

## Сорбенты для экстракорпорального удаления токсических веществ и молекул с нежелательной биологической активностью (обзор)

А. С. Морозов<sup>1</sup>, И. В. Бессонов<sup>1</sup>, А. В. Нуждина<sup>2</sup>, В. М. Писарев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> АО Перспективные медицинские технологии,  
Россия, 107045, г. Москва, Луков пер., д. 4, оф. 8

<sup>2</sup> Московский государственный технический университет им. Н. Э. Баумана,  
Россия, 105005, г. Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5, стр. 1

<sup>3</sup> НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского,  
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

## Sorbents for Extracorporeal Removal of Toxic Substances and Molecules with Adverse Biological Activity (Review)

Alexey S. Morozov<sup>1</sup>, Ivan V. Bessonov<sup>1</sup>, Anastasia V. Nuzhdina<sup>2</sup>, Vladimir M. Pisarev<sup>3</sup>

<sup>1</sup> JSC "Advanced Medical Technologies",  
4 Lukov Side Str., Of. 8, Moscow 107045, Russia

<sup>2</sup> Bauman Moscow State Technical University,  
5 Baumanskaya 2nd Str., Build. 1, Moscow 105005, Russia  
<sup>3</sup> V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,  
25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia

В обзоре рассмотрены сорбенты и медицинские изделия на их основе, применяемые в клинической практике для экстракорпоральной детоксикации с помощью процедуры гемосорбции. Представлены данные исследователей, свидетельствующие об эффективности такого подхода с целью удаления бактериальных эндотоксинов, липопротеинов низкой плотности, билирубина, а также при лечении аутоиммунных заболеваний. Основное внимание уделено применению гемосорбции при лечении тяжелого сепсиса и септического шока. Обосновывается необходимость разработки и применения новых «мультимодальных» сорбентов, сочетающих свойства как «селективных», так и «неселективных» сорбентов. В обзоре приведены сведения о клинической эффективности гемосорбции и молекулярном взаимодействии сорбента с циркулирующими молекулами, патогенетически значимыми для развития критических состояний и тяжелых заболеваний. Библиография — 137 ссылок.

**Ключевые слова:** гемосорбент; плазмасорбент; сорбирующий полимерный материал; сепсис; экстракорпоральная терапия

The review devoted to sorbents and sorbent-based medical devices used in clinical practice for extracorporeal detoxification using a hemoperfusion technique. Clinical data have confirmed the effectiveness of this approach for removal of bacterial endotoxins, low-density lipoproteins, and bilirubin. Other studies demonstrated successful application of sorbents to treat autoimmune diseases. Special attention is paid to hemoperfusion in as a possible treatment for severe sepsis and septic shock. The review justifies importance of development and application of novel multimodal sorbents, which combine both properties of selective and nonselective sorbents. The review discusses clinical efficacy of hemoperfusion and key molecular interactions between the sorbent and circulating molecules pathogenetically relevant to developing critical illness and severe diseases. The reference list: 137.

**Key words:** sorbent; plasmatorbent; hemoperfusion; absorbing polymer material; sepsis; extracorporeal therapy

DOI:10.15360/1813-9779-2016-6-82-107

### Список сокращений:

IgG — иммуноглобулин G; IgM — иммуноглобулин M; АД — артериальное давление; АлАТ — аланин-аминотрансфераза; БЭ — бактериальный эндотоксин; ЕЭ — единица эндотоксина (соответствует 100 пг БЭ); ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ИТШ —

### List of Abbreviations:

IgG — immunoglobulin G; IgM — immunoglobulin M; BP — blood pressure; ALT — alanine aminotransferase; BE — bacterial endotoxin; EU — endotoxin unit (equal to 100 pg of BE); MV — mechanical ventilation; TSS — toxic shock syndrome; LDL — low-density lipoproteins; LPS —

#### Адрес для корреспонденции:

Алексей Морозов  
E-mail: morozovas84@gmail.com

#### Correspondence to:

Alexey Morozov  
E-mail: morozovas84@gmail.com

инфекционно-токсический шок; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПС — липополисахарид; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЭТОК — экстракорпоральная технология очистки крови.

## Введение

Гемосорбция является современным методом удаления токсичных для клеток организма веществ из крови пациента. Осуществляется процедура вне организма путем прокачивания потока крови через патрон, заполненный сорбентом (процедура гемоперфузии). Как правило, весь объем циркулирующей крови пропускается через сорбционный патрон. Критичными параметрами для лечебной эффективности являются тип сорбента, его объем, количество повторных процедур; они индивидуализируются в зависимости от выявленных патологических нарушений и состояния больного, оцениваемого в лечебном учреждении [1].

Для извлечения из крови низкомолекулярных гидрофильных веществ, таких как креатинин или мочевины, с успехом применяется техника диализа. Ее принцип основан на применении полупроницаемой мембраны с порами определенного диаметра, способными пропускать только малые молекулы и не пропускающие молекулы с большим гидродинамическим радиусом: белки, полисахариды, и другие высокомолекулярные растворимые компоненты крови. Однако метод диализа плохо пригоден для удаления из крови гидрофобных молекул, прочно связывающихся с альбумином плазмы крови, а также токсинов белковой природы и других высокомолекулярных токсичных веществ. Для удаления из кровеносной системы веществ подобного строения были разработаны адсорбционные методы. Первыми сорбентами в ранние годы были материалы на основе активированного угля, способные удалять разнообразные токсичные молекулы — экзотоксины (яды), цитокины, провоспалительные медиаторы, продукты бактериальной природы, а также, возникающие при распаде клеток. Эффективность и специфичность их была невелика, хотя они и позволяли удалять достаточно широкий круг токсичных веществ. В последующие годы начал возрастать интерес к разработке более селективных сорбентов, призванных избирательно удалять молекулы определенного строения, включая токсичные метаболиты, существенно не затрагивая при этом жизненно необходимые компоненты крови. Основной принцип создания подобных материалов заключается в ковалентной иммобилизации на поверхности инертного носителя органических молекул-лигандов, обладающих высокой аффинностью к токсическим молекулам и поэтому образующих с ними прочные комплексы.

lipopolysaccharide; HR — heart rate; EBPP — extracorporeal blood purification procedure.

## Introduction

Hemoperfusion is a modern procedure for removal of toxic substances from patient's blood. The procedure is performed outside the body by pumping blood through a cartridge filled with sorbents (hemoperfusion procedure). As a rule, the whole circulating blood volume passes through the sorption cartridge. The type of the sorbent, its volume and the number of repeated procedures are crucial for the therapeutic efficacy; they are selected on an individual basis depending on diagnosed abnormalities and patient's state evaluated in the hospital setting [1].

Dialysis is successfully applied for removal of low-molecular-weight hydrophilic substances from blood, such as creatinine or urea. Its principle is based on the use of a semipermeable membrane with pores of a certain diameter, which lets small molecules and does not let molecules with a large hydrodynamic radius (proteins, polysaccharides, and other high-molecular weight soluble blood components) pass the membrane. However, the dialysis is not effective enough in removal of hydrophobic molecules, which are strongly bound to plasma albumin, as well as toxins of protein origin and other high-molecular toxic substances. Adsorption techniques were developed for removal of such substances from the circulatory system. In those early days, there were activated charcoal-based sorbents, which were capable of removing various toxic molecules: exotoxins (poisons), cytokines, proinflammatory mediators, bacterial products, and cell disintegration products. Their efficacy and specificity were low, although they permitted to remove a relatively wide spectrum of toxic substances. Next years much attention was attracted to developing more selective sorbents, which were to remove molecules of a certain structure selectively, including toxic metabolites; at that, vital blood components were not affected. The basic principle of development of such materials consists in covalent immobilization on the surface of an inert carrier of organic ligand molecules with high affinity to toxic molecules, which, therefore, form strong complexes with them.

At present, two principal types of sorbents are used as media for hemoperfusion columns. Nonselective sorbents represent the first type, and activated charcoal is its classical representative. It can absorb many organic compounds simultaneously. Depending on the pore characteristics, such materials produce their sorption activities to "medium molecules" (peptides with a molecular weight of 500–5.000 Da) and larger protein molecules whose molecular weight may reach 10.000–50.000 Da). This class of

В настоящее время в качестве основы для разработки сорбентов медицинского назначения используются сорбенты двух основных типов. К первому принадлежат неселективные сорбенты, классическим представителем которых является активированный уголь. Он способен сорбировать одновременно многие органические соединения. В зависимости от особенностей пор, подобные материалы проявляют сорбционную активность по отношению и к «средним молекулам» (пептиды молекулярной массы от 500 до 5000 Да), и к более крупным белковым молекулам, молекулярные массы которых могут достигать 10000–50000 Да. К этому же типу относят и целый ряд полимерных сорбентов [2–4]. Ко второму типу относятся селективные сорбенты. Они представляют собой синтетические материалы с иммобилизованными на их поверхности лигандами, обладающими высокой аффинностью против удаляемого соединения или сложной молекулы, в т. ч. бактериального эндотоксина — липополисахарида [5–6]. Использование в качестве сорбента органических полимеров открывает широчайшие возможности по их химической модификации с целью придания селективности и других требуемых свойств.

Сорбенты, используемые для экстракорпоральной очистки крови, должны удовлетворять двум основным требованиям. Во-первых, они должны эффективно извлекать целевые вещества из цельной крови или плазмы, а во-вторых, они должны быть гемосовместимыми. Термин «гемосовместимость» означает, что контактирующий с кровотоком сорбент не вызывает существенного изменения содержания форменных элементов крови, не активирует комплемент, не вызывает тромбообразования и не нарушает состав крови (например, не извлекает недопустимо большие количества альбумина, ионов  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  и пр.). Довольно часто используется и более широкий термин «биосовместимость». Он означает способность материала встраиваться в организм пациента, не вызывая побочных клинических проявлений, но выполняя в организме необходимую функцию. Сорбенты должны также выдерживать тот или иной метод стерилизации без потери основных свойств, лишены примеси мелких частиц или способности продуцировать их в процессе эксплуатации.

### 1. «Неспецифические» гемосорбенты

В таблице 1 приведены различные «неселективные» адсорбенты, используемые в настоящее время для лечения широкого спектра заболеваний.

По своему химическому составу адсорбенты медицинского назначения подразделяют на три группы [12]:

сорбенты также включает ряд полимерных сорбентов [2–4]. Второй класс включает селективные сорбенты. Это синтетические материалы с лигандами, иммобилизованными на их поверхности, которые имеют высокую аффинность к сложной молекуле (включая бактериальный эндотоксин, липополисахарид) для удаления [5–6]. Использование органических полимеров в качестве сорбентов открывает широкие перспективы для их химической модификации с целью придания селективности и других требуемых свойств.

Сорбенты, используемые для экстракорпоральной очистки крови, должны удовлетворять двум основным критериям. Во-первых, они должны эффективно извлекать целевые вещества из цельной крови или плазмы; во-вторых, они должны быть гемосовместимыми. Термин «гемосовместимость» означает, что сорбент, контактирующий с кровотоком, не вызывает существенных изменений в крови, не активирует комплемент, не вызывает свертывания, не нарушает гемограм (например, не извлекает недопустимо высокие количества альбумина,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  ионов, и др.). Более широкий термин «биосовместимость» также используется довольно часто. Он описывает способность материала встраиваться в организм пациента без побочных клинических проявлений; при этом он выполняет требуемую функцию в организме. Сорбенты также должны выдерживать ту или иную методику стерилизации без потери основных свойств, быть свободными от мелких частиц или способными продуцировать их в процессе проведения процедуры.

### 1. Неспецифические сорбенты

Таблица 1 представляет различные неспецифические адсорбенты, используемые для лечения широкого спектра заболеваний.

Медицинские адсорбенты можно разделить на три группы в зависимости от их химического состава [12]:

- активированные угли;
- синтетические и натуральные органические полимеры;
- неорганические адсорбенты.

Активированный уголь — это мощный адсорбент с площадью поверхности до 2000 м<sup>2</sup>/г. Термин «активированный уголь» охватывает большое количество различных материалов с разной формой и размером гранул или волокон, структурой пор, химическими свойствами поверхности, механическими свойствами, химической структурой и природой исходного материала. Структура поверхности угля зависит от типа полярных или ионных функциональных групп, расположенных на ней. В целом, механизм адсорбции этого материала связан с ионным обменом, водородной связью, образованием поверхностных комплексов, молекулярной адсорпцией и гидрофобными взаимодействиями [19]. В результате этот адсорбент является универсальным и пригодным для решения большого количества сорбционных проблем; однако, его относительно низкая селективность является его основным недостатком, что ограничивает его применение.

Синтетические органические полимеры, используемые для экстракорпоральной очистки крови, создаются в основном на основе

**Таблица 1. Неспецифические гемосорбенты.**  
**Table 1. Nonspecific hemosorbents.**

Name of the application system	Manufacturer	Composition	References
<i>Liver dialysis unit</i> BioLogic-DT, BioLogic DTPF	Hemocleanse, HemoTherapies, USA	Charcoal + Cation-exchange resin	[7]
<i>Albumin dialysis unit</i> MARS	Teraklin, Germany	Ino-exchange resin, Activated charcoal	[8]
BetaSorb	RenalTech International, USA	Hydrophilic styrene-divynil benzene copolymer	[9]
Plasorba BR-350	Asahi Medical, Japan	Anion-exchange resin	[10]
<i>Hemodialysis system:</i> SHD, system REDY	RenalSolutions, USA	Charcoal, non-organic ion-exchange resins	[12, 13]
<i>Hemoperfusion system:</i> Hemosorba CH-350	Asahi Medical, Japan	Charcoal	[11]
Adsorba 150C, Adsorba 300C	Gambro, Sweden		[14]
YTS	Aier, China		[18]
Biocompatible hemoperfusion system Clark	Clark R&D, Inc., USA		[15]
Selecta	Bellco SpA, Italy	Charcoal + polystyrene	[16]
<i>Detoxification systems based on MDS microspheres</i>	University of Krems, Austria	Ion-exchange resin, activated charcoal, cellulose anion-exchange resin	[17]

**Примечание.** Для таблиц 1–4: Name – наименование; Manufacturer – производитель; References – примеры публикаций; Japan – Япония. Composition – состав; of the application system – системы применения; Liver dialysis unit – блок печеночного диализа; Albumin dialysis unit – аппарат альбуминового диализа; Hemodialysis system – система гемодиализа; Hemoperfusion system – система гемоперфузии; Biocompatible hemoperfusion system – биосовместимая система гемоперфузии; Detoxification systems based on MDS microspheres – системы детоксикации на микросферах MDS. Germany – Германия (то же для табл. 2, 3); USA – США, Sweden – Швеция (то же для табл. 3); Italy – Италия; Austria – Австрия; China – Китай. Charcoal – древесный уголь; Activated charcoal – активированный уголь; Ino-, Cation-, Anion-exchange resin(s) – ионо-, катионо-, анионо-обменная(ые) смола(ы); Hydrophilic styrene-divynil benzene copolymer – гидрофилизированный стирол-дивинилбензолный сополимер; non-organic – неорганические; polystyrene – полистирол; cellulose – целлюлозная.

- активированные угли;
- синтетические и натуральные органические полимеры;
- неорганические адсорбенты.

Активированный уголь является мощным адсорбентом с площадью поверхности до 2000 м<sup>2</sup>/г. Термин «активированный уголь» охватывает большое количество разнообразных материалов, различающихся формой и размером гранул или волокон, структурой пор, химическими свойствами поверхности, механическими свойствами, химической структурой и природой исходного материала. Структура поверхности активированного угля зависит от вида полярных или ионогенных функциональных групп, находящихся на ней. В целом, механизм адсорбции данного материала связан с ионным обменом, водородным связыванием, образованием поверхностных комплексов, молекулярной адсорбцией и гидрофобными взаимодействиями [19]. Как следствие, этот адсорбент представляется практически универсальным и пригодным для решения множества сорбционных задач, однако его существенным недостатком является сравнительно низкая селективность, что, в свою очередь, налагает ряд ограничений на его применение.

Синтетические органические полимерные материалы, используемые для экстракорпоральных методов лечения, главным образом создаются на основе сшитого полистирола с функциональными группами или без них [20]. Нефункциона-

cross-linked polystyrene with or without functional groups [20]. Non-functionalized polymers are nonpolar; they adsorb mainly hydrophobic, organic, dissolved components. At the same time, functionalized polymers act as cation- and anion-exchange resins and adsorb mainly ionized molecules and ions. Agarous and cellulose sorbents are also used as matrices for biospecific and immune adsorbents [12].

The ability of non-organic adsorbents to bind different ions is important when they are used for medical purposes. However, non-organic matrices are significantly inferior to other adsorbents in biocompatibility, and they are not used for direct contact with blood [13].

## 2. Selective Sorbents

Selective sorbents, i.e. those which can remove certain toxicant from the circulation, include sorbents with confirmed ability to remove certain adverse biologically active molecules. At that, the removal of certain molecules may be based on the following principles:

(a) highly specific affine interactions between a specific ligand (e.g., an antibody) and a molecule to be removed (selective sorption); and

(b) various less specific, but sufficiently affine physico-chemical interactions ("semi-selective sorption").

**2.1. Sorbents for removal of low-density lipoproteins.** Increased concentrations of cholest-



лизированные полимеры неполярны и адсорбируют преимущественно гидрофобные органические растворенные компоненты, в то время как функционализированные полимеры действуют как катионо- или анионообменные смолы и адсорбируют в основном ионизированные молекулы и ионы. Также применение находят агарозные и целлюлозные сорбенты в качестве матриц для биоспецифичных и иммуноадсорбентов [12].

Способность неорганических адсорбентов связывать различные ионы представляет интерес при использовании их в медицинских целях. Однако неорганические матрицы значительно уступают другим адсорбентам в плане биосовместимости и не применяются для прямого контакта с кровью [13].

## 2. Селективные гемосорбенты

К селективным, т.е. способным удалять конкретные токсикианты из тока крови, могут быть отнесены сорбенты с доказанной способностью удалять определенные нежелательные биологически активные молекулы. При этом удалении конкретных молекул может быть основано на:

(а) высокоспецифичных аффинных взаимодействиях между специфическим лигандом (например, антителом) и удаляемой молекулой (селективная сорбция), и

(б) менее специфичных, но достаточно аффинных, разнообразных физико-химических взаимодействиях («полуселективная сорбция»).

**2.1. Сорбенты для удаления липопротеинов низкой плотности.** Известно, что повышение концентрации холестерина в атерогенных аполипопротеин В100-содержащих липопротеинах низкой плотности (ЛПНП) увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Похожие виды гиперлипидемии, вызванные наличием дефекта в гене, кодирующем рецептор ЛПНП, являются еще одной формой нарушения липидного обмена. Блокирование рецептора, опосредующего эндоцитоз ЛПНП, приводит к накоплению ЛПНП в крови и развитию гиперлипидемии типа IIa, которая способствует развитию тяжелых форм атеросклероза и последующей ранней летальности. Клинический опыт показывает, что для таких больных даже введение максимальных доз гиполипидемических препаратов оказывается неэффективным, причем нередко случаи, когда введение препарата недопустимо по медицинским показаниям. В таких ситуациях привести общий холестерин и ЛПНП к нормальным значениям возможно только посредством экстракорпоральной терапии [21].

Как показывают исследования, способность сорбентов связывать атерогенные ЛПНП различается в зависимости от типа очищаемой физио-

терол in atherogenic apolipoprotein B100-containing low-density lipoproteins (LDL) are known to increase the risk of cardiovascular diseases. Similar types of hyperlipidemia caused by a defect in the gene encoding the LDL receptor represent another form of lipid metabolic disorders. The blocking of a receptor mediating LDL endocytosis leads to accumulation of LDL in blood and development of type IIa hyperlipidemia, which, in turn, contributes to development of severe forms of atherosclerosis and subsequent early mortality. The clinical experience demonstrates that administration of high doses of hypolipidemic products is ineffective in such patients. At that, there cases when administration of the drug is impossible because of medical contraindications. In such cases, the extracorporeal therapy is the only option to restore normal cholesterol and LDL levels [21].

Studies demonstrated that the ability of sorbents to bind atherogenic LDL differed depending on the type of the physiological fluid to be purified. For instance, they demonstrated that LDL sorption from plasma was more effective using Liposorber L, Liposorber D, LDL Lipopak, and LDL TheraSorb systems (Table 2) than sorption from the whole blood using DALI, LDL 300 and LNP 45 systems [21].

Besides, plasmatorbents can regenerate during the apheresis procedure; therefore, they have virtually limitless LDL capacity (the capacity is limited only by the duration procedure). At the same time, sorbents may be used in one cycle only. For this reason, despite the simplicity and cost-effectiveness of the hemoperfusion procedure, its effectiveness is insufficient when used in patients with very high LDL levels (more than 300 mg/dl) [25].

In general, the comparison of different plasmatorbents and sorbents intended for removal of LDL permits to conclude that the use of antibodies as ligands is the most appropriate option because it increases the selectivity, biocompatibility, and stability of the sorption system [21, 25].

**2.2. Sorbents for treatment of autoimmune diseases.** Autoimmune antibodies or antibody-containing immune complexes play a pathogenetic role in development of different autoimmune diseases related to primary impairment of the nervous system, bone, muscular, and connective tissue [26–31]. Therefore, removal of autoantibodies from the circulation is an effective way to treat patients with such diseases and myasthenia gravis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and others. Immunoabsorption column systems for selective plasma perfusion or hemoperfusion available for the clinical use are presented in Table 3 [32–39].

A Japanese company Asahi Medical produces two types of plasmaperfusion: Immusorba TR and Immusorba PH. Extraction of immunoglobulins takes place due to hydrophobic and electrostatic

**Таблица 2. Гемо- и плазмасорбенты для удаления ЛПНП.  
Table 2. Hemosorbents and plasmasorbents for removal of LDL.**

Name of a hemosorbent	Manufacturer	Matrix	Ligand	References
Liposorber L Liposorber D	Kaneka, Japan	Cellulose	Dextran sulfate	[22]
LDL 300	State Scientific Research Institute of Very Pure Biological Products, Federal Medico-Biological Agency, Russia Cardiological Scientific and Industrial Complex, Ministry of Health of Russia	Cellulose	Polyclonal antibodies against LDL	[21]
LDL Lipopak	POKARD, Russia	Agarose	Polyclonal antibodies against LDL	
LDL TheraSorb	Miltenyi, Germany	Agarose		[23]
DALI	Fresenius, Germany	Polyacrylimide	Polyacrylates	[24]

**Примечание.** Для таблиц 2–4: Matrix – матрица; Ligand – лиганд; of a hemosorbent – гемосорбента; LDL – ЛНП; Lipopak – Липокак; Russia – Россия; State Scientific Research Institute of Very Pure Biological Products – Государственный НИИ особо чистых биопродуктов, Federal Medico-Biological Agency – Федеральное медико-биологическое агентство; Cardiological Scientific and Industrial Complex – кардиологический научно-производственный комплекс, Ministry of Health – Минздрав; POKARD – ПОКАРД; Cellulose – целлюлоза, Agarose – агароза (то же для табл. 3); Polyacrylimide – полиакриламид; Dextran sulfate – сульфат декстрана (то же для табл. 3); Polyclonal antibodies against LDL – поликлональные антитела к ЛНП; Polyacrylates – полиакрилаты.

логической жидкости. Так, показано, что сорбция ЛПНП из плазмы с помощью систем Liposorber L, Liposorber D, ЛНП Липокак и LDL TheraSorb (табл. 2) была эффективнее, чем сорбция из цельной крови, проводимая с использованием систем DALI, ЛНП 300 и LNP 45 [21].

Кроме того, плазмасорбенты способны регенерировать в течение процедуры афереза, таким образом, они обладают практически неограниченной емкостью по ЛПНП (емкость ограничивается лишь продолжительностью процедуры). В свою очередь, гемосорбенты могут быть использованы лишь в одном цикле. По этой причине, несмотря на простоту и экономичность процедуры гемосорбции, ее эффективность является недостаточной при использовании у больных с очень высоким уровнем ЛПНП (более 300 мг/дл) [25].

В целом, сравнение различных плазмо- и гемосорбентов, предназначенных для удаления ЛПНП, позволяет сделать вывод о том, что использование в качестве лигандов антител является наиболее целесообразным поскольку способствует увеличению селективности, биосовместимости и стабильности сорбционной системы [21, 25].

**2.2. Сорбенты для лечения аутоиммунных заболеваний.** Аутоиммунные антитела или содержащие их иммунные комплексы играют патогенетическую роль в развитии различных аутоиммунных заболеваний, связанных с первичным поражением нервной системы, костной, мышечной и соединительной ткани [26–31]. Поэтому удаление аутоантител из циркуляции является эффективным способом лечения больных с такими заболеваниями, как миастения гравис, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и другие. Иммуноадсорбционные колоночные сис-

binding between the adsorbent and autoantibodies. Columns where tryptophan and phenylalanine amino acids immobilized on the hydrogel basis were used as ligands were effective in treatment of myasthenia gravis, Guillain-Barré syndrome, and Fischer syndrome [32].

The Kaneka (Japan) produces a plasmasorption system Selesorb for treatment of the systemic lupus erythematosus [33]. Dextran sulfate used as a ligand may be selectively bound to anti-DNA and anti-cardiolipin antibodies due to electrostatic interactions [40].

The Cypress Bioscience (USA) Company manufactures a plasma perfusion system called Prosorba. Protein A from *S.aureus* bacteria is used as a ligand. Highly-affine interactions between a ligand and a IgG fragment permit to extract IgG and circulating immune complexes selectively. This system underwent clinical testing for treatment of rheumatoid arthritis [34, 35].

Protein A is also present as a ligand in a plasma perfusion system Immunosorba manufactured by a Swedish Company Excorim. The system is used for treatment of patients with myasthenia and other immunopathological disorders [36].

The principle of action of a Japanese column Medisorba MG with a synthetic protein is based on the antibody-antibody interaction. The column is intended for patients with myasthenia [37, 38].

Ig-Therasorb, a column with a similar mechanism of action, manufactured by a German Company Therasorb Medical Systems contains sheep polyclonal antibodies and is a universal treatment option for patients with different autoimmune diseases [32, 39].

Ig Adsopak, a column produced by a Russian Company Pokard, should also be mentioned. The column is based on a plasmasorbent containing poly-

**Таблица 3. Гемо- и плазмасорбенты для лечения аутоиммунных заболеваний.**  
**Table 3. Hemosorbents and plasmatorbents for treatment of autoimmune diseases.**

Name	Manufacturer	Matrix	Ligand	References
Immusorba PH	Asahi Medical, Japan	Hydrogel PVOH	Phenylalanine	[32]
Immusorba TR			Tryptophan	
Selesorb	Kaneka, Japan	Cellulose	Dextran sulfate	[33]
Medisorba MG	Kuraray, Japan	Cellulose	Cholinergic receptor	[37, 38]
Ig-Therasorb	Therasorb Medical Systems, Germany	Cellulose	Sheep polyclonal antibodies	[39]
Prosorba	Cypress Bioscience, USA	Silicagel	Protein A	[34, 35]
Immunosorba	Excorim, Sweden	Agarose		[36]

**Примечание.** Hydrogel PVOH – гидрогель ПВС; Silicagel – силикагель; Phenylalanine – фенилаланин; Tryptophan – триптофан; Cholinergic receptor – холинорецептор; Sheep polyclonal antibodies – поликлональные антитела овец; Protein – белок.

темы для селективной плазмо- или гемоперфузии, доступные для клинического использования представлены в табл. 3 [32–39].

Японская компания Asahi Medical предлагает два типа колонок для плазмоперфузии – Immusorba TR и Immusorba PH. Извлечение иммуноглобулинов происходит за счет гидрофобного и электростатического связывания между адсорбентом и аутоантителами. Колонки, в которых в качестве лигандов на гидрогелевой основе иммобилизованы аминокислоты триптофан и фенилаланин, успешно использовались для лечения миастений гравис, синдрома Гийена-Барре и синдрома Фишера [32].

Компания Канека (Япония) выпускает плазмосорбционную систему Selesorb для лечения системной красной волчанки [33]. Используемый в качестве лиганда сульфат декстрана селективно связывается с антителами к ДНК и кардиолипину благодаря электростатическим взаимодействиям [40].

Фирма Cypress Bioscience (США) располагает системой плазмоперфузии под названием Prosorba. В качестве лиганда используется белок А (Protein А) бактерий *S.aureus*. Высокоаффинное взаимодействие между лигандом и фрагментом IgG позволяют селективно извлекать IgG и циркулирующие иммунные комплексы. Данная система была успешно клинически апробирована при лечении ревматоидного артрита [34, 35].

Белок А также присутствует в виде лиганда в системе плазмоперфузии Immunosorba шведской компании Excorim, используемой для лечения больных с миастенией и другими иммунопатологическими заболеваниями [36].

В основе действия японской колонки Medisorba MG с синтетическим белком в качестве лиганда лежит взаимодействие антиген-антитело. Колонка предназначена для больных, страдающих миастенией [37, 38].

Колонка с аналогичным принципом действия Ig-Therasorb немецкой компании Therasorb Medical Systems содержит лиганд – поликлональные антитела овец и является универсаль-

clonal antibodies against human IgG. Spherical granules of the matrix containing antibodies have an ability to pass human plasma and bind immunoglobulins G (IgG 1, IgG 2, IgG 3, IgG 4), immunoglobulin M (IgM), and immune complexes. All other plasma components return to patient's circulation. The labeled capacity of the Ig Adsopak® 200 column is equal to 3.6–4.0 g of immunoglobulins. The use of these columns permits to remove up to 30 g of immunoglobulins per procedure; at that, the concentration of all other plasma components is not affected [41]. Technical characteristics of the column demonstrate its good therapeutic potential, which should be confirmed in clinical trials.

### 2.3. Sorbents for removal of bilirubin.

Bilirubin is a product of gem-containing protein catabolism. It is toxic for mitochondria at high concentrations, thus leading to disorders in the central nervous system [42]. It has been demonstrated that the endoplasmic reticulum stress (ER stress) led to inflammatory reactions and apoptotic death of neurons under the effect of excessive bilirubin concentrations [43]. Recent studies demonstrate high neurotoxicity of high bilirubin concentrations, at least, for nervous system cells including brain cells [44–45]. Numerous studies evaluating the relevance of excessive bilirubin concentrations for impairment of nervous system functions in newborns (especially, in the event of preterm delivery) keep drawing attention of many clinicians worldwide [46–49]. There are some reports on the relevance of hyperbilirubinemia in the postnatal period for hearing impairment in countries with insufficient economic resources [50]. These findings confirm the toxic effect of high bilirubin concentrations, at least, on the most sensitive sphere: immature nervous system of newborns. There is not enough evidence confirming hypersensitivity of other patient populations with an increased risk of antioxidant protection failure (the elderly, critical states, post-septic patients) to the neurotoxic effect of bilirubin.

Different liver diseases, such as biliary cirrhosis, liver cirrhosis, fulminant hepatitis, toxic hepati-

ным средством лечения больных с различными аутоиммунными заболеваниями [32, 39].

Следует отметить отечественную разработку компании НПФ Покард — колонку Ig Adsopak (Россия). Основу колонки составляет плазмсорбент, содержащий поликлональные антитела против IgG плазмы крови человека. Сферические гранулы матрицы, содержащие антитела, обладают способностью пропускать плазму крови человека, связывая все иммуноглобулины G (IgG 1, IgG 2, IgG 3, IgG 4), а также иммуноглобулин M (IgM) и иммунные комплексы. Все остальные компоненты плазмы возвращаются в кровоток пациента. Заявленная емкость колонки Ig Адсопак® 200 составляет 3,6–4,0 грамм иммуноглобулинов. Применение данных колонок позволяет удалять до 30 г иммуноглобулинов за процедуру, при этом концентрация всех остальных компонентов плазмы не меняется [41]. Технические данные колонки свидетельствуют о хорошем терапевтическом потенциале, который должен быть верифицирован в клинических исследованиях.

### 2.3. Сорбенты для удаления билирубина.

Билирубин — продукт катаболизма гем-содержащих белков. В очень высоких концентрациях он токсичен для митохондрий, что, в первую очередь, приводит к нарушениям на уровне ЦНС [42]. Показано, что возникающий под воздействием избыточных концентраций билирубина стресс эндоплазматической сети (ER стресс) приводит к провоспалительным реакциям и апоптотической гибели нейронов [43]. Недавние исследования свидетельствуют в пользу высокой нейротоксичности высокого содержания билирубина, по крайней мере, для клеток нервной системы, включая клетки мозга [44–45]. Многочисленные исследования, посвященные значению избыточных концентраций билирубина для нарушения функционирования нервной системы у новорожденных (в особенности — при преждевременном родоразрешении), сегодня снова привлекают внимание многих клиницистов в мире [46–49]. Появляются отдельные сообщения и о значении гипербилирубинемии в постнатальном периоде при развитии расстройств слуха в странах с недостаточностью экономических ресурсов [50]. Все это свидетельствует в пользу токсического действия высоких концентраций билирубина, по крайней мере, на наиболее чувствительную сферу — незрелую нервную систему новорожденных. Пока нет достаточной доказательной базы, свидетельствующей о повышенной чувствительности к нейротоксическому действию билирубина других групп больных с повышенным риском недостаточности антиоксидантной защиты (старческий возраст, критические состояния, постсептические больные).

Различные заболевания печени, такие как первичный билиарный цирроз, цирроз печени,

tis, viral hepatitis, postoperative hepatitis and other diseases are associated with hyperbilirubinemia. Being a biomarker of liver impairment severity, its pathogenetic relevance for these diseases is still unclear. Besides, a medium increase in the bilirubin concentration is considered a part of a protective response in diseases associated with the oxidizing stress; it is also linked to its ability to suppress the immune system, inhibit protein phosphorylation and modulate signal cascades, first of all, in vascular endothelium [51]. However, too high bilirubin concentrations are obviously toxic for body cells, and removal of bilirubin using specific sorbents might improve the course of different diseases associated with extra amount of bilirubin in circulation. However, removal of both bilirubin and unidentified toxic substances associated with bilirubin increase in blood could be the actual reason of improvement of clinical parameters after the sorption.

The excess of bilirubin is known to bound to albumin easily thus contributing to bilirubin elimination. Therefore, plasma or albumin transfusion is a widely applied method of treatment of conditions associated with hyperbilirubinemia. However, in this case, there is a risk of viral infections and hypersensitivity. Dialysis against albumin solution is another high-tech detoxification technique. MARS [52], SPAD [53], and Prometheus [54] are examples of such systems. However, this technique has its shortcomings, and its wide application is limited, first of all, by its high price.

Japanese adsorption columns Plasorba BR-350 (Asahi Medical) [55] and Medisorba BL-300 (Kuraray) [56] were proposed as a perspective alternative. Positively charged quaternary ammonium salt serves as a ligand in these systems which permits to capture bilirubin which has a negative charge on carboxylic groups. However, this ligand has a relatively low selectivity. Hydroxyethyl methacrylate coating improving the selectivity was applied onto the Medisorba BL-300 adsorbent in order to decrease the non-specific sorption. Characteristics of plasmasorbents decreasing bilirubin blood levels are presented in Table 4 [55, 56].

The effectiveness of sorption for decreasing bilirubin blood levels has been confirmed in clinical trials [55]. However, it should be noted, that these columns extract not more than 30–50% of bilirubin per procedure; at that, their volume is quite great: 300–350 ml.

**2.4. Sorbents for treatment of sepsis.** A number of studies demonstrated that hemoperfusion through special adsorbents stabilized the state of patients with sepsis [57–60]. Clinical trials demonstrated the potential of sorption columns for removal/decrease in blood of bacterial endotoxins (BE) — lipopolysaccharides (LPS), cytokines involved in the pathogenesis of sepsis, microorganisms, and WBCs from blood [58–60].



фульминантный гепатит, токсический гепатит, вирусный гепатит, послеоперационный гепатит и другие ассоциируются с гипербилирубинемией. Билирубин является биомаркером тяжести поражения функции печени, но его патогенетическое значение для перечисленных заболеваний остается под вопросом до сих пор. Более того, средние значения повышения уровня билирубина рассматриваются как часть протективного ответа при заболеваниях, ассоциированных с окислительным стрессом, и связываются с его способностью подавлять иммунную систему, ингибировать фосфорилирование белков и модулировать сигнальные каскады, в первую очередь в эндотелии сосудов [51]. Однако слишком высокие значения билирубина, видимо, действительно токсичны для клеток организма, потому что удаление билирубина специфическими сорбентами приводило к улучшению течения разных заболеваний. Впрочем, удаление вместе с билирубином неизвестных токсических веществ на самом деле могло быть истинной причиной улучшения клинических показателей после такой сорбции.

Известно, что избыток билирубина легко связывается альбумином, что способствует выведению билирубина из организма. Поэтому распространенным методом лечения больных с заболеваниями, сопровождающимися гипербилирубинемией, является переливание плазмы либо раствора альбумина. Однако в этом случае возникает риск вирусной инфекции или развития гиперчувствительности. Другим, высокотехнологичным способом детоксикации организма, является диализ против раствора альбумина. Примерами подобных систем являются MARS [52], SPAD [53] и Prometheus [54]. Однако данный метод не лишен недостатков, но в первую очередь его широкое применение ограничено высокой ценой.

В качестве перспективной альтернативы были предложены японские адсорбционные колонки Plasorba BR-350 (Asahi Medical) [55] и Medisorba BL-300 (Kuraray) [56]. Лиганд в данных системах представляет собой положительно заряженную четвертичную соль аммония, которая позволяет эффективно захватывать билирубин, имеющий отрицательный заряд на карбоксильных группах. Однако этот лиганд обладает сравнительно низкой селективностью. С целью снижения неспецифической сорбции на адсорбент Medisorba BL-300 нанесено покрытие из гидроксипропилметакрилата, способствующее повышению селективности. Характеристики плазмсорбентов, снижающих уровни билирубина в крови, представлены в таблице 4 [55, 56].

Эффективность сорбции для снижения уровня билирубина в крови показана в клинических исследованиях [55]. Однако следует признать, что данные колонки извлекают не более

2.4.1 *Toraymyxin*. At present, several hemoperfusion columns are used in clinical practice worldwide. Historically, the Toraymyxin™ column (Toray Medical Co., Ltd Japan) was the first column for extracorporeal therapy of sepsis. It had been used in Japan for treatment of sepsis since 1994 [61]. In 2014, these columns were used for treatment of more than 100,000 patients with sepsis with low incidence of adverse effects (less than 1%) [63]. The cartridge is constructed as follows: polymyxin B is covalently immobilized in threads from polystyrene/polyethylene, thus permitting to remove BE selectively avoiding elution of ligand. Immobilization is carried out due to a reaction with the amino group of a diaminobutyric acid fragment [64]; at that, polymyxin B concentration is 5 mg per 1 g of polystyrene [5, 65]. The company web-site specifies the column parameters: the volume is 135 ml, and the sorbent weight is 56 g; it is sterilized by pressurized superheated vapor; the flow rate is 80–120 ml/min (optimal flow rate: 100 ml/min); the run time is 2 h [66].

The mechanism of action of the device includes the removal of BE [67–71]; at that, proinflammatory cytokine/factors (IL-6, HMGB1, sRAGE) blood levels also decrease [72–74]. The column permitted to remove up to 64,000 ng (64,000 EU) of BE from bovine plasma per hemoperfusion procedure [68, 69]. In a clinical setting, the IL-6 level was reduced by 2.5-fold in patients within 24 hours after stating the procedure [75].

The effectiveness of the column was tested *in vivo* in dogs for treatment of *E.coli*-induced sepsis. It has been demonstrated that the survival of animals after hemoperfusion increased from 12.5% to 83% [76]. There were reports on phase II clinical trials with Toraymyxin™ (70 patients in the study group vs. 33 patients receiving standard therapy in the reference group). It was noted that a two-week survival rate in the Toraymyxin™ was equal to 54.1% vs. 36.4% in the reference group ( $P<0.05$ ) [77]. The subsequent phase III of the clinical trial has no purpose to evaluate the survival rate of patients; attention was paid to evaluation of BE and cytokine concentrations changes [78, 79]. 1 425 patients participated in 28 trials; 978 patients underwent extracorporeal therapy using Toraymyxin™ cartridges, 447 patients received conventional therapy [79]. Most studies were performed in Japan. Principal parameters of treatment effectiveness using Toraymyxin™ are presented in Table 5 (according to [77, 80–102]).

A multicenter randomized trial of the extracorporeal treatment of sepsis using Toraymyxin™ in European countries started only in 2005. First trials were performed in 35 patients with severe abdominal infections (17 subjects in the Toraymyxin™ group and 18 subjects in the reference group). It was demonstrated that hemodynamic and cardiac function parameters improved in

**Таблица 4. Плазмасорбенты для удаления билирубина.**  
**Table 4. Plasmatorbents for removal of bilirubin.**

Name	Manufacturer	Matrix	Ligand	References
Plasorba BR-350	Asahi Medical, Japan	Styrene/divinyl benzene copolymer	Quaternary salt of ammonium	[55]
Medisorba BL-300	Kuraray, Japan	Styrene/divinyl benzene copolymer	Quaternary salt of ammonium and hydroxyethyl methacrylate coating	[56]

**Примечание.** Hydrogel PVON – гидрогель ПВС; Silicagel – силикагель; Phenylalanine – фенилаланин; Tryptophan – триптофан; Cholinergic receptor – холинорецептор; Sheep polyclonal antibodies – поликлональные антитела овец; Protein – белок.

30–50% билирубина за одну процедуру, при этом их объем достаточно велик: 300–350 мл.

**2.4. Сорбенты для лечения сепсиса.** В ряде исследований показано, что использование детоксикационной гемосорбции стабилизировало состояние больных при сепсисе [57–60]. Клинические исследования выявили потенциал сорбционных колонок для удаления из крови больного бактериальных эндотоксинов (БЭ) – липополисахаридов (ЛПС), участвующих в патогенезе сепсиса цитокинов, микроорганизмов, лейкоцитов [58–60].

**2.4.1 Toraymyxin.** На настоящий момент в клинической практике используется несколько колонок для гемосорбции как отечественного, так и импортного производства. Исторически первой колонкой для экстракорпоральной терапии сепсиса является Toraymyxin™ (Toray Medical Co., Ltd Япония), которая применяется в Японии для лечения сепсиса с 1994 года [61]. К 2014 г. в мире эти колонки были использованы при лечении более 100 000 больных с сепсисом с низкой частотой неблагоприятных эффектов (менее 1%) [63]. Картридж построен следующим образом: полимиксин-В ковалентно иммобилизован на нитях из полистирола/полиэтилена, что позволяет селективно удалять БЭ и при этом не происходит вымывания лиганда. Иммобилизация осуществляется благодаря реакции между аминогруппой фрагмента диаминомасляной кислоты [64]; при этом содержание полимиксина-В составляет 5 мг на 1 г полистирола [5, 65]. На сайте компании указаны параметры колонки: объем – 135 мл, вес сорбента – 56 г, стерилизация – перегретым паром под давлением, скорость тока – 80–120 мл/мин (оптимально – 100 мл/мин), время процедуры гемосорбции – 2 ч [66].

Механизм действия устройства заключается в удалении БЭ [67–71], при этом наблюдается снижение содержания в крови и провоспалительных цитокинов: IL-6, HMGB1, sRAGE [72–74]. Колонка позволяла удалять путем гемоперфузии до 64000 нг (640000 ЕЭ) БЭ из бычьей плазмы [68, 69]. При этом через сутки после применения колонки у больных содержание IL-6 снижалось в 2,5 раза [75].

Эффективность использования колонки была исследована также и *in vivo* на собаках для лечения *E.coli*-индуцированного сепсиса. Было по-

казано, что у пациентов в группе Toraymyxin™, однако, выживаемость не различалась в обеих группах на День 28. Также не было заметно снижения концентрации ЛПС в группе Toraymyxin™ [94]. Затем, было проведено мультицентровое исследование в Италии у пациентов с септическим шоком, вызванным абдоминальными инфекциями после хирургических вмешательств (64 субъекта: 34 – Toraymyxin™ группа, 30 – контрольная группа) [107]. Данное исследование продемонстрировало большую эффективность лечения с помощью Toraymyxin™ по сравнению со стандартной терапией согласно следующим критериям: повышенное АД, сниженная потребность в вазопрессорах, уменьшение множественной органной недостаточности (согласно шкале SOFA), и увеличение общей выживаемости на День 28. Однако, ряд авторов критиковал дизайн исследования [108, 109]. Следует отметить, что исследование было прекращено досрочно по этическим причинам из-за разницы в смертности между двумя группами.

Число исследований, уточняющих механизм действия колонки Toraymyxin™, было выполнено, однако, результаты были в значительной степени противоречивыми [94, 110–113]. Несмотря на это, клинические данные показали, что наиболее значимым эффектом Toraymyxin™ было улучшение состояния пациентов с септическим шоком, сопровождаемым системной воспалительной реакцией [114]. Однако, недостаточный объем исследования не позволил получить четкие доказательства для конкретных рекомендаций.

Следует отметить, что преимущества Toraymyxin™ по сравнению со стандартной терапией не были продемонстрированы в нескольких исследованиях. В исследовании [115], проведенном в Японии в одной больнице в 2006–2012 гг., 10 летальных исходов были зарегистрированы в группе из 16 пациентов с септическим шоком, вызванным грамотрицательными бактериями и гематологическими нарушениями; этот уровень смертности был необычайно высоким. Поэтому, авторы заключили, что гематологические нарушения представляли противопоказания к использованию Toraymyxin™. Другое клиническое исследование [116] выглядит весьма перспективным. Несмотря на снижение концентрации БЭ в среднем на 74,4% после лечения с помощью Toraymyxin™, уровень смертности был относительно высоким (47%). При этом, даже удаление 98,8% ЛПС не привело к выздоровлению пациента в одном случае.

Поэтому, исследователи ожидают результатов новых расширенных клинических исследований, которые направлены на уточнение фактической эффективности лечения тяжелых сепсиса и септического шока с помощью полимиксин-содержащих колонок

**Таблица 5. Исследование эффективности терапии Toraymyxin™.**  
**Table 5. Studies of the effectiveness of treatment using Toraymyxin™.**

Test parameter	The number of studies (the number of subjects)	Mean values during the extracorporeal therapy using Toraymyxin™ (or standard therapy)
Mortality <sup>1</sup>	15 (920)	33.5% (61.5%)
LPS concentration	17 (455)	decrease by 21.2 pg/ml
Median BP	12 (275)	increase by 19 mmHg
Required dose of vasopressors <sup>2</sup>	4 (96)	decrease by 1.8 µg/kg/min
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	7 (151)	increase by 32

**Note.** <sup>1</sup> – The mortality rate was assessed on Days 14 [76], 28 [80, 82, 87, 91–93], 30 [79, 83–84], and 60 [86]. In a number of cases, the day when this parameter has been assessed remains unspecified [81, 85, 88, 90]. <sup>2</sup> – Dopamine/dobutamine.

**Примечание.** <sup>1</sup> – Смертность оценивали на 14-й [76], 28-й [80, 82, 87, 91–93], 30-й [79, 83–84] и 60-й день [86]. В ряде случаев не ясно, в какой период времени оценен данный параметр [81, 85, 88, 90]. <sup>2</sup> – Дофамин/добутамин. Test parameter – исследуемый параметр; The number of studies (the number of subjects) – количество исследований (число пациентов); Mean values during the extracorporeal therapy using Toraymyxin™ (or standard therapy) – среднее значение параметра при проведении экстракорпоральной терапии с использованием Toraymyxin™ (или стандартного лечения); Mortality – смертность; LPS concentration – содержание ЛПС; Median BP – среднее АД; Required dose of vasopressors – требуемая доза вазопрессора; decrease by – уменьшение на; increase by – увеличение на.

казано, что выживаемость животных после проведения процедуры гемосорбции повысилась с 12,5 до 83% [76]. Сообщалось о проведении фазы II клинических испытаний с использованием Toraymyxin™ (70 больных против группы сравнения – 33 больных, получавших стандартное лечение). Отмечено, что двухнедельная выживаемость в группе Toraymyxin™ составила 54,1% против 36,4% в контрольной группе ( $p < 0,05$ ) [77]. В последующей фазе III клинических испытаний не ставилась задача оценить выживаемость пациентов, внимание уделялось оценке изменения концентрации БЭ и цитокинов [78, 79]. В 28 исследованиях приняло участие 1425 человек, 978 получили экстракорпоральную терапию с использованием картриджей Toraymyxin™, 447 – конвенциональную терапию [79]. Большинство исследований проведено в Японии. Основные показатели эффективности терапии с помощью Toraymyxin™ приведены в таблице 5 (по данным [77, 80–102]).

Мультицентровое рандомизированное исследование экстракорпоральной терапии сепсиса с помощью Toraymyxin™ в европейских странах началось лишь в 2005 г. Первые исследования проводили на 35 пациентах с тяжелыми инфекциями брюшной полости (17 человек в группе Toraymyxin™ и 18 – в контрольной группе). Было показано, что в группе Toraymyxin™ у больных улучшаются функции гемодинамики и сердечной деятельности, однако выживаемость на 28-й день в обеих группах статистически значимо не отличалась. Также не отмечено заметного снижения концентрации ЛПС в группе больных с Toraymyxin™ [94]. Затем было проведено мультицентровое исследование в Италии на пациентах с септическим шоком, вызванным инфекциями брюшной полости после хирургического вмешательства (64 человека: 34 – группа Toraymyxin™,

for extracorporeal application. One of these studies initiated in 2010 will be completed in the USA in July, 2017 (Safety and Efficacy of Polymyxin B Hemoperfusion (PMX) for Septic Shock – EUPHRATES) [117]. The first results of another study performed in Europe (EUPHAS 2) in 57 centers with participation of 357 patients (305 of them had septic shock) will be published in December, 2016 [118]. The analysis of patient's register hospitalized with sepsis or septic shock over the period of 5 years (2010–2014) demonstrated that despite prescription of extracorporeal hemoperfusion using the PMX-HP column (1 or 2 cycles), the 28-day survival rate was low and equal to 54.5% (47.5% in lung infection and 60.4% in abdominal infection). Only in patients with significant improvement of cardiovascular symptoms after extracorporeal hemoperfusion, the survival rate was relatively high (75% vs. 39% in patients without improvement of cardiovascular symptoms after the procedure). No serious life-threatening complications were registered. As for the mortality rate, the results complied with the studies demonstrated a 48.7% hospital mortality rate due to septic shock in France and a 44% mortality rate in Asian countries over the same period of time [119, 120]. The 28-day mortality rate in patients with septic shock in abdominal infections estimated in the EUPHAS 2 study (64.5%) complied with that in earlier EUPHAS (68%) studies. Therefore, the trial did not demonstrate any difference in the survival rate as compared to other patient cohorts with diagnosed severe infectious complications. As a matter of fact, the study design was not intended to perform a comprehensive analysis of the effect of hemoperfusion using polymyxin-containing columns on the patient's survival rate. This analysis is expected within the frames of the EUPHRATES study, whose results are to be published during the second half of 2017.

Since clinical data on the use of this column in severe sepsis and septic shock are contradictory, atten-

30 — контрольная группа) [107]. Данное исследование выявило большую эффективность лечения с использованием Тогамухин™ по сравнению со стандартной терапией по следующим признакам: повышение АД, снижение вазопрессорной поддержки, уменьшение полиорганной недостаточности (по шкале SOFA) и увеличение общей выживаемости на 28-е сутки. Однако у ряда авторов данное исследование вызвало критические замечания к организации проведения исследований [108, 109]. Следует отметить, что исследование было остановлено раньше намеченного срока по этическим соображениям из-за разницы в смертности в двух группах.

Был проведен ряд исследований, направленных на уточнение механизма действия колонки Тогамухин™, однако результаты, в значительной мере оказались противоречивыми [94, 110–113]. Впрочем, клинические результаты позволяли полагать, что наибольший эффект при применении Тогамухин™ может быть достигнут, если применяется с целью предотвращения развития наиболее опасного осложнения — септического шока у больных с системной воспалительной реакцией [114], однако явная недостаточность размера выборки не позволила давать четкие рекомендации.

Следует отметить, что в нескольких исследованиях не удалось обнаружить преимущества применения Тогамухин™ перед стандартным лечением. В исследовании [115], проведенном в Японии в рамках одного стационара в 2006–2012 гг., из 16 пациентов с септическим шоком, вызванным грамотрицательными бактериями, и гематологическими нарушениями, наблюдалось 10 летальных исходов, что явилось необычно высоким показателем. Поэтому авторами был сделан вывод, что проблемы гематологического характера являются противопоказанием к терапии Тогамухин™. Умеренно обнадеживающим следует признать исследование [116]. Несмотря на снижение концентрации БЭ в среднем на 74,4% после проведения терапии Тогамухин™, смертность оказалась довольно высокой — 47%. При этом даже удаление 98,8% ЛПС не привело к выздоровлению больного в одном случае.

Поэтому столь ожидаемы результаты проводящихся новых расширенных клинических исследований, призванных прояснить подлинную эффективность лечения тяжелого сепсиса и септического шока с помощью полимиксин-содержащих колонок для экстракорпорального использования. Одно из таких мультицентровых клинических исследований, начатое в 2010 г, будет закончено в июле 2017 г. в США (Safety and Efficacy of Polymyxin B Hemoperfusion (PMX) for Septic Shock — EUPHRATES [117]). Первые результаты другого исследования, проводимого в Европе (EUPHAS 2) с участием 57 центров и ox-

tion should be paid to the time of column application. As a rule, they were used relatively early, within the first 24 hours after admission of patients in the ICU. In particular, this was done in the EUPHAS 2 study. Only in one study published less than 6 months ago, even more early timeframes for the onset of extracorporeal hemoperfusion using polymyxin-containing columns were specified. For instance, in a limited study in Japan (47 patients) demonstrated that the mortality rate in the group of patients who underwent hemoperfusion within the first 8 hours after prescription of vasopressors (catecholamines) was nearly thrice as low as that in the group of patients who underwent hemoperfusion later (15.4% vs. 42.8%,  $P=0.03$ ,  $n=23$  и  $n=24$ , respectively) [121]. At that, the groups did not differ in subjects' age, sex, APACHE II and SOFA scores, infection location (lungs, abdomen, urogenital system, mediastinum, blood), and isolated microorganisms (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumonia*, *Enterobacter* spp.). The two patient groups who underwent hemoperfusion (early procedure or later procedure) differed significantly in the time passed from administration of catecholamines to admission in the ICU (1.8 h vs. 9.9 h,  $P=0.0004$ ), and the time from admission to the ICU to the beginning of hemoperfusion (4 h vs. 13.1 h,  $P=0.0001$ ) [121]. Therefore, the time factor (decision making — beginning of the procedure) is crucial for determining the clinical efficacy of column hemoperfusion. Of course, a limited sample deteriorate the value of the conclusions of this small, simple, but promising study; it seems reasonable to continue it in other centers, including those in Russia.

**2.4.2 LPS Adsorber.** At present, there are other hemoperfusion columns in addition to Toraymyxin™, which are adapted for treatment of septic patients. First, LPS Adsorber column should be mentioned (Alteco Medical AB, Sweden). Its basic principle is removal of LPS, therefore LPS Adsorber, as well as Toraymyxin™ is suitable for treatment of sepsis caused by Gram-negative bacteria. The device consists of a frame filled with polyethylene plates on which an LOS-specific protein was immobilized. There are insufficient data on its clinical application, but there is a number of reports on its successful use [122, 123].

**2.4.3 oXiris.** The Gambro Lundia AB Company presented another interesting solution for treatment of sepsis: an oXiris™ hemofilter, which is intended for removal of highly molecular compounds, in particular, BE. Membranes oXiris™ are constructed as follows. A well-known dialysis membrane AN69 was used as a basis; it consists of poly(acrylonitrile-co-sodium methallyl sulfonate) [124], therefore, it contains no negatively charged sulfonate groups on its surface. A polyethyleneimine layer was applied onto the AN69 membrane; the layer firmly attached to the membrane due to electrostatic interactions. Heparin serves as an external layer, which provides membrane



ватившего 357 больных (из них 305 больных с септическим шоком), опубликованы в декабре 2016 г. [118]. Анализ регистра пациентов, госпитализированных в течение 5 лет (2010–2014 гг.) и у которых было выявлено состояние тяжелого сепсиса или септического шока, выявил, что, несмотря на назначение экстракорпоральной гемосорбции с использованием колонки РМХ-НР (1 или 2 цикла), 28-дневная выживаемость оставалась низкой — 54,5% (47,5% при инфекции легких и 60,4% при абдоминальной инфекции). Только выживаемость больных, у которых было выявлено значительное улучшение показателей со стороны сердечно-сосудистой системы после экстракорпоральной гемосорбции, была достаточно высокой — 75% (по сравнению с 39-процентной выживаемостью больных без улучшения функции сердечно-сосудистой системы после проведения процедуры). Никаких серьезных осложнений, угрожающих жизни больного, выявлено не было. По показателю летальности результаты соответствовали исследованиям, выявивших 48,7-процентную госпитальную летальность от септического шока во Франции и 44-процентную летальность в азиатских странах в тот же период времени [119, 120]. Уровень 28-дневной летальности пациентов с септическим шоком при абдоминальных инфекциях, выявленный в исследовании EUPHAS 2 (64,5%), соответствовал таковому при более ранних исследованиях EUPHAS (68%). Таким образом, проводимое исследование не выявило разницы по выживаемости пациентов при сравнении с другими когортами пациентов с выявленными тяжелыми инфекционными осложнениями. Правда, сам характер исследования изначально не был предназначен для полноценного анализа влияния гемосорбции с использованием колонки с полимиксином на выживаемость пациентов. Такого анализа ждут от исследования EUPHRATES, результаты которого будут доступны во второй половине 2017 г.

В связи с противоречивостью клинических данных в отношении использования данной колонки при тяжелом сепсисе и септическом шоке, следует обратить внимание на время использование колонок. Как правило, их старались использовать достаточно рано — в течение первых суток после поступления пациентов в отделения интенсивного лечения. В частности, так было в исследовании EUPHAS 2. Только в одном исследовании, опубликованном менее полугода назад, использовали еще более четкие ранние временные критерии при назначении экстракорпоральной гемосорбции с использованием полимиксинсодержащих колонок. Так, в ограниченном исследовании в Японии (47 пациентов) было показано, что показатель летальности в группе

hemocompatibility [125]. Polyethyleneimine participates in the BE adsorption due to positively charged amino groups and can interact with LPS phosphates. Polyethyleneimine can extract BE from plasma almost as effectively as polymyxin B [126]. According to manufacturer's data, the capacity of one cartridge is more than 13,000 EU for the bovine blood contaminated with BE, which is significantly less than for the Toraymyxin™ (640,000 EU). The dynamics of adsorption of BE and clinically relevant cytokines are presented on the company website figures [66, 125].

Clinical trials with the oXiris™ hemofilter were carried out (25 patients). No significant adverse events were registered; however, there were no data on the treatment efficacy. In vivo sepsis model testing was performed in pigs having 35 kg in weight and infected with *P. aeruginosa*. Hemofiltration using a AN69 membrane was performed as a reference therapy. In general, hemodynamic parameters improved and BE blood level decreased. However, no significant changes in the cytokine levels were observed, except IL-1 $\beta$ , whose level decreased during the use of oXiris™ [125]. A clinical trial of oXiris™ was performed in Hong Kong recently. Sixty-two patients with acute renal insufficiency and clinically confirmed sepsis (a complication of an infectious disease caused by Gram-negative bacteria) were enrolled in the study. It demonstrated that hemofiltration lowered median SOFA scoring significantly as compared to the reference group. The mortality rate was the same in both groups [127]. Further clinical trials will permit to verify the effectiveness of oXiris™ in treatment of sepsis and to determine patient groups and hemofiltration conditions which will allow to determine all clinical criteria for sepsis therapy to the greatest extent.

**2.4.4 Diethylaminoethyl cellulose-based sorbents.** Diethylaminoethyl cellulose (DEAE-cellulose) is another sorbent used for removal of BE from plasma of patients with sepsis (15 patients) [128]. Decreased LPS, cytokine (IL-6), C-reactive protein, and fibrinogen plasma levels were registered. At that, no significant adverse events were observed; however, there were no improvement in patients' state according to the state assessment scale (APACHE II), HR, BP, and body temperature. The mortality rate was 26.7% on Day 28. The authors consider their findings moderately encouraging; however, there are not enough data to conclude on the effectiveness of the proposed treatment option for sepsis.

**2.4.5 Liposorb.** Novel sorbents are developing in Russia and CIS for treatment of sepsis by hemoperfusion. First, a Byelorussian invention Liposorb should be mentioned. Liposorb was made based on hemocompatible polyacrylamide hydrogel with covalently cross-linked polymyxin B/colistin included in the original mass-exchange unit. No decreases in blood corpuscle counts and hemoglobin level, as well as sig-

больных, которым проводили гемосорбцию в течение первых 8 часов после назначения вазопрессоров (катехоламины), был почти в 3 раза ниже, чем в группе пациентов, которым проводили гемосорбцию позже (15.4% против 42.8%,  $p=0,03$ ,  $n=23$  и  $n=24$ , соответственно) [121]. При этом группы не различались по возрасту, полу, показателям APACHE II и SOFA, локализации инфекции (легкие, абдоминальная область, моче-половая система, средостение, кровь), выделенным микроорганизмам (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumonia*, *Enterobacter* spp.). Данные две группы пациентов, которым проводили гемосорбцию (ранняя процедура или более поздняя процедура), значительно отличались только по времени, прошедшему от введения катехоламинов до поступления в палату интенсивного лечения (1,8 часа против 9,9 часов,  $p=0,0004$ ), а также времени, прошедшем от поступления в палату интенсивного лечения до начала процедура гемосорбции (4 часа против 13,1 часа,  $p=0,0001$ ) [121]. Таким образом, фактор времени: принятие решения-начало процедуры — явился самым существенным фактором для выявления столь значимого эффекта колоночной гемосорбции. Естественно, ограниченность выборки снижают ценность выводов, но не умаляют достоинств этого небольшого, несложного и столь перспективного исследования, которое представляется целесообразным продолжать в других центрах, в том числе в России.

**2.4.2 LPS Adsorber.** Помимо Toraymyxin™ на сегодняшний день существуют и другие колонки для гемосорбции, адаптированные для лечения септических больных. В первую очередь, следует упомянуть LPS Adsorber (Alteco Medical AB, Швеция). Основной принцип работы — удаление ЛПС, поэтому LPS Adsorber так же, как и Toraymyxin™ пригоден для лечения сепсиса, вызванного грамотрицательными бактериями. Устройство состоит из корпуса, заполненного пластинами из полиэтилена, на которые иммобилизован ЛПС-специфический белок. Данных по клиническому использованию на настоящий момент накопилось пока недостаточно, но есть ряд сообщений об успешном применении [122, 123].

**2.4.3 oXiris.** Компания Gambro Lundia AB представила на рынок еще одно интересное решение для лечения сепсиса — гемофильтр oXiris™, который предназначен для удаления высокомолекулярных соединений, в частности, БЭ. Мембраны oXiris™ построены следующим образом. В качестве основы использована известная диализная мембрана AN69 представляющая собой поли(акрилонитрил-со-натрия металлил сульфонат) [124], поэтому она содержит отрицательно заряженные сульфонатные группы на поверхности. На мембрану AN69 нанесен слой полиэтиленимина, который прочно удерживается на мембране за

значительные изменения в липид пероксидации параметров, blood coagulation system, and aggregating properties of RBC and platelets were observed during its use [129]. In addition, in vivo studies demonstrated that Liposorb had a satisfactory sorption capacity in relation to *E. coli*, which became apparent in relieving endotoxin shock symptoms and severe hemodynamic disorders after introduction of sorbent-pretreated BE test dose to rabbits [130].

A clinical trial of the sorbent was performed to determine the effectiveness of treatment of patients diagnosed with a septic shock [131]. Hemoperfusion significantly improved the patient's condition and course of the infection. An increase of overall peripheral vascular resistance in the form of increased maximum and minimal BP was a relevant sign of positive effects of the hemoperfusion. Positive hemodynamic changes led to reduction of doses of drugs providing the increase of the peripheral vascular tone and stroke volume. Along with these changes, almost all patients in this group experienced gradual relief of tachycardia during hemoperfusion. Repeated hemoperfusion permitted to switch patients to the auxiliary ventilation mode with further discontinuation of MV (83% of cases). The clinical effect of hemoperfusion using anti-lipopopolysaccharide sorbent Liposorb was observed in the form of a significant increase of hourly urine output from  $25 \pm 10$  ml/h to  $45 \pm 10$  ml/h. In 22 patients, severe hemodynamic disorder persisted despite the reduction of doses of drugs providing the increase of the peripheral vascular tone; therefore, this procedure was to be repeated several times (6-8 procedures). In 4 patients, the complex therapy according to the proposed scheme proved to be ineffective, and they died as clinical manifestations of the multiple organ failure worsened [131]. Therefore, the mortality rate related to this sorption method was only 13.8. A small size of the main patient group does not permit drawing conclusions. However, the obtained results demonstrate that Liposorb is a promising sorbent to be further tested as an adjuvant in clinical setting in patients with severe sepsis/septic shock.

**2.4.6 Sferocell S80.** Sferocell S80 belongs to the other group of sorbents. It was developed in the State Scientific Research Institute of Especially Purified Biological Products (Saint Petersburg). According to its chemical characteristics, Sferocell S80 is cellulose-based macroporous microspheres with hydrophobic ligands attached to the surface, i.e. unlike most well-known products (Toraymyxin™, oXiris, Liposorb), in this case, interactions between lipid-A fragment is determined mainly by hydrophobic interactions, but not by electrostatic force [132]. Only results of an in vitro trials of the sorbent have been known to date. The maximum sorbent capacity in relation to LPS against albumin solution is more than 37,000 ng/ml of sorbent; protein loss does not exceed 5%; hyper-

счет электростатических взаимодействий. Наружным слоем является гепарин, который обеспечивает гемосовместимость мембраны [125]. В адсорбции БЭ участвует полиэтиленмин, который за счет положительно заряженных аминогрупп способен взаимодействовать с фосфатами ЛПС. Полиэтиленмин способен извлекать БЭ из плазмы практически также эффективно, как и полимиксин В [126]. По данным производителя, емкость одного картриджа составляет более 13000 ЕЭ для бычьей крови, загрязненной БЭ, что заметно меньше, чем для колонки Тогаумухин™ (640000 ЕЭ). Динамика адсорбции БЭ и клинически значимых цитокинов представлены на рисунках сайта компании [66, 125].

Для гемофильтра оXiris™ были проведены клинические исследования (25 пациентов). Не было отмечено значимых побочных эффектов, однако данные по эффективности терапии отсутствовали. Испытания *in vivo* на модели сепсиса были проведены для свиней массы 35 кг, зараженных синегнойной палочкой (*P. aeruginosa*). В качестве терапии сравнения проводилась гемофильтрация на мембране AN69. В целом наблюдалось улучшение параметров гемодинамики, снижение уровня БЭ в крови. Однако не наблюдалось значимого изменения уровня цитокинов, за исключением IL-1 $\beta$ , уровень которого снижался при проведении терапии оXiris™ [125]. Недавнее клиническое исследование оXiris™ проводилось в Гонг-Конге. В исследование включили 62 пациента с острой почечной недостаточностью и клинически доказанным сепсисом (осложнение инфекционного заболевания, вызванного грамотрицательными бактериями). Было показано, что гемофильтрация достоверно снизила среднее значение показателя SOFA по сравнению с группой сравнения. Летальность в обеих группах была одинаковой [127]. Дополнительные клинические исследования позволят верифицировать эффективность оXiris™ для лечения сепсиса, а также установить группы пациентов и условия применения гемофильтрации, которые в наибольшей степени позволят выявить все клинические критерии терапии сепсиса.

**2.4.4 Сорбент на основе диэтиламиноэтилцеллюлозы.** Другой сорбент – диэтиламиноэтилцеллюлоза (DEAE-cellulose) – был использован для удаления БЭ из плазмы больных сепсисом (15 пациентов) [128]. Отмечали снижение уровня ЛПС, цитокинов (IL-6), С-реактивного белка и фибриногена в плазме. При этом не наблюдалось значимых побочных эффектов терапии, однако не наблюдалось и улучшения состояния больных по показателям оценки состояния (шкала APACHE II), ЧСС, АД, температура тела). Летальность составила 26,7% на 28-й день. Результаты сами авторы признают умеренно обнадеживающими, однако

cross-linked polystyrene contributes to a faster removal of BE from the solution [133].

**2.4.7 Toxipak.** The Toxipak column was developed and manufactured by the Closed Joint-Stock Company "Scientific and Industrial Company POKARD" (Moscow). The Toxipak column is intended for removal of endotoxins (Gram-negative bacteria lipopolysaccharides) from the circulation during the extracorporeal hemoperfusion procedure. Therapeutic indications include treatment and/or prevention of sepsis and/or septic shock caused by Gram-negative bacteria. The column was authorized for clinical application in the Russian Federation in 2015. The active ingredient of the column is a sorbent synthesized on the basis of a polysaccharide granulated matrix and chemical ligand specific to the Gram-negative bacterial lipopolysaccharide. The sorption capacity is not less than 20,000 EU [133]. Clinical trial of the Toxipak column was reported [134]. It was performed in 10 patients with severe sepsis. No procedure-related serious adverse reaction were registered. A positive clinical effect (improved clinical state according to the SOFA scale, decreased body weight and HR, increased PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> index and urine output, decreased endotoxin, C-reactive protein, procalcitonin, ALT, and D-dimer blood levels) was obtained in all 10 patients. All patients were transferred from the ICU. However, three patients died later (on Days 8, 10, 21 after LPS adsorption) [135]. The absence of expanded clinical trials does not permit a comprehensive evaluation of this sorbent; however, available data (reduced inflammation signs, LPS concentration, improved clinical state according to the SOFA scale, absence of complications) suggest the advisability of such studies.

### 3. Multimodal sorbents combining properties of selective and nonselective sorbents: new perspectives

The extracorporeal blood purification (EBPP) from circulating toxic endogenous and exogenous substances using selective hemoperfusion technique has been applied in a worldwide clinical practice for several decades. However, multicenter trials often demonstrated a limited effectiveness of EBPP, for example, in the treatment of sepsis. For example, recent studies of the ABDOMIX group demonstrated that even early application of the column hemoperfusion using immobilized polymyxin B for removal of bacterial LPS from the circulation in peritonitis did not reduce the mortality rate due to septic shock [135]. At the same time, application of hemoperfusion leads to improvement of hemodynamic parameters in patients with septic shock [136].

These and other data demonstrate that EBPP based solely on development of highly-selective hemoperfusion sorbents does not permit to stabilize



данных недостаточно, чтобы судить об эффективности предлагаемого метода лечения сепсиса.

**2.4.5 Липосорб.** В России и СНГ также ведутся работы по созданию сорбентов для лечения сепсиса методом гемосорбции. В первую очередь, следует упомянуть белорусскую разработку — сорбент Липосорб. Липосорб создан на основе гемосовместимого полиакриламидного гидрогеля с ковалентно сшитым полимиксином-В/колистином, включенных в оригинальный массообменный модуль. При его использовании не происходит уменьшения количества форменных элементов крови, гемоглобина, достоверных изменений со стороны основных показателей перекисного окисления липидов, свертывающей системы крови, а также агрегационных свойств эритроцитов и тромбоцитов [129]. Кроме того было установлено *in vivo*, что Липосорб обладает удовлетворительной сорбционной емкостью относительно БЭ *E. coli*, что проявлялось в купировании развития симптоматики эндотоксического шока и выраженных гемодинамических нарушений после введения кроликам тест-дозы БЭ, предварительно, обработанного гемосорбентом [130].

Было проведено клиническое исследование сорбента для определения эффективности лечения шоковых состояний при инфекции [131]. Проведение гемосорбции заметно улучшило состояние больных. Существенным показателем положительного эффекта от гемосорбции было повышение общего периферического сосудистого сопротивления, проявляющееся в повышении максимального и минимального АД. Позитивные изменения гемодинамической ситуации были основанием для снижения доз лекарственных средств, обеспечивающих повышение периферического сосудистого тонуса и ударного объема. Наряду с этим в процессе гемоперфузии практически у всех пациентов этой группы отмечено постепенное уменьшение выраженности тахикардии. Проведение повторных процедур гемосорбции позволило перевести пациентов на вспомогательный режим вентиляции легких с последующим отлучением от ИВЛ (83% случаев). Клинический эффект от гемосорбции на антилипополисахаридном гемосорбенте Липосорб проявлялся также в виде достоверного увеличения почасового диуреза с  $25 \pm 10$  мл/ч до  $45 \pm 10$  мл/ч. У 22 пациентов, несмотря на снижение дозы лекарственных средств, обеспечивающих повышение периферического сосудистого тонуса, грубые нарушения гемодинамики сохранялись, что потребовало многократного применения данного метода (6—8 процедур). У 4-х пациентов комплексная терапия по предложенной схеме не дала заметного эффекта, и они умерли при нарастании клинических проявлений полиорганной недостаточности [131]. Таким образом, леталь-

patients state in all cases of critical states due to a great variety of "conditional endotoxins", i.e. substances whose excessive concentrations in the circulating blood may impair the integrity of vascular endothelium, RBC structure and functions, immune system cells, and cells of vital organs. Such circulating molecules (proinflammatory cytokines, dying cell products, in particular, HMGB1, chemokins, immunosuppressing molecules, mitochondrial DNA, circulating DNA and its oxidized forms, etc.) may significantly contribute to the multiple organ failure and immune deficiency. The latter can increase the bacterial load and, as a result, concentrations of bacterial endotoxins, eliminate positive but short-term effects of specific hemoperfusion. On the other hand, nonspecific hemoperfusion is ineffective in decreasing BE levels. Since proinflammatory factors, bacterial products toxic for cells (endotoxins and metabolites), and immunosuppressive factors coexist and sustain each other's production, we can hardly believe that removal of only one group can break the vicious circle. Removal of a great variety of substances requires universal sorbents. Therefore, an ideal sorbent should combine the properties of both selective and nonselective sorbents, i.e. it should be a multimodal sorbent.

Such multimodal sorbents may be developed using methods of superficial modification of porous polymer materials with biospecific ligands, which do not impair the porous structure. New polymer materials capable to effectively adsorb cytokines, relatively small toxic molecules and at the same time equipped with ligands to remove endotoxins and, perhaps, other "large" molecules (circulating DNA molecules, alarmins, immunosuppressive factors, pathogenic microflora metabolites, etc.) might serve as promising candidates. Styrene/divinyl benzene copolymer might represent one of polysorbent matrix candidate. This polymer type is a representative of a new class of polymer materials, highly cross-linked macroporous polymers armed with surface-linked BE-specific ligands [137]. Recently, one of potentially multimodal sorbents was developed and manufactured by the "JSC Advanced Medical Technologies", Moscow, Russia. The sorbent was used to manufacture the Gemos-DS hemoperfusion column (manufactured by Biotekh-M, approved for clinical practice by Roszdravnadzor in 2013). A combination of hydrophobic interactions between LPS molecule fragments and nonpolar polymer matrix and polar interactions between negatively charged phosphate groups of lipid A and inner LPS fragment with positively charged ligand covalently immobilized on the sorbent pore surface have been employed to sorb LPS molecules.

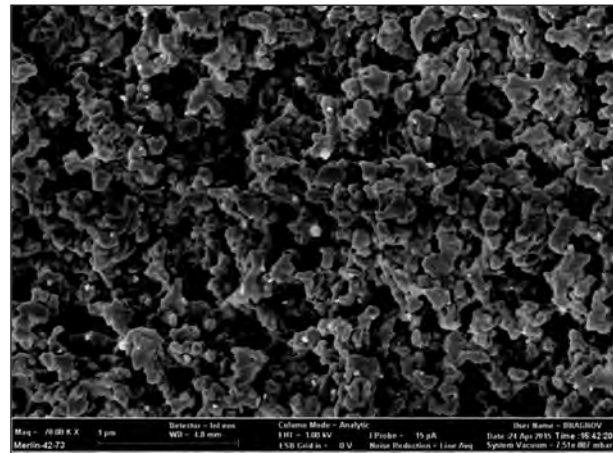
The initial styrene/divinyl benzene copolymer represent solid granules having 0.3—0.8 mm in diameter with a sufficiently dense surface and highly porous inner structure. The size of large cavities of this struc-



ность при использовании данного метода сорбции, составила всего 13,8%. Небольшой размер всей основной группы больных пока не позволяет делать выводы. Однако результаты свидетельствуют, что Липосорб обладает потенциалом в качестве вспомогательного средства при лечении сепсиса.

**2.4.6 Сфероцелл С80.** К другой группе сорбентов относится сфероцелл С80, разработанный в Санкт-Петербурге в ГосНИИ особо чистых био-препаратов. По химической природе сфероцелл С80 представляет собой целлюлозу (микросферическая форма, макропористый вариант), с привитыми на поверхность гидрофобными лигандами, т.е. в отличие от большинства известных решений (Тогамухин™, оXiris, Липосорб), в данном случае взаимодействие с липид-А фрагментом ЛПС определяется, в первую очередь, гидрофобными взаимодействиями, а не электростатическими [132]. На данный момент известны лишь *in vitro* испытания сорбента. Максимальная емкость сорбента по ЛПС из раствора альбумина превосходит 37 000 нг/мл сорбента, потери белка не превосходят 5%, и сверхсшитый полистирол обеспечивает более быстрое удаление БЭ из раствора [133].

**2.4.7 Токсипак.** Колонка «Токсипак» разработана и производится ЗАО «Научно-производственная фирма ПОКАРД» (Москва). Колонка Токсипак предназначена для удаления циркулирующих в крови эндотоксинов (липополисахаридов грамотрицательных бактерий) в экстракорпоральной процедуре гемосорбции. Показаниями для применения являются лечение и/или профилактика развития сепсиса и/или септического шока, вызванного грамотрицательными бактериями. Колонка зарегистрирована в РФ для клинического применения с 2015 года. Активный ингредиент колонки – сорбент, синтезированный на основе полисахаридной гранулированной матрицы и химического лиганда, специфичного к липополисахариду грамотрицательных бактерий. Сорбционная емкость – не менее 20000 ЕЭ. Сообщалось о клиническом исследовании колонки «Токсипак». Оно было проведено на 10 пациентах с тяжелым сепсисом. Серьезных побочных реакций на процедурах не наблюдалось. Положительный клинический эффект (уменьшение тяжести состояния по SOFA, снижение температуры тела и ЧСС, увеличение индекс  $PO_2/FiO_2$  и диуреза, уменьшение уровня эндотоксина, С-реактивного белка, прокальцитонина, креатинина, АлАТ, Д-димеров в крови) получен у всех 10 пациентов – все были переведены из отделения реанимации. Однако три пациента впоследствии умерли (на 8, 10, 21 сутки после ЛПС адсорбции) [134]. Отсутствие расширенных клинических исследований затрудняет полноценную оценку данного гемосорбента,



**Внутренняя структура сорбента Десепта-ЛПС, электронная микроскопия.**

**Inner structure of the Decepta-LPS sorbent, electron microscopy.**

ture may reach 100 nm, however, channels that connect them are significantly smaller. Such structure of the sorbent provides a high rate of mass-exchange for small protein toxins (cytokines) having up to 30–40 kDa in weight and prevents albumin loss whose molecular weight is 66 kDa. The method of chemical modification of granules using ligands that are affine to LPS impairs neither the inner structure of the material, nor physicochemical parameter of the porous structure (Fig.). The affinity to LPS is the only factor affected by the modification due to covalent immobilization of a specific ligand on the sorbent surface, including the inner surface of large pores. An extremely large specific surface (more than 700 m<sup>2</sup>/g) should provide conditions for sorption of additional ligand molecules which should be removed from the circulation (in addition to LPS) in order to break the "vicious circle" supported by multiple factors in critical illness complicated by infections.

Clinical trials of existing sorbents and further development of multimodal sorbents, as well as expanded clinical trials to select most clinically efficient EBPP should result in decreasing mortality rate of patients with severe sepsis and septic shock, the most life threatening conditions in the ICUs.

The work was carried out with a financial support of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (Agreement on provision of funds No. 14.577.21.0165 as of 10/28/2015 within the frames of a Federal Program "Research and Development in High-Priority Fields of Development of the Scientific and Technological Complex in Russia in 2014–2020").

однако имеющиеся данные (снижение показателей воспаления, содержания ЛПС, уменьшение тяжести состояния больных по шкале SOFA, отсутствие осложнений) уже свидетельствуют о целесообразности проведения таких исследований.

### 3. «Мультимодальные» сорбенты, сочетающие свойства селективных и неселективных сорбентов: новые перспективы

История применения экстракорпоральной технологии очистки крови (ЭТОК) от циркулирующих токсических эндогенных и экзогенных веществ с помощью техники селективной гемосорбции продолжается в мировой клинической практике уже несколько десятков лет. Однако мультицентровые исследования часто выявляли ограниченную эффективность ЭТОК, в частности при терапии сепсиса. Так, недавние исследования группы ABDOMIX выявили, что даже раннее применение колоночной гемосорбции с использованием иммобилизованного полимиксина-В для удаления из циркуляции бактериального ЛПС при перитоните не приводило к уменьшению смертности от септического шока [135]. В то же время, применение гемоперфузии приводит к улучшению гемодинамических показателей у больных с септическим шоком [136].

Эти и другие данные показывают, что стратегия ЭТОК, основанная исключительно на создании высокоселективных сорбентов для гемоперфузии, не всегда позволяет достигнуть стабилизации состояния больных при критических состояниях вследствие многообразия «условных эндотоксикантов» — веществ, избыточное содержание которых в циркулирующей крови, может быть существенным фактором нарушения целостности эндотелия сосудов, структуры и функции эритроцитов, клеток иммунной системы, клеток жизненно важных органов. Такие циркулирующие молекулы (провоспалительные цитокины, продукты гибнущих клеток — в частности, HMGB1, хемокины, иммуносупрессорные молекулы, митохондриальная ДНК, циркулирующая ДНК и ее окисленные формы, и т.д.) могут вносить существенный вклад в развитие полиорганной недостаточности и иммунокомпрометации. Последнее состояние, чреватое усилением бактериальной нагрузки и, как следствие, увеличением содержания бактериальных эндотоксинов, может «сводить на нет» положительные, но кратковременные, эффекты специфической гемосорбции. С другой стороны, неспецифическая гемосорбция малоэффективна для снижения уровня бактериальных эндотоксинов. Поскольку у больных тяжелым сепсисом и септическим шоком провоспалительные факторы, токсичные для клеток бактериальные продукты и иммуносупрессорные факторы сосуществуют и поддерживают продукцию друг друга, то трудно надеяться на то, что разорвать порочный круг может лишь удаление какой-либо одной из этих групп. Удаление разнообразного множества веществ, скорее, требует

сорбентов с универсальными сорбционными свойствами. Таким образом, идеальный гемосорбент должен сочетать в себе свойства селективного и неселективного сорбента, т.е. являться мультимодальным сорбентом.

Создание таких мультимодальных сорбентов возможно за счет методов поверхностной модификации пористых полимерных материалов биоспецифическими лигандами, не оказывающих негативного влияния на их пористую структуру. Кандидатами могут быть новые полимерные материалы, способные эффективно адсорбировать цитокины и относительно «малые» молекулы, но в то же время содержать на поверхности достаточно лигандов, эффективно удаляющих эндотоксины и, возможно, другие «большие» молекулы (циркулирующие молекулы ДНК, алармины, иммуносупрессорные факторы, метаболиты патогенной микрофлоры и др.). Одним из кандидатов матрицы таких полимерных сорбентов может выступать сополимер стиролдивинилбензола — представитель нового класса полимерных материалов — сильно сшитых макропористых полимеров с привитыми на поверхность специфичными по отношению к бактериальным эндотоксинам лигандами [137]. Представитель таких потенциально мультимодальных гемосорбентов недавно разработан и выпускается компанией «Перспективные медицинские технологии», и применяется при изготовлении гемосорбционной колонки Гемос-ДС (производитель НПП «Биотех-М», разрешена Росздравнадзором к применению в медицинской практике с 2013 г.). Для сорбции молекул ЛПС используется сочетание гидрофобных взаимодействий фрагментов молекулы ЛПС с неполярной матрицей полимера и полярных взаимодействий отрицательно заряженных фосфатных групп липида А и внутреннего фрагмента ЛПС с положительно заряженными лигандами, ковалентно иммобилизованными на поверхности пор сорбента.

Исходный стирол-дивинилбензолный сополимер представляет собой прочные гранулы диаметром от 0,3 до 0,8 мм с достаточно плотной поверхностью и высокопористой внутренней структурой. Крупные полости этой структуры могут достигать размера в 100 нм, хотя каналы, их соединяющие, заметно меньше. Такая структура сорбента обеспечивает высокую скорость массообмена для малых белковых токсинов (цитокинов) с массой до 30–40 кДа и предотвращает потерю альбумина, молекулярная масса которого составляет 66 кДа. Разработанный метод химической модификации гранул аффинными к ЛПС лигандами существенно не меняет ни внутреннюю текстуру материала, ни физико-химические параметры пористой структуры (рисунок). Увеличивается только средство к ЛПС за счет кова-

лентной иммобилизации специфического по отношению к нему лиганда на поверхности сорбента, включая внутреннюю поверхность крупных пор. Очень высокая удельная поверхность (более 700 м<sup>2</sup>/г) призвана обеспечить создание условий для сорбции дополнительных молекул-лигандов, которые (помимо ЛПС) было бы желательно удалить из циркуляции для разрыва «порочного круга», поддерживаемого множественными факторами при инфекционно-осложненных критических состояниях.

Клинические исследования созданных гемосорбентов и дальнейшие разработки сорбентов на мультимодальной платформе, а также расширенные клинические испытания и подбор оптималь-

ных условий для наиболее эффективного проведения ЭТОК в конечном итоге должны привести к снижению смертности от наиболее частых жизнеугрожающих критических состояний в отделениях реаниматологии и интенсивного лечения — тяжелого сепсиса и септического шока.

**Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (Соглашение о предоставлении субсидии № 14.577.21.0165 от 28.10.2015 г. в рамках ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 гг.»).**

#### Литература

1. Toshiaki I. Hemoadsorption in critical care. *Ther. Apher.* 2002; 6 (3): 189–192. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2002.00430.x>. PMID: 12109941
2. Winchester J.F., Ronco C., Brady J.A., Clemmer J., Muller T.E., Davankov V., Tsyurupa M., Pavlova L., Pavlov M., Levin N.W. History of sorbents in uremia. *Contrib. Nephrol.* 2001; 133: 131–139. <http://dx.doi.org/10.1159/000060120>. PMID: 11477746
3. Ash S.R. Extracorporeal blood detoxification by sorbents in treatment of hepatic encephalopathy. *Adv. Ren. Replace Ther.* 2002; 9 (1): 3–18. <http://dx.doi.org/10.1053/jarr.2002.30474>. PMID: 11927902
4. Winchester J.F., Salsberg J.A. Sorbents in the treatment of renal failure. *Minerva Urol. Nefrol.* 2004; 56 (3): 215–221. PMID: 15467500
5. Shoji H., Tani T., Hanasawa K., Kodama M. Extracorporeal endotoxin removal by polymyxin B immobilized fiber cartridge: designing and antiendotoxin efficacy in the clinical application. *Ther. Apher.* 1998; 2 (1): 3–12. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1998.tb00066.x>. PMID: 10227782
6. Ronco C. Endotoxin removal: history of a mission. *Blood Purif.* 2014; 37 (Suppl 1): 5–8. <http://dx.doi.org/10.1159/000356831>. PMID: 24457488
7. Ash S.R. Hemodiadsorption in treatment of acute hepatic failure and chronic cirrhosis with ascites. *Artif. Organs.* 1994; 18 (5): 355–362. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1594.1994.tb02216.x>. PMID: 8037609
8. Mitzner S.R., Stange J., Klammt S., Peszynski P., Schmidt R., Noldge-Schomburg G. Extracorporeal detoxification using molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12 (Suppl 17): S75–S82. PMID: 11251037
9. Winchester J.F., Ronco C., Brady J.A., Cowgill L.D., Salsberg J., Yousha E., Choquette M., Albright R., Clemmer J., Davankov V., Tsyurupa M., Pavlova L., Pavlov M., Cohen G., Hörl W., Gotch F., Levin N.W. The next step from high-flux dialysis: application of sorbent technology. *Blood Purif.* 2002; 20 (1): 81–86. <http://dx.doi.org/10.1159/000046989>. PMID: 11803163
10. Geiger H., Klepper J., Lux P., Heidland A. Biochemical assessment and clinical evaluation of a bilirubin adsorbent column (BR-350) in critically ill patients with intractable jaundice. *Int. J. Artif. Organs.* 1992; 15 (1): 35–39. PMID: 1551726
11. Tabei K., Akai Y., Takeda S., Homma S., Kusano E., Asano Y. Application of plasma perfusion in hepatic-failure. *Biomater. Artif. Cells Immobilization Biotechnol.* 1991; 19 (1): 193–201. <http://dx.doi.org/10.3109/107311991109117826>. PMID: 1751670
12. Mikhailovsky S.V. Microparticles for hemoperfusion and extracorporeal therapy. In: *Arshady R. (ed.). Microspheres, microcapsules and liposomes. The MML Series, vol. 2: medical & biotechnology applications.* London: Citus Books; 1999: 133–169.
13. Gordon A., Lewin A.J., Maxwell M.H., Roberts M. Current status of dialysate regeneration for the treatment of chronic uremia. In: *Chang T.M.S. (ed.). Artificial kidney, artificial liver, and artificial cells.* N.Y.: Plenum Press; 1978: 23–32. [http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4684-2478-2\\_4](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4684-2478-2_4)
14. Sangster B., van Heijst A.N.P., Sixma J.J. The influence of hemoperfusion on hemostasis and cellular constituents of the blood in the treatment of intoxications — a comparative study of 3 types of columns (Haemocol, Amberlite XAD-4, Gambro Adsorba 3000C). *Arch. Toxicol.* 1981; 47 (4): 269–278. <http://dx.doi.org/10.1007/bf00332393>. PMID: 7271453

#### References

1. Toshiaki I. Hemoadsorption in critical care. *Ther. Apher.* 2002; 6 (3): 189–192. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2002.00430.x>. PMID: 12109941
2. Winchester J.F., Ronco C., Brady J.A., Clemmer J., Muller T.E., Davankov V., Tsyurupa M., Pavlova L., Pavlov M., Levin N.W. History of sorbents in uremia. *Contrib. Nephrol.* 2001; 133: 131–139. <http://dx.doi.org/10.1159/000060120>. PMID: 11477746
3. Ash S.R. Extracorporeal blood detoxification by sorbents in treatment of hepatic encephalopathy. *Adv. Ren. Replace Ther.* 2002; 9 (1): 3–18. <http://dx.doi.org/10.1053/jarr.2002.30474>. PMID: 11927902
4. Winchester J.F., Salsberg J.A. Sorbents in the treatment of renal failure. *Minerva Urol. Nefrol.* 2004; 56 (3): 215–221. PMID: 15467500
5. Shoji H., Tani T., Hanasawa K., Kodama M. Extracorporeal endotoxin removal by polymyxin B immobilized fiber cartridge: designing and antiendotoxin efficacy in the clinical application. *Ther. Apher.* 1998; 2 (1): 3–12. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1998.tb00066.x>. PMID: 10227782
6. Ronco C. Endotoxin removal: history of a mission. *Blood Purif.* 2014; 37 (Suppl 1): 5–8. <http://dx.doi.org/10.1159/000356831>. PMID: 24457488
7. Ash S.R. Hemodiadsorption in treatment of acute hepatic failure and chronic cirrhosis with ascites. *Artif. Organs.* 1994; 18 (5): 355–362. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1594.1994.tb02216.x>. PMID: 8037609
8. Mitzner S.R., Stange J., Klammt S., Peszynski P., Schmidt R., Noldge-Schomburg G. Extracorporeal detoxification using molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12 (Suppl 17): S75–S82. PMID: 11251037
9. Winchester J.F., Ronco C., Brady J.A., Cowgill L.D., Salsberg J., Yousha E., Choquette M., Albright R., Clemmer J., Davankov V., Tsyurupa M., Pavlova L., Pavlov M., Cohen G., Hörl W., Gotch F., Levin N.W. The next step from high-flux dialysis: application of sorbent technology. *Blood Purif.* 2002; 20 (1): 81–86. <http://dx.doi.org/10.1159/000046989>. PMID: 11803163
10. Geiger H., Klepper J., Lux P., Heidland A. Biochemical assessment and clinical evaluation of a bilirubin adsorbent column (BR-350) in critically ill patients with intractable jaundice. *Int. J. Artif. Organs.* 1992; 15 (1): 35–39. PMID: 1551726
11. Tabei K., Akai Y., Takeda S., Homma S., Kusano E., Asano Y. Application of plasma perfusion in hepatic-failure. *Biomater. Artif. Cells Immobilization Biotechnol.* 1991; 19 (1): 193–201. <http://dx.doi.org/10.3109/107311991109117826>. PMID: 1751670
12. Mikhailovsky S.V. Microparticles for hemoperfusion and extracorporeal therapy. In: *Arshady R. (ed.). Microspheres, microcapsules and liposomes. The MML Series, vol. 2: medical & biotechnology applications.* London: Citus Books; 1999: 133–169.
13. Gordon A., Lewin A.J., Maxwell M.H., Roberts M. Current status of dialysate regeneration for the treatment of chronic uremia. In: *Chang T.M.S. (ed.). Artificial kidney, artificial liver, and artificial cells.* N.Y.: Plenum Press; 1978: 23–32. [http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4684-2478-2\\_4](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4684-2478-2_4)
14. Sangster B., van Heijst A.N.P., Sixma J.J. The influence of hemoperfusion on hemostasis and cellular constituents of the blood in the treatment of intoxications — a comparative study of 3 types of columns (Haemocol, Amberlite XAD-4, Gambro Adsorba 3000C). *Arch. Toxicol.* 1981; 47 (4): 269–278. <http://dx.doi.org/10.1007/bf00332393>. PMID: 7271453



15. Clark W.T., III. Biocompatible hemoperfusion system. United States patent US4048064 (USA). 1977 Sept 13.
16. Cerulli N., La Greca G., Laville M., Palla R., Ramello A., Ghezzi P.M., Fouque D., Pizzarelli F., Schena F.P., Tetta C., Buades J., Camussi G., David S., Hoerl W., Triolo G., Maggiore U., Chiarulli G., Losurdo N., Petrarulo F., Sacchetti A., Pallotta G., Dagostino F., Del Maestro G., Sasdelli M., Mura C., Bongiorno P., Grill A., Varvara M., Carabellese S., Laria E., Rizzi R., Mancini A., Losappio R., Maiorca R., Movilli E., Scolari F., Fiorini F., Imperatore P., Ranieri F., Bozzi M., Cuzzola R., De Min A., Specchio A., Bonomini M., Cuonzo M.T., Di Bari M., Dogliani M., Fidelio T., Ghezzi P.M., Meinero S., Canepari G., Surian M., Bonforte G., Rivera R., Sangalli L., Broccoli R., Maggiore Q., Pizzarelli F., Cavatorta F., Zollo A., Mastrangelo F., De Blasi V., Alfonso L., Usberti M., Rondina M., Laville M., Fouque D., Combarnous F., Basile C., Giordano R., Palla R., Betti G., Lopez T., Casino F., Ponticelli C., Valenti G., Ambro G., Como G., di Belgioioso G.B., Bertoli S., Buzzi L., Albertazzi A., Lucchi L., Virgilio M., Giancaspro V., Pastore G., Conversano A., Testa A., Malcangi U., Reina E., Rusconi L., Meterangelis A., Amato M., Campolo G., Giachino G., Chiappero F., Carozzi S., Schelotto C., Sanna A., Stallone C., Aucella F., Ramello A., Marangella M., Vitale C., Quarello F., Formica M., Gastaldi L., Frattini G.M., Ervo R., Mij M., Baroni A., Borzumati M., Maschio G., Tessitore N., Loschiavo C., La Greca G., Brendolan A., Sessa A., Conte F., Ancarani E., Costantini S., Galliani M., Lorenz M., Robba C. The effect of hemodiafiltration with on-line endogenous re-infusion (on-line HFR) on anemia: design of a European, open, randomised, multicentre trial. *J. Nephrol.* 2000; 13 (1): 34–42. PMID: 10720212
17. Falkenhagen D., Strobl W., Hartmann T., Schrefl A., Linsberger I., Kellner K.H., Aussenegg Z., Leitner A. Patient safety technology extracorporeal for microadsorbent systems in blood purification. *Artif. Organs.* 2002; 26 (2): 84–90. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1594.2002.06884.x>. PMID: 11879234
18. Yu Y.T., Chen C.Z. Advances of adsorbents for hemoperfusion in China. *Biomater. Artif. Cells Artif. Organs.* 1990; 18 (4): 499–505. <http://dx.doi.org/10.3109/10731199009119624>. PMID: 2285812
19. Bansal R.C., Donnet J.B., Stoeckli F. (eds.). Active carbon. N.Y.: Marcel Dekker; 1988: 482.
20. Cipoletti J.J. Resin technology in medicine. In: Cipoletti J.J., Kunin R., Meyer F. Sorbents and their clinical applications. N.Y.: Academic Press; 1980: 221–248.
21. Афанасьева О.К., Алтынова Е.В., Болдырев А.Г., Соколов А.А., Адамова И.Ю., Покровский С.Н. Сравнительный анализ эффективности и специфичности разных сорбентов для афереза липопротеидов низкой плотности. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2006; 142 (11): 532–536. <http://dx.doi.org/10.1007/s10517-006-0425-4>. PMID: 17415469
22. Yokoyama S., Hayashi R., Satani M., Yamamoto A. Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis.* 1985; 5 (6): 613–622. <http://dx.doi.org/10.1161/01.atv.5.6.613>. PMID: 3865648
23. Koll R.A. LDL-Therasorb immunoadsorption for the treatment of severe hypercholesterolemia refractory to conventional therapy. *Ther. Apher.* 1998; 2 (2): 142–146. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1998.tb00092.x>. PMID: 10225716
24. Bosch T. Recent advances in therapeutic apheresis. *J. Artif. Organs.* 2003; 6 (1): 1–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s100470300000>. PMID: 14598117
25. Thompson G.R. LDL apheresis. *Atherosclerosis.* 2003; 167 (1): 1–13. [http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9150\(02\)00251-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9150(02)00251-4). PMID: 12618263
26. Newsom-Davis J. Autoimmunity in neuromuscular disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1988; 540: 25–38. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1988.tb27048.x>. PMID: 2849891
27. Bradl M., Lassmann H. Neurologic autoimmunity: mechanisms revealed by animal models. *Handb. Clin. Neurol.* 2016; 133: 121–143. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63432-0.00008-6>. PMID: 27112675
28. Gilhus N.E., Skeie G.O., Romi F., Lazaridis K., Zisimopoulou P., Tzartos S. Myasthenia gravis – autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat. Rev. Neurol.* 2016; 12 (5): 259–268. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2016.44>. PMID: 27103470
29. Von Thun Und Hohenstein-Blaul N., Bell K., Pfeiffer N., Grus F.H. Autoimmune aspects in glaucoma. *Eur. J. Pharmacol.* 2016; 787: 105–118. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.031>. PMID: 27090926
30. Lally L., Sammaritano L.R. Vasculitis in antiphospholipid syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2015; 41 (1): 109–123. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2014.09.009>. PMID: 25399943
31. Conigliaro P., Chimenti M.S., Triggianese P., Sunzini F., Novelli L., Perricone C., Perricone R. Autoantibodies in inflammatory arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2016; 15 (7): 673–683. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.03.003>. PMID: 26970491
32. Sueoka A. Present status of apheresis technologies, part 3: adsorbent. *Ther. Apher.* 1997; 1 (3): 271–283. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1997.tb00150.x>. PMID: 10225751
15. Clark W.T., III. Biocompatible hemoperfusion system. United States patent US4048064 (USA). 1977 Sept 13.
16. Cerulli N., La Greca G., Laville M., Palla R., Ramello A., Ghezzi P.M., Fouque D., Pizzarelli F., Schena F.P., Tetta C., Buades J., Camussi G., David S., Hoerl W., Triolo G., Maggiore U., Chiarulli G., Losurdo N., Petrarulo F., Sacchetti A., Pallotta G., Dagostino F., Del Maestro G., Sasdelli M., Mura C., Bongiorno P., Grill A., Varvara M., Carabellese S., Laria E., Rizzi R., Mancini A., Losappio R., Maiorca R., Movilli E., Scolari F., Fiorini F., Imperatore P., Ranieri F., Bozzi M., Cuzzola R., De Min A., Specchio A., Bonomini M., Cuonzo M.T., Di Bari M., Dogliani M., Fidelio T., Ghezzi P.M., Meinero S., Canepari G., Surian M., Bonforte G., Rivera R., Sangalli L., Broccoli R., Maggiore Q., Pizzarelli F., Cavatorta F., Zollo A., Mastrangelo F., De Blasi V., Alfonso L., Usberti M., Rondina M., Laville M., Fouque D., Combarnous F., Basile C., Giordano R., Palla R., Betti G., Lopez T., Casino F., Ponticelli C., Valenti G., Ambro G., Como G., di Belgioioso G.B., Bertoli S., Buzzi L., Albertazzi A., Lucchi L., Virgilio M., Giancaspro V., Pastore G., Conversano A., Testa A., Malcangi U., Reina E., Rusconi L., Meterangelis A., Amato M., Campolo G., Giachino G., Chiappero F., Carozzi S., Schelotto C., Sanna A., Stallone C., Aucella F., Ramello A., Marangella M., Vitale C., Quarello F., Formica M., Gastaldi L., Frattini G.M., Ervo R., Mij M., Baroni A., Borzumati M., Maschio G., Tessitore N., Loschiavo C., La Greca G., Brendolan A., Sessa A., Conte F., Ancarani E., Costantini S., Galliani M., Lorenz M., Robba C. The effect of hemodiafiltration with on-line endogenous re-infusion (on-line HFR) on anemia: design of a European, open, randomised, multicentre trial. *J. Nephrol.* 2000; 13 (1): 34–42. PMID: 10720212
17. Falkenhagen D., Strobl W., Hartmann T., Schrefl A., Linsberger I., Kellner K.H., Aussenegg Z., Leitner A. Patient safety technology extracorporeal for microadsorbent systems in blood purification. *Artif. Organs.* 2002; 26 (2): 84–90. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1594.2002.06884.x>. PMID: 11879234
18. Yu Y.T., Chen C.Z. Advances of adsorbents for hemoperfusion in China. *Biomater. Artif. Cells Artif. Organs.* 1990; 18 (4): 499–505. <http://dx.doi.org/10.3109/10731199009119624>. PMID: 2285812
19. Bansal R.C., Donnet J.B., Stoeckli F. (eds.). Active carbon. N.Y.: Marcel Dekker; 1988: 482.
20. Cipoletti J.J. Resin technology in medicine. In: Cipoletti J.J., Kunin R., Meyer F. Sorbents and their clinical applications. N.Y.: Academic Press; 1980: 221–248.
21. Афанасьева О.И., Алтынова Е.В., Болдырев А.Г., Соколов А.А., Адамова И.Ю., Покровский С.Н. Сравнительный анализ эффективности и специфичности разных сорбентов для афереза липопротеидов низкой плотности. *Бюллетень Экспериментальной Биологии и Медицины.* 2006; 142 (5): 587–590. <http://dx.doi.org/10.1007/s10517-006-0425-4>. PMID: 17415469. [In Russ.]
22. Yokoyama S., Hayashi R., Satani M., Yamamoto A. Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis.* 1985; 5 (6): 613–622. <http://dx.doi.org/10.1161/01.atv.5.6.613>. PMID: 3865648
23. Koll R.A. LDL-Therasorb immunoadsorption for the treatment of severe hypercholesterolemia refractory to conventional therapy. *Ther. Apher.* 1998; 2 (2): 142–146. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1998.tb00092.x>. PMID: 10225716
24. Bosch T. Recent advances in therapeutic apheresis. *J. Artif. Organs.* 2003; 6 (1): 1–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s100470300000>. PMID: 14598117
25. Thompson G.R. LDL apheresis. *Atherosclerosis.* 2003; 167 (1): 1–13. [http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9150\(02\)00251-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9150(02)00251-4). PMID: 12618263
26. Newsom-Davis J. Autoimmunity in neuromuscular disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1988; 540: 25–38. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1988.tb27048.x>. PMID: 2849891
27. Bradl M., Lassmann H. Neurologic autoimmunity: mechanisms revealed by animal models. *Handb. Clin. Neurol.* 2016; 133: 121–143. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63432-0.00008-6>. PMID: 27112675
28. Gilhus N.E., Skeie G.O., Romi F., Lazaridis K., Zisimopoulou P., Tzartos S. Myasthenia gravis – autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat. Rev. Neurol.* 2016; 12 (5): 259–268. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2016.44>. PMID: 27103470
29. Von Thun Und Hohenstein-Blaul N., Bell K., Pfeiffer N., Grus F.H. Autoimmune aspects in glaucoma. *Eur. J. Pharmacol.* 2016; 787: 105–118. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.031>. PMID: 27090926
30. Lally L., Sammaritano L.R. Vasculitis in antiphospholipid syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2015; 41 (1): 109–123. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2014.09.009>. PMID: 25399943
31. Conigliaro P., Chimenti M.S., Triggianese P., Sunzini F., Novelli L., Perricone C., Perricone R. Autoantibodies in inflammatory arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2016; 15 (7): 673–683. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.03.003>. PMID: 26970491
32. Sueoka A. Present status of apheresis technologies, part 3: adsorbent. *Ther. Apher.* 1997; 1 (3): 271–283. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1997.tb00150.x>. PMID: 10225751



## Reviews

33. Hashimoto H., Tsuda H., Kanai Y., Kobayashi S., Hirose S., Shinoura H., Yokohari R., Miyashita M., Aotsuka S., Yamada H., Takahashi K., Yoshiyama S., Miyamoto T. Selective removal of anti-DNA and anticardiolipin antibodies by adsorbent plasmapheresis using dextran sulfate columns in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 1991; 18 (4): 545–551. PMID: 2066947
34. Wiesenhuber C., Irish B., Bertram J. Treatment of patients with refractory rheumatoid arthritis with extracorporeal protein-A immunoadsorption column: a pilot trial. *J. Rheumatol.* 1994; 21 (5): 804–812. PMID: 8064718
35. Falson D.T., LaValley M.P., Baldassare A.R., Block J.A., Caldwell J.R., Cannon G.W., Deal C., Evance S., Fleischmann R., Gendreau R.M., Harris E.R., Matteson E.L., Roth S.H., Schumacher H.R., Weisman M.H., Furst D.E. The ProSORBA column for treatment of refractory rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 1999; 42 (10): 2153–2159. [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199910\)42:10<2153::aid-anr16>3.0.co;2-w](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199910)42:10<2153::aid-anr16>3.0.co;2-w). PMID: 10524687
36. Braun N., Risler T. Immunoadsorption as a tool for the immunomodulation of the humoral and cellular immune system in autoimmune disease. *Ther. Apher.* 1999; 3 (3): 240–245. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.1999.00155.x>. PMID: 10427622
37. Oka K., Nakaji S., Tanihara M., Takakura K., Takamori M. Development of specific immunoadsorbent containing immobilized synthetic peptide of acetylcholine receptor for treatment of myasthenia gravis. *Jpn. J. Artif. Organs.* 1993; 22: 194–197.
38. Nakaji S., Oka K., Tanihara M., Takakura K., Takamori M. Development of a specific immunoadsorbent containing immobilized synthetic peptide of acetylcholine receptor for treatment of myasthenia gravis. 1993. *Ther. Apher.* 2000; 4 (2): 124–126. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2000.004002124.x>. PMID: 10805430
39. Koll R.A. Ig-Therasorb immunoadsorption for selective removal of human immunoglobulin diseases associated with pathogenic antibodies of all classes and IgG subclasses, immune complexes, and fragments of immunoglobulins. *Ther. Apher.* 1998; 2 (2): 147–152. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1998.tb00093.x>. PMID: 10225717
40. Kutsuki H., Takata S., Yamamoto K., Tani N. Therapeutic selective adsorption of anti-DNA antibody using dextran sulfate cellulose column (Selesorb) for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Ther. Apher.* 1998; 2: 18–24. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1998.tb00068.x>. PMID: 10227784
41. Pokrovsky S., Kuznetsova Yu.V., Afanasieva O.I., Zvezdkin P.V., Adamova I. Yu., Kononov G.A. Clinical experience of immunoadsorption with 'Ig Adsopak' columns. *Ther. Apher. Dial.* 2005; 9 (5): A38. [http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2005.00324\\_4.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2005.00324_4.x)
42. Zahir F., Rabbani G., Khan R.H., Rizvi S.J., Jamal M.S., Abuzenadah A.M. The pharmacological features of bilirubin: the question of the century. *Cell Mol. Biol. Lett.* 2015; 20 (3): 418–447. <http://dx.doi.org/10.1515/cmbl-2015-0012>. PMID: 26208389
43. Qaisiya M., Brischetto C., Jašprová J., Vitek L., Tiribelli C., Bellarosa C. Bilirubin-induced ER stress contributes to the inflammatory response and apoptosis in neuronal cells. *Arch. Toxicol.* 2016; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-016-1835-3>. PMID: 27578021
44. Ahlfors C. Plasma bilirubin binding and bilirubin neurotoxicity. *Dev. Med. Child Neurol.* 2016; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1111/dmcn.13303>. PMID: 27786370
45. Riordan S.M., Bittel D.C., Le Pichon J.B., Gazzin S., Tiribelli C., Watchko J.F., Wennberg R.P., Shapiro S.M. A hypothesis for using pathway genetic load analysis for understanding complex outcomes in bilirubin encephalopathy. *Front Neurosci.* 2016; 10: 376. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2016.00376>. PMID: 27587993
46. Watchko J.F. Bilirubin-induced neurotoxicity in the preterm neonate. *Clin. Perinatol.* 2016; 43 (2): 297–311. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2016.01.007>. PMID: 27235209
47. Bhutani V.K., Wong R.J., Stevenson D.K. Hyperbilirubinemia in preterm neonates. *Clin. Perinatol.* 2016; 43 (2): 215–232. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2016.01.001>. PMID: 27235203
48. Amin S.B., Wang H., Laroia N., Orlando M. Unbound bilirubin and auditory neuropathy spectrum disorder in late preterm and term infants with severe jaundice. *J. Pediatr.* 2016; 173: 84–89. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.024>. PMID: 26952116
49. Wusthoff C.J., Loe I.M. Impact of bilirubin-induced neurologic dysfunction on neurodevelopmental outcomes. *Semin. Fetal. Neonatal Med.* 2015; 20 (1): 52–57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2014.12.003>. PMID: 25585889
50. Olusanya B.O. Societal impact of bilirubin-induced hearing impairment in resource-limited nations. *Semin. Fetal. Neonatal Med.* 2015; 20 (1): 58–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2014.12.009>. PMID: 25573775
51. Gazzin S., Vitek L., Watchko J., Shapiro S.M., Tiribelli C. A novel perspective on the biology of bilirubin in health and disease. *Trends Mol. Med.* 2016; 22 (9): 758–768. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2016.07.004>. PMID: 27515064
32. Sueoka A. Present status of apheresis technologies, part 3: adsorbent. *Ther. Apher.* 1997; 1 (3): 271–283. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1997.tb00150.x>. PMID: 10225751
33. Hashimoto H., Tsuda H., Kanai Y., Kobayashi S., Hirose S., Shinoura H., Yokohari R., Kinoshita M., Aotsuka S., Yamada H., Takahashi K., Yoshiyama S., Miyamoto T. Selective removal of anti-DNA and anticardiolipin antibodies by adsorbent plasmapheresis using dextran sulfate columns in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 1991; 18 (4): 545–551. PMID: 2066947
34. Wiesenhuber C., Irish B., Bertram J. Treatment of patients with refractory rheumatoid arthritis with extracorporeal protein-A immunoadsorption column: a pilot trial. *J. Rheumatol.* 1994; 21 (5): 804–812. PMID: 8064718
35. Falson D.T., LaValley M.P., Baldassare A.R., Block J.A., Caldwell J.R., Cannon G.W., Deal C., Evance S., Fleischmann R., Gendreau R.M., Harris E.R., Matteson E.L., Roth S.H., Schumacher H.R., Weisman M.H., Furst D.E. The ProSORBA column for treatment of refractory rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 1999; 42 (10): 2153–2159. [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199910\)42:10<2153::aid-anr16>3.0.co;2-w](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199910)42:10<2153::aid-anr16>3.0.co;2-w). PMID: 10524687
36. Braun N., Risler T. Immunoadsorption as a tool for the immunomodulation of the humoral and cellular immune system in autoimmune disease. *Ther. Apher.* 1999; 3 (3): 240–245. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.1999.00155.x>. PMID: 10427622
37. Oka K., Nakaji S., Tanihara M., Takakura K., Takamori M. Development of specific immunoadsorbent containing immobilized synthetic peptide of acetylcholine receptor for treatment of myasthenia gravis. *Jpn. J. Artif. Organs.* 1993; 22: 194–197.
38. Nakaji S., Oka K., Tanihara M., Takakura K., Takamori M. Development of a specific immunoadsorbent containing immobilized synthetic peptide of acetylcholine receptor for treatment of myasthenia gravis. 1993. *Ther. Apher.* 2000; 4 (2): 124–126. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2000.004002124.x>. PMID: 10805430
39. Koll R.A. Ig-Therasorb immunoadsorption for selective removal of human immunoglobulin diseases associated with pathogenic antibodies of all classes and IgG subclasses, immune complexes, and fragments of immunoglobulins. *Ther. Apher.* 1998; 2 (2): 147–152. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1998.tb00093.x>. PMID: 10225717
40. Kutsuki H., Takata S., Yamamoto K., Tani N. Therapeutic selective adsorption of anti-DNA antibody using dextran sulfate cellulose column (Selesorb) for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Ther. Apher.* 1998; 2: 18–24. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1998.tb00068.x>. PMID: 10227784
41. Pokrovsky S., Kuznetsova Yu.V., Afanasieva O.I., Zvezdkin P.V., Adamova I. Yu., Kononov G.A. Clinical experience of immunoadsorption with 'Ig Adsopak' columns. *Ther. Apher. Dial.* 2005; 9 (5): A38. [http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2005.00324\\_4.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2005.00324_4.x)
42. Zahir F., Rabbani G., Khan R.H., Rizvi S.J., Jamal M.S., Abuzenadah A.M. The pharmacological features of bilirubin: the question of the century. *Cell Mol. Biol. Lett.* 2015; 20 (3): 418–447. <http://dx.doi.org/10.1515/cmbl-2015-0012>. PMID: 26208389
43. Qaisiya M., Brischetto C., Jašprová J., Vitek L., Tiribelli C., Bellarosa C. Bilirubin-induced ER stress contributes to the inflammatory response and apoptosis in neuronal cells. *Arch. Toxicol.* 2016; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-016-1835-3>. PMID: 27578021
44. Ahlfors C. Plasma bilirubin binding and bilirubin neurotoxicity. *Dev. Med. Child Neurol.* 2016; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1111/dmcn.13303>. PMID: 27786370
45. Riordan S.M., Bittel D.C., Le Pichon J.B., Gazzin S., Tiribelli C., Watchko J.F., Wennberg R.P., Shapiro S.M. A hypothesis for using pathway genetic load analysis for understanding complex outcomes in bilirubin encephalopathy. *Front Neurosci.* 2016; 10: 376. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2016.00376>. PMID: 27587993
46. Watchko J.F. Bilirubin-induced neurotoxicity in the preterm neonate. *Clin. Perinatol.* 2016; 43 (2): 297–311. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2016.01.007>. PMID: 27235209
47. Bhutani V.K., Wong R.J., Stevenson D.K. Hyperbilirubinemia in preterm neonates. *Clin. Perinatol.* 2016; 43 (2): 215–232. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2016.01.001>. PMID: 27235203
48. Amin S.B., Wang H., Laroia N., Orlando M. Unbound bilirubin and auditory neuropathy spectrum disorder in late preterm and term infants with severe jaundice. *J. Pediatr.* 2016; 173: 84–89. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.024>. PMID: 26952116
49. Wusthoff C.J., Loe I.M. Impact of bilirubin-induced neurologic dysfunction on neurodevelopmental outcomes. *Semin. Fetal. Neonatal Med.* 2015; 20 (1): 52–57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2014.12.003>. PMID: 25585889
50. Olusanya B.O. Societal impact of bilirubin-induced hearing impairment in resource-limited nations. *Semin. Fetal. Neonatal Med.* 2015; 20 (1): 58–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2014.12.009>. PMID: 25573775

52. Tan H.K. Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS). *Ann. Acad. Med. Singapore*. 2004; 33 (3): 329–335. PMID: 15175774
53. Collins K.L., Roberts E.A., Adeli K., Bohn D., Harvey E.A. Single pass albumin dialysis (SPAD) in fulminant Wilsonian liver failure: a case report. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23 (6): 1013–1016. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-008-0761-x>. PMID: 18299897
54. Mitzner S., Klammt S., Stange J., Schmidt R. Albumin regeneration in liver support-comparison of different methods. *Ther. Apher. Dial.* 2006; 10 (2): 108–117. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2006.00351.x>. PMID: 16684211
55. Takenaka Y. Bilirubin adsorbent column for plasma perfusion. *Ther. Apher.* 1998; 2 (2): 129–133. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1998.tb00090.x>. PMID: 10225714
56. Nakaji S., Hayashi N. Bilirubin adsorption column Medisorba BL-300. *Ther. Apher. Dial.* 2003; 7 (1): 98–103. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2003.00007.x>. PMID: 12921123
57. Stegmayr B.G. Plasmapheresis in severe sepsis or septic shock. *Blood Purif.* 1996; 14 (1): 94–101. <http://dx.doi.org/10.1159/000170250>. PMID: 8718572
58. Stegmayr B.G. Is there a future for adsorption techniques in sepsis? *Blood Purif.* 2000; 18 (2): 149–155. <http://dx.doi.org/10.1159/000014440>. PMID: 10838475
59. Rimmelé T., Kellum J.A. Clinical review: blood purification for sepsis. *Crit. Care*. 2011; 15 (1): 205. <http://dx.doi.org/10.1186/cc9411>. PMID: 21371356
60. Воинов В.А. Эфферентная терапия критических состояний в реаниматологии. СПб.: Санкт-Петербургский ГМУ им. И.П.Павлова; 2013: 110.
61. Davies B., Cohen J. Endotoxin removal devices for the treatment of sepsis and septic shock. *Lancet Infect. Dis.* 2011; 11 (1): 65–71. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(10\)70220-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(10)70220-6). PMID: 21183148
62. Бажина Е.С., Никулин А.В., Хорошилов С.Е. Экстракорпоральные методы лечения абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (5): 45–66. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-45-66>
63. Ушакова Н.Д., Шевченко А.Н., Четвериков М.В., Златник Е.Ю., Зыкова Т.А. Результаты применения селективной адсорбции эндотоксина при сепсисе у онкологических больных. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (6): 32–38. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-32-38>
64. Shoji H. Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin). *Ther. Apher. Dial.* 2003; 7 (1): 108–114. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2003.00005.x>. PMID: 12921125
65. Nakamura T., Kawagoe Y., Suzuki T., Shoji H., Ueda Y., Koide H. Polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion with the PMX-05R column in elderly patients suffering from septic shock. *Am. J. Med. Sci.* 2007; 334 (4): 244–247. <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3180a5e8d8>. PMID: 18030179
66. Toray Medical Co., Ltd. for endotoxin removal in patients with severe sepsis and septic shock. <http://www.toray-medical.com/en/medical/kyusei/pdf/PMX-20R.pdf>
67. Kojika M., Sato N., Yaegashi Y., Suzuki Y., Suzuki K., Nakae H., Endo S. Endotoxin adsorption therapy for septic shock using polymyxin B-immobilized fibers (PMX): evaluation by high-sensitivity endotoxin assay and measurement of the cytokine production capacity. *Ther. Apher. Dial.* 2006; 10 (1): 12–18. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2006.00340.x>. PMID: 16556131
68. Shoji H., Minaga M., Sakai Y., Kunitomo T., Takeyama T., Tani T., Kodama M. Design and development of endotoxin detoxifying column PMX and its clinical application. *Jpn. J. Artif. Organs*. 1993; 22 (1): 204–211.
69. Sakai Y., Shoji H., Kobayashi T., Terada R., Sugaya H., Murakami R., Moriyama K., Minaga M., Kunitomo N., Takeyama T. New extracorporeal blood purification devices for critical care medicine under development. *Ther. Plasmapheresis*. 1993; 12: 837–842.
70. Shimizu T., Obata T., Sonoda H., Akabori H., Tabata T., Eguchi Y., Endo Y., Tani T. The ability of endotoxin adsorption during a longer duration of direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fiber column in patients with septic shock. *Transfus. Apher. Sci.* 2013; 49 (3): 499–503. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2013.04.042>. PMID: 23683501
71. Jaber B.L., Barrett T.W., Cendoroglo Neto M., Sundaram S., King A.J., Pereira B.J. Endotoxin removal by polymyxin-B immobilized polystyrene-derivative fibers during *in vitro* hemoperfusion of 10% human plasma. *ASAIO J.* 1998; 44 (1): 54–61. <http://dx.doi.org/10.1097/00002480-199801000-00012>. PMID: 9466502
72. Tani T., Hanasawa K., Kodama M., Imaizumi H., Yonekawa M., Saito M., Ikeda T., Yagi Y., Takayama K., Amano I., Shimaoka H., Ohta M., Okahisa T., Koga N., Fujita N., Yamasa H. Correlation between plasma endotoxin, plasma cytokines, and plasminogen activator inhibitor-1
51. Gazzin S., Vitek L., Watchko J., Shapiro S.M., Tiribelli C. A novel perspective on the biology of bilirubin in health and disease. *Trends Mol. Med.* 2016; 22 (9): 758–768. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2016.07.004>. PMID: 27515064
52. Tan H.K. Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS). *Ann. Acad. Med. Singapore*. 2004; 33 (3): 329–335. PMID: 15175774
53. Collins K.L., Roberts E.A., Adeli K., Bohn D., Harvey E.A. Single pass albumin dialysis (SPAD) in fulminant Wilsonian liver failure: a case report. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23 (6): 1013–1016. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-008-0761-x>. PMID: 18299897
54. Mitzner S., Klammt S., Stange J., Schmidt R. Albumin regeneration in liver support-comparison of different methods. *Ther. Apher. Dial.* 2006; 10 (2): 108–117. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2006.00351.x>. PMID: 16684211
55. Takenaka Y. Bilirubin adsorbent column for plasma perfusion. *Ther. Apher.* 1998; 2 (2): 129–133. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1998.tb00090.x>. PMID: 10225714
56. Nakaji S., Hayashi N. Bilirubin adsorption column Medisorba BL-300. *Ther. Apher. Dial.* 2003; 7 (1): 98–103. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2003.00007.x>. PMID: 12921123
57. Stegmayr B.G. Plasmapheresis in severe sepsis or septic shock. *Blood Purif.* 1996; 14 (1): 94–101. <http://dx.doi.org/10.1159/000170250>. PMID: 8718572
58. Stegmayr B.G. Is there a future for adsorption techniques in sepsis? *Blood Purif.* 2000; 18 (2): 149–155. <http://dx.doi.org/10.1159/000014440>. PMID: 10838475
59. Rimmelé T., Kellum J.A. Clinical review: blood purification for sepsis. *Crit. Care*. 2011; 15 (1): 205. <http://dx.doi.org/10.1186/cc9411>. PMID: 21371356
60. Воинов В.А. Эфферентная терапия критических состояний в реаниматологии. СПб.: Санкт-Петербургский ГМУ им. И.П.Павлова; 2013: 110.
61. Davies B., Cohen J. Endotoxin removal devices for the treatment of sepsis and septic shock. *Lancet Infect. Dis.* 2011; 11 (1): 65–71. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(10\)70220-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(10)70220-6). PMID: 21183148
62. Бажина Е.С., Никулин А.В., Хорошилов С.Е. Экстракорпоральные методы лечения абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (5): 45–66. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-45-66>
63. Ушакова Н.Д., Шевченко А.Н., Четвериков М.В., Златник Е.Ю., Зыкова Т.А. Результаты применения селективной адсорбции эндотоксина при сепсисе у онкологических больных. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (6): 32–38. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-32-38>
64. Shoji H. Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin). *Ther. Apher. Dial.* 2003; 7 (1): 108–114. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2003.00005.x>. PMID: 12921125
65. Nakamura T., Kawagoe Y., Suzuki T., Shoji H., Ueda Y., Koide H. Polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion with the PMX-05R column in elderly patients suffering from septic shock. *Am. J. Med. Sci.* 2007; 334 (4): 244–247. <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3180a5e8d8>. PMID: 18030179
66. Toray Medical Co., Ltd. for endotoxin removal in patients with severe sepsis and septic shock. <http://www.toray-med-ical.com/en/medical/kyusei/pdf/PMX-20R.pdf>
67. Kojika M., Sato N., Yaegashi Y., Suzuki Y., Suzuki K., Nakae H., Endo S. Endotoxin adsorption therapy for septic shock using polymyxin B-immobilized fibers (PMX): evaluation by high-sensitivity endotoxin assay and measurement of the cytokine production capacity. *Ther. Apher. Dial.* 2006; 10 (1): 12–18. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2006.00340.x>. PMID: 16556131
68. Shoji H., Minaga M., Sakai Y., Kunitomo T., Takeyama T., Tani T., Kodama M. Design and development of endotoxin detoxifying column PMX and its clinical application. *Jpn. J. Artif. Organs*. 1993; 22 (1): 204–211.
69. Sakai Y., Shoji H., Kobayashi T., Terada R., Sugaya H., Murakami R., Moriyama K., Minaga M., Kunitomo N., Takeyama T. New extracorporeal blood purification devices for critical care medicine under development. *Ther. Plasmapheresis*. 1993; 12: 837–842.
70. Shimizu T., Obata T., Sonoda H., Akabori H., Tabata T., Eguchi Y., Endo Y., Tani T. The ability of endotoxin adsorption during a longer duration of direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fiber column in patients with septic shock. *Transfus. Apher. Sci.* 2013; 49 (3): 499–503. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2013.04.042>. PMID: 23683501
71. Jaber B.L., Barrett T.W., Cendoroglo Neto M., Sundaram S., King A.J., Pereira B.J. Endotoxin removal by polymyxin-B immobilized polystyrene-derivative fibers during *in vitro* hemoperfusion of 10% human plasma. *ASAIO J.* 1998; 44 (1): 54–61. <http://dx.doi.org/10.1097/00002480-199801000-00012>. PMID: 9466502



## Reviews

- activities in septic patients. *World J. Surg.* 2001; 25 (5): 660–668. <http://dx.doi.org/10.1007/s002680020028>. PMID: 11396436
73. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, Kawagoe Y, Maeda S, Yamagishi S. Suppression of high-mobility group box-1 and receptor for advanced glycation end-product axis by polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion in septic shock patients. *J. Crit. Care.* 2011; 26 (6): 546–549. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.11.010>. PMID: 21273029
  74. Oishi K, Mimura-Kimura Y, Miyasho T, Aoe K, Ogata Y, Katayama H, Murata Y, Ueoka H, Matsumoto T, Mimura Y. Association between cytokine removal by polymyxin B hemoperfusion and improved pulmonary oxygenation in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cytokine.* 2013; 61 (1): 84–89. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2012.08.032>. PMID: 23021430
  75. Shimizu T, Hanasawa K, Sato K, Umeki M, Koga N, Naganuma T, Sato S, Shimonishi T, Ikeda T, Matsuno N, Ono S, Saitoh H, Satoh K, Otani Y, Endo Y, Eguchi Y, Tani T; PMX Treatment Study Group in Septic Patients with Colorectal Perforation. The clinical significance of serum procalcitonin levels following direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber column in septic patients with colorectal perforation. *Eur. Surg. Res.* 2009; 42 (2): 109–117. <http://dx.doi.org/10.1159/000187169>. PMID: 19122457
  76. Hanasawa K, Tani T, Oka T, Yoshioka T, Endo Y, Horisawa M, Nakane Y, Kodama M, Teramoto K, Nishiumi S. A new treatment for endotoxemia with direct hemoperfusion by polymyxin immobilized fiber. *Ther. Apher.* 2000; 4 (2): 142–145. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2000.004002142.x>. PMID: 10805433
  77. Tani T, Hanasawa K, Endo Y, Yoshioka T, Kodama M, Kaneko M, Uchiyama Y, Akizawa T, Takahasi K, Sugai K. Therapeutic apheresis for septic patients with organ dysfunction: hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column. *Artif. Organs.* 1998; 22 (12): 1038–1044. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1594.1998.06086.x>. PMID: 9876096
  78. Kodama M, Hanasawa K, Tani T. Blood purification for critical care medicine: endotoxin adsorption. *Ther. Apher.* 1997; 1 (3): 224–227. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1997.tb00142.x>. PMID: 10225743
  79. 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: a systematic review. *Crit. Care.* 2007; 11 (2): R47. <http://dx.doi.org/10.1186/cc5780>. PMID: 17448226
  80. Nakamura T, Ebihara I, Shoji H, Ushiyama C, Suzuki S, Koide H. 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. *Inflamm. Res.* 1999; 48 (4): 171–175. <http://dx.doi.org/10.1007/s000110050442>. PMID: 10344466
  81. Nemoto H, Nakamoto H, Okada H, Sugahara S, Moriwaki K, Arai M, Kanno Y, Suzuki H. Newly developed polymyxin B-immobilized fibers improve the survival of patients with sepsis. *Blood Purif.* 2001; 19 (4): 361–369. <http://dx.doi.org/10.1159/000046966>. PMID: 11574732
  82. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki Y, Shoji H, Shimada N, Koide H. Hemoperfusion with polymyxin-B immobilized fiber for urinary albumin excretion in septic patients with trauma. *ASAIO J.* 2002; 48 (3): 244–248. <http://dx.doi.org/10.1097/00002480-200205000-00008>. PMID: 12058997
  83. Suzuki H, Nemoto H, Nakamoto H, Okada H, Sugahara S, Kanno Y, Moriwaki K. Continuous hemodiafiltration with polymyxin B immobilized fiber is effective in patients with sepsis syndrome and acute renal failure. *Ther. Apher.* 2002; 6 (3): 234–240. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2002.00416.x>. PMID: 12109950
  84. Tsushima K, Kubo K, Koizumi T, Yamamoto H, Fujimoto K, Hora K, Kan-Nou Y. Direct hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column improves acute respiratory. *J. Clin. Apher.* 2002; 17 (2): 97–102. <http://dx.doi.org/10.1002/jca.10019>. PMID: 12210714
  85. Tsugawa K, Koyanagi N, Hashizume M, Wada H, Ayukawa K, Akahoshi K, Tomikawa M, Sugimachi K. Results of endotoxin absorption after a subtotal resection of the small intestine and a right hemicolectomy for severe superior mesenteric ischemia. *Hepato-gastroenterology.* 2002; 49 (47): 1303–1306. PMID: 12239931
  86. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki Y, Inoue T, Shoji H, Shimada N, Koide H. Combination therapy with polymyxin B-immobilized fibre haemoperfusion and teicoplanin for sepsis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Hosp. Infect.* 2003; 53 (1): 58–63. <http://dx.doi.org/10.1053/jhin.2002.1332>. PMID: 12495686
  87. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki Y, Osada S, Inoue T, Shoji H, Hara M, Shimada N, Koide H. Hemoperfusion with polymyxin-B immobilized fiber in septic patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated glomerulonephritis. *Nephron. Clin. Pract.* 2003; 94 (2): 33–39. <http://dx.doi.org/10.1159/000071279>. PMID: 12845235
  88. Nakamura T, Matsuda T, Suzuki Y, Shoji H, Koide H. Polymyxin B-immobilized fiber in patients with sepsis. *Dial. Transplant.* 2003; 32: 602–607.
  72. Tani T, Hanasawa K, Kodama M, Imaizumi H, Yonekawa M, Saito M, Ikeda T, Yagi Y, Takayama K, Amano I, Shimaoka H, Ohta M, Okahisa T, Koga N, Fujita N, Yamasa H. Correlation between plasma endotoxin, plasma cytokines, and plasminogen activator inhibitor-1 activities in septic patients. *World J. Surg.* 2001; 25 (5): 660–668. <http://dx.doi.org/10.1007/s002680020028>. PMID: 11396436
  73. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, Kawagoe Y, Maeda S, Yamagishi S. Suppression of high-mobility group box-1 and receptor for advanced glycation end-product axis by polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion in septic shock patients. *J. Crit. Care.* 2011; 26 (6): 546–549. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.11.010>. PMID: 21273029
  74. Oishi K, Mimura-Kimura Y, Miyasho T, Aoe K, Ogata Y, Katayama H, Murata Y, Ueoka H, Matsumoto T, Mimura Y. Association between cytokine removal by polymyxin B hemoperfusion and improved pulmonary oxygenation in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cytokine.* 2013; 61 (1): 84–89. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2012.08.032>. PMID: 23021430
  75. Shimizu T, Hanasawa K, Sato K, Umeki M, Koga N, Naganuma T, Sato S, Shimonishi T, Ikeda T, Matsuno N, Ono S, Saitoh H, Satoh K, Otani Y, Endo Y, Eguchi Y, Tani T; PMX Treatment Study Group in Septic Patients with Colorectal Perforation. The clinical significance of serum procalcitonin levels following direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber column in septic patients with colorectal perforation. *Eur. Surg. Res.* 2009; 42 (2): 109–117. <http://dx.doi.org/10.1159/000187169>. PMID: 19122457
  76. Hanasawa K, Tani T, Oka T, Yoshioka T, Endo Y, Horisawa M, Nakane Y, Kodama M, Teramoto K, Nishiumi S. A new treatment for endotoxemia with direct hemoperfusion by polymyxin immobilized fiber. *Ther. Apher.* 2000; 4 (2): 142–145. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2000.004002142.x>. PMID: 10805433
  77. Tani T, Hanasawa K, Endo Y, Yoshioka T, Kodama M, Kaneko M, Uchiyama Y, Akizawa T, Takahasi K, Sugai K. Therapeutic apheresis for septic patients with organ dysfunction: hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column. *Artif. Organs.* 1998; 22 (12): 1038–1044. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1594.1998.06086.x>. PMID: 9876096
  78. Kodama M, Hanasawa K, Tani T. Blood purification for critical care medicine: endotoxin adsorption. *Ther. Apher.* 1997; 1 (3): 224–227. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1997.tb00142.x>. PMID: 10225743
  79. 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: a systematic review. *Crit. Care.* 2007; 11 (2): R47. <http://dx.doi.org/10.1186/cc5780>. PMID: 17448226
  80. Nakamura T, Ebihara I, Shoji H, Ushiyama C, Suzuki S, Koide H. 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. *Inflamm. Res.* 1999; 48 (4): 171–175. <http://dx.doi.org/10.1007/s000110050442>. PMID: 10344466
  81. Nemoto H, Nakamoto H, Okada H, Sugahara S, Moriwaki K, Arai M, Kanno Y, Suzuki H. Newly developed polymyxin B-immobilized fibers improve the survival of patients with sepsis. *Blood Purif.* 2001; 19 (4): 361–369. <http://dx.doi.org/10.1159/000046966>. PMID: 11574732
  82. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki Y, Shoji H, Shimada N, Koide H. Hemoperfusion with polymyxin-B immobilized fiber for urinary albumin excretion in septic patients with trauma. *ASAIO J.* 2002; 48 (3): 244–248. <http://dx.doi.org/10.1097/00002480-200205000-00008>. PMID: 12058997
  83. Suzuki H, Nemoto H, Nakamoto H, Okada H, Sugahara S, Kanno Y, Moriwaki K. Continuous hemodiafiltration with polymyxin B immobilized fiber is effective in patients with sepsis syndrome and acute renal failure. *Ther. Apher.* 2002; 6 (3): 234–240. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2002.00416.x>. PMID: 12109950
  84. Tsushima K, Kubo K, Koizumi T, Yamamoto H, Fujimoto K, Hora K, Kan-Nou Y. Direct hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column improves acute respiratory. *J. Clin. Apher.* 2002; 17 (2): 97–102. <http://dx.doi.org/10.1002/jca.10019>. PMID: 12210714
  85. Tsugawa K, Koyanagi N, Hashizume M, Wada H, Ayukawa K, Akahoshi K, Tomikawa M, Sugimachi K. Results of endotoxin absorption after a subtotal resection of the small intestine and a right hemicolectomy for severe superior mesenteric ischemia. *Hepato-gastroenterology.* 2002; 49 (47): 1303–1306. PMID: 12239931
  86. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki Y, Inoue T, Shoji H, Shimada N, Koide H. Combination therapy with polymyxin B-immobilized fibre haemoperfusion and teicoplanin for sepsis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Hosp. Infect.* 2003; 53 (1): 58–63. <http://dx.doi.org/10.1053/jhin.2002.1332>. PMID: 12495686
  87. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki Y, Osada S, Inoue T, Shoji H, Hara M, Shimada N, Koide H. Hemoperfusion with polymyxin-B immobilized fiber in septic patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated glomerulonephritis. *Nephron. Clin. Pract.* 2003; 94 (2): 33–39. <http://dx.doi.org/10.1159/000071279>. PMID: 12845235
  88. Nakamura T, Matsuda T, Suzuki Y, Shoji H, Koide H. Polymyxin B-immobilized fiber in patients with sepsis. *Dial. Transplant.* 2003; 32: 602–607.

89. Nakamura T, Kawagoe Y, Matsuda T, Koide H. Effect of polymyxin B-immobilized fiber on bone resorption in patients with sepsis. *Intensive Care Med.* 2004; 30 (9): 1838–1841. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-004-2357-7>. PMID: 15197430
90. Nakamura T, Kawagoe Y, Matsuda T, Ueda Y, Koide H. Effects of polymyxin B-immobilized fiber on urinary N-acetyl-B-glucosaminidase in patients with severe sepsis. *ASAIO J.* 2004; 50 (6): 563–567. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mat.0000142875.62592.3a>. PMID: 15672789
91. Ono S, Tsujimoto H, Matsumoto A, Ikuta S, Kinoshita M, Mochizuki H. Modulation of human leukocyte antigen-DR on monocytes and CD16 on granulocytes in patients with polymyxin b-immobilized fiber. *Am. J. Surg.* 2004; 188 (2): 150–156. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2003.12.067>. PMID: 15249240
92. Tsujimoto H, Ono S, Hiraki S, Majima T, Kawarabayashi N, Sugawara H, Kinoshita M, Hiraide H, Mochizuki H. Hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers reduced the number of CD16+CD14+ monocytes in patients with septic shock. *J. Endotoxin. Res.* 2004; 10 (4): 229–237. <http://dx.doi.org/10.1179/096805104225005814>. PMID: 15373966
93. Nakamura T, Kawagoe Y, Sukuzi T, Shoji H, Ueda Y, Kobayashi N, Koide H. Changes in plasma interleukin-18 by direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber in patients with septic shock. *Blood Purif.* 2005; 23 (6): 417–420. <http://dx.doi.org/10.1159/000088016>. PMID: 16141713
94. Vincent J.L., Laterre P.F., Cohen J., Burchardi H., Bruining H., Lerma F.A., Wittebole X., De Backer D., Brett S., Marzò D., Nakamura H., John S. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock.* 2005; 23 (5): 400–405. <http://dx.doi.org/10.1097/01.shk.0000159930.87737.8a>. PMID: 15834304
95. Nakamura T, Ebihara I, Shimada N, Suzuki S, Ushiyama C., Shoji H., Koide H. Effects of hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber on serum neopterin and soluble interleukin-2 receptor concentrations in patients with septic shock. *J. Infect.* 1998; 37 (3): 241–247. [http://dx.doi.org/10.1016/s0163-4453\(98\)91952-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0163-4453(98)91952-1). PMID: 9892527
96. Nakamura T, Ebihara I, Shimada N, Koide H. Changes in plasma erythropoietin and interleukin-6 concentrations in patients with septic shock after hemoperfusion and polymyxin B-immobilized fiber. *Intensive Care Med.* 1998; 24 (12): 1272–1276. <http://dx.doi.org/10.1007/s001340050761>. PMID: 9885879
97. Nakamura T, Kawagoe Y, Matsuda T, Shoji H, Ueda Y, Tamura N, Ebihara I, Koide H. Effect of polymyxin B-immobilized fiber on blood metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in acute respiratory distress syndrome patients. *Blood Purif.* 2004; 22 (3): 256–260. <http://dx.doi.org/10.1159/000078494>. PMID: 15148453
98. Shimada N, Nakamura T, Takayashi Y, Tanaka A., Shoji H., Sekizuka K., Ebihara I, Koide H. Effects of polymyxin B-immobilized fiber on serum phosphate concentrations in patients with sepsis. *Nephron.* 2000; 86 (3): 359–360. <http://dx.doi.org/10.1159/000045800>. PMID: 11096302
99. Tōjimbara T, Sato S., Nakajima I., Fuchinoue S., Akiba T., Teraoka S. Polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion after emergency surgery in patients with chronic renal failure. *Ther. Apher. Dial.* 2004; 8 (4): 286–292. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-0968.2004.00166.x>. PMID: 15274679
100. Ueno T., Sugino M., Nemoto H., Shoji H., Kakita A., Watanabe M. Effect over time of endotoxin adsorption therapy in sepsis. *Ther. Apher. Dial.* 2005; 9 (2): 128–136. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1774-9987.2005.00230.x>. PMID: 15828924
101. Uriu K., Osajima A., Hiroshige K., Watanabe H., Aibara K., Inada Y., Segawa K., Anai H., Takagi I., Ito A., Kamochi M., Kaizu K. Endotoxin removal by direct hemoperfusion with an adsorbent column using polymyxin B-immobilized fiber ameliorates systemic circulatory disturbance in patients with septic shock. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39 (5): 937–947. <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2002.32767>. PMID: 11979337
102. Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., Muzzin A., Knoblich B., Peterson E., Tomlanovich M.; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (19): 1368–1377. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa010307>. PMID: 11794169
103. Ikeda T., Ikeda K., Nagura M., Taniuchi H., Matsushita M., Kiuchi S., Kuroki Y., Suzuki K., Matsuno N. Clinical evaluation of PMX-DHP for hypercytokinemia caused by septic multiple organ failure. *Ther. Apher. Dial.* 2004; 8 (4): 293–298. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-0968.2004.00167.x>. PMID: 15274680
104. Casella G., Monti G., Terzi V., Pulici M., Ravizza A., Vesconi S. Nonconventional therapies in refractory septic shock: clinical experience with Polymyxin B. *Minerva Anestesiol.* 2006; 72 (1): 63–67.
105. Follmann D., Elliott P., Suh I., Cutler J. Variance imputation for overviews of clinical trials with continuous response. *J. Clin. Epidemiol.* 1992; 45 (7): 769–773. [http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90054-q](http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(92)90054-q). PMID: 1619456
88. Nakamura T, Matsuda T, Suzuki Y, Shoji H, Koide H. Polymyxin B-immobilized fiber in patients with sepsis. *Dial. Transplant.* 2003; 32: 602–607.
89. Nakamura T, Kawagoe Y, Matsuda T, Koide H. Effect of polymyxin B-immobilized fiber on bone resorption in patients with sepsis. *Intensive Care Med.* 2004; 30 (9): 1838–1841. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-004-2357-7>. PMID: 15197430
90. Nakamura T, Kawagoe Y, Matsuda T, Ueda Y, Koide H. Effects of polymyxin B-immobilized fiber on urinary N-acetyl-B-glucosaminidase in patients with severe sepsis. *ASAIO J.* 2004; 50 (6): 563–567. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mat.0000142875.62592.3a>. PMID: 15672789
91. Ono S, Tsujimoto H, Matsumoto A, Ikuta S, Kinoshita M, Mochizuki H. Modulation of human leukocyte antigen-DR on monocytes and CD16 on granulocytes in patients with polymyxin b-immobilized fiber. *Am. J. Surg.* 2004; 188 (2): 150–156. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2003.12.067>. PMID: 15249240
92. Tsujimoto H, Ono S, Hiraki S, Majima T, Kawarabayashi N, Sugawara H, Kinoshita M, Hiraide H, Mochizuki H. Hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers reduced the number of CD16+CD14+ monocytes in patients with septic shock. *J. Endotoxin. Res.* 2004; 10 (4): 229–237. <http://dx.doi.org/10.1179/096805104225005814>. PMID: 15373966
93. Nakamura T, Kawagoe Y, Sukuzi T, Shoji H, Ueda Y, Kobayashi N, Koide H. Changes in plasma interleukin-18 by direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber in patients with septic shock. *Blood Purif.* 2005; 23 (6): 417–420. <http://dx.doi.org/10.1159/000088016>. PMID: 16141713
94. Vincent J.L., Laterre P.F., Cohen J., Burchardi H., Bruining H., Lerma F.A., Wittebole X., De Backer D., Brett S., Marzò D., Nakamura H., John S. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock.* 2005; 23 (5): 400–405. <http://dx.doi.org/10.1097/01.shk.0000159930.87737.8a>. PMID: 15834304
95. Nakamura T, Ebihara I, Shimada N, Suzuki S, Ushiyama C., Shoji H., Koide H. Effects of hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber on serum neopterin and soluble interleukin-2 receptor concentrations in patients with septic shock. *J. Infect.* 1998; 37 (3): 241–247. [http://dx.doi.org/10.1016/s0163-4453\(98\)91952-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0163-4453(98)91952-1). PMID: 9892527
96. Nakamura T, Ebihara I, Shimada N, Koide H. Changes in plasma erythropoietin and interleukin-6 concentrations in patients with septic shock after hemoperfusion and polymyxin B-immobilized fiber. *Intensive Care Med.* 1998; 24 (12): 1272–1276. <http://dx.doi.org/10.1007/s001340050761>. PMID: 9885879
97. Nakamura T, Kawagoe Y, Matsuda T, Shoji H, Ueda Y, Tamura N, Ebihara I, Koide H. Effect of polymyxin B-immobilized fiber on blood metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in acute respiratory distress syndrome patients. *Blood Purif.* 2004; 22 (3): 256–260. <http://dx.doi.org/10.1159/000078494>. PMID: 15148453
98. Shimada N, Nakamura T, Takayashi Y, Tanaka A., Shoji H., Sekizuka K., Ebihara I, Koide H. Effects of polymyxin B-immobilized fiber on serum phosphate concentrations in patients with sepsis. *Nephron.* 2000; 86 (3): 359–360. <http://dx.doi.org/10.1159/000045800>. PMID: 11096302
99. Tōjimbara T, Sato S., Nakajima I., Fuchinoue S., Akiba T., Teraoka S. Polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion after emergency surgery in patients with chronic renal failure. *Ther. Apher. Dial.* 2004; 8 (4): 286–292. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-0968.2004.00166.x>. PMID: 15274679
100. Ueno T., Sugino M., Nemoto H., Shoji H., Kakita A., Watanabe M. Effect over time of endotoxin adsorption therapy in sepsis. *Ther. Apher. Dial.* 2005; 9 (2): 128–136. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1774-9987.2005.00230.x>. PMID: 15828924
101. Uriu K., Osajima A., Hiroshige K., Watanabe H., Aibara K., Inada Y., Segawa K., Anai H., Takagi I., Ito A., Kamochi M., Kaizu K. Endotoxin removal by direct hemoperfusion with an adsorbent column using polymyxin B-immobilized fiber ameliorates systemic circulatory disturbance in patients with septic shock. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39 (5): 937–947. <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2002.32767>. PMID: 11979337
102. Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., Muzzin A., Knoblich B., Peterson E., Tomlanovich M.; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (19): 1368–1377. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa010307>. PMID: 11794169
103. Ikeda T., Ikeda K., Nagura M., Taniuchi H., Matsushita M., Kiuchi S., Kuroki Y., Suzuki K., Matsuno N. Clinical evaluation of PMX-DHP for hypercytokinemia caused by septic multiple organ failure. *Ther. Apher. Dial.* 2004; 8 (4): 293–298. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-0968.2004.00167.x>. PMID: 15274680
104. Casella G., Monti G., Terzi V., Pulici M., Ravizza A., Vesconi S. Nonconventional therapies in refractory septic shock: clinical experience with Polymyxin B. *Minerva Anestesiol.* 2006; 72 (1): 63–67.
105. Follmann D., Elliott P., Suh I., Cutler J. Variance imputation for overviews of clinical trials with continuous response. *J. Clin. Epidemiol.* 1992; 45 (7): 769–773. [http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90054-q](http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(92)90054-q). PMID: 1619456



## Reviews

106. Kushi H, Miki T, Okamoto K, Nakahara J, Saito T, Tanjoh K. Early haemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Crit. Care.* 2005; 9 (6): R653–R661. <http://dx.doi.org/10.1186/cc3815>. PMID: 16280061
107. Cruz D.N., Antonelli M., Fumagalli R., Foltran F., Brienza N., Donati A., Malcangi V., Petrini F., Volta G., Bobbio Pallavicini F.M., Rottoli F., Giunta F., Ronco C. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 301 (23): 2445–2452. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.856>. PMID: 19531784
108. Vincent J.L. Polymyxin B hemoperfusion and mortality in abdominal septic shock. *JAMA.* 2009; 302 (18): 1967–1968. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1606>. PMID: 19903915
109. Amaral A.C. Polymyxin B hemoperfusion and mortality in abdominal septic shock. *JAMA.* 2009; 302 (18): 1968–1970. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1607>. PMID: 19903914
110. Kase Y., Obata T., Okamoto Y., Iwai K., Saito K., Yokoyama K., Takinami M., Tanifuji Y. Removal of 2-arachidonylglycerol by direct hemoperfusion therapy with polymyxin B immobilized fibers benefits patients with septic shock. *Ther. Apher. Dial.* 2008; 12 (5): 374–380. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2008.00612.x>. PMID: 18937720
111. Cantaluppi V., Assenzio B., Pasero D., Romanazzi G.M., Pacitti A., Lanfranco G., Puntorieri V., Martin E.L., Mascia L., Monti G., Casella G., Segoloni G.P., Camussi G., Ranieri V.M. Polymyxin-B hemoperfusion inactivates circulating proapoptotic factors. *Intensive Care Med.* 2008; 34 (9): 1638–1645. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1124-6>. PMID: 18463848
112. Kohro S., Imaizumi H., Yamakage M., Masuda Y., Namiki A., Asai Y., Maruyama I. Anandamide absorption by direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber improves the prognosis and organ failure assessment score in patients with sepsis. *J. Anesth.* 2006; 20 (1): 11–16. <http://dx.doi.org/10.1007/s00540-005-0366-5>. PMID: 16421670
113. Matsuno N., Ikeda T., Ikeda K., Hama K., Iwamoto H., Uchiyama M., Kozaki K., Narumi Y., Kikuchi K., Degawa H., Nagao T. Changes of cytokines in direct endotoxin adsorption treatment on postoperative multiple organ failure. *Ther. Apher.* 2001; 5 (1): 36–39. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2001.005001036.x>. PMID: 11258608
114. Novelli G., Ferretti G., Poli L., Pretagostini R., Ruberto F., Perrella S.M., Levi Sandri G.B., Morabito V., Berloco P.B. Clinical results of treatment of postsurgical endotoxin-mediated sepsis with polymyxin-B direct hemoperfusion. *Transplant. Proc.* 2010; 42 (4): 1021–1024. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.03.056>. PMID: 20534214
115. Mori M., Onaka T., Yonezawa A., Kitagawa T., Sasaki Y., Imada K. Direct hemoperfusion using polymyxin-B immobilized fiber for severe septic patients with hematological disorders: a single-center analysis. *J. Infect. Chemother.* 2014; 20 (4): 282–284. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2013.12.008>. PMID: 24485325
116. Mitaka C., Fujiwara N., Yamamoto M., Toyofuku T., Haraguchi G., Tomita M. Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion removes endotoxin throughout a 24-hour treatment period. *J. Crit. Care.* 2014; 29 (5): 728–732. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jccr.2014.03.031>. PMID: 24798345
117. 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
118. Cutuli S.L., Artigas A., Fumagalli R., Monti G., Ranieri V.M., Ronco C., Antonelli M.; EUPHAS 2 Collaborative Group. Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry. *Ann. Intensive Care.* 2016; 6 (1): 77. <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-016-0178-9>. PMID: 27502196
119. Quenot J.P., Binquet C., Kara F., Martinet O., Ganster F., Navellou J.C., Castelain V., Barraud D., Cousson J., Louis G., Perez P., Kuteifan K., Noiro A., Badie J., Mezher C., Lessire H., Pavon A. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit. Care.* 2013; 17 (2): R65. <http://dx.doi.org/10.1186/cc12598>. PMID: 23561510
120. Phua J., Koh Y., Du B., Tang Y.Q., Divatia J.V., Tan C.C., Gomersall C.D., Faruq M.O., Shrestha B.R., Gia Binh N., Arabi Y.M., Salahuddin N., Wahyuprajitno B., Tu M.L., Wahab A.Y., Hameed A.A., Nishimura M., Procyshyn M., Chan Y.H.; MOSAICS Study Group. Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study. *BMJ.* 2011; 342: d3245. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d3245>. PMID: 21669950
121. Chihara S., Masuda Y., Tatsumi H., Nakano K., Shimada T., Murohashi T., Yamakage M. Early induction of direct hemoperfusion with a polymyxin-B immobilized column is associated with amelioration of hemodynamic derangement and mortality in patients with septic shock. *J. Artif. Organs.* 2016; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1007/s10047-016-0922-9>. PMID: 27469940
- 1992; 45 (7): 769–773. [http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90054-q](http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(92)90054-q). PMID: 1619456
106. Kushi H, Miki T, Okamoto K, Nakahara J, Saito T, Tanjoh K. Early haemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Crit. Care.* 2005; 9 (6): R653–R661. <http://dx.doi.org/10.1186/cc3815>. PMID: 16280061
107. Cruz D.N., Antonelli M., Fumagalli R., Foltran F., Brienza N., Donati A., Malcangi V., Petrini F., Volta G., Bobbio Pallavicini F.M., Rottoli F., Giunta F., Ronco C. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 301 (23): 2445–2452. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.856>. PMID: 19531784
108. Vincent J.L. Polymyxin B hemoperfusion and mortality in abdominal septic shock. *JAMA.* 2009; 302 (18): 1967–1968. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1606>. PMID: 19903915
109. Amaral A.C. Polymyxin B hemoperfusion and mortality in abdominal septic shock. *JAMA.* 2009; 302 (18): 1968–1970. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1607>. PMID: 19903914
110. Kase Y., Obata T., Okamoto Y., Iwai K., Saito K., Yokoyama K., Takinami M., Tanifuji Y. Removal of 2-arachidonylglycerol by direct hemoperfusion therapy with polymyxin B immobilized fibers benefits patients with septic shock. *Ther. Apher. Dial.* 2008; 12 (5): 374–380. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2008.00612.x>. PMID: 18937720
111. Cantaluppi V., Assenzio B., Pasero D., Romanazzi G.M., Pacitti A., Lanfranco G., Puntorieri V., Martin E.L., Mascia L., Monti G., Casella G., Segoloni G.P., Camussi G., Ranieri V.M. Polymyxin-B hemoperfusion inactivates circulating proapoptotic factors. *Intensive Care Med.* 2008; 34 (9): 1638–1645. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1124-6>. PMID: 18463848
112. Kohro S., Imaizumi H., Yamakage M., Masuda Y., Namiki A., Asai Y., Maruyama I. Anandamide absorption by direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber improves the prognosis and organ failure assessment score in patients with sepsis. *J. Anesth.* 2006; 20 (1): 11–16. <http://dx.doi.org/10.1007/s00540-005-0366-5>. PMID: 16421670
113. Matsuno N., Ikeda T., Ikeda K., Hama K., Iwamoto H., Uchiyama M., Kozaki K., Narumi Y., Kikuchi K., Degawa H., Nagao T. Changes of cytokines in direct endotoxin adsorption treatment on postoperative multiple organ failure. *Ther. Apher. Dial.* 2001; 5 (1): 36–39. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2001.005001036.x>. PMID: 11258608
114. Novelli G., Ferretti G., Poli L., Pretagostini R., Ruberto F., Perrella S.M., Levi Sandri G.B., Morabito V., Berloco P.B. Clinical results of treatment of postsurgical endotoxin-mediated sepsis with polymyxin-B direct hemoperfusion. *Transplant. Proc.* 2010; 42 (4): 1021–1024. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.03.056>. PMID: 20534214
115. Mori M., Onaka T., Yonezawa A., Kitagawa T., Sasaki Y., Imada K. Direct hemoperfusion using polymyxin-B immobilized fiber for severe septic patients with hematological disorders: a single-center analysis. *J. Infect. Chemother.* 2014; 20 (4): 282–284. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2013.12.008>. PMID: 24485325
116. Mitaka C., Fujiwara N., Yamamoto M., Toyofuku T., Haraguchi G., Tomita M. Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion removes endotoxin throughout a 24-hour treatment period. *J. Crit. Care.* 2014; 29 (5): 728–732. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jccr.2014.03.031>. PMID: 24798345
117. 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
118. Cutuli S.L., Artigas A., Fumagalli R., Monti G., Ranieri V.M., Ronco C., Antonelli M.; EUPHAS 2 Collaborative Group. Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry. *Ann. Intensive Care.* 2016; 6 (1): 77. <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-016-0178-9>. PMID: 27502196
119. Quenot J.P., Binquet C., Kara F., Martinet O., Ganster F., Navellou J.C., Castelain V., Barraud D., Cousson J., Louis G., Perez P., Kuteifan K., Noiro A., Badie J., Mezher C., Lessire H., Pavon A. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit. Care.* 2013; 17 (2): R65. <http://dx.doi.org/10.1186/cc12598>. PMID: 23561510
120. Phua J., Koh Y., Du B., Tang Y.Q., Divatia J.V., Tan C.C., Gomersall C.D., Faruq M.O., Shrestha B.R., Gia Binh N., Arabi Y.M., Salahuddin N., Wahyuprajitno B., Tu M.L., Wahab A.Y., Hameed A.A., Nishimura M., Procyshyn M., Chan Y.H.; MOSAICS Study Group. Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study. *BMJ.* 2011; 342: d3245. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d3245>. PMID: 21669950
121. Chihara S., Masuda Y., Tatsumi H., Nakano K., Shimada T., Murohashi T., Yamakage M. Early induction of direct hemoperfusion with a polymyxin-B immobilized column is associated with amelioration of hemodynamic derangement and mortality in patients with septic shock. *J. Artif. Organs.* 2016; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1007/s10047-016-0922-9>. PMID: 27469940
- 1992; 45 (7): 769–773. [http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90054-q](http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(92)90054-q). PMID: 1619456
106. Kushi H, Miki T, Okamoto K, Nakahara J, Saito T, Tanjoh K. Early haemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Crit. Care.* 2005; 9 (6): R653–R661. <http://dx.doi.org/10.1186/cc3815>. PMID: 16280061
107. Cruz D.N., Antonelli M., Fumagalli R., Foltran F., Brienza N., Donati A., Malcangi V., Petrini F., Volta G., Bobbio Pallavicini F.M., Rottoli F., Giunta F., Ronco C. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 301 (23): 2445–2452. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.856>. PMID: 19531784
108. Vincent J.L. Polymyxin B hemoperfusion and mortality in abdominal septic shock. *JAMA.* 2009; 302 (18): 1967–1968. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1606>. PMID: 19903915
109. Amaral A.C. Polymyxin B hemoperfusion and mortality in abdominal septic shock. *JAMA.* 2009; 302 (18): 1968–1970. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1607>. PMID: 19903914
110. Kase Y., Obata T., Okamoto Y., Iwai K., Saito K., Yokoyama K., Takinami M., Tanifuji Y. Removal of 2-arachidonylglycerol by direct hemoperfusion therapy with polymyxin B immobilized fibers benefits patients with septic shock. *Ther. Apher. Dial.* 2008; 12 (5): 374–380. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2008.00612.x>. PMID: 18937720
111. Cantaluppi V., Assenzio B., Pasero D., Romanazzi G.M., Pacitti A., Lanfranco G., Puntorieri V., Martin E.L., Mascia L., Monti G., Casella G., Segoloni G.P., Camussi G., Ranieri V.M. Polymyxin-B hemoperfusion inactivates circulating proapoptotic factors. *Intensive Care Med.* 2008; 34 (9): 1638–1645. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1124-6>. PMID: 18463848
112. Kohro S., Imaizumi H., Yamakage M., Masuda Y., Namiki A., Asai Y., Maruyama I. Anandamide absorption by direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber improves the prognosis and organ failure assessment score in patients with sepsis. *J. Anesth.* 2006; 20 (1): 11–16. <http://dx.doi.org/10.1007/s00540-005-0366-5>. PMID: 16421670
113. Matsuno N., Ikeda T., Ikeda K., Hama K., Iwamoto H., Uchiyama M., Kozaki K., Narumi Y., Kikuchi K., Degawa H., Nagao T. Changes of cytokines in direct endotoxin adsorption treatment on postoperative multiple organ failure. *Ther. Apher. Dial.* 2001; 5 (1): 36–39. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2001.005001036.x>. PMID: 11258608
114. Novelli G., Ferretti G., Poli L., Pretagostini R., Ruberto F., Perrella S.M., Levi Sandri G.B., Morabito V., Berloco P.B. Clinical results of treatment of postsurgical endotoxin-mediated sepsis with polymyxin-B direct hemoperfusion. *Transplant. Proc.* 2010; 42 (4): 1021–1024. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.03.056>. PMID: 20534214
115. Mori M., Onaka T., Yonezawa A., Kitagawa T., Sasaki Y., Imada K. Direct hemoperfusion using polymyxin-B immobilized fiber for severe septic patients with hematological disorders: a single-center analysis. *J. Infect. Chemother.* 2014; 20 (4): 282–284. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2013.12.008>. PMID: 24485325
116. Mitaka C., Fujiwara N., Yamamoto M., Toyofuku T., Haraguchi G., Tomita M. Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion removes endotoxin throughout a 24-hour treatment period. *J. Crit. Care.* 2014; 29 (5): 728–732. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jccr.2014.03.031>. PMID: 24798345
117. 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
118. Cutuli S.L., Artigas A., Fumagalli R., Monti G., Ranieri V.M., Ronco C., Antonelli M.; EUPHAS 2 Collaborative Group. Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry. *Ann. Intensive Care.* 2016; 6 (1): 77. <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-016-0178-9>. PMID: 27502196
119. Quenot J.P., Binquet C., Kara F., Martinet O., Ganster F., Navellou J.C., Castelain V., Barraud D., Cousson J., Louis G., Perez P., Kuteifan K., Noiro A., Badie J., Mezher C., Lessire H., Pavon A. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit. Care.* 2013; 17 (2): R65. <http://dx.doi.org/10.1186/cc12598>. PMID: 23561510
120. Phua J., Koh Y., Du B., Tang Y.Q., Divatia J.V., Tan C.C., Gomersall C.D., Faruq M.O., Shrestha B.R., Gia Binh N., Arabi Y.M., Salahuddin N., Wahyuprajitno B., Tu M.L., Wahab A.Y., Hameed A.A., Nishimura M., Procyshyn M., Chan Y.H.; MOSAICS Study Group. Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study. *BMJ.* 2011; 342: d3245. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d3245>. PMID: 21669950
121. Chihara S., Masuda Y., Tatsumi H., Nakano K., Shimada T., Murohashi T., Yamakage M. Early induction of direct hemoperfusion with a polymyxin-B immobilized column is associated with amelioration of hemodynamic derangement and mortality in patients with septic shock. *J. Artif. Organs.* 2016; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1007/s10047-016-0922-9>. PMID: 27469940
- 1992; 45 (7): 769–773. [http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90054-q](http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(92)90054-q). PMID: 1619456
106. Kushi H, Miki T, Okamoto K, Nakahara J, Saito T, Tanjoh K. Early haemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Crit. Care.* 2005; 9 (6): R653–R661. <http://dx.doi.org/10.1186/cc3815>. PMID: 16280061
107. Cruz D.N., Antonelli M., Fumagalli R., Foltran F., Brienza N., Donati A., Malcangi V., Petrini F., Volta G., Bobbio Pallavicini F.M., Rottoli F., Giunta F., Ronco C. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 301 (23): 2445–2452. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.856>. PMID: 19531784
108. Vincent J.L. Polymyxin B hemoperfusion and mortality in abdominal septic shock. *JAMA.* 2009; 302 (18): 1967–1968. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1606>. PMID: 19903915
109. Amaral A.C. Polymyxin B hemoperfusion and mortality in abdominal septic shock. *JAMA.* 2009; 302 (18): 1968–1970. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1607>. PMID: 19903914
110. Kase Y., Obata T., Okamoto Y., Iwai K., Saito K., Yokoyama K., Takinami M., Tanifuji Y. Removal of 2-arachidonylglycerol by direct hemoperfusion therapy with polymyxin B immobilized fibers benefits patients with septic shock. *Ther. Apher. Dial.* 2008; 12 (5): 374–380. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2008.00612.x>. PMID: 18937720
111. Cantaluppi V., Assenzio B., Pasero D., Romanazzi G.M., Pacitti A., Lanfranco G., Puntorieri V., Martin E.L., Mascia L., Monti G., Casella G., Segoloni G.P., Camussi G., Ranieri V.M. Polymyxin-B hemoperfusion inactivates circulating proapoptotic factors. *Intensive Care Med.* 2008; 34 (9): 1638–1645. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1124-6>. PMID: 18463848
112. Kohro S., Imaizumi H., Yamakage M., Masuda Y., Namiki A., Asai Y., Maruyama I. Anandamide absorption by direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber improves the prognosis and organ failure assessment score in patients with sepsis. *J. Anesth.* 2006; 20 (1): 11–16. <http://dx.doi.org/10.1007/s00540-005-0366-5>. PMID: 16421670
113. Matsuno N., Ikeda T., Ikeda K., Hama K., Iwamoto H., Uchiyama M., Kozaki K., Narumi Y., Kikuchi K., Degawa H., Nagao T. Changes of cytokines in direct endotoxin adsorption treatment on postoperative multiple organ failure. *Ther. Apher. Dial.* 2001; 5 (1): 36–39. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2001.005001036.x>. PMID: 11258608
114. Novelli G., Ferretti G., Poli L., Pretagostini R., Ruberto F., Perrella S.M., Levi Sandri G.B., Morabito V., Berloco P.B. Clinical results of treatment of postsurgical endotoxin-mediated sepsis with polymyxin-B direct hemoperfusion. *Transplant. Proc.* 2010; 42 (4): 1021–1024. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.03.056>. PMID: 20534214
115. Mori M., Onaka T., Yonezawa A., Kitagawa T., Sasaki Y., Imada K. Direct hemoperfusion using polymyxin-B immobilized fiber for severe septic patients with hematological disorders: a single-center analysis. *J. Infect. Chemother.* 2014; 20 (4): 282–284. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2013.12.008>. PMID: 24485325
116. Mitaka C., Fujiwara N., Yamamoto M., Toyofuku T., Haraguchi G., Tomita M. Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion removes endotoxin throughout a 24-hour treatment period. *J. Crit. Care.* 2014; 29 (5): 728–732. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jccr.2014.03.031>. PMID: 24798345
117. 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
118. Cutuli S.L., Artigas A., Fumagalli R., Monti G., Ranieri V.M., Ronco C., Antonelli M.; EUPHAS 2 Collaborative Group. Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry. *Ann. Intensive Care.* 2016; 6 (1): 77. <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-016-0178-9>. PMID: 27502196
119. Quenot J.P., Binquet C., Kara F., Martinet O., Ganster F., Navellou J.C., Castelain V., Barraud D., Cousson J., Louis G., Perez P., Kuteifan K., Noiro A., Badie J., Mezher C., Lessire H., Pavon A. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit. Care.* 2013; 17 (2): R65. <http://dx.doi.org/10.1186/cc12598>. PMID: 23561510
120. Phua J., Koh Y., Du B., Tang Y.Q., Divatia J.V., Tan C.C., Gomersall C.D., Faruq M.O., Shrestha B.R., Gia Binh N., Arabi Y.M., Salahuddin N., Wahyuprajitno B., Tu M.L., Wahab A.Y., Hameed A.A., Nishimura M., Procyshyn M., Chan Y.H.; MOSAICS Study Group. Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study. *BMJ.* 2011; 342: d3245. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d3245>. PMID: 21669950
121. Chihara S., Masuda Y., Tatsumi H., Nakano K., Shimada T., Murohashi T., Yamakage M. Early induction of direct hemoperfusion with a polymyxin-B immobilized column is associated with amelioration of hemodynamic derangement and mortality in patients with septic shock. *J. Artif. Organs.* 2016; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1007/s10047-016-0922-9>. PMID: 27469940
- 1992; 45 (7): 769–773. [http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90054-q](http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(92)90054-q). PMID: 1619456
106. Kushi H, Miki T, Okamoto K, Nakahara J, Saito T, Tanjoh K. Early haemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Crit. Care.* 2005; 9 (6): R653–R661. <http://dx.doi.org/10.1186/cc3815>. PMID: 16280061
107. Cruz D.N., Antonelli M., Fumagalli R., Foltran F., Brienza N., Donati A., Malcangi V., Petrini F., Volta G., Bobbio Pallavicini F.M., R

122. Kulabukhov V. Use of an endotoxin adsorber in the treatment of severe abdominal sepsis. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2008; 52 (7): 1024–1025. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01677.x>. PMID: 18494849
123. Adamik B., Zielinski S., Smiechowicz J., Kübler A. Endotoxin elimination in patients with septic shock: an observation study. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. 2015; 63 (6): 475–483. <http://dx.doi.org/10.1007/s00005-015-0348-8>. PMID: 26093653
124. Mahlicli F.Y., Altinkaya S.A., Yurekli Y. Preparation and characterization of polyacrylonitrile membranes modified with polyelectrolyte deposition for separating similar sized proteins. *J. Membr. Sci.* 2012; 415–416 (1): 383–390. <http://dx.doi.org/10.1016/j.memsci.2012.05.028>
125. Honore P.M., Jacobs R., Joannes-Boyau O., De Regt J., De Waele E., van Gorp V., Boer W., Verfaille L., Spapen H.D. Newly designed CRRT membranes for sepsis and SIRS – a pragmatic approach for bedside intensivists summarizing the more recent advances: a systematic structured review. *ASAIO J.* 2013; 59 (2): 99–106. <http://dx.doi.org/10.1097/MAT.0b013e3182816a75>. PMID: 23438770
126. Mitzner S., Schneidewind J., Falkenhagen D., Loth F., Klinkmann H. Extracorporeal endotoxin removal by immobilized polyethylenimine. *Artif. Organs.* 1993; 17 (9): 775–781. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1594.1993.tb00630.x>. PMID: 8240070
127. Shum H.P., Chan K.C., Kwan M.C., Yan W.W. Application of endotoxin and cytokine adsorption haemofilter in septic acute kidney injury due to Gram-negative bacterial infection. *Hong Kong Med. J.* 2013; 19 (6): 491–497. <http://dx.doi.org/10.12809/hkmj133910>. PMID: 23650198
128. Bengsch S., Boos K.S., Nagel D., Seidel D., Inthorn D. Extracorporeal plasma treatment for the removal of endotoxin in patients with sepsis: clinical results of a pilot study. *Shock.* 2005; 23 (6): 494–500. PMID: 15897800
129. Гапанович В.Н., Кирковский В.В., Третьяк Д.С., Голубович В.П., Куцук О.Н., Старостин А.В., Мельнова Н.И., Андреев С.В. Антилипополисахаридный гемосорбент на основе сшитого полимиксина. Сообщение 1. *Военная медицина.* 2012; 3: 98–99.
130. Гапанович В.Н., Кирковский В.В., Третьяк Д.С., Голубович В.П., Андреев С.В., Мельнова Н.И., Жук И.Н. Антилипополисахаридный гемосорбент на основе сшитого полимиксина. Сообщение 2. *Военная медицина.* 2013; 2: 92–96.
131. Кирковский В.В., Гапанович В.Н., Третьяк Д.С., Старостин А.В., Добрянцев А.И., Андреев С.В., Мельнова Н.И. Антилипополисахаридный гемосорбент на основе сшитого полимиксина. Сообщение 3. *Военная медицина.* 2013; 3: 97–100.
132. Скворцов Н.В., Власова О.Л., Болдырев А.Г., Ларионов И.В. Оценка эффективности сорбента Сфероцелл С80 в динамическом режиме. *Научно-технические ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки.* 2015; 2: 91–98.
133. Скворцов Н.В., Самойлов В.О., Ларионов И.В., Болдырев А.Г. Эффективный сорбент для элиминации эндотоксина в биопрепаратах генно-инженерного генеза и биологических жидкостях. *Научно-технические ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки.* 2013; 3: 177–181.
134. <http://toxipak.ru/column/about/>
135. Payen D.M., Guilhot J., Launey Y., Lukaszewicz A.C., Kaaki M., Veber B., Pottecher J., Joannes-Boyau O., Martin-Lefevre L., Jabaudon M., Mimos O., Coudroy R., Ferrandière M., Kipnis E., Vela C., Chevallier S., Mallat J., Robert R.; ABDOMIX Group. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (6): 975–984. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-3751-z>. PMID: 25862039
136. Sugiura M., Mitaka C., Haraguchi G., Tomita M., Inase N. Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion mainly helps to constrict peripheral blood vessels in treatment for septic shock. *J. Intensive Care.* 2015; 3 (1): 14. <http://dx.doi.org/10.1186/s40560-015-0080-9>. PMID: 25866644
137. Davankov V., Pavlova L., Tsyurupa M., Brady J., Balsamo M., Yousha E. Polymeric adsorbent for removing toxic proteins from blood of patients with kidney failure. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.* 2000; 739 (1): 73–80. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-4347\(99\)00554-x](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-4347(99)00554-x). PMID: 10744315
138. namic derangement and mortality in patients with septic shock. *J. Artif. Organs.* 2016; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1007/s10047-016-0922-9>. PMID: 27469940
122. Kulabukhov V. Use of an endotoxin adsorber in the treatment of severe abdominal sepsis. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2008; 52 (7): 1024–1025. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01677.x>. PMID: 18494849
123. Adamik B., Zielinski S., Smiechowicz J., Kübler A. Endotoxin elimination in patients with septic shock: an observation study. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. 2015; 63 (6): 475–483. <http://dx.doi.org/10.1007/s00005-015-0348-8>. PMID: 26093653
124. Mahlicli F.Y., Altinkaya S.A., Yurekli Y. Preparation and characterization of polyacrylonitrile membranes modified with polyelectrolyte deposition for separating similar sized proteins. *J. Membr. Sci.* 2012; 415–416 (1): 383–390. <http://dx.doi.org/10.1016/j.memsci.2012.05.028>
125. Honore P.M., Jacobs R., Joannes-Boyau O., De Regt J., De Waele E., van Gorp V., Boer W., Verfaille L., Spapen H.D. Newly designed CRRT membranes for sepsis and SIRS – a pragmatic approach for bedside intensivists summarizing the more recent advances: a systematic structured review. *ASAIO J.* 2013; 59 (2): 99–106. <http://dx.doi.org/10.1097/MAT.0b013e3182816a75>. PMID: 23438770
126. Mitzner S., Schneidewind J., Falkenhagen D., Loth F., Klinkmann H. Extracorporeal endotoxin removal by immobilized polyethylenimine. *Artif. Organs.* 1993; 17 (9): 775–781. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1594.1993.tb00630.x>. PMID: 8240070
127. Shum H.P., Chan K.C., Kwan M.C., Yan W.W. Application of endotoxin and cytokine adsorption haemofilter in septic acute kidney injury due to Gram-negative bacterial infection. *Hong Kong Med. J.* 2013; 19 (6): 491–497. <http://dx.doi.org/10.12809/hkmj133910>. PMID: 23650198
128. Bengsch S., Boos K.S., Nagel D., Seidel D., Inthorn D. Extracorporeal plasma treatment for the removal of endotoxin in patients with sepsis: clinical results of a pilot study. *Shock.* 2005; 23 (6): 494–500. PMID: 15897800
129. Гапанович В.Н., Кирковский В.В., Третьяк Д.С., Голубович В.П., Куцук О.Н., Старостин А.В., Мельнова Н.И., Андреев С.В. Антилипополисахаридный гемосорбент на основе сшитого полимиксина. Сообщение 1. *Военная медицина.* 2012; 3: 98–99.
130. Гапанович В.Н., Кирковский В.В., Третьяк Д.С., Голубович В.П., Андреев С.В., Мельнова Н.И., Жук И.Н. Антилипополисахаридный гемосорбент на основе сшитого полимиксина. Сообщение 2. *Военная медицина.* 2013; 2: 92–96.
131. Кирковский В.В., Гапанович В.Н., Третьяк Д.С., Старостин А.В., Добрянцев А.И., Андреев С.В., Мельнова Н.И. Антилипополисахаридный гемосорбент на основе сшитого полимиксина. Сообщение 3. *Военная медицина.* 2013; 3: 97–100.
132. Скворцов Н.В., Власова О.Л., Болдырев А.Г., Ларионов И.В. Оценка эффективности сорбента Сфероцелл С80 в динамическом режиме. *Научно-технические ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки.* 2015; 2: 91–98.
133. Скворцов Н.В., Самойлов В.О., Ларионов И.В., Болдырев А.Г. Эффективный сорбент для элиминации эндотоксина в биопрепаратах генно-инженерного генеза и биологических жидкостях. *Научно-технические ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки.* 2013; 3: 177–181.
134. <http://toxipak.ru/column/about/>
135. Payen D.M., Guilhot J., Launey Y., Lukaszewicz A.C., Kaaki M., Veber B., Pottecher J., Joannes-Boyau O., Martin-Lefevre L., Jabaudon M., Mimos O., Coudroy R., Ferrandière M., Kipnis E., Vela C., Chevallier S., Mallat J., Robert R.; ABDOMIX Group. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (6): 975–984. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-3751-z>. PMID: 25862039
136. Sugiura M., Mitaka C., Haraguchi G., Tomita M., Inase N. Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion mainly helps to constrict peripheral blood vessels in treatment for septic shock. *J. Intensive Care.* 2015; 3 (1): 14. <http://dx.doi.org/10.1186/s40560-015-0080-9>. PMID: 25866644
137. Davankov V., Pavlova L., Tsyurupa M., Brady J., Balsamo M., Yousha E. Polymeric adsorbent for removing toxic proteins from blood of patients with kidney failure. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.* 2000; 739 (1): 73–80. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-4347\(99\)00554-x](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-4347(99)00554-x). PMID: 10744315
138. namic derangement and mortality in patients with septic shock. *J. Artif. Organs.* 2016; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1007/s10047-016-0922-9>. PMID: 27469940
122. Kulabukhov V. Use of an endotoxin adsorber in the treatment of severe abdominal sepsis. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2008; 52 (7): 1024–1025. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01677.x>. PMID: 18494849
123. Adamik B., Zielinski S., Smiechowicz J., Kübler A. Endotoxin elimination in patients with septic shock: an observation study. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. 2015; 63 (6): 475–483. <http://dx.doi.org/10.1007/s00005-015-0348-8>. PMID: 26093653
124. Mahlicli F.Y., Altinkaya S.A., Yurekli Y. Preparation and characterization of polyacrylonitrile membranes modified with polyelectrolyte deposition for separating similar sized proteins. *J. Membr. Sci.* 2012; 415–416 (1): 383–390. <http://dx.doi.org/10.1016/j.memsci.2012.05.028>
125. Honore P.M., Jacobs R., Joannes-Boyau O., De Regt J., De Waele E., van Gorp V., Boer W., Verfaille L., Spapen H.D. Newly designed CRRT membranes for sepsis and SIRS – a pragmatic approach for bedside intensivists summarizing the more recent advances: a systematic structured review. *ASAIO J.* 2013; 59 (2): 99–106. <http://dx.doi.org/10.1097/MAT.0b013e3182816a75>. PMID: 23438770
126. Mitzner S., Schneidewind J., Falkenhagen D., Loth F., Klinkmann H. Extracorporeal endotoxin removal by immobilized polyethylenimine. *Artif. Organs.* 1993; 17 (9): 775–781. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1594.1993.tb00630.x>. PMID: 8240070
127. Shum H.P., Chan K.C., Kwan M.C., Yan W.W. Application of endotoxin and cytokine adsorption haemofilter in septic acute kidney injury due to Gram-negative bacterial infection. *Hong Kong Med. J.* 2013; 19 (6): 491–497. <http://dx.doi.org/10.12809/hkmj133910>. PMID: 23650198
128. Bengsch S., Boos K.S., Nagel D., Seidel D., Inthorn D. Extracorporeal plasma treatment for the removal of endotoxin in patients with sepsis: clinical results of a pilot study. *Shock.* 2005; 23 (6): 494–500. PMID: 15897800
129. Гапанович В.Н., Кирковский В.В., Третьяк Д.С., Голубович В.П., Куцук О.Н., Старостин А.В., Мельнова Н.И., Андреев С.В. Антилипополисахаридный гемосорбент на основе сшитого полимиксина. Сообщение 1. *Военная медицина.* 2012; 3: 98–99.
130. Гапанович В.Н., Кирковский В.В., Третьяк Д.С., Голубович В.П., Андреев С.В., Мельнова Н.И., Жук И.Н. Антилипополисахаридный гемосорбент на основе сшитого полимиксина. Сообщение 2. *Военная медицина.* 2013; 2: 92–96.
131. Кирковский В.В., Гапанович В.Н., Третьяк Д.С., Старостин А.В., Добрянцев А.И., Андреев С.В., Мельнова Н.И. Антилипополисахаридный гемосорбент на основе сшитого полимиксина. Сообщение 3. *Военная медицина.* 2013; 3: 97–100.
132. Скворцов Н.В., Власова О.Л., Болдырев А.Г., Ларионов И.В. Оценка эффективности сорбента Сфероцелл С80 в динамическом режиме. *Научно-технические ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки.* 2015; 2: 91–98.
133. Скворцов Н.В., Самойлов В.О., Ларионов И.В., Болдырев А.Г. Эффективный сорбент для элиминации эндотоксина в биопрепаратах генно-инженерного генеза и биологических жидкостях. *Научно-технические ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки.* 2013; 3: 177–181.
134. <http://toxipak.ru/column/about/>
135. Payen D.M., Guilhot J., Launey Y., Lukaszewicz A.C., Kaaki M., Veber B., Pottecher J., Joannes-Boyau O., Martin-Lefevre L., Jabaudon M., Mimos O., Coudroy R., Ferrandière M., Kipnis E., Vela C., Chevallier S., Mallat J., Robert R.; ABDOMIX Group. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (6): 975–984. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-3751-z>. PMID: 25862039
136. Sugiura M., Mitaka C., Haraguchi G., Tomita M., Inase N. Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion mainly helps to constrict peripheral blood vessels in treatment for septic shock. *J. Intensive Care.* 2015; 3 (1): 14. <http://dx.doi.org/10.1186/s40560-015-0080-9>. PMID: 25866644
137. Davankov V., Pavlova L., Tsyurupa M., Brady J., Balsamo M., Yousha E. Polymeric adsorbent for removing toxic proteins from blood of patients with kidney failure. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.* 2000; 739 (1): 73–80. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-4347\(99\)00554-x](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-4347(99)00554-x). PMID: 10744315
138. namic derangement and mortality in patients with septic shock. *J. Artif. Organs.* 2016; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1007/s10047-016-0922-9>. PMID: 27469940

Поступила 04.11.16

Received 04.11.16