

Селективная и неселективная гемосорбция в интенсивной терапии онкологических больных с тяжёлым сепсисом

Н. Ю. Анисимова, М. В. Киселевский, Е. Г. Громова, А. С. Кузнецова
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Согласно современным представлениям, сепсис — это системная воспалительная реакция макроорганизма, развившаяся в результате взаимодействия иммунной системы с микроорганизмами или их токсинами и опосредованная гиперэкспрессией совокупности гуморальных факторов [1, 2]. Бактериальные эндотоксины, и в частности липополисахарид ЛПС (LPS; англ. lipopolysaccharide) — компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий — относят к одним из наиболее значимых триггерных факторов развития системной воспалительной реакции. При попадании в кровь часть LPS связывается липополисахарид-связывающим белком (LBP; англ. lipopolysaccharide-binding protein), и образовавшийся комплекс реагирует с CD14-позитивными клетками, такими как макрофаги и нейтрофилы. LBP способствует доставке LPS к рецепторам макрофагов (CD14) и стимулирует функциональную активность этих эффекторов врожденного иммунитета [3]. Таким образом, LBP, наряду с sCD14, выполняет для LPS функции транспортной системы, что позволяет рассматривать этот белок как маркер эндотоксемии, а, следовательно, и развивающихся септических осложнений. В ряде работ приводятся данные о повышенном содержании этих маркеров при сепсисе, в том числе и у онкологических больных [4, 5].

Однако клинические испытания ингибиторов ЛПС и отдельных провоспалительных медиаторов были безуспешны [6, 7].

Развитие органных и системных повреждений при сепсисе связано прежде всего с неконтролируемым распространением из первичного очага инфекционного воспаления провоспалительных медиаторов эндогенного происхождения (цитокинов, фактора активации тромбоцитов, метаболитов арахидоновой кислоты, эндотелина-1,

оксида азота, компонентов комплемента и др.) с последующей активацией под их влиянием макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и ряда других клеток в органах и тканях, с вторичным выделением аналогичных эндогенных субстанций, повреждением эндотелия и снижением органной перфузии и доставки кислорода. У онкологических больных вероятность развития синдрома системной воспалительной реакции в послеоперационном периоде особенно высока, поскольку обширные оперативные вмешательства стимулируют высвобождение провоспалительных цитокинов, что может способствовать развитию системного воспалительного ответа [8, 9]. При сепсисе, осложнённом полиорганной недостаточностью, наблюдается токсический синдром, обусловленный дезорганизацией системы детоксикации организма и манифестацией нарушений со стороны системы кровообращения, дыхательной недостаточностью, дисфункцией ЦНС и возрастанием в сыворотке циркулирующей крови молекул со средним весом (5–30 кДа) [10]. Значительную часть пептидных молекул со средним весом составляют цитокины. Цитокины являются низкомолекулярными протеинами с молекулярной массой около 25 кДа, которые индуцируются клетками иммунной системы в ответ на стимуляцию и реализуют сигнальную функцию через специфические рецепторы. В связи с этим представляется целесообразным удаление из крови не только триггерных факторов (бактериальных токсинов), но и медиаторов воспаления (цитокины и хемокины) в возможно более ранние сроки до наступления необратимых патологических изменений в органах и тканях больного.

Комплексную терапию сепсиса в последние годы рекомендуется дополнять методами экстракорпоральной детоксикации с использованием

устройств для селективной или неселективной гемосорбции (ГС) [11]. Перспективным направлением явилась разработка селективных сорбентов ЛПС, позволяющих элиминировать значительные количества бактериального токсина из крови больных. На основе катионоактивного пептидного антибиотика полимиксина В, который, как известно, специфически связывается с эндотоксином и нейтрализует его токсичность, создана гемофильтрационная колонка Toraymixin (PMX, Toray Industries Inc, Токио, Япония) [12].

В 2006 г. начаты испытания нового ЛПС-адсорбера фирмы Alteco (Швеция), основанного на синтетическом нетоксичном пептиде, способном селективно адсорбировать эндотоксин [13]. Рекомендуемый режим составлял 2-часовое воздействие при скорости кровотока 100–200 мл/мин и активации образования сгустка = 180 с. В первое исследование были включены больные с тяжёлым абдоминальным сепсисом. Безопасность адсорбента продемонстрирована в рандомизированном исследовании на 15 пациентах. Никаких осложнений, связанных с использованием адсорбента, не отметили [14]. Процедура ГС позволяла практически полностью удалять ЛПС из крови больных с септическим шоком. Также снижалась концентрация в крови прокальцитонина (ПКТ) и провоспалительных цитокинов, уменьшалась потребность в дофамине [15]. На этом фоне отметили нормализацию параметров гемодинамики и соотношения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ [16]. Несомненный интерес представляет небольшое исследование двух адсорбентов, включавшее 11 кардиохирургических больных (Alteco, n = 6; Toray, n = 5) с синдромом системной воспалительной реакции и подтверждённой грамотрицательной инфекцией. У пациентов после процедуры снижались концентрации в крови эндотоксина, провоспалительных медиаторов

и ПКТ; на этом фоне улучшались параметры гемодинамики, оксигенация крови и уменьшалась потребность в вазопрессорах. Благоприятное влияние на течение инфекционного процесса подтверждалось снижением лейкоцитоза и тенденцией к нормализации температуры тела. Из проб крови, взятых через несколько дней после процедур, не удалось высеять микроорганизмы [17]. Статистически достоверных различий эффективности указанных двух сорбентов не выявлено.

Некоторыми исследователями высказывается мнение о том, что высокая клиническая эффективность применения колонок с селективными сорбентами обусловлена не только элиминацией LPS, но также снижением концентрации провоспалительных цитокинов в циркулирующей крови [18]. С учётом этого ряд специалистов пришёл к выводу о целесообразности разработки для терапии сепсиса устройств на основе неселективных гемосорбентов, позволяющих удалять из организма больного не только эндотоксин, но и избыток медиаторов воспаления, участвующих в инициации и развитии каскада воспалительных реакций [19]. Выпускаемые в настоящее время колонки для неселективной ГС (Adsorba, Gambro; Hemosorba; Asahi Medical и Nextron Medical Technologies) содержат в основном модифицированный активированный уголь — неселективный сорбент, характеризующийся большой сорбционной ёмкостью, однако данные об их эффективности при сепсисе весьма малочисленны и опираются на исследование малого количества параметров [20, 21].

Целью настоящей работы явился анализ эффективности применения селективных и неселективных угольных гемосорбентов для экстракорпоральной детоксикации онкологических больных с тяжёлым сепсисом.

Характеристика больных и методы исследования

В настоящее исследование включено 47 больных раком лёгких (25) и желудочно-кишечного тракта (22) с тяжёлым сепсисом, развившимся в раннем послеоперационном периоде. Сепсис диагностирован согласно критериям согласительной конференции Общества критической медицины

США и Американской ассоциации торакальных хирургов (повышение температуры тела, лейкоцитоз и кардиореспираторные расстройства, наличие очага инфекции (поддиафрагмальный абсцесс, перитонит, пневмония) и повышение уровня ПКТ). При манифестации клинических признаков органной или полиорганной недостаточности проводили от 1 до 3 последовательных процедур ГС с использованием колонок Adsorba 300 с или Adsorba 150 с. При наличии данных в пользу граммотрицательного сепсиса применяли селективные ЛПС-адсорберы Alteco. Продолжительность каждой процедуры составила 2 ч.

Эффективность процедуры оценивали по изменению клинических и иммунологических параметров, а также уровня бактериального эндотоксина в крови больных. Образцы крови для исследования отбирали у пациентов до начала процедуры и после ГС. Кроме того, по окончании процедуры исследовали смыв с сорбента из гемосорбционной колонки. Для этого образец сорбента из колонки (5,0 ± 0,2 г) заливали физиологическим раствором натрия хлорида (5 мл) и коинкубировали на орбитальном шейкере BioSan, Латвия в течение 30 мин при комнатной температуре. Образцы сывотки и смывов с сорбентов хранили до исследования при -70 °С.

Концентрацию свободных цитокинов измеряли с использованием наборов реагентов для ИФА фирмы «Вектор Бест», Россия, а также наборов 11-plex фирмы MedBenderSystem, США. Концентрацию LPS, LBP, sCD14 определяли с использованием коммерческих наборов на основе LAL-теста фирмы Hycult biotechnology, Нидерланды или HyClon, США. Определение концентрации растворимых рецепторов цитокинов проводили с использованием коммерческих наборов Hbt human sIL-1 RII ELISA kit (Hycult biotechnology, Нидерланды), BIOSOURCE sTNF-R I ELISA kit (Biosource, Бельгия), BIOSOURCE human sIL-6 R (Invitrogen Intl., Inc.).

Статистический анализ осуществляли с использованием непараметрического модуля пакета Statistica 6.0 (StatSoft, США). Определяли медиану и размах 25-й и 75-го квартилей данных в группах больных и здоровых доно-

ров. Сравнение показателей групп проводили, используя U-критерий Манна-Уитни. Достоверными считали различия показателей концентрации аналитов при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основные биохимические и клинические параметры до и после селективной ЛПС-ГС приведены в табл. 1. Достоверных различий регистрируемых параметров до и после ГС выявить не удалось ($p > 0,05$). Однако отмечается очевидная тенденция к увеличению уровня насыщения кислородом гемоглобина (SaO_2) и индекса оксигенации (PaO_2/FiO_2). Напротив, после процедуры наблюдалось снижение FiO_2 . Изменения сопровождались тенденцией к понижению температуры и ПКТ.

Таблица 1
Клинические показатели до и после ГС

Параметр	До ГС	После ГС
Температура, °С	38,0 ± 0,7	36,9 ± 0,4
ЦВД, мм рт. ст.	16,0 ± 5,0	12,0 ± 4,1
SaO_2 , %	87,0 ± 6,1	94,0 ± 5,9
FiO_2 , %	77,0 ± 32,3	55,0 ± 15,4
PaO_2/FiO_2	160,0 ± 70,9	200,0 ± 54,1
ПКТ, нг/мл	22,0 ± 14,3	12,0 ± 6,0
Лактат, ммоль/л	4,3 ± 1,3	4,5 ± 3,2

В результате процедуры отмечали нормализацию артериального давления (АД): среднее АД возросло с $51,0 ± 4,2$ до $62,0 ± 5,7$ мм рт. ст. ($p = 0,024$). Значительное снижение наблюдалось в скорости инфузии норадреналина и дофамина в течение 2 ч исследования ($38,0 ± 3,4$ против $10,2 ± 5,2$ мкг/мин, $p < 0,01$ и $16,0 ± 3,3$ против $8 ± 2,9$ мкг/кг×мин, $p = 0,014$ соответственно).

В результате проведённых исследований установлено, что применение ЛПС-адсорберов позволяет эффективно снижать в сывотке крови больных с сепсисом уровень бактериального эндотоксина, являющегося триггерным фактором в эскалации цитокинового каскада. Кроме того, выявлена также очевидная тенденция снижения содержания в крови уровня про-(ИЛ-6, ФНО) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов, запускающих системную воспалительную реакцию. Однако у отдельных пациентов отмечалось даже некоторое повышение

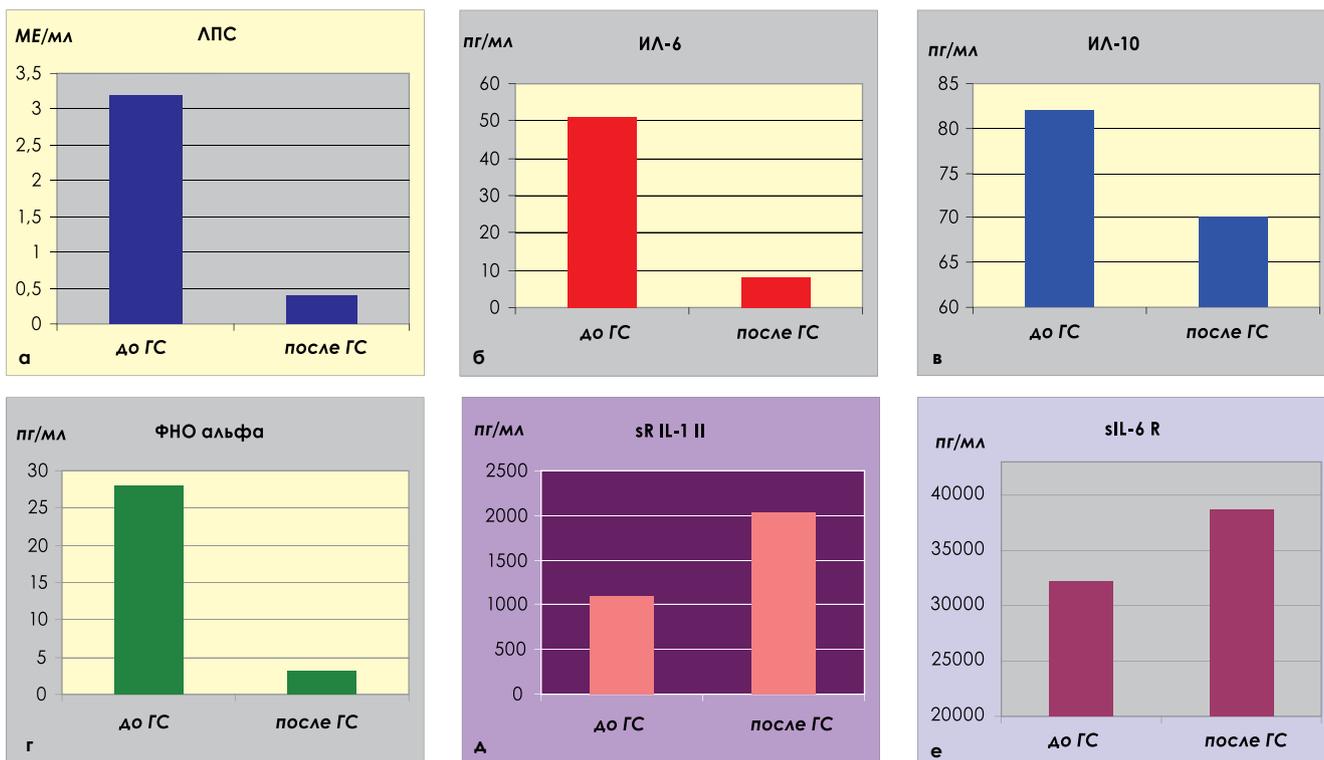


Рис. 1. Концентрации ЛПС, цитокинов и растворимых рецепторов к цитокинам в сыворотке крови больных с сепсисом и в смывах с ЛПС-адсорберов.

цитокинов после процедуры в сравнении с исходным уровнем. Наряду с этим получены данные о значительном повышении после процедуры концентрации растворимых рецепторов цитокинов. Ранее уже высказывались предположения о возможности скрытой цитокинемии, обусловленной циркуляцией в крови большого количества связанных цитокинов, не определяемых классическими модификациями иммуноферментного анализа. Можно предположить, что при контакте с сорбентом происходит диссоциация специфических комплексов цитокин–рецептор или неспецифических комплексов цитокин–белок с высвобождением свободных цитокинов, которые могут быть выявлены используемыми тест-системами.

Клиническую эффективность неселективной ГС при терапии тяжёлого сепсиса у онкологических больных также оценивали по снижению дозы вазопрессоров, изменению температуры тела, концентрации лейкоцитов, уровней ПКТ и лактата (табл. 2). Как следует из представленных данных, после процедуры ГС отмечается нормализация температуры тела, уменьшение вазопрессорной нагрузки и выраженное снижение уровня ПКТ в крови. В то же время не было существенного снижения числа лейкоцитов крови, что может расцениваться как отсутствие значимого цитопатогенного действия используемого гемосорбента.

Показатель 28-суточной выживаемости рассматриваемой группы пациентов составил 58%.

В табл. 3 приведены результаты измерения концентрации LPS, цитокинов и растворимых рецепторов в сыворотке крови больных с тяжёлым сепсисом. Статистический анализ не позволил подтвердить достоверность изменений исследованных параметров. Однако следует отметить, что по окончании процедуры ГС наблюдалось значительное снижение медианных значений сывороточной концентрации LPS (с 0,2 до 0,06 ME/мл) и IL-18 (с 475 до 331 пг/мл).

Отсутствие достоверных различий, вероятно, обусловлена тем, что исходно более чем у четверти больных в крови не детектировались LPS и большинство цитокинов. Вместе с тем в группе больных, у которых обнаруживались значимые сывороточные концентрации LPS, процедура ГС приводила к достоверному снижению концентрации в крови бактериального эндотоксина ($p = 0,009$, рис. 2). Для подтверждения эффективного извлечения из крови пациентов связанного с белками плазмы LPS нами были изучены смывы с сорбентов колонок после гемоперфузии. Проведённые исследования показали, что в смывах с сорбентов после гемоперфузии наблюдалась высокая концентрация эн-

Таблица 2
Изменение основных клинических параметров у онкологических больных с тяжёлым сепсисом в результате применения неселективной ГС

Параметры	До процедуры			После процедуры			p
	Мед	25%	75%	Мед	25%	75%	
Лейкоциты, $\times 10^6$ мл/мл	19	12	26	18	10	22	0,693
Дофамин, мкг/кг*мин	6,0	4,2	9,0	4,0	0,0	6,0	0,025
Норадреналин, мкг/кг*мин	10,0	3,0	17,0	8,50	0,56	14,0	0,240
Адреналин, мкг/кг*мин	7,0	1,4	17,0	0,0	0,0	11,0	0,034
T, °C	37,6	37,0	38,1	36,9	36,6	37,4	0,033
ПКТ, нг/мл	10,0	5,8	19,3	2,3	1,5	24,5	0,0002

Таблица 3

Концентрация LPS и иммунологические параметры сыворотки крови больных с тяжёлым сепсисом до и после применения Adsorba

Аналиты	До ГС			После ГС			Смыв с сорбента		
	МеД	25%	75%	МеД	25%	75%	МеД	25%	75%
LBP, мкг/мл	100	48	119	80	66	118	74	39	76
LPS, МЕ/мл	0,20	0	1,92	0,06	0	0,92	0,56	0,22	1,4
IL-1, пг/мл	1,00	0	40	0	0	45,5	9	0	31
IL-2, пг/мл	40	31	55	49	45	60	36	6	51
IL-4, пг/мл	8	3	27	5	4	26	5,5	4	6
IL-5, пг/мл	88	77	88	79	63	82	82	14	89
IL-6, пг/мл	129	51	552	110	51	507	55,5	0	102
IL-8, пг/мл	12	4	47	23	8	44	520	348	593
IL-10, пг/мл	47	38	138	59	41	157	0	0	14
IL-12, пг/мл	62	56	65	48	46	81	14	0	36
IL-17, пг/мл	54	0	79	43	0	84	6	0	94
IL-18, пг/мл	475	385	564	331	287	348	548	402	879
INF γ , пг/мл	0	0	23	0	0	19	3	0	11
TNF α , пг/мл	4	0	34	0	0	29	16	2	36,5
TNF β , пг/мл	50	0	94	35	0	120	16	0,5	50,5
s IL-1 II R, пг/мл	815	260	2871	2313	308	3008	317	271	439
s TNF I R, пг/мл	60	50	108	103	68	179	33	0	47
s IL-6 R, пг/мл	48980	37320	53560	52000	47610	56850	587	547	740
s CD14, мкг/мл	9388	1809	12958	9469	5810	12125	0	0	1312

дотоксина, что однозначно свидетельствует об его эффективном извлечении угольным гемосорбентом Adsorba.

Аналогичная динамика наблюдалась при изучении элиминации из сыворотки крови ряда цитокинов при гемоперфузии (рис. 3). Приведённые индивидуализированные графики иллюстрируют разнонаправленный характер изменений уровня цитокинов IL-6, IL-10, IL-18 в результате ГС. Однако в целом наблюдается очевидная тенденция значительного снижения рассматриваемых показателей при их изначально сверхвысоких концентрациях. В смывах с сорбентов отмечались большие концентрации IL-6 и IL-18.

После процедуры ГС отмечено значительное повышение концентрации рецепторов к цитокинам (sIL-1 II R — в 2,8 раз, sTNF I R — в 1,7 раз). При этом в смывах с сорбентов зафиксировано лишь незначительное содержание белковых молекул LBP, sCD14 и рецепторов к цитокинам. Повышение сывороточного уровня растворимых рецепторов цитокинов может свидетельствовать об элиминации в процессе гемоперфузии связанных форм цитокинов за счёт диссоциации лиганд-рецепторных

комплексов на свободные формы цитокинов и их рецепторов. Высвобождавшиеся цитокины, очевидно, связываются с сорбентом, в то время как растворимые рецепторы возвращаются в кровоток и могут инактивировать медиаторы воспаления.

Несмотря на то, что после процедуры ГС наблюдается снижение концентрации ЛПС и ряда эндогенных биорегуляторов, через сутки после процедуры у части больных отмечается тенденция к повторному нарастанию данных показателей, поэтому для достижения устойчивого эффекта требуется проведение курса процедур ГС.

На рис. 4 представлены характерные примеры, отражающие характер изменений содержания в сыворотке больных концентрации LPS, цитокинов и их рецепторов в результате курса терапии тяжёлого сепсиса методом ГС, состоящего из 3 ежедневных процедур экстракорпоральной детоксикации с использованием колонок Adsorba 300с.

Представленные данные свидетельствуют о значительном снижении сывороточного уровня LPS у пациентов уже по окончании первой процедуры ГС. Хотя на следующие сутки, до начала второй процедуры, у одного

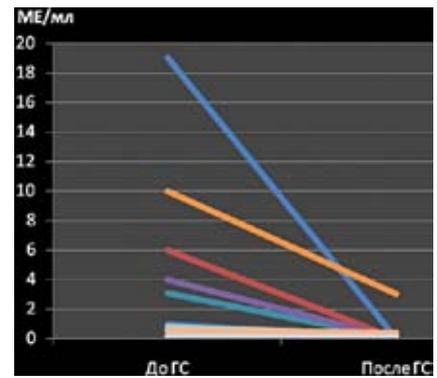


Рис. 2. Индивидуализированные данные о концентрации LPS в сыворотке крови пациентов до и после ГС с Adsorba.

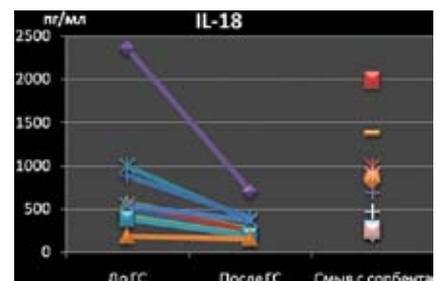
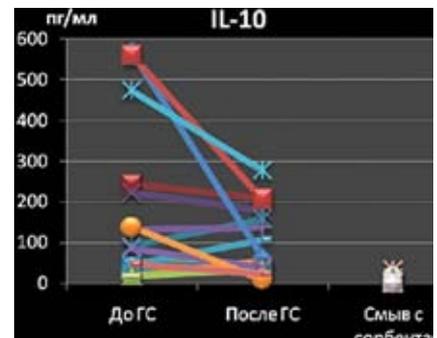
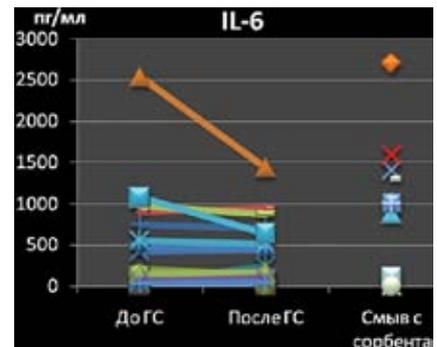


Рис. 3. Концентрация IL-6, IL-10, IL-18 в крови больных с тяжёлым сепсисом до, после гемоперфузии и в смывах с сорбента.

больного наблюдалось некоторое повышение уровня эндотоксина. К концу третьей процедуры наблюдается стабильно низкий недетектируемый уровень этого аналита. Описанные изменения сопровождались нормализацией концентрации в крови этих больных провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6 и TNF α , а также рецепторов к соответствующим цитокинам

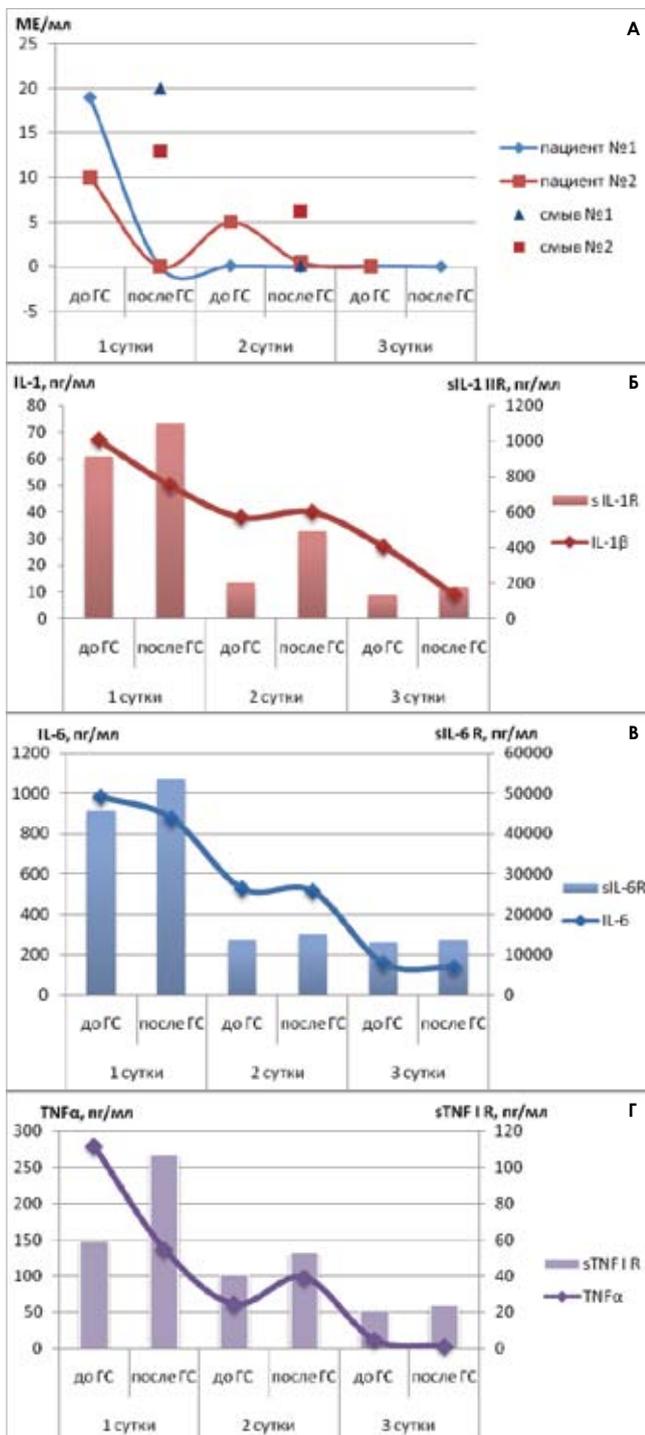


Рис. 4. Снижение концентрации LPS (А), цитокинов IL-1 β (Б), IL-6 (В), TNF α (Г) и их рецепторов в сыворотке крови больных с сепсисом в результате курса ГС.

Таким образом, процедура ГС с использованием неселективных угольных сорбентов способствовала нормализации ряда клинических показателей. В частности снижалась требуемая вазопрессорная поддержка и наблюдалась нормализация температуры тела. Параллельно с отмеченной динамикой клинических параметров наблюдалось изменение концентрации в крови эндотоксина и ряда медиаторов воспаления. При подтвержденном или предполагаемом грамтрицательном сепсисе экстракорпоральную детоксикацию целесообразно начинать с применения селективных ЛПС-адсорберов. Вместе

с тем однократная процедура не всегда позволяет достичь стабильного эффекта, поэтому целесообразно применение курса последовательных процедур под контролем уровня триггеров и медиаторов воспаления в системном кровотоке. Для повышения клинической эффективности методов экстракорпоральной детоксикации при сепсисе их следует применять на ранних стадиях развития синдрома системной воспалительной реакции, до наступления необратимых морфологических изменений в органах-мишенях.

Список литературы

- Jean-Baptiste E. Cellular mechanisms in sepsis//J. Intensive Care Med. 2007. Vol. 22 (2). P. 63–72.
- Maier R. V. Pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome — endotoxin, inflammatory cells, and their mediators: cytokines and reactive oxygen species//Surgical Infections. (Larchmt). 2000 Fall. Vol. 1 (3). P. 197–205.
- Takehita S., Tsujimoto H., Kawase H. et al. Increased levels of lipopolysaccharide binding protein in plasma in children with kawasaki disease//Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2002. Vol. 9 (1). P. 205–206.
- Мус А., Букс Дж., Гонин Ж. et al. The level of lipopolysaccharide-binding protein is significantly increased in plasma in patients with the systemic inflammatory response syndrome//Clin. Diagn. Lab. Immunol. 1997. Vol. 4 (2). P. 113–116.
- Nijhuis C. S., Vellenga E., Daenen S. J. et al. Lipopolysaccharide-binding protein: a possible diagnostic marker for Gram-negative bacteremia in neutropenic cancer patients//Intensive Care Med. 2003. Vol. 29 (12). P. 2157–2161.
- Ziegler E. J., Fisher C. J. Jr, Sprung C. L. et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial//N. Engl. J. Med. 1991. Vol. 324 (7). P. 429–436.
- Abraham E., Wunderink R., Silverman H. et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome: a randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial//JAMA. 1995. Vol. 273 (12). P. 934–941.
- Hildebrand F., Pape H. C., Krettek C. The importance of cytokines in the posttraumatic inflammatory reaction//Unfallchirurg. 2005. Vol. 108 (10). P. 793–794, 796–803.
- Lenz A., Franklin G. A., Cheadle W. G. Systemic inflammation after trauma injury. 2007. Vol. 38 (12). P. 1336–1345.
- Ronco C., Brendolan A., Dan M. et al. Adsorption in sepsis//Kidney Int. Suppl. 2000. Vol. 76. P. S148–S155.
- Сепсис в начале XXI века • классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение//Под ред. Савельева В. С., Гельфанда Б. Р. М.: Литерра, 2006. 127 с.
- Shoji H. Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin)//Ther. Apher. Dial. 2003. Vol. 7 (1). P. 108–114.
- Sakata H., Yonekawa M. and Kawamura A. Blood purification therapy for sepsis//Transfus. Apher. Sci. 2006. Vol. 35 (3). P. 245–251.
- Blomquist S., Gustafsson V., Manolopoulos T., Pierre L. Clinical experience with a novel endotoxin adsorption device in patients undergoing cardiac surgery//Perfusion. 2009. Vol. 24 (1). P. 13–17.
- Kulabukhov V. V. Use of an endotoxin adsorber in the treatment of severe abdominal sepsis//Acta Anaesthesiol. Scand. 2008. Vol. 52 (7). P. 1024–1025.
- Koskenkari A-K. J and Laurila J. Lipopolysaccharide adsorber in abdominal septic shock//Crit. Care. 2009. 13 (Suppl. 1). P. 280.
- Yaroustovsky M., Abramyan M., Popok Z. et al. Preliminary report regarding the use of selective sorbents in complex cardiac surgery patients with extensive sepsis and prolonged intensive care stay//Blood Purif. 2009. Vol. 28 (3). P. 227–233.
- Johnson G. B., Brunn G. J., Platt J. L. Activation of mammalian Toll-like receptors by endogenous agonists//Crit. Rev. Immunol. 2003. Vol. 23 (1–2). P. 15–44.
- De Pont A. C. Hemofiltration in the early phase of sepsis: friend or foe?//Crit. Care Med. 2009. Vol. 37 (3). P. 1125–1126.
- Murphy M. C., Patel S., Phillips G. J. et al. Adsorption of inflammatory cytokines and endotoxin by mesoporous polymers and activated carbons//Studies in Surface Science and Catalysis. 2002. Vol. 144. P. 515–520.
- Анисимова Н. Ю., Спирина Т. С., Титов К. С. и соавт. Возможность элиминации микроорганизмов из крови модифицированными угольными гемосорбентами//Бюл. эксп. биол. и мед.. 2011. № 2. С. 239–240.