

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-3-68-73

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНОЙ ЛПС-СОРБЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМ СЕПСИСОМ

И. В. БОВКУН, Е. Г. ГАВРИЛОВА, Д. В. СОКОЛОВ, И. В. ШЛЫК

Научно-клинический центр анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Сепсис по-прежнему остается глобальной медицинской проблемой, ассоциированной с высоким уровнем летальности. Это обуславливает сохраняющийся интерес к изучению его патогенеза и внедрению новых лечебных технологий. Современные рекомендации содержат четкие указания по интенсивной терапии, в том числе по проведению заместительной почечной терапии в случае ренальной дисфункции, однако использование других методов экстракорпоральной детоксикации, в том числе возможность применения селективной адсорбции эндотоксина, до сих пор остается предметом дискуссии.

Цель: продемонстрировать возможности селективной ЛПС-адсорбции в комплексной терапии больных с септическим шоком на конкретном клиническом примере.

Результаты: у пациента с септическим шоком сразу после проведения селективной гемосорбции отмечена положительная динамика, проявившаяся в улучшении состояния, снижении температуры тела до субфебрильных значений, стабилизации показателей гемодинамики, снижении дозы норадrenalина с 0,2 до 0,05 мкг/(кг · мин⁻¹), уровня лактата с 2,3 до 1,7 ммоль/л и улучшении показателей респираторной функции. На фоне нормализации показателей гемодинамики улучшилась функция почек, что привело к снижению уровня сывороточного креатинина с 0,309 до 0,150 ммоль/л. На 9-е сут сеансы заместительной почечной терапии были вообще прекращены. Выраженность клинических проявлений множественной органной дисфункции, оцененных по шкале SOFA, снизилась с 10 до 4 баллов.

Заключение. Клиническое наблюдение продемонстрировало позитивный опыт использования селективной ЛПС-адсорбции в комплексной терапии септического шока, вызванного грамотрицательной флорой. Применение экспресс-теста определения уровня активности эндотоксина у пациентов с септическим шоком повышает объективность выбора метода экстракорпоральной гемокоррекции.

Ключевые слова: септический шок, активность эндотоксина, селективная ЛПС-сорбция

Для цитирования: Бовкун И. В., Гаврилова Е. Г., Соколов Д. В., Шлык И. В. Опыт применения селективной ЛПС-сорбции в комплексной терапии больных с грамотрицательным сепсисом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 68-73. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-68-73

EXPERIENCE OF USING SELECTIVE LPS-SORBITION IN THE COMBINED THERAPY OF THOSE SUFFERING FROM GRAM-NEGATIVE SEPSIS

I. V. BOVKUN, E. G. GAVRILOVA, D. V. SOKOLOV, I. V. SHLYK

Research Center for Anesthesiology and Intensive Care by Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Sepsis remains to be a global medical problem associated with high mortality level. Due to this, there is constant interest towards investigation of its pathogenesis and introduction of new management techniques. Current recommendations contain clear instructions for intensive care including substitutive renal therapy in case of renal dysfunction, however other methods of extracorporeal detoxification including selective sorbition of endotoxin are still being discussed.

Goal: to demonstrate the opportunities of selective LPS-sorbition in the combined therapy of those suffering from septic shock using a specific clinical case.

Results: Immediately after selective hemosorption the patient with septic shock demonstrated the following positive changes: reduction of body temperature down to low-grade fever, stabilization of hemodynamic rates, reduction of noradrenaline dose from 0.2 to 0.05 mkg (kg · min⁻¹), reduction of lactate level from 2.3 to 1.7 mmol/L and improvement of respiratory function rates. The renal function improved against the background of stabilization of hemodynamic rates, thus serum creatinine reduced from 0.309 to 0.150 mmol/L. The substitutive renal therapy was fully stopped on the 9th day. The intensity of clinical manifestations of multi-organ dysfunction reduced from 10 to 4 according to SOFA score.

Conclusion. Clinical follow-up demonstrated the positive experience of using selective LPS-sorbition in the combined therapy of septic shock, caused by gram-negative bacteria. Express test for endotoxin activity level in the septic shock patients enhances the objectivity of choice of extracorporeal hemocorrection methods.

Key words: septic shock, endotoxin activity, selective LPS-sorbition

For citations: Bovkun I.V., Gavrilova E.G., Sokolov D.V., Shlyk I.V. Experience of using selective LPS-sorbition in the combined therapy of those suffering from gram-negative sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 3, P. 68-73. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-68-73

Сепсис по-прежнему остается глобальной медицинской проблемой, ассоциированной с высоким уровнем летальности. Несмотря на совершенствование методов интенсивной терапии, она колеблется от 10 до 40% (при септическом шоке) [17], что заставляет медицинское сообщество искать новые

тактические приемы. Заместительную почечную терапию в случае ренальной дисфункции нельзя в полной мере отнести к категории «новых подходов», но это направление в терапии сепсиса вполне можно считать дискуссионным, особенно если речь вести о применении комплекса различных мето-

дов экстракорпоральной детоксикации, в том числе предусматривающих селективную адсорбцию эндотоксина [15].

Местоадсорбции липополисахарида (ЛПС-адсорбции) в терапии сепсиса до сих пор не определено несмотря на некоторый позитивный результат, полученный в ходе исследований EUPHAS (2009) [4] и EUPHAS2 (2016) [13]. Во второй половине 2017 г. ожидается опубликование результатов ведущегося в США и Канаде исследования EPHRATES [7]. Возможно, они послужат основанием для включения селективной адсорбции эндотоксина в рекомендации по лечению сепсиса. Однако пока следует исходить из того, что в международных рекомендациях показания для проведения любых методов экстракорпоральной гемокоррекции (за исключением гемодиализа при остром повреждении почек) четко не сформулированы. Отсюда любой опыт их использования может быть весьма полезен.

Приводим клиническое наблюдение, которое, с нашей точки зрения, с положительных позиций демонстрирует эффективность применения экстракорпоральных методов гемокоррекции при сепсисе.

Больной К. (64 года) поступил в клинику ПСПБГМУ им. И. П. Павлова для хирургического лечения с диагнозом низкодифференцированной плоскоклеточной карциномы пищевода. За 2 мес. до этого пациенту произведена нефрэктомия справа по поводу новообразования (почечно-клеточной карциномы), захватывающего среднюю и нижнюю треть правой почки. Кроме того, был удален опухолевый тромб из поллой вены и предсердия, который начинался от уровня почечных вен и достигал правого предсердия.

При поступлении проведено комплексное обследование пациента, по данным которого подтверждено наличие хронической болезни почек (ХБП 3А ст.), постинфарктного кардиосклероза (рубцовые изменения миокарда в переднеперегородочной области левого желудочка неизвестной давности), диастолической дисфункции левого желудочка 1-го типа. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки диагностированы буллезная эмфизема с участками локального пневмофиброза.

После дообследования и предоперационной подготовки выполнена резекция пищевода с внутригрудным пищеводно-желудочным анастомозом и с резекцией буллы верхушки правого легкого под сочетанной анестезией (общая + эпидуральная) с использованием фторсодержащих ингаляционных анестетиков. Ближайший послеоперационный период протекал без особенностей, однако на 3-и сут, уже пребывая в общем отделении, отмечено резкое ухудшение состояния пациента (одышка, чувство нехватки воздуха) в связи с развитием правостороннего пневмоторакса. Наиболее вероятной его причиной послужил разрыв буллы правого легкого. Больной переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, выполнено дренирование

плевральной полости во II межреберье справа, что привело к улучшению состояния. Однако на 4-е сут состояние больного вновь ухудшилось: появились лихорадка ($38,8^{\circ}\text{C}$), лейкоцитоз ($13 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до 25% палочкоядерных нейтрофилов, уровень прокальцитонина составил 13,6 мкг/л. На контрольной рентгенограмме органов грудной клетки – рентгенологические признаки двусторонних инфильтративных изменений в легочной ткани, подтвержденные также данными компьютерной томографии.

Выставлен диагноз госпитальной пневмонии, начато лечение. Несмотря на это, признаки дыхательной недостаточности нарастали, что в конечном итоге обусловило необходимость подключения инвазивной вентиляции легких. В последующие дни – динамика в состоянии пациента отрицательная: сохранялась гипертермия до 38°C , лейкоцитоз $14,1 \times 10^9/\text{л}$, отмечены еще большее повышение уровня прокальцитонина (до 25,6 мкг/л), нарастание явлений множественной органной дисфункции (SOFA = 10 баллов). К недостаточности системы дыхания ($\text{PO}_2/\text{FiO}_2 = 106$), почечной дисфункции (креатинин – 0,309 ммоль/л, мочевины – 31,1 ммоль/л) присоединилась сердечно-сосудистая недостаточность, что потребовало подключения вазопрессорной поддержки (норадреналин в дозе 0,2 мкг/кг в 1 мин). К исходу 6 сут после операции (или 3 – после ухудшения состояния) сформировалась четкая картина септического шока, причиной сепсиса признана пневмония. Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза исключена.

Активность эндотоксина в крови, определенная с помощью ЕАА-теста, составила 2,6 (при норме до 0,39). По данным литературы, такой высокий уровень активности эндотоксина в крови свидетельствовал о грамотрицательной природе сепсиса и высоком риске летального исхода (более 50%) [6]. В последующем при выполнении микробиологического исследования бронхоальвеолярного лаважа выявлен диагностически значимый рост *Pseudomonas aeruginosa*, что подтвердило клиническое предположение о грамотрицательном сепсисе.

На этом фоне принято решение о подключении методов экстракорпоральной гемокоррекции. С учетом высокого уровня эндотоксина при наличии выраженной почечной дисфункции пациенту начата заместительная почечная терапия методом продленной вено-венозной гемодиализации онлайн аппаратом Surdial X (Nipro, Japan) в сочетании с селективной ЛПС-адсорбцией через колонку Toxamuxin (Toxay, Japan). Выполнены две процедуры сорбции с интервалом в 24 ч. По лабораторным данным отмечалось значительное снижение уровня активности эндотоксина с 2,6 до 0,35, прокальцитонина с 25,68 до 7,4 мкг/л (рис. 1), в то время как уровень С-реактивного белка оставался повышенным. Положительная динамика клинической картины выражалась в снижении температуры тела до субфебрильных значений, стабилизации показателей

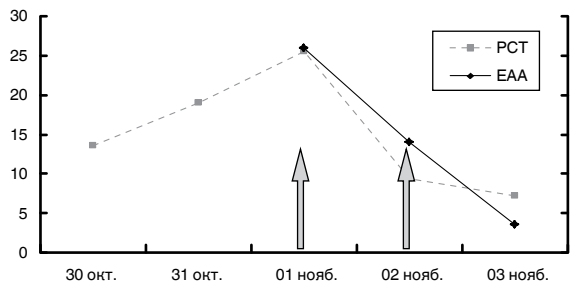


Рис. 1. Динамика уровня активности эндотоксина (ЕАА) и прокальцитонина (РСТ). Стрелками указано время проведения сеансов гемодиализации с сеансами ЛПС-сорбции

Fig. 1. Changes in the endotoxin (EAA) and procalcitonin (PCT) activity levels. Arrows mark the time when hemodiafiltration with LPS-sorbition were performed

гемодинамики, снижению дозы норадреналина с 0,2 до 0,05 мкг/(кг · мин⁻¹) (рис. 2), уровня лактата с 2,3 до 1,7 ммоль/л и улучшении показателей респираторной функции с нарастанием PO_2/FiO_2 до 220. На фоне нормализации показателей гемодинамики отмечена положительная динамика в течении острого почечного повреждения со снижением уровня сывороточного креатинина с 0,309 до 0,150 ммоль/л, что позволило на 9-е сут прекратить сеансы заместительной почечной терапии. Выраженность клинических проявлений множественной органной дисфункции, оцененных по шкале SOFA, снизилась с 10 до 4 баллов.

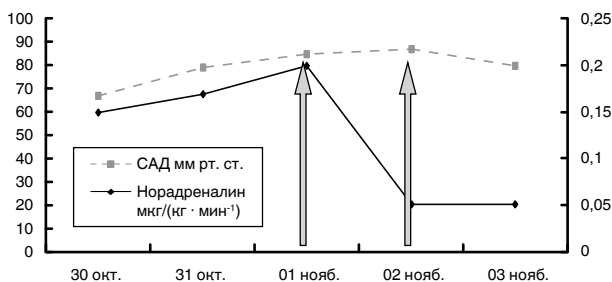


Рис. 2. Соотношение среднего артериального давления с дозами вазопрессорной поддержки. Стрелками указано время проведения сеансов гемодиализации с сеансами ЛПС-сорбции

Fig. 2. Correlation of average blood pressure with doses of vasopressor support. Arrows mark the time when hemodiafiltration with LPS-sorbition were performed

Обсуждение

У пациента, перенесшего симультанные операции (резекцию пищевода с внутригрудным пищеводно-желудочным анастомозом и резекцию буллы верхушки правого легкого, имевшего серьезную сопутствующую патологию – ХБП, постинфарктный кардиосклероз, буллезную эмфизему легких), послеоперационный период осложнился развитием госпитальной пневмонии, сепсиса и септического

шока. Лечение осложнения осуществляли в соответствии с современным международным протоколом, дополненным использованием дорогостоящей технологии, отношение к которой нельзя назвать однозначным. И действительно, согласно рекомендациям по лечению сепсиса от 2016 г. [2], олигурия и повышенные значения креатинина при отсутствии абсолютных показаний для диализа у пациентов данной категории не могут служить основанием для подключения почечно-заместительной терапии. Поэтому с данных позиций показания для гемодиализации в разбираемом случае можно считать относительными. Вместе с тем авторы рекомендаций сами отнесли их к категории слабых, не подкрепленных серьезными доказательствами. Такая интерпретация позволяет использовать метод, ориентируясь на клиническую целесообразность в каждом конкретном случае. Мы прибегли к нему, учитывая наличие у пациента всего одной почки, которая, с учетом острой дисфункции на фоне мультиорганного поражения, явно не справлялась с функцией по выведению шлаков, и выбрали режим продленного, «мягкого» ее проведения, что не привело к существенному увеличению доз вазопрессоров, но вместе с тем позволяло осуществлять эффективную гемокоррекцию: контролировать параметры водно-электролитного баланса, уровень азотистых оснований.

Подключение ЛПС-абсорбции определялось следующими соображениями. Во-первых, тяжестью состояния пациента, которая клинически обусловлена активизацией грамотрицательной флоры. Наличие угрозы жизни было явным с большой вероятностью наступления летального исхода. Во-вторых, в течение первых 12 ч не получено ожидаемого эффекта от стартовой терапии. В-третьих, развившееся осложнение не требовало повторного хирургического вмешательства. В-четвертых, была зафиксирована высокая активность эндотоксина, что косвенно свидетельствовало о высокой концентрации в крови липополисахарида, обуславливая патогенетическую обоснованность селективной ЛПС-адсорбции.

Отношение к целесообразности сорбции быстро разрушающегося липополисахарида действительно неоднозначное. Возможно, это связано с дорогостоящей используемой технологией, что, несомненно, сдерживает накопление опыта и его анализ, хотя исторически изучение эндотоксина началось давно, еще в 1892 г., во время вспышки холеры в Германии и в России (17 000 заболевших, 8 600 летальных исходов). R. Pfeiffer, ассистент R. Koch, изучая *V. cholerae*, выделил пирогенные вещества: термолабильное – «экзотоксин» и термостабильное, образующееся при распаде клеточной стенки грамотрицательных бактерий, которое было названо «эндотоксин» [11]. Впоследствии установили, что эндотоксин является частью внешней стенки клетки и состоит из трех частей. Наиболее изменчивая его часть состоит из полисахаридов, по которой клетки иммунной системы и узнают грамотрицательные бактерии. Еще

две – стабильные олигосахаридное ядро и А-липид, которые не теряют пирогенных свойств при воздействии 250°C в течение 30 мин или 180°C в течение 3 ч [3].

Дальнейшее изучение эндотоксина показало, что сам по себе он не является токсичным веществом: при введении его в кровь животным с подавленным иммунитетом он не вызывал никаких патологических изменений [5]. Установлено, что патологический эффект эндотоксина обусловлен запуском воспалительного каскада при взаимодействии с TLR4-рецепторами моноцитов и макрофагов с высвобождением простаноидов, цитокинов и оксидантов, что ведет к развитию эндотелиальной дисфункции, синдрому повышенной проницаемости, прокоагуляционному каскаду с образованием микротромбов и развитию мультиорганной дисфункции [2].

Несмотря на бурное развитие микробиологии в конце XIX – начале XX в., существенный прорыв в борьбе с инфекционным поражением стал возможен с наступлением антибиотиковой эры, когда в 1928 г. А. Fleming открыл пенициллин. Однако пенициллин обладал узким спектром действия на грамположительные бактерии и кокки, что побуждало исследователей продолжать поиск антибактериального препарата, воздействующего на грамотрицательную флору. Так, в США 1947 г. R. G. Benedict, A. F. Langlykke заметили антибактериальную активность *B. polymixina* против грамотрицательных бактерий [1]. Результаты наблюдений они опубликовали в июльском номере *Journal of Bacteriology*, а в ноябрьском номере того же журнала их коллеги P. G. Stansly, M. E. Schlosser уже сообщили, что выделили действующее вещество, продуцируемое *B. polymixia*, и назвали его полимиксином [14]. Полимиксин показал высокую эффективность в борьбе с грамотрицательной флорой, но в то же время он оказался высоконефротоксичным препаратом, вызывавшим оксидативный стресс, митохондриальную дисфункцию и запуск процесса апоптоза в LLC-РК1 клетках почечных канальцев [12]. К сожалению, стало понятно, что в кровь его вводить нельзя, однако способность прочно связывать эндотоксин не позволяла окончательно сбрасывать его со счетов. Бурное развитие экстракорпоральных методов гемокоррекции во второй половине XX в. возродило интерес к полимиксину. Решение было найдено в 80-х годах в Японии, в университете г. Шига, где проводили операции по пересадке печени с высоким процентом развития грамотрицательного абдоминального сепсиса. Н. Аоки и М. Kodama впервые предложили методику гемоперфузии через колонку, содержащую полистироновые

композитные волокна с иммобилизованным на них полимиксином В, что значительно улучшало клиническое течение и в какой-то степени результаты лечения сепсиса [8]. В 1994 г. Япония стала первой в мире страной, включившей ЛПС-адсорбцию в стандартную терапию сепсиса, покрывавшуюся медицинской страховкой.

И на сегодня Япония является лидером в этом направлении. Результаты большинства работ, отражающих эффективность данной технологии, публикуются японскими авторами. Так, например, имеются данные, что в результате терапии с помощью ЛПС-сорбентов, помимо уменьшения концентрации эндотоксина, также снижается уровень некоторых других медиаторов, таких как IL-6, IL-10, IL-18 и TNF- α [9, 10, 16]. Однако лечебный механизм гемосорбции на полимиксиновых гемосорбентах, улучшающий, по мнению этих авторов, выживаемость больных с септическим шоком, еще до конца не изучен. Тем более что довольно высокая цена этих массообменников сдерживает их повсеместное применение. Можно лишь надеяться, что по мере накопления данных об изучении клинического эффекта ЛПС-адсорбции, а также поиска производственных технологий, снижающих стоимость гемоперфузионных колонок, данный метод займет свое место в рутинной практике терапии пациентов с септическим шоком.

Заключение

С нашей точки зрения, продемонстрированный клинический случай отражает позитивный опыт использования селективной ЛПС-адсорбции в комплексной терапии септического шока. Мы полагаем, что именно ее применение позволило разорвать порочный круг формирования системного воспалительного ответа и тем самым предотвратить дальнейшее неконтролируемое развитие множественной органной дисфункции. Вместе с тем следует подчеркнуть, что использование этой технологии у пациентов с сепсисом должно быть строго обосновано. Накопленный нами за последние несколько лет опыт пока не позволяет утверждать, что ЛПС-адсорбция столь же эффективна и при грамположительном сепсисе, хотя и для утверждений об ее абсолютной неэффективности в таких случаях у нас также недостаточно доказательств. Наряду с клинической картиной, свойственной сепсису, вызванному грамотрицательной флорой, помочь в принятии решения могут результаты ЕАА экспресс-оценки активности эндотоксина. Эта методика повышает объективность выбора метода экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов с сепсисом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benedict R. G., Langlykke A. F. Antibiotic activity of Bacillus polymyxa // *J. Bacteriology*. – 1947. – Vol. 54. – P. 24.
2. Beutler B., Milsark I. W., Cerami A. C. Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin // *Science*. – 1985. – Vol. 229, № 4716. – P. 869–871.
3. Brade H. Endotoxin in Health and Disease. – CRC Press, 1999. – P. 7–9.
4. Dinna N. Cruz, Antonelli M., Fumagalli R., Foltran F., Donati A. Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Septic Shock. The EUPHAS Randomized Controlled Trial // *JAMA*. – 2009. – Vol. 301, № 23. – P. 2445–2452.
5. Heumann D., Roger T. Initial responses to endotoxins and Gram-negative bacteria // *Clin. Chimica Acta*. – 2002. – Vol. 323, № 1–2. – P. 59–72.
6. Klein D., Monti G., Bottiroli S et al. Clinical assessment does not predict endotoxemia in septic shock // *Crit. Care Med*. – 2009. – Vol. 37, № 12. – P. 462.
7. Klein D., Foster D., Schorr C., Kazempour K., Walker P., Dellinger 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 // *BioMed. Central* – 2014, № 6. – P. 23–28.
8. Kodama M., Aoki H., Tani T. Selective sorbent hemoperfusion for endotoxin // *Artificial Liver Support*. – 1992. – № 11. – P. 181–196.
9. Nakamura T., Ebihara L., Shoji H. et al. Treatment with polymyxin B immobilized fiber reduces platelet activation in septic shock patients: decrease in plasma levels of soluble P-selectin, platelet factor-4 and betathromboglobulin // *Inflammation Research*. – 1999. – Vol. 48, № 4. – P.171–175.
10. Ono S., Tsujinomoto H., Matsumoto A. et al. Modulation of human leukocyte antigen-DR on monocytes and CD16 on granulocytes in patients with polymyxin B immobilized fiber // *Am. J. Surgery*. – 2004. – Vol. 188, № 32. – P. 150–156.
11. Pfeiffer R. Untersuchungen uber das Cholera Gift. Z. // *Hygiene*. – 1892. – № 11. – P. 393–412.
12. Ronco C., Fernandes M., Watanabe M., Dezoti da Fonseca C. Polymyxin B Nephrotoxicity: From Organ to Cell Damage; *Public Library of Science One*. 2016. – № 17. – P. 48–51.
13. Ronco C., Cutuli S. L., Artigas A., Fumagalli R., Monti G., Ranieri V. M., Antonelli M. (Collaborative Group) Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry. EUPHAS 2. Collaborative Group // *Ann. Int. Care*. – 2016. – № 6 (1). – P. 77.
14. Stansly P. G., Schlosser M. E. Studies on polymyxin: isolation and identification of Bacillus polymyxa and differentiation of polymyxin from certain known antibiotics // *J. Bacteriology*. – 1947. – Vol. 54, № 5. – P. 549–556.
15. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock // *Int. Care Med*. – 2017. – Vol. 43. – P. 304–377.
16. Tani T., Hanasawa K., Kodama M. et al. Correlation between plasma endotoxin, plasma cytokines, and plasminogen activator inhibitor-1 in septic patients // *World J. Surgery*. – 2001. – Vol. 25, № 5. – P. 660–668.
17. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801–810.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ»,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Бовкун Игорь Викторович

заведующий отделением реанимации и интенсивной
терапии для экстренной детоксикации
Научно-клинического центра анестезиологии
и реаниматологии.
E-mail: rean@bk.ru

REFERENCES

1. Benedict R.G., Langlykke A.F. Antibiotic activity of Bacillus polymyxa. *J. Bacteriology*, 1947, vol. 54, pp. 24.
2. Beutler B., Milsark I.W., Cerami A.C. Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science*, 1985, vol. 229, no. 4716, pp. 869-871.
3. Brade H. Endotoxin in Health and Disease. CRC Press, 1999, pp. 7-9.
4. Dinna N. Cruz, Antonelli M., Fumagalli R., Foltran F., Donati A. Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Septic Shock. The EUPHAS Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2009, vol. 301, no. 23, pp. 2445-2452.
5. Heumann D., Roger T. Initial responses to endotoxins and Gram-negative bacteria. *Clin. Chimica Acta.*, 2002, vol. 323, no. 1-2, pp. 59-72.
6. Klein D., Monti G., Bottiroli S et al. Clinical assessment does not predict endotoxemia in septic shock. *Crit. Care Med.*, 2009, vol. 37, no. 12, pp. 462.
7. Klein D., Foster D., Schorr C., Kazempour K., Walker P., Dellinger 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. *BioMed. Central*, 2014, no. 6, pp. 23-28.
8. Kodama M., Aoki H., Tani T. Selective sorbent hemoperfusion for endotoxin. *Artificial Liver Support*, 1992, no. 11, pp. 181-196.
9. Nakamura T., Ebihara L., Shoji H. et al. Treatment with polymyxin B immobilized fiber reduces platelet activation in septic shock patients: decrease in plasma levels of soluble P-selectin, platelet factor-4 and betathromboglobulin. *Inflammation Research*, 1999, vol. 48, no. 4, pp. 171-175.
10. Ono S., Tsujinomoto H., Matsumoto A. et al. Modulation of human leukocyte antigen-DR on monocytes and CD16 on granulocytes in patients with polymyxin B immobilized fiber. *Am. J. Surgery*, 2004, vol. 188, no. 32, pp. 150-156.
11. Pfeiffer R. Untersuchungen uber das Cholera Gift. Z. *Hygiene*, 1892, no. 11, pp. 393-412.
12. Ronco C., Fernandes M., Watanabe M., Dezoti da Fonseca C. Polymyxin B Nephrotoxicity: From Organ to Cell Damage; *Public Library of Science One*. 2016, no. 17, pp. 48-51.
13. Ronco C., Cutuli S.L., Artigas A., Fumagalli R., Monti G., Ranieri V.M., Antonelli M. (Collaborative Group) Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry. EUPHAS 2. Collaborative Group *Ann. Int. Care*, 2016, no. 6 (1), pp. 77.
14. Stansly P.G., Schlosser M.E. Studies on polymyxin: isolation and identification of Bacillus polymyxa and differentiation of polymyxin from certain known antibiotics. *J. Bacteriology*, 1947, vol. 54, no. 5, pp. 549-556.
15. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Int. Care Med.*, 2017, vol. 43, pp. 304-377.
16. Tani T., Hanasawa K., Kodama M. et al. Correlation between plasma endotoxin, plasma cytokines, and plasminogen activator inhibitor-1 in septic patients. *World J. Surgery*, 2001, vol. 25, no. 5, pp. 660-668.
17. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 801-810.

FOR CORRESPONDENCE:

Pavlov First St. Petersburg
State Medical University,
6-8, Lva Tolstogo St.,
St. Petersburg, 197022

Igor V. Bovkun

Head of Anesthesiology and Intensive Care Department
for Emergency Detoxication
of Research Clinical Center
of Anesthesiology and Intensive Care.
E-mail: rean@bk.ru

Гаврилова Елена Геннадьевна

кандидат медицинских наук, заведующая
отделением реанимации и интенсивной терапии
№ 2 Научно-клинического центра анестезиологии
и реаниматологии.

Соколов Дмитрий Васильевич

врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации
и интенсивной терапии для экстренной детоксикации
Научно-клинического центра анестезиологии
и реаниматологии.

Шлык Ирина Владимировна

профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии,
заместитель руководителя Научно-клинического центра
анестезиологии и реаниматологии, заместитель главного
врача по анестезиологии и реаниматологии клиники
университета.
E-mail: irina_shlyk@mail.ru

Elena G. Gavrilova

Candidate of Medical Sciences,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 2
of Research Clinical Center of Anesthesiology
and Intensive Care.

Dmitry V. Sokolov

Anesthesiologist and Intensive Care Physician
of Anesthesiology and Intensive Care Department
for Emergency Detoxication of Research Clinical Center
of Anesthesiology and Intensive Care.

Irina V. Shlyk

Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department,
Deputy Head of Research Clinical Center
of Anesthesiology and Intensive Care,
Deputy Head Doctor of University Clinic
in Anesthesiology and Intensive Care.
E-mail: irina_shlyk@mail.ru