the convective transport, a large volume of ultrafiltration is required that significantly exceeds the allowable dehydration. The fluid balance is provided by replacement of infusion solution before the filter — pre-dilution and post-dilution. In sepsis treatment HDF is used to reduce the level of cytokines in the systemic circulation. C. Ronco in a randomized trial ($n=425$) showed a mortality reduction with increasing replacement doses during the prolonged HDF. In 72% patients with septic shock and normo- or hyperkinetic hemodynamic profile under the influence of HDF produced significant improvements in systemic hemodynamics and oxygen transport. In 58% patients with acute lung injury improvement in gas exchange increased with increasing oxygenation index and decreasing of pulmonary shunt and alveolar-arterial oxygen difference [107].

ных эндотоксинов может спровоцировать развитие эндотоксического шока [94, 95]. В этом случае представляется целесообразным неотложное проведение гемосорбции эндотоксина.

Таким образом, понимание патофизиологии сепсиса определяет необходимость методов экстракорпоральной детоксикации [96, 97]. Медиаторы СВО, продукты СПОЛ, эйкозаноиды, компоненты комплемента и калликреин-кининовой системы являются мишенью для детоксикации, что особенно актуально при снижении естественного печеночно-почечного клиренса в условиях ПОН. Их применение позволяет элиминировать эндотоксин и снизить концентрацию медиаторов СВО [98, 99]. Экстракорпоральные методы лечения сепсиса можно разделить на селективные и не-селективные.

Условной границей веществ малой молекулярной массы является 500 Да. Сюда относят мочевины, креатинин, электролиты, глюкозу, аминокислоты. Применение гемодиализа основано на диффузии веществ через полупроницаемую мембрану. Избыток жидкости удаляется по градиенту давления. Гемодиализ (ГД) эффективен для элиминации уремических токсинов, применение его при АС целесообразно в случае развития почечной недостаточности [100].

ГД можно проводить с использованием высокопоточных (high flux) мембран. Для этого применяются высокопоточные диализаторы с высоким коэффициентом ультрафильтрации (КУ), который зависит от характеристик мембраны и равен количеству воды, пересекающей мембрану на каждый мм рт. ст. трансмембранного давления за 1 час на 1 м² ее поверхности (мл/час/ммHg/м²). КУ характеризует проницаемость мембраны для жидкости. Мембраны с КУ < 10 мл/час/ммHg/м² являются низкопоточными (в англоязычной литературе обозначаются как low-flux), а мембраны с КУ > 20 мл/час/ммHg/м², высокопоточные (high-flux). Использование мембраны high-flux при ГДФ увеличивает клиренс средних молекул, что продемонстрировано в исследовании F. Maduell et al.: степень снижения β_2 -микроглобулина после ГДФ на мембранах high flux — 60%, после гемодиализа на low-flux — 20% [101].

В 1967 году Lee W. Henderson с соавторами [102] описали новый метод, основанный на конвекции, впоследствии названный гемофильтрацией (ГФ). Под конвекцией подразумевается перенос субстанций, растворенных в фильтрующей по градиенту гидростатического давления жидкости через полупроницаемую мембрану. Количественным выражением конвекционной способности является коэффициент просеивания, представляющий из себя отношение концентрации удаляемого вещества в ультрафильтрате к его уровню в крови до гемофильтра. Помимо коррекции азоте-

Increased convective removal of inflammatory mediators may be performed by enlarging of pore size of the membrane hemofilter. Membrane permeability for saluted substances and sieving characteristics are determined by pore size and a number of limitations that affect the molecules «dragging» through the membrane by liquid current. Sieving coefficient is a ratio of concentrations of the substance in the filtrate and the blood in the absence of its absorption on the membrane (values from 0 to 1). Sieving coefficient value is equal 0.1 representing the cut-off point. In recent years, the membrane with the SUPER FINE sieving coefficient (high cut off) become «popular» in practice. Such membranes are permeable to light immunoglobulin chains, and therefore can be used in acute kidney injury treatment (acute renal failure) in sepsis. Clinical studies deploying high cut-off membranes with increased pore diameter showed their effectiveness in the removal of medium weight substances. Study S. Morgera (2006) demonstrated reduction in vasopressor requirement in the group, where hemofilters with High Cut-Off membranes were used (mean dose 31 ml/kg/hour, observation period 48 hours) [108].

Plasmapheresis (PF) enables to remove substances with a molecular weight of 50–60 kDa — circulating immune complexes, immunoglobulins, clotting factors, and others. The positive PF influence on hemostasis and rheological blood properties is the level of fibrinogen reduction, spontaneous platelet aggregation reduction in combination with the appearance in the blood fibrin degradation products, which probably serves as a marker of the microvasculature release [109]. B.G. Stegmayr in a literature review described the efficacy of PF in sepsis and septic shock resulted in improved survival in patients with sepsis to 70–75%. It should be noted that during PF not only weight toxic products are eliminated from the blood, but large molecules that can penetrate through the membrane, disappeared, too, demonstrating non-selectivity of the method. In clinical practice, there are common situations when large volume of plasma exchange is not possible since the cardiovascular failure and bacterial invasion is usually accompanied by vasodilation, vascular permeability disorders and hemostasis caused by endotoxemia.

Selective hemosorption of endotoxin represents a pathogenetic treatment. Positive results can be achieved if the mediator cascade is interrupted from the beginning, at the stage of endotoxemia, where the process has not yet taken out of control. It is known that the weak side of almost all non-selective sorbents used in the clinical practice is their ability to absorb, in concert with the desired toxins, other plasma components. Negative consequences of this eliminations includes hypoproteinemia, secondary immunodeficiency, coagulation disorders that is

мии, в процессе гемофильтрации элиминируются анафилотоксины С3а, С5а, провоспалительные цитокины (TNF- α , ИЛ), миоглобин, паратгормон, лизоцим, креатинфосфокиназа и др. В рандомизированном исследовании С. Ronco и R. Bellomo [103, 104] показано, что минимально эффективной скоростью замещения является 35 мл/ч/кг, при этом повышалась выживаемость за счет удаления «средних молекул» — веществ с молекулярной массой более 500 Да. Длительность процедуры, кровоток и поток замещающего раствора зависели от тяжести состояния больных, их заболевания и характера органной дисфункции.

Гемодиализация (ГДФ) сочетает в себе принципы диффузии и конвекционного переноса через полупроницаемую мембрану низко- и средномолекулярных веществ из крови в эффлюент [105]. Во время ГДФ диффузия и конвекция происходят одновременно: диффузия снижает концентрацию низкомолекулярных соединений, что ведет к их меньшему конвективному удалению, а конвекция уменьшает скорость кровотока в диализаторе, и следовательно, движущую силу для диффузии. Диффузионный транспорт требует присутствия диализирующей жидкости, протекающей через диализатор по направлению, противоположному току крови [106]. Для обеспечения конвективного транспорта необходим большой объем ультрафильтрации, существенно превышающий допустимую дегидратацию. Баланс жидкости обеспечивается инфузией замещающего раствора до фильтра — преддилюция и после — постдилюция. ГДФ при сепсисе применяется для снижения уровня цитокинов в системной циркуляции. С. Ronco в рандомизированном исследовании ($n=425$) показал снижение смертности при увеличении дозы замещения во время продленной ГДФ. У 72% больных с септическим шоком и нормо- или гиперкинетическим профилем гемодинамики под влиянием ГДФ получено существенное улучшение показателей системной гемодинамики и транспорта кислорода. У 58% больных с острым повреждением легких отмечено улучшение газообмена с ростом индекса оксигенации, уменьшением внутрилегочного шунта, альвеолярно-артериальной разницы по кислороду [107].

Увеличить конвекционное удаление медиаторов воспаления можно посредством увеличения размеров пор в мембране гемофильтра. Проницаемость мембраны для растворенных веществ, характеристики просеивания, определяются размером пор и рядом ограничений, влияющих на «протаскивание» молекул через мембрану током жидкости. Коэффициент просеивания представляет собой соотношение концентраций этого вещества в фильтрате и крови, при отсутствии его абсорбции на мембране (и принимает значения от

highly undesirable for critical illness patients. The sorbents are designed for the selective endotoxin removal (Toraymyxin and LPS Adsorber) possess all the necessary features for an effective and safe treatment of sepsis (high absorption capacity and rate of sorption, structural stability, compatibility with blood due to absence of mechanical and chemical damage of the blood) [110]. Therapeutic effect of selective hemosorption was demonstrated when eliminating the endotoxin from circulation and interstitial sector. The first publications on clinical use of the sorbent based on polymyxin B appeared in 1994, when H. Aoki and M. Kodama showed the effectiveness of the sorbent in sepsis treatment with MODS. Sorbent covalently bonded to chemically-modified polystyrene and immobilized on a polypropylene fiber neutralized the biological activity of endotoxin by binding to lipid A. The side effects of systemic polymyxin B usage was due to its nephrotoxicity and neurotoxic effects. In hemoperfusion with a sorbent covalently bound polymyxin B this effect was not observed. LPS Adsorber column consists of 20 plastic plates on which the special NAE 27 peptide capable to endotoxin adsorption is immobilized. Significant decrease in blood concentrations of endotoxine, inflammation mediators and hemodynamic improvement during hemosorption with column Alteco LPS-Adsorber have been repeatedly demonstrated [111].

The study EUPHAS [112], devoted to the early use of selective hemosorption, showed an increase in mean arterial pressure, decrease in vasopressor usage and reduction the severity of the multiorgan failure as demonstrated by SOFA scale. Twenty eight-day mortality was 32% with selective hemosorption and 53% in the comparison group. A multicenter, placebo-controlled study EUPHRATES, in which the absence of the SIR was not an exclusion criterion, and the level of endotoxin in the blood was determined by a EAA-test, confirmed high efficiency of selective hemosorption [113]. In a latter study, Cruz D.N. et al. retrospectively evaluated 1425 patients from 28 clinical trials with sepsis of various etiologies. It was noted that as a result of the selective endotoxin removal the hemodynamics was normalized, a need in vasopressor support was reduced and index PaO₂/FiO₂ increased. In blood values IL-6, IL-10, IL-18, TNF- α , plasminogen activator inhibitor-1, neutrophil elastase, platelet factor-4, soluble P-selectin and endogenous cannabinoids were decreased.

Despite the fact that deploying the selective endotoxin adsorption is pathogenetically justified, the isolated elimination of endotoxin from the blood circulation alone could not lead to complete regression of the SIR due to continuous circulation of cytokines [114].

Hence, it is advisable to combine the techniques of extracorporeal detoxification to remove

0 до 1). Значение коэффициента просеивания = 0,1 называется областью отсеивания. В последние годы появились мембраны со сверхвысоким коэффициентом просеивания (high cut off). Подобные мембраны оказываются проницаемыми даже для легких цепей иммуноглобулинов, а потому находят применение при лечении острого повреждения почек (острой почечной недостаточности) при сепсисе. Клинические исследования High Cut-Off мембран с увеличенным диаметром пор показали их эффективность в удалении среднемолекулярных веществ. Исследование S. Morgera (2006) продемонстрировало уменьшение потребности в вазопрессорных препаратах в группе, где использовались гемофильтры с High Cut-Off мембранами (средняя доза замещения 31 мл/кг/час, период наблюдения — 48 часов) [108].

Плазмаферез (ПФ) позволяет удалить вещества, обладающие молекулярной массой более 50–60 кДа — циркулирующие иммунные комплексы, иммуноглобулины, факторы свертывания и др. Положительное влияние ПФ на гемостаз и реологические свойства крови заключается в снижении уровня фибриногена, уменьшении спонтанной агрегации тромбоцитов в сочетании с появлением в крови продуктов деградации фибрина, что, вероятно, служит маркером деблокирования микроциркуляторного русла [109]. Шведский ученый В.Г. Stegmayr при анализе литературных источников показал эффективность применения ПФ при сепсисе и септическом шоке, что может повысить выживаемость пациентов с сепсисом до 70-75%. Следует отметить, что при проведении ПФ из крови извлекается не только масса токсических продуктов, но все крупные молекулы, способные проникнуть через отверстия мембраны, поскольку метод не является селективным. В клинической практике достаточно часто встречаются ситуации, когда выполнить плазмообмен в адекватном объеме не представляется возможным, так как сердечно-сосудистая недостаточность на фоне бактериальной инвазии усугубляется вазодилатацией, нарушениями сосудистой проницаемости, гемостазом, вызванными эндотоксинемией.

Селективная гемосорбция эндотоксина является патогенетическим методом лечения. Положительного результата можно добиться, если прервать каскад медиаторных реакций в самом начале, на этапе эндотоксинемии, когда процесс еще не принял неуправляемый характер. Известно, что недостатком почти всех применяемых в клинической практике неселективных сорбентов является их способность адсорбировать наряду с искомым токсином и другие компоненты плазмы, что может повлечь за собой негативные последствия: гипопротейнемию, вторичный иммунодефицит, коагуляционные нарушения, что крайне не-

both triggers of the pathological process, endotoxins and cytokines activating the immune system [115]. The combination of selective sorption of LPS and HDF is pathogenetically justified since the endotoxin removal reduces key trigger of pathological reactions, whereas the HDP abrogates the neurotransmitters concentration and patterns of hypoxia [116].

Extracorporeal methods of detoxication are actively deployed in life-threatening critical illness [117–119]. Despite the proven efficacy of extracorporeal detoxification in septic shock, there is no generally accepted guidelines for choosing the treatment regimen and the approach remains predominantly empirical.

The combination of selective and non-selective methods of extracorporeal detoxification looks promising to break the «vicious circle» through removing the effects of «mediator storm» and eliminating microcirculatory disorders. Timely and methodically correct deployment of extracorporeal detoxification and keeping focus on infectious sanitation associated with a rational antibiotic therapy should definitely prevent the development of multi-organ dysfunction.

Conclusion

Abdominal sepsis is one of the most difficult problems of contemporary medicine characterized by rapid translocation of microorganisms and toxins in systemic blood flow saturation as a result of increased permeability of entero-hematic barrier. These features distinguish abdominal sepsis from other patterns of sepsis development in which the bowel dysfunction is secondary. Development and progression of infectious-toxic shock, multiple organ failure and a high mortality rate are very common in abdominal sepsis.

Effect of endotoxemia is mediated by direct damage of cell and tissues and indirectly via activation of cellular and mediator systems. Direct toxicity alters vascular endothelium and liver sinusoids that form a base of microcirculatory disorders. Improving microcirculation is an important strategy to improve clinical results in septic patients. One efferent treatment strategy includes the increasing tissue perfusion that becomes significant target for both therapies and monitoring of treatment efficiency. Therefore, when assessing the therapeutic effects including extracorporeal microcirculation, the proper methods of assessment should be employed.

Indirect endotoxin effects is characterized by activation of monocytes and macrophages, which leads to overproduction of cytokines and other mediators in sepsis. Understanding the pathogenesis of sepsis justifies the deploy of extracorporeal therapies to eliminate circulating endotoxin and reduce the functional load on detoxification and detoxification

желательно у больных в критических состояниях. Этому недостатка лишены селективные гемосорбенты, избирательно удаляющие из кровотока эндотоксины. Сорбенты, предназначенные для селективного удаления эндотоксина — Toraymuhin и LPS Adsorber обладают всеми необходимыми свойствами для проведения эффективного и безопасного лечения сепсиса: высокая адсорбционная способность и темп сорбции, структурная стабильность, совместимость с кровью (отсутствие механического и химического повреждения крови) [110]. Лечебное действие селективной гемосорбции проявляется в элиминации эндотоксина как из циркулирующей крови, так и из интерстициального сектора. Первые публикации по клиническому применению сорбента на основе полимиксина В появились в 1994 г., когда Н. Aoki и М. Kodama показали эффективность этого сорбента в лечении сепсиса с ПОН. Сорбент ковалентно связан с α -хлорацетоамидметилированным полистирином, иммобилизованным на полипропиленовых волокнах, нейтрализует биологическую активность эндотоксина путем связывания липида А. Побочные эффекты при системном применении полимиксина В вызваны его нефро- и нейротоксическим действием. При гемоперфузии через сорбент с ковалентно связанным полимиксином В этот эффект не наблюдается, поскольку он не поступает в системный кровоток. Колонка LPS Adsorber состоит из 20 полиэтиленовых пластин, на которых иммобилизован специальный пептид НАЕ 27, способный адсорбировать эндотоксин. Показано достоверное снижение концентрации в крови ЭТ, медиаторов воспаления и улучшение показателей гемодинамики при проведении гемосорбции на колонке Alteo LPS-Adsorber [111].

В исследовании EUPHAS [112], посвященном раннему применению селективной гемосорбции, показано увеличение среднего артериального давления, снижение потребности в вазопрессорах и уменьшение тяжести ПОН по шкале SOFA. Летальность на 28 сутки составила 32% при применении селективной гемосорбции и 53% в группе сравнения. Мультицентровое плацебо-контролируемое исследование EUPHRATES, в котором отсутствие СВО не являлось критерием исключения, а уровень эндотоксина в крови определялся с помощью ЕАА-теста, подтверждают высокую эффективность селективной гемосорбции [113]. В своей работе Cruz D.N. et al. ретроспективно оценивали 1425 пациентов из 28 клинических исследований с сепсисом различной этиологии. Отмечено, что в результате селективного удаления эндотоксина нормализовалась гемодинамика, снизилась потребность в вазопрессорной поддержке, увеличился индекс PaO_2 / FiO_2 . В крови определялось снижение ИЛ-6, ИЛ-

systems, as well as abrogate SIR. In-time and proper deployment of different methods of extracorporeal detoxification in patients with abdominal sepsis is a powerful strategy to prevent the development of multiple organ failure.

10, ИЛ-18, ФНО- α , ингибитора активатора плазминогена-1, эластазы нейтрофилов, тромбоцитарного фактора-4, растворимого Р-селектина и эндогенных каннабиноидов.

Несмотря на то, что применение селективной сорбции эндотоксина является патогенетически обоснованным методом, изолированная элиминация эндотоксина из циркулирующей крови при уже запущенном медиаторном каскаде не может привести к полному регрессу СВО [114].

Поэтому целесообразно сочетать методики экстракорпоральной детоксикации для удаления как триггера патологического процесса, так и последствий эндотоксинемии и гиперактивации иммунной системы на самом раннем этапе ее развития [115]. Сочетание селективной сорбции ЛПС и ГДФ патогенетически обосновано: элиминация эндотоксина из крови позволит удалить триггер цепочки патологических реакций, тогда как ГДФ уменьшит концентрацию медиаторов, запускающих септические каскады, и позволит уменьшить проявление гипоксии [116].

Экстракорпоральные методы детоксикации активно используются при различных жизнеугрожающих состояниях [117–119]. Несмотря на доказанную эффективность экстракорпоральной детоксикации в устранении основных проявлений интоксикации при септическом шоке, отсутствуют общепринятые рекомендации по выбору режима лечения, подход к которому чаще всего эмпирический.

Комбинация селективных и неселективных методов экстракорпоральной детоксикации является перспективной для разрыва «порочного круга», удаления последствий «медиаторной бури», устранения расстройств микроциркуляции. Своевременное и методически верное применение методов экстракорпоральной детоксикации при условии адекватной санации инфекционного очага и рациональной антибиотикотерапии может предотвратить развитие ПОН.

Заключение

Абдоминальный сепсис — одна из сложных проблем современной медицины, характеризуется быстрым включением механизма транслокации микроорганизмов и токсинов с массивным насыщением ими системного кровотока в результате повышенной проницаемости энтеро-гематического барьера, что отличает его от сепсиса дру-

гих механизмов развития, при которых нарушение функции кишки носит вторичный характер; развитием и прогрессированием инфекционно-токсического шока; частым присоединением полиорганной недостаточности и высокой летальностью.

Действие эндотоксинемии реализуется как за счет прямого повреждающего действия, так и опосредованно через клеточные и медиаторные системы. Прямое токсическое действие эндотоксин оказывает как на эндотелий сосудов, так и синусоидов печени, лежит в основе микроциркуляторных нарушений. Одной из важных составляющих улучшения результатов лечения септических больных является улучшение микроциркуляции. Одним из механизмов положительного воздействия эфферентного лечения является улучшение тканевой перфузии, которую можно использовать как в качестве мишени лечебного воздействия, так и в качестве контро-

ля эффективности лечения. Поэтому в оценке лечебного эффекта различных методов лечения, в том числе и экстракорпоральных, должна быть оценка показателей микроциркуляции объективными методами.

Опосредованное действие эндотоксина характеризуется его способностью активации моноцитов и макрофагов, что приводит к гиперпродукции цитокинов и других медиаторов сепсиса. Понимание патогенеза сепсиса обосновывает применение экстракорпоральных методов лечения, которые позволяют элиминировать циркулирующий эндотоксин, уменьшить функциональную нагрузку на естественные системы детоксикации и дезинтоксикации, а также снизить проявления СВО. Своевременное и по показаниям применение методов экстракорпоральной детоксикации у больных с абдоминальным сепсисом может предотвратить развитие полиорганной недостаточности.

Литература

1. Гребенюк В.В., Юсан Н.В., Игнатьев В.Г., Яновой В.В., Сысолятин А.А. Способ определения степени тяжести состояния больных с абдоминальным сепсисом. *Дальневосточный мед. журнал*. 2010; 1: 40-42.
2. Ромашева М.Л., Прошин Д.Г. Диагностика сепсиса у больных в критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (4): 34-36. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2007-4-34-36>
3. Bone R.C. Why sepsis trials fail. *JAMA*. 1996; 276 (7): 565-566. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.276.7.565>. PMID: 8709407
4. Cohen J., Guyatt G., Bernard G.R., Calandra T., Cook D., Elbourne D., Marshall J., Nunn A., Opal S.; UK Medical Research Council International Working Party. New strategies for clinical trials in patients with sepsis and septic shock. *Crit. Care Med*. 2001; 29 (4): 880-887. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200104000-00039>. PMID: 11373487
5. Руднов В.А. Сепсис: современный взгляд на проблему. Независимое издание для практикующих врачей. Екатеринбург; 2005: 120-132.
6. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (9): 840-851. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1208623>. PMID: 23984731
7. Ginde A.A., Blatchford P.J., Trzeciak S., Hollander J.E., Birkhahn R., Otero R., Osborn T.M., Moretti E., Nguyen H.B., Gunnerson K.J., Milzman D., Gaieski D.F., Goyal M., Cairns C.B., Rivers E.P., Shapiro N.I. Age-related differences in biomarkers of acute inflammation during hospitalization for sepsis. *Shock*. 2014; 42 (2): 99-107. <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0000000000000182>. PMID: 24978893
8. Stevenson E.K., Rubenstein A.R., Radin G.T., Wiener R.S., Walkey A.J. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. *Crit. Care Med*. 2014; 42 (3): 625-631. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000026>. PMID: 24201173
9. Asfar P., Claessens Y.E., Duranteau J., Kipnis E., Leone M., Lévy B., Mira J.P.; French Opinion Group in Sepsis (FrOGS). Residual rates of mortality in patients with severe sepsis: a fatality or a new challenge? *Ann. Intensive Care*. 2013; 3 (1): 27. <http://dx.doi.org/10.1186/2110-5820-3-27>. PMID: 23958052
10. Karlsson S., Varpula M., Ruokonen E., Pettilä V., Parviainen I., Alakokko T.I., Kolho E., Rintala E.M. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med*. 2007; 33 (3): 435-443. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-006-0504-z>. PMID: 17225161
11. Opal S.M. Immunologic alterations alterations and the pathogenesis of organ failure in the ICU. *Semin. Resp. Crit. Care Med*. 2011; 32 (5): 599-580. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1287865>. PMID: 21989693
12. Карандин В.И., Рожков А.Г., Царев М.Н., Назаев Р.М., Тихонов П.А. Оценка тяжести хирургического сепсиса. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (5): 49-54. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-5-49>
13. Engel C., Brunkhorst F.M., Bone H.G., Brunkhorst R., Gerlach H., Grund S., Gruendling M., Huhle G., Jaschinski U., John S., Mayer K., Oppert M., Olthoff D., Quintel M., Ragaller M., Rossaint R., Stuber F., Weiler N., Welte T., Bogatsch H., Hartog A., Loeffler M., Reinhart K. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med*. 2007; 33 (4): 606-618. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-006-0517-7>. PMID: 17323051

References

1. Grebenyuk V.V., Yusan N.V., Ignatyev V.G., Yanovoi V.V., Sysolyatin A.A. Sposob opredeleniya stepeni tyazhesti sostoyaniya bolnykh s abdominalnym sepsisom. [Method of estimation of severity level of the patients with abdominal sepsis]. *Dalnevostochnyi Meditsinskiy Zhurnal*. 2010; 1: 40-42. [In Russ.]
2. Romasheva M.L., Proshin D.G. Diagnostika sepsisa u bolnykh v kriticheskikh sostoyaniyakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Diagnosis of sepsis in critically ill patients]. *General Reanimatology*. 2007; 3 (4): 34-36. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2007-4-34-36>. [In Russ.]
3. Bone R.C. Why sepsis trials fail. *JAMA*. 1996; 276 (7): 565-566. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.276.7.565>. PMID: 8709407
4. Cohen J., Guyatt G., Bernard G.R., Calandra T., Cook D., Elbourne D., Marshall J., Nunn A., Opal S.; UK Medical Research Council International Working Party. New strategies for clinical trials in patients with sepsis and septic shock. *Crit. Care Med*. 2001; 29 (4): 880-887. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200104000-00039>. PMID: 11373487
5. Rudnov V.A. Sepsis: sovremennyy vzglyad na problemu. Nezavisimoe izdanie dlya praktikuyushchikh vrachei. [Sepsis: a modern view on the problem. An independent publication for medical practitioners]. Екатеринбург; 2005: 120-132. [In Russ.]
6. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (9): 840-851. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1208623>. PMID: 23984731
7. Ginde A.A., Blatchford P.J., Trzeciak S., Hollander J.E., Birkhahn R., Otero R., Osborn T.M., Moretti E., Nguyen H.B., Gunnerson K.J., Milzman D., Gaieski D.F., Goyal M., Cairns C.B., Rivers E.P., Shapiro N.I. Age-related differences in biomarkers of acute inflammation during hospitalization for sepsis. *Shock*. 2014; 42 (2): 99-107. <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0000000000000182>. PMID: 24978893
8. Stevenson E.K., Rubenstein A.R., Radin G.T., Wiener R.S., Walkey A.J. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. *Crit. Care Med*. 2014; 42 (3): 625-631. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000026>. PMID: 24201173
9. Asfar P., Claessens Y.E., Duranteau J., Kipnis E., Leone M., Lévy B., Mira J.P.; French Opinion Group in Sepsis (FrOGS). Residual rates of mortality in patients with severe sepsis: a fatality or a new challenge? *Ann. Intensive Care*. 2013; 3 (1): 27. <http://dx.doi.org/10.1186/2110-5820-3-27>. PMID: 23958052
10. Karlsson S., Varpula M., Ruokonen E., Pettilä V., Parviainen I., Alakokko T.I., Kolho E., Rintala E.M. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med*. 2007; 33 (3): 435-443. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-006-0504-z>. PMID: 17225161
11. Opal S.M. Immunologic alterations alterations and the pathogenesis of organ failure in the ICU. *Semin. Resp. Crit. Care Med*. 2011; 32 (5): 599-580. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1287865>. PMID: 21989693
12. Karandin V.I., Rozhkov A.G., Tsarev M.N., Nagaev R.M., Tikhonov P.A. Otsenka tyazhesti khirurgicheskogo sepsisa. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Evaluation of the severity of surgical endotoxiosis. *General Reanimatology*]. 2009; 5 (5): 49-54. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-5-49>. [In Russ.]

14. Iskander K.N., Osuchowski M.F., Stearns-Kurosawa D.J., Kurosawa S., Stepien D., Valentine C., Remick D.G. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding. *Physiol. Rev.* 2013; 93 (3): 1247–1288. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00037.2012>. PMID: 23899564
15. Гребенюк В.В., Юсан Н.В. Программа определения степени тяжести состояния и выбора алгоритмов лечебно-диагностических мероприятий у больных с билирным сепсисом. *Вестник РАМН.* 2010; 8: 19–22. PMID: 20919533
16. Багненко С.Ф., Шляпников С.А., Федорова В.В., Зуева Л.П., Колосовская Е.Н., Савина В.А. Распространенность инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джanelidze. *Инфекции в хирургии.* 2012; 10 (1): 3–8.
17. Vincent J.L., Opal S.M., Marshall J.C., Tracey K.J. Sepsis definitions: time for change. *Lancet.* 2013; 381 (9868): 774–775. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61815-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61815-7). PMID: 23472921
18. Green J.M. Essentials of sepsis management. *Surg. Clin. North. Am.* 2015; 95 (2): 355–365. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2014.10.006>. PMID: 25814111
19. Гостищев В.К., Дибиров М.Д., Хачатрян Н.Н., Евсеев М.А., Омеляновский В.В. Новые возможности профилактики послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии. *Хирургия. Журн. им. Н.И.Пирогова.* 2011; 5: 56–60. PMID: 21666583
20. Bone R.C., Grodzin C.J., Balk R.A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest.* 1997; 112 (1): 235–243. PMID: 9228382
21. Хорошилов С.Е., Марухов А.В. Предупреждение развития острого повреждения легких в ферментативной фазе тяжелого острого панкреатита. *Трудный пациент.* 2013; 11 (10): 33–37.
22. Алексеев Д.В., Шипаков В.Е. Прогнозирование вероятности развития синдрома полиорганной недостаточности у больных с перитонитом. *Бюл. сибирской медицины.* 2010; 9 (3): 27–31.
23. Власов А.П., Чибисов С.М., Тарасова Т.В., Начкина Э.И., Лещанкина Н.Ю., Кузнецова О.М., Авдейкина О.И. Молекулярные механизмы действия антиоксидантной и антигипоксантаминой терапии при эндотоксикозе. *Фундаментальные исследования.* 2010; 9: 41–51.
24. Lambers C., Burian B., Binder P., Ankersmit H.J., Wagner C., Müller M., Zeitlinger M. Early immunomodulatory effects of linezolid in a human whole blood endotoxin model. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2010; 48 (7): 419–424. <http://dx.doi.org/10.5414/CP48419>. PMID: 20557833
25. Paraschos M.D., Patrani M., Pistiki A., Katsenos C., Tsaganos T., Netea M.G., Giamarellos-Bourboulis E.J., Mandragos K. Defective cytokine production early after multiple traumas: modulation in severe sepsis. *Cytokine.* 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2015.05.021>. PMID: 26082021
26. Полазан Н.М., Белая О.Ф., Малов В.А., Пак С.Г., Волчкова Е.В. Липополисахариды/эндотоксины грамотрицательных бактерий: роль в развитии интоксикации. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2014; 2: 11–16.
27. Chen L., Mozier N. Comparison of Limulus ameocyte lysate test methods for endotoxin measurement in protein solutions. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2013; 80: 180–185. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2013.03.011>. PMID: 23584077
28. Rameshrad M., Maleki-Dizaji N., Vaez H., Soraya H., Nakhilband A., Garjani A. Lipopolysaccharide induced activation of toll like receptor 4 in isolated rat heart suggests a local immune response in myocardium. *Iran J. Immunol.* 2015; 12 (2): 104–116. <http://dx.doi.org/10.1111/12i2A3>. PMID: 26119193
29. Vincent J.L. Endpoints in sepsis trials: more than just 28-day mortality? *Crit. Care Med.* 2004; 32 (5 Suppl): S209–S213. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000126124.41743.86>. PMID: 15118519
30. Lopes A.M., Magalhães P.O., Mazzola P.G., Rangel-Yagui C.O., de Carvalho J.C., Penna T.C., Pessoa A.Jr. LPS removal from an E. coli fermentation broth using aqueous two-phase micellar system. *Biotechnol. Prog.* 2010; 26 (6): 1644–1653. <http://dx.doi.org/10.1002/btpr.463>. PMID: 20572295
31. Oelmeier S., Dismar F., Hubbuch J. Molecular dynamics simulations on aqueous two-phase systems—single PEG-molecules in solution. *BMC Biophys.* 2012; 5: 14. <http://dx.doi.org/10.1186/2046-1682-5-14>. PMID: 22873343
32. Schromm A.B., Brandenburg K., Loppnow H., Moran A.P., Koch M.H., Rietschel E.T., Seydel U. Biological activities of lipopolysaccharides are determined by the shape of their lipid A portion. *Eur. J. Biochem.* 2000; 267 (7): 2008–2013. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1432-1327.2000.01204.x>. PMID: 10727940
33. Опарина О.Н. Стресс как причина развития эндотоксической агрессии у спортсменов. *Соврем. научн. исследования и инновации.* 2014; 3: 3.
34. Wong H.R., Walley K.R., Pettit V., Meyer N.J., Russell J.A., Karlsson S., Shashaty M.G., Lindsell C.J. Comparing the prognostic performance of ASSIST to interleukin-6 and procalcitonin in patients with severe sep-
13. Engel C., Brunkhorst F.M., Bone H.G., Brunkhorst R., Gerlach H., Grond S., Gruendling M., Huhle G., Jaschinski U., John S., Mayer K., Oppert M., Olthoff D., Quintel M., Ragaller M., Rossaint R., Stuber F., Weiler N., Welte T., Bogatsch H., Hartog C., Loeffler M., Reinhart K. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2007; 33 (4): 606–618. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-006-0517-7>. PMID: 17323051
14. Iskander K.N., Osuchowski M.F., Stearns-Kurosawa D.J., Kurosawa S., Stepien D., Valentine C., Remick D.G. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding. *Physiol. Rev.* 2013; 93 (3): 1247–1288. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00037.2012>. PMID: 23899564
15. Grebenyuk V.V., Yusan N.V. Programma opredeleniya stepeni tyazhesti sostoyaniya i vybora algoritmov lechebno-diagnosticheskikh meropriyatii u bolnykh s biliarnym sepsisom. [The program for evaluation of severity of biliary sepsis and the choice of therapeutic and diagnostic methods for the purpose]. *Vestnik RAMN.* 2010; 8: 19–22. PMID: 20919533. [In Russ.]
16. Bagnenko S.F., Shlyapnikov S.A., Fedorova V.V., Zueva L.P., Kolosovskaya E.N., Savina V.A. Rasprostranennost infektsii v otdeleniyakh reanimatsii i intensivnoi terapii Sankt-Peterburgskogo nauchno-issledovatel'skogo instituta skoroi pomoshchi imeni I.I. Dzhanelidze. [Spread of infection in the intensive care units of the I.I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Care]. *Infektsii v Khirurgii.* 2012; 10 (1): 3–8. [In Russ.]
17. Vincent J.L., Opal S.M., Marshall J.C., Tracey K.J. Sepsis definitions: time for change. *Lancet.* 2013; 381 (9868): 774–775. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61815-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61815-7). PMID: 23472921
18. Green J.M. Essentials of sepsis management. *Surg. Clin. North. Am.* 2015; 95 (2): 355–365. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2014.10.006>. PMID: 25814111
19. Gostishchev V.K., Dibirov M.D., Khachatryan N.N., Euseyev M.A., Omelyanovskiy V.V. Novye vozmozhnosti profilaktiki posleoperatsionnykh oslozhnenii v abdominalnoi khirurgii. [The new possibilities of postoperative complication's prophylaxis in abdominal surgery]. *Khirurgiya. Zhurnal Imeni N.I. Pirogova.* 2011; 5: 56–60. PMID: 21666583. [In Russ.]
20. Bone R.C., Grodzin C.J., Balk R.A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest.* 1997; 112 (1): 235–243. PMID: 9228382
21. Khoroshilov S.E., Marukhov A.V. Preduprezhdenie razvitiya ostrogo povrezhdeniya legkikh v fermentativnoi faze tyazhelogo ostrogo pankreatita. [Prevention of lung injury at enzyme phase of severe acute pancreatitis]. *Trudnyi Patsient.* 2013; 11 (10): 33–37. [In Russ.]
22. Alekseyev D.V., Shipakov V.E. Prognozirovaniye veroyatnosti razvitiya sindroma poliorgannoi nedostatocnosti u bolnykh s peritonitom. [Probability forecasting of a syndrome of multiorgans insufficiency development in patients with a peritonitis]. *Byulleten Sibirskoi Meditsiny.* 2010; 9 (3): 27–31. [In Russ.]
23. Vlasov A.P., Chibisov S.M., Tarasova T.V., Nachkina E.I., Leshchankina N.Yu., Kuznetsova O.M., Avdeikina O.I. Molekulyarnye mekhanizmy deistviya antioksidantnoi i antigipoksantnoi terapii pri endotoksikoze. [Molecular mechanisms of action of antioxidant and antihypoxic therapy for endotoxiation]. *Fundamentalnye Issledovaniya.* 2010; 9: 41–51. [In Russ.]
24. Lambers C., Burian B., Binder P., Ankersmit H.J., Wagner C., Müller M., Zeitlinger M. Early immunomodulatory effects of linezolid in a human whole blood endotoxin model. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2010; 48 (7): 419–424. <http://dx.doi.org/10.5414/CP48419>. PMID: 20557833
25. Paraschos M.D., Patrani M., Pistiki A., Katsenos T., Tsaganos T., Netea M.G., Giamarellos-Bourboulis E.J., Mandragos K. Defective cytokine production early after multiple traumas: modulation in severe sepsis. *Cytokine.* 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2015.05.021>. PMID: 26082021
26. Gyulazyan N.M., Belaya O.F., Malov V.A., Pak S.G., Volchikova E.V. Lipopolisakharidy/endotoksiny gramotritsatelnykh bakterii: rol v razviiy intoksikatsii. [Lipopolysaccharides/endotoxins of gram-negative bacteria: their role in the development of intoxication]. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni.* 2014; 2: 11–16. [In Russ.]
27. Chen L., Mozier N. Comparison of Limulus ameocyte lysate test methods for endotoxin measurement in protein solutions. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2013; 80: 180–185. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2013.03.011>. PMID: 23584077
28. Rameshrad M., Maleki-Dizaji N., Vaez H., Soraya H., Nakhilband A., Garjani A. Lipopolysaccharide induced activation of toll like receptor 4 in isolated rat heart suggests a local immune response in myocardium. *Iran J. Immunol.* 2015; 12 (2): 104–116. <http://dx.doi.org/10.1111/12i2A3>. PMID: 26119193
29. Vincent J.L. Endpoints in sepsis trials: more than just 28-day mortality? *Crit. Care Med.* 2004; 32 (5 Suppl): S209–S213. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000126124.41743.86>. PMID: 15118519
30. Lopes A.M., Magalhães P.O., Mazzola P.G., Rangel-Yagui C.O., de Carvalho J.C., Penna T.C., Pessoa A.Jr. LPS removal from an E. coli fer-

Reviews

- sis or septic shock. *Biomarkers*. 2015; 20 (2): 132-135. <http://dx.doi.org/10.3109/1354750X.2014.1000971>. PMID: 25578228
35. *Тимов В.Н., Дугин С.Ф.* Синдром транслокации, липополисахариды бактерий, нарушения биологических реакций воспаления и артериального давления. *Клини. лаб. диагностика*. 2010; 4: 21-37. PMID: 20527077
 36. *Griffis C.A., Crabb Breen E., Compton P., Goldberg A., Witarama T., Kotlerman J., Irwin M.R.* Acute painful stress and inflammatory mediator production. *Neuroimmunomodulation*. 2013; 20 (3): 127-133. <http://dx.doi.org/10.1159/000346199>. PMID: 23407214
 37. *Zhou J., Soltow M., Zimmermann K., Pavlovic D., Johnston B., Lehmann C.* Experimental TLR4 inhibition improves intestinal microcirculation in endotoxemic rats. *Microvasc. Res.* 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2015.06.004>. PMID: 26116862
 38. *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
 39. *Ince C., Mik E.G.* Microcirculatory and mitochondrial hypoxia in sepsis, shock and resuscitation. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00298.2015>. PMID: 26066826
 40. *Власов А.П., Бунятян Н.Д., Григорьева Т.И., Быханова О.Н., Анаскин С.Г., Рахметуллова Г.Р., Хаирова О.А.* Коррекция синдрома системного воспалительного ответа при хирургическом эндотоксикозе. *Фармация*. 2012; 5: 44-48.
 41. *Creery D., Fraser D.* Tissue dysoxia in sepsis: getting to know the mitochondrion. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (2): 483-484. PMID: 11889335
 42. *Dellinger R., Vincent J.-L.* The Surviving Sepsis Campaign sepsis change bundles and clinical practice. *Crit. Care*. 2005; 9 (6): 653-654. PMID: 16356261
 43. *Zhang K., Jiao X.F., Li J.X., Wang X.W.* Rhein inhibits lipopolysaccharide-induced intestinal injury during sepsis by blocking the toll-like receptor 4 nuclear factor- κ B pathway. *Mol. Med. Rep.* 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2015.3925>. PMID: 26081522
 44. *Гринберг А.А.* Неотложная абдоминальная хирургия. М.: Триада-X; 2000: 496.
 45. *Валева В.А., Ефремов А.В., Беркасова И.В., Стрельцова Е.И.* Особенности интерлейкинового ответа у больных с абдоминальным сепсисом. *Бюл. Сибирского отделения РАМН*. 2011; 31 (1): 55-59.
 46. *Пермяков Н.К., Яковлев М.Ю., Галанкин В.Н.* Эндотоксин и система полиморфно-ядерного лейкоцита. *Арх. патологии*. 1989; 51 (5): 3-11. PMID: 2673158
 47. *Ince C.* The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit. Care*. 2005; 9 (Suppl 4): S13-S19. PMID: 16168069
 48. *Селиванова А.В., Яковлев В.Н., Мороз В.В., Марченков Ю.В., Алексеев В.Г.* Изменения гормонально-метаболических показателей у пациентов, находящихся в критическом состоянии. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (5): 70-76. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-5-70>
 49. *Vincent J.-L., De Backer D.* Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. *Crit. Care*. 2005; 9 (Suppl 4): S9-S12. PMID: 16168075
 50. *Мороз В.В. (ред.).* Острый респираторный дистресс-синдром: классификация, диагностика, дифференцированное лечение. Учебно-методическое пособие. М.: НИИОР РАМН; 2013: 99.
 51. *Рябов Г.А.* Гипоксия критических состояний. М.: Медицина; 1988: 287.
 52. *Reinhart K., Meisner M.* Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. *Crit. Care Clin.* 2011; 27 (2): 253-263. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2011.01.002>. PMID: 21440200
 53. *Capasso L., Borrelli A., Cerullo J., Pisanti R., Figliuolo C., Izzo F., Paccone M., Ferrara T., Lama S., Raimondi F.* Role of immunoglobulins in neonatal sepsis. *Transl. Med. UniSa.* 2014; 11: 28-33. PMID: 25674546
 54. *Cao C., Ma T., Chai Y.F., Shou S.T.* The role of regulatory T cells in immune dysfunction during sepsis. *World J. Emerg. Med.* 2015; 6 (1): 5-9. <http://dx.doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2015.01.001>. PMID: 25802559
 55. *Илюкевич Г.В.* Абдоминальный сепсис: новый взгляд на нестарую проблему. *Медицинские новости*. 2001; 9: 35-41.
 56. *Савельев В.С. (ред.).* Сепсис в начале XXI века: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Методические рекомендации Российской Ассоциации специалистов по хирургической инфекции. М.; 2004: 192.
 57. *mentation broth using aqueous two-phase micellar system. Biotechnol. Prog.* 2010; 26 (6): 1644-1653. <http://dx.doi.org/10.1002/btpr.463>. PMID: 20572295
 31. *Oelmeier S., Dismar F., Hubbuch J.* Molecular dynamics simulations on aqueous two-phase systems – single PEG-molecules in solution. *BMC Biophys.* 2012; 5: 14. <http://dx.doi.org/10.1186/2046-1682-5-14>. PMID: 22873343
 32. *Schrohm A.B., Brandenburg K., Loppnow H., Moran A.P., Koch M.H., Rietschel E.T., Seydel U.* Biological activities of lipopolysaccharides are determined by the shape of their lipid A portion. *Eur. J. Biochem.* 2000; 267 (7): 2008-2013. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1432-1327.2000.01204.x>. PMID: 10727940
 33. *Oparina O.N.* Stress как причина развития эндотоксикоза у спортсменов. [A stress as the reason of endotoxic aggression in athletes]. *Современные Научные Исследования и Инновации*. 2014; 3: 3. [In Russ.]
 34. *Wong H.R., Walley K.R., Pettit V., Meyer N.J., Russell J.A., Karlsson S., Shashaty M.G., Lindsell C.J.* Comparing the prognostic performance of ASSIST to interleukin-6 and procalcitonin in patients with severe sepsis or septic shock. *Biomarkers*. 2015; 20 (2): 132-135. <http://dx.doi.org/10.3109/1354750X.2014.1000971>. PMID: 25578228
 35. *Титов В.Н., Дугин С.Ф.* Синдром транслокации, липополисахариды бактерий, нарушения биологических реакций воспаления и артериального давления. [Translocation syndrome, bacterial lipopolysaccharides, impaired biological inflammatory reactions and blood pressure disorders]. *Клиническая Лабораторная Диагностика*. 2010; 4: 21-37. PMID: 20527077. [In Russ.]
 36. *Griffis C.A., Crabb Breen E., Compton P., Goldberg A., Witarama T., Kotlerman J., Irwin M.R.* Acute painful stress and inflammatory mediator production. *Neuroimmunomodulation*. 2013; 20 (3): 127-133. <http://dx.doi.org/10.1159/000346199>. PMID: 23407214
 37. *Zhou J., Soltow M., Zimmermann K., Pavlovic D., Johnston B., Lehmann C.* Experimental TLR4 inhibition improves intestinal microcirculation in endotoxemic rats. *Microvasc. Res.* 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2015.06.004>. PMID: 26116862
 38. *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
 39. *Ince C., Mik E.G.* Microcirculatory and mitochondrial hypoxia in sepsis, shock and resuscitation. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00298.2015>. PMID: 26066826
 40. *Vlasov A.P., Bunyatyan N.D., Grigoryeva T.I., Bykhanova O.N., Anaskin S.G., Rakhmetullova G.R., Khairova O.A.* Korrektsiya sindroma sistemnogo vospalitel'nogo otveta pri khirurgicheskom endotoksikoze. [Correction of systemic inflammatory response syndrome in surgical endotoxemia]. *Farmatsiya*. 2012; 5: 44-48. [In Russ.]
 41. *Creery D., Fraser D.* Tissue dysoxia in sepsis: getting to know the mitochondrion. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (2): 483-484. PMID: 11889335
 42. *Dellinger R., Vincent J.-L.* The Surviving Sepsis Campaign sepsis change bundles and clinical practice. *Crit. Care*. 2005; 9 (6): 653-654. PMID: 16356261
 43. *Zhang K., Jiao X.F., Li J.X., Wang X.W.* Rhein inhibits lipopolysaccharide-induced intestinal injury during sepsis by blocking the toll-like receptor 4 nuclear factor- κ B pathway. *Mol. Med. Rep.* 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2015.3925>. PMID: 26081522
 44. *Grinberg A.A.* Neotlozhnaya abdominal'naya khirurgiya. [Emergency abdominal surgery]. Moscow: Triada-X; 2000: 496. [In Russ.]
 45. *Valeyeva V.A., Efremov A.V., Berkasova I.V., Strel'tsova E.I.* Osobennosti interleikinovogo otveta u bolnykh s abdominal'nym sepsisom. [Specific features of an interleukin response in patients with abdominal sepsis]. *Byulleten Sibirskogo Otdeleniya RAMN*. 2011; 31 (1): 55-59. [In Russ.]
 46. *Permyakov N.K., Yakovlev M.Yu., Galanin V.N.* Endotoksin i sistema polimorfno-yadernogo leukotsita. [Endotoxin and the polymorphonuclear leukocyte system]. *Arkhiv Patologii*. 1989; 51 (5): 3-11. PMID: 2673158. [In Russ.]
 47. *Ince C.* The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit. Care*. 2005; 9 (Suppl 4): S13-S19. PMID: 16168069
 48. *Selivanova A.V., Yakovlev V.N., Moroz V.V., Marchenkov Yu.V., Alekseyev V.G.* Izmeneniya gormonalno-metabolicheskikh pokazatelei u patsientov, nakhodyashchikhsya v kriticheskom sostoyanii. [Hormonal and metabolic changes in critically ill patients]. *General Reanimatology*. 2012; 8 (5): 70-76. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-5-70>. [In Russ.]
 49. *Vincent J.-L., De Backer D.* Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. *Crit. Care*. 2005; 9 (Suppl 4): S9-S12. PMID: 16168075

57. *Fulton R.L., Jones C.E.* The cause of posttraumatic pulmonary insufficiency in man. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1975; 140 (2): 179-186. PMID: 1124471
58. *Гельфанд Е.Б., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р.* Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции. *Анестезиология и реаниматология.* 2000; 3: 29-34. PMID: 10900717
59. *Ware L.B., Matthay M.A.* The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (18): 1334-1349. PMID: 10793167
60. *Coquerel D., Neviere R., Delile E., Mulder P., Marechal X., Montaigne D., Renet S., Remy-Jouet I., Gomez E., Henry J.P., do Rego J.C., Richard V., Tamion F.* Gene deletion of protein tyrosine phosphatase 1B protects against sepsis-induced cardiovascular dysfunction and mortality. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34 (5): 1032-1044. <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303450>. PMID: 24578383
61. *Завада Н.В., Гаин Ю.М., Алексеев С.А.* Хирургический сепсис. Минск; 2002: 214.
62. *Surbatovic M., Popovic N., Vojvodic D., Milosevic I., Acimovic G., Stojicic M., Veljovic M., Jevdjic J., Djordjevic D., Radakovic S.* Cytokine profile in severe gram-positive and gram-negative abdominal sepsis. *Sci. Rep.* 2015; 5: 11355. <http://dx.doi.org/10.1038/srep11355>. PMID: 26079127
63. *Григорьев Е.Г., Коган А.С.* Хирургия тяжелых гнойных процессов. Новосибирск: Наука; 2000: 314.
64. *Яковлева И.И., Тимохов В.С., Пестряков Е.В., Мороз В.В., Муравьев О.Б., Сергеев А.Ю.* Синдром острого повреждения легких и гемодиализация. *Анестезиология и реаниматология.* 2001; 6: 15-18. PMID: 11855052
65. *Zhou F.H., Song Q.* Clinical trials comparing norepinephrine with vasopressin in patients with septic shock: a meta-analysis. *Mil. Med. Res.* 2014; 1: 6. <http://dx.doi.org/10.1186/2054-9369-1-6>. PMID: 25722864
66. *Gullo A., Berlot G.* Ingredients of organ dysfunction or failure. *World J. Surg.* 1996; 20 (4): 430-436. <http://dx.doi.org/10.1007/s002689900068>. PMID: 8662131
67. *Drifte G., Dunn-Siegrist I., Tissieres P., Pugin J.* Innate immune functions of immature neutrophils in patients with sepsis and severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (3): 820-832. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318274647d>. PMID: 23348516
68. *Morrison D.S., Bucklin S.E.* Sepsis: an ethiology, pathogenesis, diagnostics and treatment. Endotoxemia, bacteriemia and pathogeny of a Gram-negative sepsis. In: Differential release and impact of antibiotic-induced endotoxin. New York: Engen Faist, Raven Press; 1995: 37-46.
69. *Мороз В.В., Бобринская И.Г., Васильев В.Ю., Спиридонова Е.А., Тихов Е.А., Сурякин В.С.* Шок. Учебно-методическое пособие для студентов, ординаторов, аспирантов и врачей. М.; 2013: 3-18.
70. *Weil B.R., Manukyan M.C., Herrmann J.L., Wang Y., Abarbanell A.M., Poynter J.A., Meldrum D.R.* Mesenchymal stem cells attenuate myocardial functional depression and reduce systemic and myocardial inflammation during endotoxemia. *Surgery.* 2010; 148 (2): 444-452. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2010.03.010>. PMID: 20434747
71. *Klinzing S., Simon M., Reinhart K., Bredle D.L., Meier-Hellmann A.* High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (11): 2646-2650. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000094260.05266.F4>. PMID: 14605537
72. *Bone R.C.* Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). *JAMA.* 1992; 268 (24): 3452-3455. PMID: 1460735
73. *Зотова Н.В., Гусев Е.Ю., Руднов В.А.* Инфекции, связанные со Stenotrophomonas maltophilia, у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. *Интенсивная терапия.* 2008; 17: 01-04.
74. *Vincent J.L., Sun Q., Dubois M.J.* Clinical trials of immunomodulatory therapies in severe sepsis and septic shock. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34 (8): 1084-1093. <http://dx.doi.org/10.1086/339549>. PMID: 11914997
75. *Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J., Opal S.M., Vincent J.L., Ramsay G.; International Sepsis Definitions Conference.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003; 29 (4): 530-538. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>. PMID: 12664219
76. *Liu B., Chen Y.X., Yin Q., Zhao Y.Z., Li C.S.* Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit. Care.* 2013; 17 (5): R244. <http://dx.doi.org/10.1186/cc13070>. PMID: 24138799
77. *Dagher G.A., Saadeldine M., Bachir R., Zebian D., Chebl R.B.* Descriptive analysis of sepsis in a developing country. *Int. J. Emerg. Med.* 2015; 8: 19. <http://dx.doi.org/10.1186/s12245-015-0068-1>. PMID: 26078800
78. *Мороз В.В., Голубев А.М.* Сепсис: принципы диагностики. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (6): 5-7. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6>
79. *Харланова Н.Г., Бардачмян Э.А.* Синдром шокового легкого, вызванный эндотоксином. *Анестезиология и реаниматология.* 1991; 4: 37-39. PMID: 1952238
50. *Moroz V.V. (red.).* Ostryi respiratornyi distress-sindrom: klassifikatsiya, diagnostika, differentsirovannoe lechenie. Uchebno-metodicheskoe posobie. [Acute respiratory distress syndrome: Classification, diagnosis, differentiated treatment. Guidance manual]. Moscow: NIOR RAMN; 2013: 99. [In Russ.]
51. *Ryabov G.A.* Gipoksiya kriticheskikh sostoyanii. [Hypoxia of critical states]. Moscow: Meditsina Publishers; 1988: 287. [In Russ.]
52. *Reinhart K., Meisner M.* Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. *Crit. Care Clin.* 2011; 27 (2): 253-263. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2011.01.002>. PMID: 21440200
53. *Capasso L., Borrelli A., Cerullo J., Pisanti R., Figliuolo C., Izzo F., Paccone M., Ferrara T., Lama S., Raimondi F.* Role of immunoglobulins in neonatal sepsis. *Transl. Med. UniSa.* 2014; 11: 28-33. PMID: 25674546
54. *Cao C., Ma T., Chai Y.F., Shou S.T.* The role of regulatory T cells in immune dysfunction during sepsis. *World J. Emerg. Med.* 2015; 6 (1): 5-9. <http://dx.doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2015.01.001>. PMID: 25802559
55. *Ilyukevich G.V.* Abdominalnyi sepsis: novyi vzglyad na nestareyushchuyu problemu. [Abdominal sepsis: a new look at the timeless issue]. *Meditsinskie Novosti.* 2001; 9: 35-41. [In Russ.]
56. *Saveliev V.S. (red.).* Sepsis v nachale XXI veka: klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lechenie. Metodicheskie rekomendatsii Rossiiskoi Assotsiatsii spetsialistov po khirurgicheskoi infektsii. [Sepsis in the early 21st century: Classification, clinical and diagnostic concept, and treatment. Guidelines of the Russian Association of Surgical Infectiologists]. Moscow; 2004: 192. [In Russ.]
57. *Fulton R.L., Jones C.E.* The cause of posttraumatic pulmonary insufficiency in man. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1975; 140 (2): 179-186. PMID: 1124471
58. *Gelfand E.B., Gologorsky V.A., Gelfand B.R.* Abdominalnyi sepsis: integralnaya otsenka tyazhesti sostoyaniya bolnykh i poliorgannoi disfunktsii. [Abdominal sepsis: the integral assessment of the severity of patient condition and of multiple organ dysfunction]. *Anesteziologya i Reanimatologiya.* 2000; 3: 29-34. PMID: 10900717. [In Russ.]
59. *Ware L.B., Matthay M.A.* The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (18): 1334-1349. PMID: 10793167
60. *Coquerel D., Neviere R., Delile E., Mulder P., Marechal X., Montaigne D., Renet S., Remy-Jouet I., Gomez E., Henry J.P., do Rego J.C., Richard V., Tamion F.* Gene deletion of protein tyrosine phosphatase 1B protects against sepsis-induced cardiovascular dysfunction and mortality. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34 (5): 1032-1044. <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303450>. PMID: 24578383
61. *Zavada N.V., Gain Yu.M., Alekseyev S.A.* Khirurgichesky sepsis. [Surgical sepsis]. Minsk; 2002: 214. [In Russ.]
62. *Surbatovic M., Popovic N., Vojvodic D., Milosevic I., Acimovic G., Stojicic M., Veljovic M., Jevdjic J., Djordjevic D., Radakovic S.* Cytokine profile in severe gram-positive and gram-negative abdominal sepsis. *Sci. Rep.* 2015; 5: 11355. <http://dx.doi.org/10.1038/srep11355>. PMID: 26079127
63. *Grigoryev E.G., Kogan A.S.* Khirurgiya tyazhelykh gnoinykh protsessov. [Surgery of heavy purulent processes]. Novosibirsk: Nauka; 2000: 314. [In Russ.]
64. *Yakovleva I.I., Timokhov V.S., Pestryakov E.V., Moroz V.V., Muravyev O.B., Sergeev A.Yu.* Sindrom ostrogo povrezhdeniya legkikh i gemodifiltratsiya. [Acute lung injury syndrome and hemodiafiltration]. *Anesteziologya i Reanimatologiya.* 2001; 6: 15-18. PMID: 11855052. [In Russ.]
65. *Zhou F.H., Song Q.* Clinical trials comparing norepinephrine with vasopressin in patients with septic shock: a meta-analysis. *Mil. Med. Res.* 2014; 1: 6. <http://dx.doi.org/10.1186/2054-9369-1-6>. PMID: 25722864
66. *Gullo A., Berlot G.* Ingredients of organ dysfunction or failure. *World J. Surg.* 1996; 20 (4): 430-436. <http://dx.doi.org/10.1007/s002689900068>. PMID: 8662131
67. *Drifte G., Dunn-Siegrist I., Tissieres P., Pugin J.* Innate immune functions of immature neutrophils in patients with sepsis and severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (3): 820-832. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318274647d>. PMID: 23348516
68. *Morrison D.S., Bucklin S.E.* Sepsis: an ethiology, pathogenesis, diagnostics and treatment. Endotoxemia, bacteriemia and pathogeny of a Gram-negative sepsis. In: Differential release and impact of antibiotic-induced endotoxin. New York: Engen Faist, Raven Press; 1995: 37-46.
69. *Moroz V.V., Bobrinskaya I.G., Vasilyev V.Yu., Spiridonova E.A., Tikhov E.A., Suryakhin V.S.* Shok. Uchebno-metodicheskoe posobie dlya studentov, ordinatov, aspirantov i vrachei. [Shock. Study guide for students, residents, graduate students and physicians]. Moscow; 2013: 3-18. [In Russ.]
70. *Weil B.R., Manukyan M.C., Herrmann J.L., Wang Y., Abarbanell A.M., Poynter J.A., Meldrum D.R.* Mesenchymal stem cells attenuate myocardial functional depression and reduce systemic and myocardial inflammation during endotoxemia. *Surgery.* 2010; 148 (2): 444-452. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2010.03.010>. PMID: 20434747

Reviews

80. Cruz D.N., Perazella M.A., Bellomo R., de Cal M., Polanco N., Corradi V., Lentini P., Nalesso F., Ueno T., Ranieri V.M., Ronco C. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis. *Crit. Care*. 2007; 11 (2): R47. PMID: 17448226
81. Opal S.M., Cohen J. Clinical gram-positive sepsis: does it fundamentally differ from gram-negative bacterial sepsis? *Crit. Care Med.* 1999; 27 (8): 1608-1616. PMID: 10470773
82. Edul V.K., Ferrara G., Dubin A. Microcirculatory dysfunction in sepsis. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2010; 10 (3): 235-246. PMID: 20597846
83. Косовских А.А., Чурылаев Ю.А., Кан С.Л., Лызлов А.Н., Кирсанов Т.В., Вартамян А.Р. Центральная гемодинамика и микроциркуляция при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (1): 18-22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1>
84. Spontk P.E., Zandstra D.F., Ince C. Bench-to bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit. Care*. 2004; 8 (6): 462-468. PMID: 15566617
85. Tattersall J.E., Ward R.A.; EUDIAL group. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28 (3): 542-550. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs530>. PMID: 23345621
86. Yaroustovskiy M., Abramyan M., Krotenko N., Popov D., Plyushch M., Rogalskaya E. A pilot study of selective lipopolysaccharide adsorption and coupled plasma filtration and adsorption in adult patients with severe sepsis. *Blood Purif.* 2015; 39 (1-3): 210-217. PMID: 25765778
87. Zhou F., Peng Z., Murugan R., Kellum J. Blood purification and mortality in Sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (9): 2209-2220. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828cf412>. PMID: 23860248
88. Ronco C., D'Intini V., Bellomo R., Ricci Z., Bonello M., Ratanarat R., Salvatori G., Bordoni V., Andricos E., Brendolan A. Обоснование применения экстракорпоральных методов лечения при сепсисе. *Анестезиология и реаниматология*. 2005; 2: 87-91. PMID: 15938108
89. Riedermann N., Murray H., Kellum J. Fluid resuscitation and immunomodulation in the critically ill. *Nat. Med.* 2003; 9 (5): 517-524.
90. Плющ М.Г., Самсонова Н.Н., Абрамян М.В., Попок З.В., Назарова Е.И., Ступченко О.С., Ярустовский М.Б. Прогностическая значимость показателя активности эндотоксина у больных сепсисом после операций на сердце и сосудах. *Инфекции в хирургии*. 2011; 9 (2): 27-31.
91. Adamik B., Zielinski S., Smiechowicz J., Kübler A. Endotoxin elimination in patients with septic shock: an observation study. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1007/s00005-015-0348-8>. PMID: 26093653
92. Чернов В.Н., Мареев Д.В. Комплексное лечение больных с абдоминальным сепсисом. *Хирургия. Журн. им. Н.И.Пирогова*. 2010; 8: 44-47. PMID: 20823820
93. Савельев В.С., Петухов В.А. Перитонит и эндотоксинная агрессия. М.; 2012: 326.
94. Hartman M.E., Linde-Zwirble W.T., Angus D.C., Watson R.S. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2013; 14 (7): 686-693. <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182917fad>. PMID: 23897242
95. Kumar A., Roberts D., Wood K.E., Light B., Parrillo J.E., Sharma S., Suppes R., Feinstein D., Zanotti S., Taiberg L., Gurka D., Kumar A., Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (6): 1589-1596. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9>. PMID: 16625125
96. Kumar A., Ellis P., Arabi Y., Light B., Parrillo J.E., Dodek P., Wood G., Kumar A., Simon D., Peters C., Ahsan M., Chateau D.; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009; 136 (5): 1237-1248. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-0087>. PMID: 19696123
97. Holzheimer R.C. The significance of endotoxin release in experimental and clinical sepsis in surgical patients — evidence for antibiotic-induced endotoxin release? *Infection*. 1998; 26 (2): 77-84. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02767765>. PMID: 9561376
98. Prins J.M. Antibiotic-induced release of endotoxin — clinical data and human studies. *Innate Immun.* 1996; 3 (3): 269-273. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.35.11.2388>
99. Ruiz C., Hernandez G., Ince C. Diagnosis and treatment of the septic microcirculation. In: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. 2010: 16-27.
100. Хорошилов С.Е. Проблемы кальция в фосфатсвязывающей терапии минерально-костных нарушений при хронической болезни почек у больных, получающих лечение программным гемодиализом. *Клин. нефрология*. 2014; 1: 36-41.
101. Maduell F., Navarro V., Cruz M.C., Torregrosa E., Garcia D., Simon V., Ferrero J.A. Osteocalcin and myoglobin removal in on-line haemodiafiltration versus low- and high-flux haemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40 (3): 582-589. PMID: 12200811
71. Klinzing S., Simon M., Reinhart K., Bredle D.L., Meier-Hellmann A. High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (11): 2646-2650. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000094260.05266.F4>. PMID: 14605537
72. Bone R.C. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). *JAMA*. 1992; 268 (24): 3452-3455. PMID: 1460735
73. Zotova N.V., Gusev E.Yu., Rudnov V.A. Infektsii, svyazannye so Stenotrophomonasmaltophilia, u patsientov otdelenii reanimatsii i intensivnoi terapii. [Infections associated with *Stenotrophomonas maltophilia* in intensive care unit patients]. *Intensivnaya Terapiya*. 2008; 17: 01-04. [In Russ.]
74. Vincent J.L., Sun Q., Dubois M.J. Clinical trials of immunomodulatory therapies in severe sepsis and septic shock. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34 (8): 1084-1093. <http://dx.doi.org/10.1086/339549>. PMID: 11914997
75. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J., Opal S.M., Vincent J.L., Ramsay G.; International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003; 29 (4): 530-538. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>. PMID: 12664219
76. Liu B., Chen Y.X., Yin Q., Zhao Y.Z., Li C.S. Diagnostic value and prognostic evaluation of Prosepsin for sepsis in an emergency department. *Crit. Care*. 2013; 17 (5): R244. <http://dx.doi.org/10.1186/cc13070>. PMID: 24138799
77. Dagher G.A., Saadeldine M., Bachir R., Zebian D., Chebl R.B. Descriptive analysis of sepsis in a developing country. *Int. J. Emerg. Med.* 2015; 8: 19. <http://dx.doi.org/10.1186/s12245-015-0068-1>. PMID: 26078800
78. Moroz V.V., Golubev A.M. Sepsis: printsipy diagnostiki. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Sepsis: principles of diagnosis. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (6): 5-7. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6>. [In Russ.]
79. Kharlanova N.G., Bardakhchyan E.A. Sindrom shokovogo legkogo, vyzvannyi endotoksinom. [The shock lung syndrome caused by endotoxin]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1991; 4: 37-39. PMID: 1952238. [In Russ.]
80. Cruz D.N., Perazella M.A., Bellomo R., de Cal M., Polanco N., Corradi V., Lentini P., Nalesso F., Ueno T., Ranieri V.M., Ronco C. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis. *Crit. Care*. 2007; 11 (2): R47. PMID: 17448226
81. Opal S.M., Cohen J. Clinical gram-positive sepsis: does it fundamentally differ from gram-negative bacterial sepsis? *Crit. Care Med.* 1999; 27 (8): 1608-1616. PMID: 10470773
82. Edul V.K., Ferrara G., Dubin A. Microcirculatory dysfunction in sepsis. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2010; 10 (3): 235-246. PMID: 20597846
83. Kosovskikh A.A., Churlyayev Yu.A., Kan S.L., Lyzlov A.N., Kirsanov T.V., Vartanyan A.R. Tsentralnaya gemodinamika i mikrotsirkulyatsiya pri kriticheskikh sostoyaniyakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Central hemodynamics and microcirculation in critical conditions. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (1): 18-22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1>. [In Russ.]
84. Spontk P.E., Zandstra D.F., Ince C. Bench-to bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit. Care*. 2004; 8 (6): 462-468. PMID: 15566617
85. Tattersall J.E., Ward R.A.; EUDIAL group. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28 (3): 542-550. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs530>. PMID: 23345621
86. Yaroustovskiy M., Abramyan M., Krotenko N., Popov D., Plyushch M., Rogalskaya E. A pilot study of selective lipopolysaccharide adsorption and coupled plasma filtration and adsorption in adult patients with severe sepsis. *Blood Purif.* 2015; 39 (1-3): 210-217. PMID: 25765778
87. Zhou F., Peng Z., Murugan R., Kellum J. Blood purification and mortality in Sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (9): 2209-2220. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828cf412>. PMID: 23860248
88. Ronco C., D'Intini V., Bellomo R., Ricci Z., Bonello M., Ratanarat R., Salvatori G., Bordoni V., Andricos E., Brendolan A. Obosnovanie primeneniya ekstrakorporalnykh metodov lecheniya pri sepsise. [Rationale for the use of extracorporeal treatments for sepsis]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2005; 2: 87-91. PMID: 15938108. [In Russ.]
89. Riedermann N., Murray H., Kellum J. Fluid resuscitation and immunomodulation in the critically ill. *Nat. Med.* 2003; 9 (5): 517-524.
90. Plyushch M.G., Samsonova N.N., Abramyan M.V., Popok Z.V., Nazarova E.I., Stupchenko O.S., Yaroustovskiy M.B. Prognosticheskaya znachimost pokazatelya aktivnosti endotoksina u bolnykh sepsisom posle operatsii na serdse i sosudakh. [Prognostic value of endotoxin activity index in septic patients after operations on the heart and vessels]. *Infektsii v Khirurgii*. 2011; 9 (2): 27-31. [In Russ.]

102. Henderson L.W., Besarab A., Michaels A., Bluemle L.W.Jr. Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement (diafiltration). *Hemodial. Int.* 2004; 8 (1): 10-18. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1492-7535.2004.00081.x>. PMID: 19379396
103. Долина О.А., Шкроб Л.О. Коррекция иммунных нарушений у больных с абдоминальным сепсисом. *Общая реаниматология.* 2011; 7 (1): 55-57. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-24>
104. Shapiro N.J., Howell M., Talmor D. A blueprint for a sepsis protocol. *Acad. Emerg. Med.* 2005; 12 (4): 352-359. PMID: 15805328
105. Поз Я.Л., Стрков А.Г., Копылова Ю.В. Гемодиализация. История, развитие и современные стандарты. *Вестн. трансплантологии и искусственных органов.* 2014; 16 (1): 54-56.
106. Ronco C., Bellomo R., Homel P., Brendolan A., Dan M., Piccini P., La Greca G. Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomized trial. *Lancet.* 2000; 355 (9223): 26-30. PMID: 12371727
107. Haase M., Bellomo R., Baldwin I., Haase-Fielitz A., Fealy N., Davenport P., Morgera S., Goehl H., Storr M., Boyce N., Neumayer H.H. Hemodialysis membrane with a high-molecular-weight cutoff and cytokinelevels in sepsis complicated by acute renal failure: a phase 1 randomized trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 50 (2): 296-304. PMID: 17660031
108. Morgera S., Haase M., Kuss T., Vargas-Hein O., Zuckermann-Becker H., Melzer C., Krieg H., Wegner B., Bellomo R., Neumayer H.H. Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (8): 2099-2104. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000229147.50592.F9>. PMID: 16763508
109. Хорошилов С.Е., Никулин А.В., Марухов А.В. Применение плазмафереза в ферментативной фазе тяжелого острого панкреатита. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (6): 53-60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-24>
110. Ledebro I., Blankstijn P.J. Haemodiafiltration—optimal efficiency and safety. *NDT Plus.* 2010; 3 (1): 8–16. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/951391>. PMID: 20090878
111. Antonelli M., Fumagalli R., Cruz D.N., Brienza N., Giunta F.; EUPHAS Study Group. PMX endotoxin removal in the clinical practice: results from the EUPHAS trial. *Contrib. Nephrol.* 2010; 167: 83-90. <http://dx.doi.org/10.1159/000315922>. PMID: 20519902
112. Martin E.L., Cruz D.N., Monti G., Casella G., Vesconi S., Ranieri V.M., Ronco C., Antonelli M. Endotoxin removal: how far from the evidence? The EUPHAS 2 Project. *Contrib. Nephrol.* 2010; 167: 119-125. <http://dx.doi.org/10.1159/000315926>. PMID: 20519906
113. Klein D.J., Foster D., Schorr C.A., Kazempour K., Walker P.M., Dellinger R.P. 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. <http://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-15-218>. PMID: 24916483
114. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Эффективное лечение критических состояний. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (4): 30-41. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4>
115. Honore P.M., Joannes-Voyau O., Boer O. High volume hemofiltration as an adjunctive therapy in sepsis. In: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. 2009: 119-128.
116. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Попок З.В., Назарова Е.И., Ступченко О.С., Попов Д.А., Плющ М.Г. Эффективность применения селективной гемоперфузии с иммобилизованным Полимиксином В при комплексном лечении инфекционно-септических осложнений у кардиохирургических больных. *Вестн. анестезиологии и реаниматологии.* 2009; 6 (6): 27–34.
117. Еремеева Л.Ф., Менищikov В.В., Бердников А.П., Ямпольский А.Ф. Проведение липидной «он лайн» гемодиализации (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология.* 2013; 9 (1): 37–42. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-37>
118. Корнилов И.А., Гражданкин И.О., Редькин Д.А., Дерягин М.Н., Ефремов С.М., Ломиворотов В.В. Экстракорпоральная мембранная оксигенация при остром инфаркте миокарда, осложненном кардиогенным шоком. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (3): 54–57. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-54>
119. Колесников С.В., Борисов А.С., Корнилов И.А., Ломиворотов В.В. Постоянная заместительная почечная терапия с экстракорпоральной мембранной оксигенацией в кардиохирургии. *Общая реаниматология.* 2014; 10 (3): 75–84. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-75-84>
120. Adamik B., Zielinski S., Smiechowicz J., Kübler A. Endotoxin elimination in patients with septic shock: an observation study. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1007/s00005-015-0348-8>. PMID: 26093653
121. Chernov V.N., Mareyev D.V. Kompleksnoe lechenie bolnykh s abdominalnym sepsisom. [Treatment of abdominal sepsis]. *Khirurgiya. Zhurnal Imeni N.I.Pirogova.* 2010; 8: 44-47. PMID: 20823820. [In Russ.]
122. Savelyev V.S., Petukhov V.A. Peritonit i endotoksinovaya agressiya. [Peritonitis and endotoxin aggression]. Moscow; 2012: 326. [In Russ.]
123. Hartman M.E., Linde-Zwirble W.T., Angus D.C., Watson R.S. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2013; 14 (7): 686-693. <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182917fad>. PMID: 23897242
124. Kumar A., Roberts D., Wood K.E., Light B., Parrillo J.E., Sharma S., Suppes R., Feinstein D., Zanotti S., Taiberg L., Gurka D., Kumar A., Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (6): 1589-1596. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9>. PMID: 16625125
125. Kumar A., Ellis P., Arabi Y., Light B., Parrillo J.E., Dodek P., Wood G., Kumar A., Simon D., Peters C., Ahsan M., Chateau D.; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest.* 2009; 136 (5): 1237-1248. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-0087>. PMID: 19696123
126. Holzheimer R.C. The significance of endotoxin release in experimental and clinical sepsis in surgical patients - evidence for antibiotic-induced endotoxin release? *Infection.* 1998; 26 (2): 77-84. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02767765>. PMID: 9561376
127. Prins J.M. Antibiotic-induced release of endotoxin — clinical data and human studies. *Innate Immun.* 1996; 3 (3): 269-273. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.35.11.2388>
128. Ruiz C., Hernandez G., Ince C. Diagnosis and treatment of the septic microcirculation. In: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. 2010: 16–27.
129. Khoroshilov S.E. Problemy kaltsiya v fosfatyvyazyvayushchei terapii mineralno-kostnykh narushenii pri khronicheskoi bolezni pochek u bolnykh, poluchayushchikh lechenie programnym gemodializom. [Unresolvable problem of calcium in phosphate-binding therapy of bone-mineral metabolism disturbances in patients with chronic kidney disease on program hemodialysis]. *Klinicheskaya Nefrologiya.* 2014; 1: 36-41. [In Russ.]
130. Maduell F., Navarro V., Cruz M.C., Torregrosa E., Garcia D., Simon V., Ferrero J.A. Osteocalcin and myoglobin removal in on-line haemodiafiltration versus low- and high-flux haemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40 (3): 582-589. PMID: 12200811
131. Henderson L.W., Besarab A., Michaels A., Bluemle L.W.Jr. Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement (diafiltration). *Hemodial. Int.* 2004; 8 (1): 10-18. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1492-7535.2004.00081.x>. PMID: 19379396
132. Dolina O.A., Shkrub L.O. Korrektsiya immunnykh narushenii u bolnykh s abdominalnym sepsisom. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Correction of immune disorders in patients with abdominal sepsis. *General Reanimatology.*] 2011; 7 (1): 55-57. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-24>. [In Russ.]
133. Shapiro N.J., Howell M., Talmor D. A blueprint for a sepsis protocol. *Acad. Emerg. Med.* 2005; 12 (4): 352-359. PMID: 15805328
134. Poz Ya.L., Stokov A.G., Kopylova Yu.V. Gemodiafiltratsiya. Istoriya, razvitiye i sovremennyye standarty. [Hemodiafiltration. History, evolution, contemporary standards]. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov.* 2014; 16 (1): 54-56. [In Russ.]
135. Ronco C., Bellomo R., Homel P., Brendolan A., Dan M., Piccini P., La Greca G. Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomized trial. *Lancet.* 2000; 355 (9223): 26-30. PMID: 12371727
136. Haase M., Bellomo R., Baldwin I., Haase-Fielitz A., Fealy N., Davenport P., Morgera S., Goehl H., Storr M., Boyce N., Neumayer H.H. Hemodialysis membrane with a high-molecular-weight cutoff and cytokinelevels in sepsis complicated by acute renal failure: a phase 1 randomized trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 50 (2): 296-304. PMID: 17660031
137. Morgera S., Haase M., Kuss T., Vargas-Hein O., Zuckermann-Becker H., Melzer C., Krieg H., Wegner B., Bellomo R., Neumayer H.H. Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (8): 2099-2104. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000229147.50592.F9>. PMID: 16763508
138. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V., Marukhov A.V. Primenenie plazmaferеза v fermentativnoi faze tyazhelogo ostrogo pankreatita *Obshchaya Reanimatologiya.* [Use of plasmapheresis in the enzymatic phase of severe acute pancreatitis. *General Reanimatology.*] 2013; 9 (6): 53-60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-24>. [In Russ.]

Поступила 17.06.15

Reviews

110. *Ledebo I., Blankestijn P.J.* Haemodiafiltration – optimal efficiency and safety. *NDT Plus*. 2010; 3 (1): 8–16. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/951391>. PMID: 20090878
111. *Antonelli M., Fumagalli R., Cruz D.N., Brienza N., Giunta F.; EUPHAS Study Group.* PMX endotoxin removal in the clinical practice: results from the EUPHAS trial. *Contrib. Nephrol.* 2010; 167: 83-90. <http://dx.doi.org/10.1159/000315922>. PMID: 20519902
112. *Martin E.L., Cruz D.N., Monti G., Casella G., Vesconi S., Ranieri V.M., Ronco C., Antonelli M.* Endotoxin removal: how far from the evidence? The EUPHAS 2 Project. *Contrib. Nephrol.* 2010; 167: 119-125. <http://dx.doi.org/10.1159/000315926>. PMID: 20519906
113. *Klein D.J., Foster D., Schorr C.A., Kazempour K., Walker P.M., Dellinger R.P.* 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. <http://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-15-218>. PMID: 24916483
114. *Khoroshilov S.E., Nikulin A.V.* Efferentnoe lechenie kriticheskikh sostoyaniy. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Efferent treatment for critical conditions. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 30-41. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4>. [In Russ.]
115. *Honore P.M., Joannes-Boyau O., Boer O.* High volume hemofiltration as an adjunctive therapy in sepsis. In: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. 2009: 119-128.
116. *Yarustovsky M.B., Abramyan M.V., Popok Z.V., Nazarova E.I., Stupchenko O.S., Popov D.A., Plyushch M.G.* Effektivnost primeneniya selektivnoi gemoperfuzii s immobilizirovannym Polimiksinom B pri kompleksnom lechenii infektsionno-septicheskikh oslozhnenii u kardiokhirurgicheskikh bolnykh. [Efficiency of selective hemoperfusion with Polymyxin B in the combination treatment of infectious and septic complications in cardiac surgical patients]. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*. 2009; 6 (6): 27–34. [In Russ.]
117. *Eremeyeva L.A., Menshchikov V.V., Berdnikov A.P., Yampolsky A.F.* Provedenie lipidnoi «on line» gemodiafiltratsii (eksperimentalnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Lipid on-line hemodiafiltration (experimental study). *General Reanimatology*]. 2013; 9 (1): 37–42. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-37>. [In Russ.]
118. *Kornilov I.A., Grazhdankin I.O., Redkin D.A., Deryagin M.N., Efremov C.M., Lomivorotov V.V.* Ekstrakorporalnaya membrannaya oksigenatsiya pri ostrom infarkte miokarda, oslozhnennom kardiogenym shokom. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Extracorporeal membrane oxygenation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (3): 54–57. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-54>. [In Russ.]
119. *Kolesnikov S.V., Borisov A.S., Kornilov I.A., Lomivorotov V.V.* Postoyannaya zamestitelnaya pochechnaya terapiya s ekstrakorporalnoi membrannoi oksigenatsiei v kardiokhirurgii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Continuous renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation in cardiac surgery. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (3): 75–84. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-75-84>. [In Russ.]

Submitted 17.06.15

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Научно-практический журнал «Общая реаниматология»,
входящий в перечень ВАК РФ, предназначен для врачей анестезиологов-реаниматологов
и научных сотрудников.

Тематика журнала: патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика и патологическая анатомия критических, терминальных и постреанимационных состояний. Вопросы оказания догоспитальной помощи при критических состояниях. Вопросы обучения населения и медицинского персонала приемам оказания неотложной помощи при критических состояниях.

Аудитория: лечебные учреждения; высшие учебные заведения медицинского профиля; медицинские учреждения последиplomного образования, Федеральные и региональные органы управления здравоохранением, медицинские научно-исследовательские институты; медицинские библиотеки.

ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Роспечать»

- индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков
- индекс 46339 — для предприятий и организаций