СЕЛЕКТИВНАЯ СОРБЦИЯ ЭНДОТОКСИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА

Р.Р. Зайцев, А.Ю. Яковлев, А.В. Абрамов, Д.В. Рябиков, С.И. Чистяков, Ю.В. Ильин
ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия

Проведены исследования динамики липополисахарида и пресепсина у пациентов с закрытой травмой живота в раннем посттравматическом периоде и после развития абдоминального сепсиса. Выявлен двухфазный подъем маркеров сепсиса на этапе восполнения гиповолемии и в последующем при развитии сепсиса. Определена высокая эффективность раннего последовательного применения селективной липополисахаридной сорбции с помощью «LPS adsorber» (Alteco, Швеция) и продленной вено-венозной гемофильтрации в отношении купирования эндотоксемии и предупреждения прогрессирования полиорганной недостаточности при посттравматическом абдоминальном сепсисе.

- ***Ключевые слова:*** травма живота, сепсис, LPS adsorber, гемофильтрация, липополисахарид, пресепсин

Для корреспонденции: Яковлев Алексей Юрьевич — доктор медицинских наук, доцент куратор отделений РИТ ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия; e-mail: aritnnru@list.ru

Для цитирования: Зайцев Р.Р., Яковлев А.Ю., Абрамов А.В., Рябиков Д.В., Чистяков С.И., Ильин Ю.В. Селективная сорбция эндотоксина в комплексной терапии посттравматического абдоминального сепсиса. Вестник интенсивной терапии. 2017;2:21–25. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-2-21-25

Поступила: 10.03.2017

SELECTIVE SORPTION OF ENDOTOXIN IN COMBINED THERAPY OF POST-TRAUMATIC ABDOMINAL SEPSIS

R.R. Zaitsev, A. Yu. Yakovlev, A.V. Abramov, D.V. Ryabikov, S.I. Chistyakov, Y.V. Il'in
Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after Semashko, Nizhny Novgorod, Russia

The investigations of the dynamics of lipopolysaccharide and presepsin in patients with closed abdominal trauma in the early post-traumatic period and after the development of abdominal sepsis. It revealed a biphasic rise of sepsis markers on stage fill hypovolemia and sepsis during subsequent development. High-performance determined early consistent application of selective sorption of LPS using «LPS adsorber» (Alteco, Sweden) and prolonged veno-venous hemofiltration in relation to the relief of endotoxemia and prevent the progression of multiple organ failure at post-traumatic abdominal sepsis.

- ***Keywords:*** abdominal trauma, sepsis, LPS adsorber, hemofiltration, lipopolysaccharide, presepsin

For correspondence: Aleksey Yurevich Yakovlev — doctor of medical sciences, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after Semashko, Nizhny Novgorod, Russia; e-mail: aritnnru@list.ru

For citation: Zaitsev RR, Yakovlev AYu, Abramov AV, Ryabikov DV, Chistyakov SI, Il'in YV. Selective Sorption of Endotoxin in Combined Therapy of Post-Traumatic Abdominal Sepsis. Intensive Care Herald. 2017;2:21–25. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-2-21-25

Received: 10.03.2017

■■■

Введение. Из-за повышения пассивной, активной безопасности автомобилей дорожно-транспортный травматизм в последние годы изменил структуру травматической патологии за счет роста закрытых повреждений внутренних органов от действия ремней безопасности, которые сопровождаются не только острой кишечной недостаточностью с динамической кишечной непроходимостью, но и повреждением целостности желудочно-кишечного тракта, множественными гематомами брюшной полости, внутрибрюшной гипертензией, транслокацией микроорганизмов, продуктов их жизнедеятельности в портальный и системный кровоток, развитием абдоминального сепсиса и полиорганной недостаточности (ПОН) [1]. В настоящее время не подвергается сомнению ключевая роль в развитии ранней ПОН на этапе ишемически-реперфузионных повреждений как микробной транслокации, так и липополисахарида (ЛПС), высвобождающегося при гибели микроорганизмов, при развитии абдоминального сепсиса [2–5]. Поэтому целесообразно изучить динамику маркеров сепсиса, ассоциированных с грамотрицательными бактериями, как на этапе устранения гиповолемии при травматическом шоке, так и при проведении экстракорпоральных

методов детоксикации при последующем развитии посттравматического абдоминального сепсиса.

Цель исследования. Изучить динамику эндотоксина и пресепсина у пациентов с закрытой травмой живота и эффективность селективной ЛПС-гемосорбции при развитии посттравматического абдоминального сепсиса.

Материалы и методы. Проспективное рандомизированное исследование динамики маркеров сепсиса в раннем посттравматическом периоде проведено у 13 пациентов с закрытой травмой живота вследствие ДТП. В исследование не включались пациенты с тяжелой черепно-мозговой травмой, тяжестью скелетной травмы, превышающей 17 баллов по шкале ISS, спленэктомией при лапаротомии, синдромом жировой эмболии, сахарным диабетом, старше 60 лет, имеющие сопутствующую патологию органов дыхания и кровообращения. Хирургическая тактика лечения была одинаковой: лапароскопическое исследование с последующей лапаротомией или немедленная лапаротомия, остановка кровотечения, удаление гематом, ушивание поврежденных отделов кишечника и их резекция при необходимости. В связи с развитием посттравматического абдоминального сепсиса и ПОН в интервале 5–9 сут после травмы проводились ревизия органов брюшной полости и ее санация. Постановка диагноза посттравматического грамотрицательного абдоминального сепсиса осуществлялась с помощью общепринятых клинических, лабораторных критериев (лейкоцитоз, прокальцитонин, пресепсин и ЛПС) и подтверждалась результатом посевов крови и экссудата брюшной полости.

В зависимости от детоксицирующей тактики лечения абдоминального сепсиса было выделено две группы пациентов. В 1-й группе (7 пациентов) в первые 6 ч после релапаротомии проводилась продленная вено-венозная гемофильтрация (ПВВГФ) с помощью аппарата «Multifiltrate» (Fresenius, Германия) по вено-венозному контуру со скоростью замещения 30–35 мл/(кг·ч). Во 2-й группе детоксицирующую терапию начинали с селективной ЛПС-гемосорбции с помощью «LPS adsorber» (Alteco, Швеция) по вено-венозному контуру со скоростью 150 мл/мин продолжительностью 6 ч и последующим проведением ПВВГФ с параметрами, заданными в 1-й группе пациентов. Характеристика пациентов 1-й и 2-й групп представлена в табл. 1.

Проводилась динамическая оценка в венозной крови лабораторных параметров, необходимых для оценки процессов транслокации и диагностики сепсиса: липополисахарида (МАЧ-endotox spp. тест, ГУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, ООО НПФ «РОХАТ», Россия) и пресепсина (PATHFAST Presepsin, Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Япония). Лабораторная оценка газов крови, биохимических параметров, входящих в оценку органных дисфункций по шкале SOFA, проводилась соответственно на аппарате «Ciba-Corning M 348» и биохимическом анализаторе «KONE 565» (KONE, Финляндия) с использованием реактивов Elexys.

Таблица 1

Характеристика пациентов

Показатель		Значения показателя	
		1-я группа	2-я группа
Мужчины		6	6
Женщины		1	–
Средний возраст		46,2	42,7
Тяжесть скелетной травмы по шкале ISS, баллы		14,8	12,5
Травматический шок при поступлении		7	6
Средний объем кровопотери в брюшную полость, мл		1480,3	1703,9
Характер операции при поступлении	Ушивание раны печени	3	3
	Удаление гематомы брыжейки	3	4
	Ушивание разрыва кишки	1	1
	Резекция кишки	1	1
Срок развития абдоминального сепсиса после травмы, сут		6,5	5,6
Характер операции при релапаротомии	Резекция кишки	3	3
	Санация межкишечного абсцесса	1	2
	Санация и дренирование брюшной полости	7	6

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 6.0 по критериям непараметрической статистики, используя критерий сравнения Краскела—Уоллиса ANOVA.

Результаты и обсуждение. При поступлении пациентов в стационар в состоянии травматического шока определялись высокие цифры липополисахаридемии, значительно отличающиеся от фоновых, не превышающих 7 пг/мл (табл. 2). При этом значения пресепсина оставались на уровне величин, имеющих низкую диагностическую ценность для постановки диагноза сепсиса. Выявленная диспропорция в росте липополисахарида и пресепсина на высоте гиповолемии свидетельствовала о преимущественном росте транслокации эндотоксина, а не микроорганизмов в систему портального кровотока [6, 7].

Однако через 8 ч отмечен статистически значимый прирост относительно исходных значений не только ЛПС грамотрицательных бактерий, но и пресепсина. По-видимому, во время реперфузии ишемизированного при шоке кишечника процессы восстановления кровотока и повреждения слизистого, подслизистого слоев кишечника нарастали, что и определило столь значимый рост эндотоксемии и пресепсинемии [8, 9]. Через 16 ч после поступления в стационар рост пресепсина в крови достиг своих максимальных значений. Одновременно происходило снижение липополисахаридемии. Выявленный феномен

Таблица 2

Динамика показателей в раннем посттравматическом периоде

Показатель	Группа пациентов	Этапы исследования после госпитализации					
		При госпитализации	Через 8 ч	Через 16 ч	Через 1 сут	Через 2 сут	Через 3 сут
ЛПС, пг/мл	1-я	37,5 ± 14,3	184,2 ± 42,5#	103,2 ± 38,2#	61,4 ± 22,4	32,1 ± 13,3	46,4 ± 15,9
	2-я	42,4 ± 18,7	205,4 ± 60,2#	97,5 ± 32,8#	73,4 ± 19,0	37,5 ± 16,0	43,4 ± 18,0
Пресепсин, пг/мл	1-я	373,0 ± 60,2	649,4 ± 143,8#	702,6 ± 135,1#	535,3 ± 104,2#	525,3 ± 138,4#	608,4 ± 126,0#
	2-я	403,5 ± 89,4	705,3 ± 162,4#	665,4 ± 117,2#	584,1 ± 125,1#	601,5 ± 159,4#	683,4 ± 137,2#

# $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

разнонаправленной динамики изучаемых показателей на этом этапе может быть связан как с высокой реактогенностью транслоцируемого из кишечника эндотоксина, так и с более длительной циркуляцией в крови пресепсина, период элиминации которого достигает нескольких часов.

На 1-е и 2-е сутки после госпитализации снижение значений изучаемых маркеров сепсиса продолжалось. Но при этом они оставались повышенными относительно должных физиологических величин. На 3-и сутки после релапаротомии регресс ЛПС и пресепсина в крови прекратился, напротив, наметилась тенденция к их росту у всех исследуемых пациентов.

На всех этапах раннего посттравматического периода достоверных межгрупповых различий выявлено не было. На наш взгляд, сохраняющиеся высокие значения липополисахарида и пресепсина после коррекции гиповолемии могут быть связаны с повреждением барьерной функции кишечника, травмой печени, ишемическими и реперфузионными повреждениями гепатоцитов и клеток Купфера [6–10].

На этапе развития посттравматического абдоминального сепсиса перед релапаротомией у всех пациентов, вошедших в исследование, значения ЛПС и пресепсина значительно превышали таковые в раннем посттравматическом периоде (табл. 3).

Этап после релапаротомии характеризовался достоверным ростом липополисахаридемии при отсутствии статистически значимых различий пресепсина по сравнению с этапом до релапаротомии. Следовательно, нарушение гистиоцитарного барьера во время санирующей релапаротомии привело к росту проникновения микробного эндотоксина в системный кровоток, что и служит патогенетическим обоснованием максимально быстрого подключения селективных методов детоксикации [11–13].

В этот же период наблюдения наметилась тенденция к росту степени тяжести ПОН, в первую очередь за счет кардиального и респираторного компонентов, что подтверждает особую чувствительность этих органов к эндотоксиновому повреждению [13, 14].

Однако через сутки после операции определилась статистическая значимость различий межгрупповых значений: во 2-й группе пациентов были ниже уровень ЛПС в 3,7 раза, пресепсина — в 2,1 раза, а балльная оценка по шкале SOFA — на 38,1 %. Следует отметить, что при посттравматическом абдоминальном сепсисе изолированное проведение ПВВГФ не позволило снизить цирку-

Таблица 3

Динамика показателей после релапаротомии

Показатель	Группа пациентов	Значения изучаемых показателей				
		Перед релапаротомией	После релапаротомии	Через 1 сут после релапаротомии	Через 2 сут после релапаротомии	Через 3 сут после релапаротомии
ЛПС, пг/мл	1-я	235,4 ± 52,1	406,9 ± 78,6#	379,5 ± 74,2#	355,3 ± 94,3#	403,2 ± 102,4#
	2-я	219,4 ± 72,5	388,0 ± 94,3#	109,4 ± 33,1#*	97,5 ± 35,3#*	85,4 ± 40,2#*
Пресепсин, пг/мл	1-я	3485 ± 706	4017 ± 1042	3862 ± 1536	2707 ± 985	2554 ± 809#
	2-я	3592 ± 1007	3901 ± 1325	1805 ± 706#*	1674 ± 602#*	1483 ± 693#*
Оценка респираторной дисфункции по шкале SOFA, баллы	1-я	2,2 ± 0,5	2,5 ± 0,7	2,7 ± 0,6	3,0 ± 0,5#	2,9 ± 0,6
	2-я	2,5 ± 0,4	2,9 ± 0,9	1,6 ± 0,6#*	1,8 ± 0,5*	1,5 ± 0,4#*
Оценка сердечно-сосудистой дисфункции по шкале SOFA, баллы	1-я	1,7 ± 0,5	2,8 ± 0,6#	2,9 ± 0,8#	3,3 ± 0,5#	2,8 ± 0,6#
	2-я	1,9 ± 0,6	3,0 ± 0,7#	1,8 ± 0,4*	1,7 ± 0,6*	1,4 ± 0,5*
SOFA, баллы	1-я	6,3 ± 1,7	7,9 ± 1,8	8,4 ± 2,5	10,3 ± 2,8#	9,8 ± 3,1#
	2-я	7,2 ± 2,3	8,4 ± 2,6	5,2 ± 2,0*	6,1 ± 1,8*	4,7 ± 2,0#*

# $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

* $p < 0,05$ в сравнении межгрупповых значений на одинаковых этапах исследования.

Таблица 4

Сравнительная оценка результатов лечения

Показатель	Значения показателя	
	1-я группа	2-я группа
Средняя продолжительность ИВЛ, ч	103,5 ± 29,4	48,4 ± 19,7*
Средняя продолжительность ПВВГФ, ч	205,6 ± 47,1	104,3 ± 35,3*
Продолжительность реанимационного койко-дня, сут	17,4 ± 3,3	12,2 ± 2,6
28-суточная летальность	4 (57,1 %)	1 (16,7 %)
Госпитальная летальность	4 (57,1 %)	2 (33,3 %)

* $p < 0,05$ в сравнении межгрупповых значений на одинаковых этапах исследования.

ляцию ЛПС и пресепсина в крови, а также не повлияло на степень органной дисфункции. Через 2 и 3 сут после релапаротомии в 1-й группе значения маркеров сепсиса оставались на уровне первых суток после релапаротомии. Балльная оценка по шкале SOFA статистически значимо выросла по отношению к значениям до релапаротомии за счет нарастания легочной и кардиальной дисфункции. Напротив, в группе пациентов с ранним использованием селективной ЛПС-гемосорбции продолжалось постепенное снижение значений эндотоксина и пресепсина в крови.

По-видимому, причиной длительно сохраняющейся гиперлипополисахаридемии при посттравматическом абдоминальном сепсисе является прогрессирование синдрома острой кишечной недостаточности на фоне контузии и повреждения органов брюшной полости, ответственных как за контроль транслокационных процессов, так и за биотрансформацию и инактивацию липополисахарида грамотрицательных бактерий [15–18].

Характер течения посттравматического абдоминального сепсиса подразумевает своевременное подключение к комплексу детоксицирующих мероприятий селективных методов элиминации эндотоксина, что позволило статистически значимо снизить продолжительность процедур заместительной почечной терапии и искусственной вентиляции легких (табл. 4). Определилась тенденция по сокращению времени пребывания пациента в отделении интенсивной терапии и улучшению результатов лечения с уменьшением ранней госпитальной летальности.

Выводы

1. Закрытая травма живота сопровождается значительным повышением уровня липополисахарида и пресепсина на этапе ранней реперфузии при купировании гиповолемии.
2. Изолированное применение ПВВГФ при посттравматическом абдоминальном сепсисе не оказывает влияния на динамику липополисахарида и пресепсина и не предотвращает прогрессирование полиорганной недостаточности у пациентов с посттравматическим абдоминальным сепсисом.
3. Последовательное применение селективной ЛПС-гемосорбции и ПВВГФ позволяет уменьшить влияние микробного компонента эндотоксикоза на формирование полиорганной недостаточности, продолжительность заместительной почечной терапии и искусственной вентиляции легких у пациентов с посттравматическим абдоминальным сепсисом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Зайцев Р.Р. — подготовка литературного обзора и сбор научного материала; Яковлев А.Ю. — дизайн исследования, редактирование статьи; Абрамов А.В. — проведение методов детоксикации, сбор научного материала, статистическая обработка; Рябиков Д.В. — проведение методов детоксикации, сбор научного материала, статистическая обработка; Чистяков С.И. — редактирование статьи; Ильин Ю.В. — проведение методов детоксикации, сбор научного материала, статистическая обработка.

ORCID авторов
Яковлев А.Ю. — 0000-0002-4616-5711
Абрамов А.В. — 0000-0001-5113-0954
Зайцев Р.Р. — 0000-0002-4438-4865
Рябиков Д.В. — 0000-0002-4032-622X
Чистяков С.И. — 0000-0003-1320-1402
Ильин Ю.В. — 0000-0003-2296-7805

Литература/References

1. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: практич. руководство: Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. 2-е изд., доп. и перераб. М.: МИА, 2013. [Sepsis: klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lechenie: praktich. rukovodstvo. Eds.: V.S. Savel'ev, B.R. Gel'fand. 2th ed. Moscow: MIA, 2013. (In Russ)]
2. *Арискина О.Б., Пивоварова Л.П., Осипова И.В. и др*. Влияние травматического токсикоза на иммунную реактивность пострадавших с шокогенной травмой. В сб.: Актуальные вопросы сочетанной шокогенной травмы и скорой помощи: Сб. науч. трудов, посвященный 70-летию НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. СПб., 2002: 247–257. [*Ariskina O.B., Pivovarova L.P., Osipova I.V. et al*. Vliyanie travmaticheskogo toksikoza na immunnuyu reaktivnost' postradavshih s shokogennoy travmoi. In: Aktual'nye voprosy sochetannoj shokogennoj travmy i skoroj pomoshchi: sbornik nauchnyh trudov, posvyashchennyj 70-letiyu NII skoroj pomoshchi im. I.I. Dzhanelidze. St.-Petersburg, 2002: 247–257. (In Russ)]
3. *Батюк В.И*. Повышение резистентности организма к травматическому шоку. Новости хирургии. 2007; 1: 14–19. [*Batyuk V.I*. Povyshenie rezistentnosti organizma k travmaticheskomu shoku. Novosti hirurgii. 2007; 1: 14–19. (In Russ)]
4. *Биленко М.В*. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). М.: Медицина, 1989. [*Bilenko M.V*. Ishemicheskie i reperfuzionnye povrezhdeniya organov (molekularnye mehanizmy, puti preduprezhdeniya i lecheniya). M.: Medicina, 1989. (In Russ)]
5. *Бондаренко В.М*. Роль условно-патогенных бактерий кишечника в полиорганной патологии человека. М.: Триада, 2007. [*Bondarenko V.M*. Rol' uslovno-patogennyh bakterii kishechnika v poliorgannoi patologii cheloveka. Moscow: Triada, 2007. (In Russ)]

6. *Вербицкая В.С*. Влияние аргинина на функциональное состояние тонкой кишки в посттравматическом периоде ушиба сердца. Омский научный вестник. 2013; 1(118): 53–56. [*Verbickaya V.S*. Vliyanie arginina na funktsional'noe sostoyanie tonkoi kishki v posttravmaticheskom periode ushiba serdtsa. Omskij nauchnyj vestnik. 2013; 1(118): 53–56. (In Russ)]
7. *Еникеев Д.А., Нургалеева Е.А., Фаршатова Е.Р. и др*. Влияние морфофункционального состояния брыжейки и кишечника в развитии эндотоксемии в постреанимационном периоде в эксперименте. Медицинский вестник Башкортостана. 2011; 6(1): 82–86. [*Enikeev D.A., Nurgaleeva E.A., Farshatova E.R. et al*. Vliyanie morfofunktsional'nogo sostoyaniya bryzheiki i kishechnika v razvitii endotoksemii v postreanimatsionnom periode v experimente. Medicinskij vestnik Bashkortostana. 2011; 6(1): 82–86. (In Russ)]
8. *Baxevanos N., Giamarellos-Bourboulis E.J., Pistiki A. et al*. Bacterial translocation induces proinflammatory responses and is associated with early death in experimental severe injury. J. Surg. Res. 2013; 185(2): 844–850. doi: 10.1016/j.jss.2013.07.026.
9. *Tanabe Y., Calland J.F., Schirmer B.D*. Effects of peritoneal injury and endotoxin on myoelectric activity and transit. J. Surg. Res. 2004; 116(2): 330–336. doi: 10.1016/j.jss.2003.08.234.
10. *Zellweger R., Ayala A., Zhu X.L., Morrison M.H., Chaudry I.H*. Effect of surgical trauma on splenocyte and peritoneal macrophage immune function. J. Trauma. 1995; 39(4): 645–650.
11. *Храмых Т.П., Долгих В.Т*. К вопросу об эндотоксемии при геморрагической гипотензии. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2009; 1: 28–30. [*Hramyh T.P., Dolgih V.T*. K voprosy ob endotoksemii pri gemorragicheskoi gipotenzii. Patologicheskaya fiziologiya i ehksperimental'naya terapiya. 2009; 1: 28–30. (In Russ)]
12. *Храмых Т.П., Долгих В.Т*. Патогенез интоксикации при геморрагической гипотензии. Общая реаниматология. 2008; 5: 36–39. doi: 10.15360/1813-9779-2008-5-36. [*Hramyh T.P., Dolgih V.T*. Patogenez intoksikatsii pri gemorragicheskoi gipotenzii. Obshchaya reanimatologiya. 2008; 5: 36–39. doi: 10.15360/1813-9779-2008-5-36. (In Russ)]
13. *Chihara S., Masuda Y., Tatsumi H. et al*. 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; 11: 23–37. doi: 10.1007/s10047-016-0922-9.
14. *Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Сундуков Д.В., Голубев М.А*. Морфологическая характеристика легких при ингаляции липополисахарида и перфторана. Общая реаниматология. 2015; 11(1): 6–13. doi: 10.15360/1813-9779-2015-1-6-13. [*Golubev A.M., Kuzovlev A.N., Sundukov D.V., Golubev M.A*. Morfologicheskaya harakteristika legkih pri ingalyatsii lipopolisaharida i perftorana. Obshchaya reanimatologiya. 2015; 11(1): 6–13. doi: 10.15360/1813-9779-2015-1-6-13. (In Russ)]
15. *Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Майский И.А. и др*. Направления поиска снижения концентрации эндотоксина в общей циркуляции. Патогенез. 2014; 12(4): 26–31. [*Anihovskaya I.A., Kubatiev A.A., Majskij I.A. et al*. Napravleniya poiska snizheniya kontsentratsii endotoksina v obshchei tsirkulyatsii. Patogenez. 2014; 12(4): 26–31. (In Russ)]
16. *Лиходед В.Г., Ющук Н.Д., Яковлев М.Ю*. Роль эндотоксина грамотрицательных бактерий в инфекционной и неинфекционной патологи. Архив патологии. 1996; 2: 8–12. [*Lihoded V.G., Yushchuk N.D., Yakovlev M.Yu*. Rol' endotoksina gramotritsatel'nyh bakterii v infektsionnoi i neinfektsionnoi patologii. Arhiv patologii. 1996; 2: 8–12. (In Russ)]
17. *Ронко К., Пиччинни П., Рознер М.Г*. Эндотоксемия и эндотоксический шок. Патогенез, диагностика и лечение. М.: Издатель И.В. Балабанов, 2012. [*Ronko K., Pichchinni P., Rozner M.G*. Endotoksemiya i endotoksicheskii shok. Patogenez, diagnostika i lechenie. M.: Izdatel' I.V. Balabanov, 2012. (In Russ)]
18. *Яковлев М.Ю*. Кишечный липополисахарид: системная эндотоксемия — эндотоксиновая агрессия — SIR-синдром и полиорганная недостаточность как звенья одной цепи. Бюллетень ВНЦ РАМН. 2005; 1: 15–18. [*Yakovlev M.Yu*. Kishechnyi lipopolisaharid: sistemnaya endotoksemiya — endotoksinovaya agressiya — SIR-sindrom i poliorgannaya nedostatochnost' kak zven'ya odnoi tsepi. Byulleten' VNC RAMN. 2005; 1: 15–18. (In Russ)]