

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПАТОГЕНЕЗА СЕПСИСА И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ЕГО ТЕРАПИИ (лекция)

А.Б. Зулкарнаев, А.В. Ватазин, С.А. Пасов, А.А. Подойницын

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

В статье представлена современная концепция патогенеза сепсиса, а также некоторые виды экстракорпоральной терапии. Описаны основные гипотезы, объясняющие эффективность или неэффективность проводимой терапии.

Ключевые слова: сепсис, полиорганная недостаточность, патогенез, цитокины, экстракорпоральная гемокоррекция, гемофильтрация, сорбция.

MODERN CONCEPTS OF SEPSIS PATHOGENESIS AND PERSPECTIVE APPROACH TO IT'S TREATMENT

A.B. Zulkarnaev, A.V. Vatazin, S.A. Pasov, A.A. Podojnicin

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

Over the past hundred years, understanding of the sepsis pathogenesis as well as approaches to its treatment has dramatically changed. Great importance is attached to circulating inflammatory mediators. The paper presents the modern concept of the sepsis pathogenesis, some types of extracorporeal therapy and describes the main hypotheses to explain the effectiveness or ineffectiveness of the therapy.

Key words: sepsis, multiple organ failure, pathogenesis, cytokines, extracorporeal haemocorrection, hemofiltration, sorption.

Сепсис остается актуальной проблемой медицины с тех пор, как Гиппократ в IV в. до н.э. описал гнилочковие, а Цельс в I веке н.э. – признаки воспаления. В 1850-х гг. Л. Пастером открыты болезнетворные свойства бактерий, в 1928 г. А. Флемингом – бактерицидное действие пенициллина. Несмотря на это революционное открытие, сейчас очевидно, что лечение сепсиса выходит за рамки антибактериальной терапии. Эффективное лечение этого заболевания возможно только при воздействии на основные звенья его патогенеза.

Очевидно, что представление о патогенезе сепсиса за последние 100 лет кардинально изменилось. Еще в 1956 г. И.В. Давыдовский заключил, что при сепсисе «...патогенез идет впереди этиологии», а «причины инфекции надо искать не в физиологии микроба, а в физиологии организма». В настоящее время сепсис рассматривается как «...патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного воспаления на инфекцию различной природы» [1, 12]. При этом, несмотря на разнообразие этиологии и локализации инфекционного процесса, отмечается общность

клинических проявлений: сепсис всегда вторичен, полиэтиологичен, незаразен, протекает ациклически, иммунитет к нему не вырабатывается, клинические и морфологические изменения трафаретны, неспецифичны и не зависят от возбудителя.

В патогенезе сепсиса можно выделить несколько последовательных универсальных ключевых этапов развития. Это важно также и для определения подходов к терапии.

1. Индукционная фаза – в результате локального взаимодействия организма человека и инфекционного агента формируется местная контролируемая воспалительная реакция.

2. Каскадная фаза – при продолжении действия инфекционного агента и поступлении токсинов и медиаторов в системную циркуляцию запускается каскадный механизм продукции медиаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , простагландинов и др.), формируется системная воспалительная реакция, заключающаяся в активации гуморальных и клеточных механизмов иммунной системы. Взаимодействие инфекционного агента и макроорганизма на системном уровне носит

комплексный характер: происходит активация системы комплемента, клеток крови – нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и тромбоцитов, выделение кислородных радикалов, протеаз, изменение адгезивных свойств эндотелиоцитов. Нормальная регуляция системного воспаления опосредуется через выделение противовоспалительных медиаторов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13, которые ограничивают воспалительную реакцию.

3. Фаза вторичной аутоагрессии – выраженная и/или продолжительная стимуляция иммунокомпетентных клеток – приводит к накоплению воспалительных медиаторов в системном кровотоке, что в конечном счете нарушает баланс про- и противовоспалительных агентов. В результате утраты регуляции системной воспалительной реакции формируются аутоагрессия и гиперкатаболизм. Избыточная продукция цитокинов стимулирует синтез дополнительных естественных медиаторов воспаления: эйкозаноидов (тромбоксаны, лейкотриены, простагландины), интерлейкина, брадикинина, оксида азота и др., участвующих в нарушениях микроциркуляции и проницаемости капилляров. Под действием циркулирующих биологически активных молекул (фактора активации тромбоцитов, ингибитора активатора плазминогена, цитокинов, эндотоксина) активируется свертывание, что приводит к прогрессированию нарушений микроциркуляции, тромбообразованию и в итоге – к формированию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

4. Фаза полиорганной недостаточности. В результате неадекватного физиологического ответа

(нарушений центральной гемодинамики, микроциркуляции, уменьшения объема циркулирующей крови, ишемических и реперфузионных повреждений) происходит повреждение клеток с формированием органной дисфункции.

Разработанные R.C. Bone и соавт. принципы цитокиновой теории прогрессирования сепсиса и развития полиорганной недостаточности легли в основу понятий «синдром системной воспалительной реакции» (inflammatory response syndrome, SIRS) и «компенсаторный противовоспалительный ответ» (compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS). Этот подход открывает новые возможности воздействия на ключевые звенья патогенеза сепсиса [9, 11, 22, 28, 33].

Течение сепсиса возможно в трех клинических вариантах:

- преобладание SIRS, который в конечном счете приводит к формированию органной недостаточности;
- преобладание CARS («иммунный паралич», повышенная опасность инфекционной инвазии);
- сбалансированность SIRS и CARS – самый благоприятный вариант течения воспалительной реакции.

Пики SIRS и CARS чаще не следуют один за другим, поляризуя иммунный ответ, а образуют множество наслаивающихся разнонаправленных пиков, что делает выбор адекватной терапии крайне сложным (рис. 1). При этом можно наблюдать картину, когда в тканях отмечаются признаки SIRS, а в периферической крови – CARS (рис. 2).

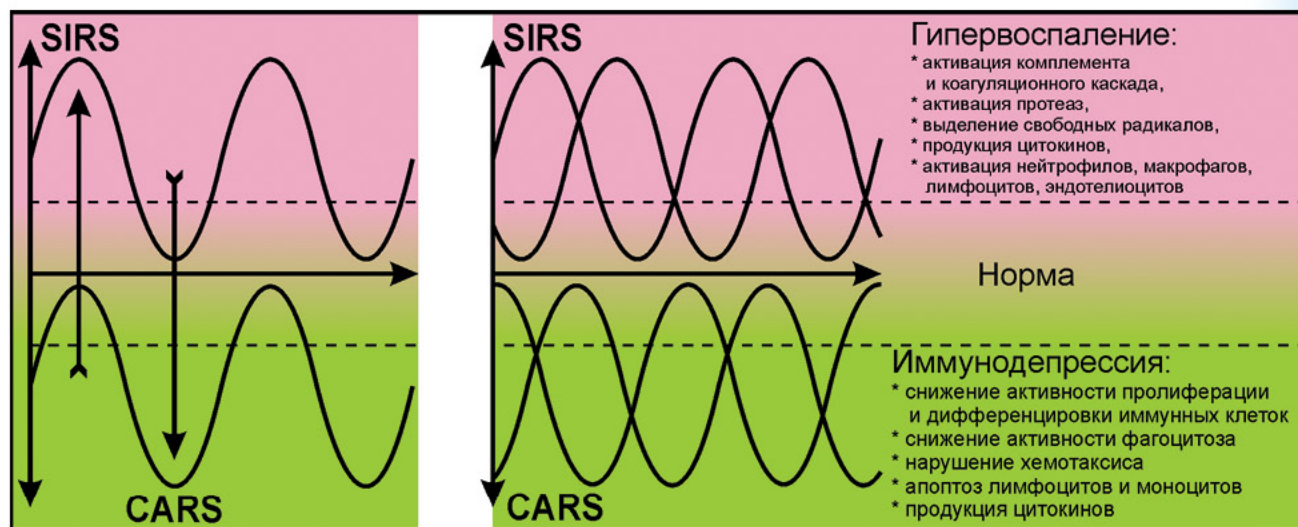


Рис. 1. Варианты течения SIRS и CARS [27]

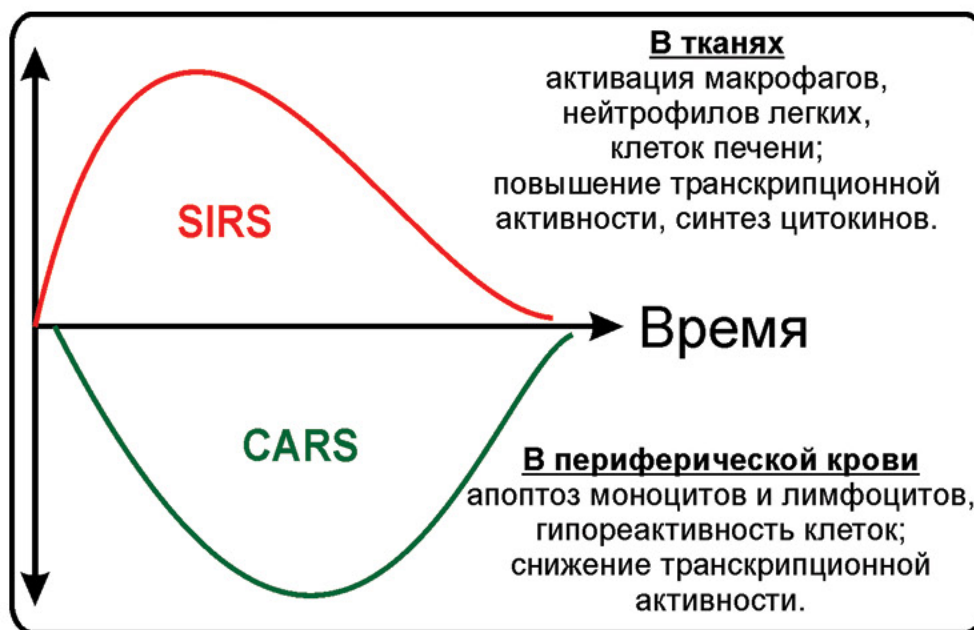


Рис. 2. Разный характер иммунного ответа в тканях SIRS и CARS [10]

На протяжении многих лет адекватная хирургическая санация гнойного очага и антибактериальная терапия считались главными средствами борьбы с сепсисом. В настоящее время общепризнано, что главная роль в патогенезе сепсиса принадлежит не инфекционному агенту, который служит лишь пусковым звеном, а чрезмерной и неадекватной воспалительной реакции, вызванной медиаторами, образующимися под действием бактериальных токсинов. Доказанным является тот факт, что прогрессирование системной воспалительной реакции в рамках сепсиса и отягощение полиорганной недостаточности могут происходить уже при санированном гнойном очаге. Возникающий порочный круг аутоагрессии приводит к тому, что обменные процессы в организме направлены не на регенерацию, а скорее на деструкцию тканей [2, 3, 26].

В настоящее время ведущую роль в патогенезе сепсиса и формировании септической полиорганной недостаточности отводят медиаторам воспаления. В 1927 г. Т. Льюис описал химические регуляторы воспаления. С тех пор науке стало известно огромное количество медиаторов, которые принимают важное участие в патогенезе сепсиса. Тем не

менее в исследованиях было установлено, что применение антител к ФНО- α [4], антагониста рецептора ИЛ-1 [20], антагониста MD2-TLR4 [21], ингибитора пути тканевого фактора [34], антител к эндотоксину [6], фактора активации тромбоцитов [19], активированного протеина С [5], ингибитора синтазы оксида азота [16] не повысило выживаемость больных при клинических испытаниях. Отчасти это можно объяснить следующими факторами:

- диапазон концентраций, в которых эти медиаторы оказывают свое выраженное биологическое действие, чрезвычайно велик, они обладают как местным (паракринным), так и дистантным (эндокринным) эффектами, плейотропностью, избыточностью действия, синергизмом или антагонизмом биологического действия;
- выброс одного медиатора индуцирует продукцию других (каскадность), индуцировать синтез и выделение этих медиаторов может множество внешних агентов.

На рис. 3 в упрощенном виде представлена система цитокинов. Очевидно, что заблокировать биологическое действие даже одного из них крайне сложно.

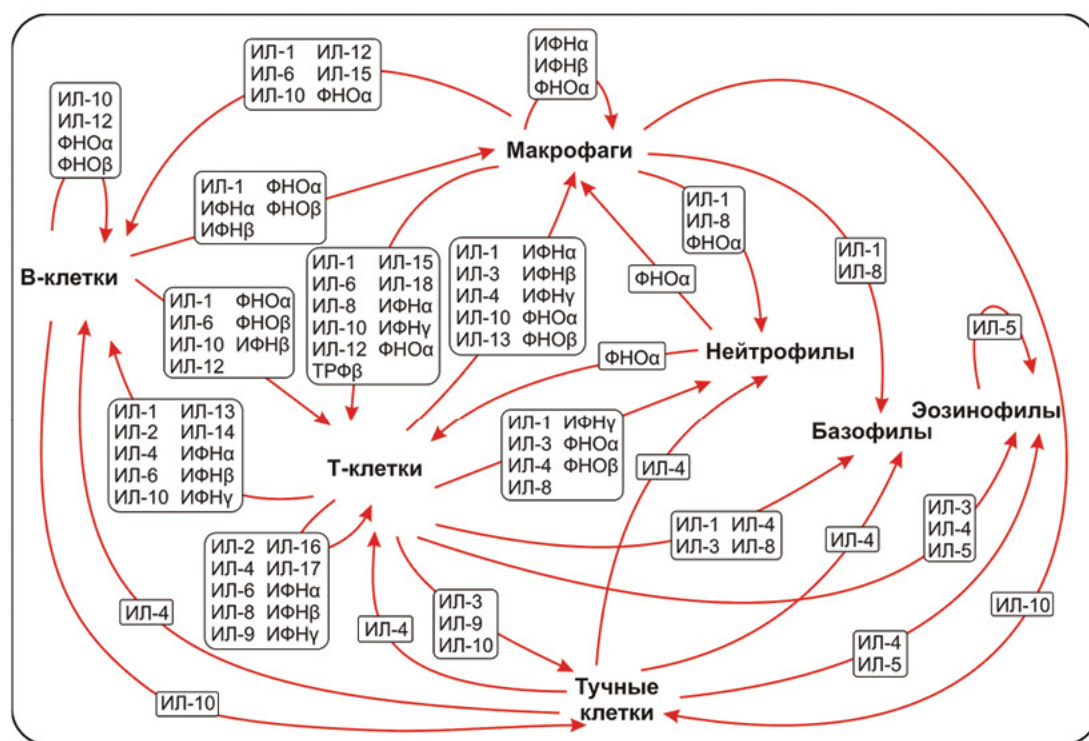


Рис. 3. Система цитокинов [35]

В связи с этим была высказана гипотеза, что не-селективное, но одновременное удаление многих медиаторов воспаления может быть благоприятно для больного. Эта гипотеза была многократно подтверждена множеством клинических исследований [27].

Патологические процессы в организме больного с сепсисом (гипоксия, некробиоз, воспаление) под действием бактериальных токсинов не только приводят к продукции различных медиаторов воспаления, но и инициируют ряд функциональных и гуморальных расстройств, которые приводят к накоплению в крови различных токсичных продуктов обмена. В процессе развития сепсиса быстро устанавливается равновесие между внутри- и внесосудистой жидкостью, что является скорее положительным фактом, так как кровь и лимфа – доступные среды для экстракорпорального удаления токсичных субстанций. Современные методы заместительной почечной терапии позволяют не только адекватно корректировать уремию, гиперкалиемию и гипергидратацию, улучшать легочную и центральную гемодинамику [14], снижать уровень эндотоксемии [32], обусловленной генерализованным воспалением, массивным цитолизом и выраженным протеинолизом, но и снижать активность системной воспалительной реакции [13].

Высоким потенциалом в коррекции нарушений гомеостаза при сепсисе, септической полиорганной недостаточности и шоке обладают фильтрационные методики – гемофильтрация и гемодиализация [25]. С учетом патогенеза сепсиса можно выделить три основные гипотезы механизма действия гемофильтрации:

- устранение пиковых концентраций цитокинов на ранней стадии способно остановить формирование и прогрессирование сепсиса;
- удаление циркулирующих цитокинов сопровождается снижением их тканевой концентрации (возможно, поэтому состояние больного может улучшаться даже без значительного снижения плазменной концентрации цитокинов);
- нормализация функции иммунной системы [27].

Z. Peng и соавт. сообщают, что в результате продленной вено-венозной гемофильтрации при сепсисе отмечается эффективное удаление цитокинов плазмы (γ -интерферона, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13) и уменьшается экспрессия HLA-DR на моноцитах. Концентрации ИЛ-6 и ФНО- α при этом изменились не сильно [24].

Терапевтическое действие гемо- и гемодиализации опосредуется не только конфекционным механизмом. Некоторые мембраны, используемые для заместительной почечной терапии (особенно

полиакрилонитриловые и полисульфоновые), имеют значительную адсорбирующую возможность. Такие гемофилтры способны адсорбировать С3а, С5а и другие цитокины на своей поверхности, уменьшая тем самым системное воздействие комплементарной активации. М. Nakamura и соавт. при проведении гемодиализа на мембране из полиметилметакрилата отметили снижение концентрации ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 [18]. Однако сорбционная емкость этих мембран недостаточно высока. Удаление медиаторов воспаления, таких как эндотоксин и цитокины, при сепсисе также возможно при высокообъемной гемодиализации в случае использования мембран с высокой пропускной способностью (high-flux). Эффективность удаления цитокинов может быть повышена за счет применения специаль-

ных сорбентов, обладающих высокой сорбционной емкостью и скоростью сорбции.

Появлению комбинированных фильтрационно-сорбционных методик также способствовал тот факт, что при эффективном конвекционном удалении некоторых медиаторов воспаления резко снижается транспорт через мембрану других, поскольку эти молекулы обладают различным зарядом, молекулярной массой, конформацией молекулы, гидрофобностью или гидрофильностью и др. Сочетанная плазмофильтрация и адсорбция (СПФА) является высокоэффективным методом удаления циркулирующих медиаторов, потенциально участвующих в патогенезе сепсиса. Схема этой процедуры представлена на рис. 4.

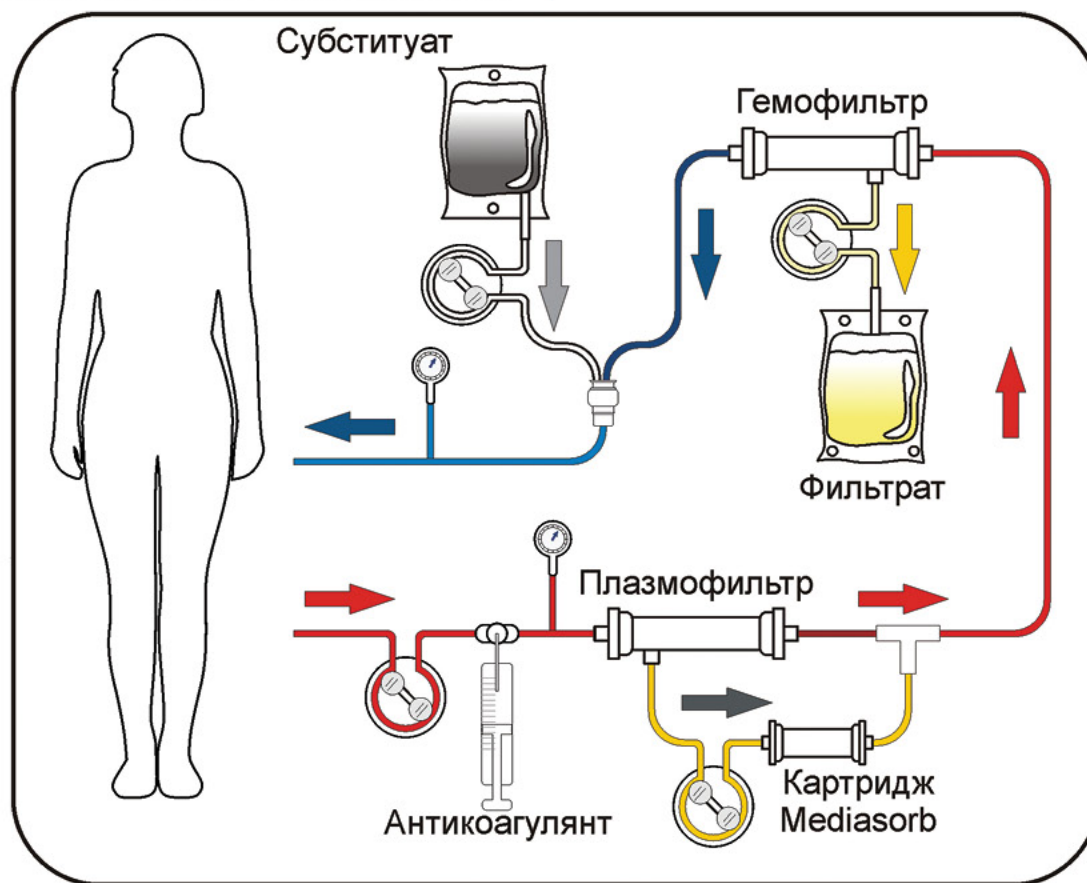


Рис. 4. Схема сочетанной плазмофильтрации и адсорбции

В состав экстракорпорального контура при СПФА входят плазмофильтр, гемофилтрат и специальный сорбент на основе смолы – Mediasorb. Этот сорбент обладает способностью эффективно удалять большое количество медиаторов.

Гипотеза, что удаление этих медиаторов полезно для больного с сепсисом подтверждена многими исследователями. Так, М. Formica и соавт. установили, что в результате снижения уровня циркулиру-

ющих про- и противовоспалительных медиаторов отмечалось улучшение показателей гемодинамики и газообмена в легких, снижение потребности в инотропной поддержке [13]. R. Bellomo и соавт. сообщают, что удаление циркулирующих цитокинов – высокоэффективная процедура при сепсисе и септическом шоке. Проведение СПФА приводит к нормализации гемодинамики и активности лейкоцитов, увеличению выживаемости лабораторных

животных [7]. Н.Н. Мао и соавт. оценили эффект от применения СПФА и выявили, что после процедур наблюдается уменьшение концентрации ФНО- α и повышение концентрации антагониста рецептора ИЛ-1R. Также отмечены увеличение экспозиции HLA-DR и иммуностимулирующее действие – возрастание эндотоксин-опосредованного выделения ФНО- α , чего авторы не наблюдали при проведении высокообъемной гемофильтрации [17]. Т. Taniguchi и соавт. считают, что сорбционное удаление таких медиаторов, как ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 может иметь большой терапевтический потенциал при таких состояниях, как септическая полиорганная недостаточность и острое легочное повреждение [31].

Однако многие исследователи считают эффективность СПФА спорной. Есть и работы, в которых сообщается о недостаточной функции этого метода. Так, G. Berlot и соавт. сообщают, что комплексное удаление воспалительных медиаторов при сепсисе путем 12-часовой СПФА способствовало улучшению микроциркуляции и перфузии тканей. Однако этот эффект носил временный характер, и вскоре после прекращения процедуры показатели вернулись к исходным [8]. M. Stengl и соавт. наблюдали улучшение сократительной способности миокарда при удалении циркулирующих факторов, что может быть достигнуто при гемодиализе, но не при изолированной СПФА [29].

R. Sykora и соавт. в экспериментальной модели сепсиса у животных оценили эффективность СПФА. Несмотря на снижение концентрации циркулирующих медиаторов и токсинов после 12-часовой процедуры, авторы не отметили улучшения гемодинамики и уменьшения потребности в инотропной поддержке. Повреждения легких и печени, нарушения микроциркуляции, активация эндотелия, маркеры оксидативного стресса достоверно не различались в основной группе и группе сравнения, где СПФА не применялась. В другом исследовании эти авторы также в эксперименте оценили возможности различных доз гемофильтрации при сепсисе. Они установили, что высокие объемы этой методики способны предотвратить или уменьшить выраженность гипотензии. Однако применение как высокообъемной, так и стандартной гемофильтрации не смогло предотвратить прогрессирование сепсиса [30].

Недостаточная эффективность как гемофильтрации, так и более сложных методик, таких как СПФА, может быть обусловлена многими факторами. По мнению ряда авторов, при проведении гемофильтрации у септического больного существенное значение имеет скорость фильтрации. Так, при скорости не менее 35 мл/час летальность среди больных с сепсисом достоверно снижается почти на 20%.

Кроме объема фильтрации важное значение имеет и длительность терапии. Известно, что интермиттирующая высокообъемная гемофильтрация (50-70 и даже 100-120 мл/кг/час) с применением высокопропускающих мембран (так называемая пульс-гемофильтрация) неспособна эффективно удалять воспалительные медиаторы из интерстициального сектора и часто сопровождается синдромом рикошета. Высокообъемная гемофильтрация может быть эффективной при терапии катехоламин-резистентного шока. R. Ratanarat и соавт. применили сочетание высокообъемной (в дозе 85 мл/кг/час в течение 6 часов) и стандартной (в дозе 35 мл/кг/час в течение 18 часов) гемофильтрации при лечении больных с септическим шоком. Они отметили улучшение показателей центральной гемодинамики и снижение летальности с 72 до 47%. При лечении сепсиса без шока авторы отдают предпочтение постоянной вено-венозной гемофильтрации в режиме предфильтрации. Простое увеличение скорости фильтрации при сепсисе выше 35-45 мл/кг/час или размера пор фильтра не способствует увеличению транспорта медиаторов и токсинов в системный кровоток и не сопровождается выраженным повышением выживаемости. Отчасти это может быть объяснено увеличением клиренса не только токсинов, но и полезных субстанций: антибиотиков, гормонов, витаминов и др. Многих этих недостатков лишены фильтрационно-сорбционные каскадные методики [15].

Интересное многоцентровое открытое проспективное исследование проведено D. Payne и соавт. Авторы оценили влияние раннего применения продленной гемофильтрации в дозе 25 мл/кг/час при сепсисе на тяжесть септической полиорганной недостаточности (ПОН) и концентрацию цитокинов плазмы. Они пришли к парадоксальному выводу: тяжесть и частота развития септической ПОН оказались выше у больных, которым была проведена гемофильтрация. Авторы заключили, что, вероятно, эффективность этой методики можно повысить, изменив ее дозу. С другой стороны, данный факт может свидетельствовать о необходимости применения дополнительных методов терапии [23].

Эти исследования подтверждают, что удаление пиковых концентраций цитокинов может быть эффективно при сепсисе, однако необходим более тонкий и дифференцированный подход к терапии.

Таким образом, глубокое изучение патогенеза сепсиса способствует улучшению выживаемости больных. Но тот факт, что летальность от тяжелого сепсиса за последние 100 лет принципиально не изменилась, свидетельствует о том, что для успешного решения этой проблемы необходимо проведение дополнительных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельев В.С. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2010. 2-е изд. 352 с.
2. Яковлев М.Ю. Кишечный липополисахарид: системная эндотоксинемия – эндотоксиновая агрессия – SIRS-синдром и полиорганная недостаточность как звенья одной цепи // Бюлл. ВНЦ РАМН. 2005. №1. С.15-18.
3. Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин – SIRS – полиорганная недостаточность // Труды РОП. 2006. Т.1. С.437-440.
4. Abraham E., Laterre P.F., Garbino J. et al. p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein in severe sepsis and early septic shock: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with 1,342 patients // Crit. Care Med. 2001. V.29. P.503-510.
5. Angus D.C. Drotrecogin alpha (activated)...a sad final fizzle to a roller-coaster party // Crit. Care. 2012. V.16, No.1. P.107.
6. Angus D.C., Birmingham M.C., Balk R.A. et al. E5 murine monoclonal antiendotoxin antibody in gram-negative sepsis: a randomized controlled trial. E5 Study Investigators // JAMA. 2000. V.283, No.13. P.1723-1730.
7. Bellomo R., Tetta C., Ronco C. Coupled plasma filtration adsorption // Intens. Care Med. 2003. V.29, No.8. P.1222-1228.
8. Berlot G., Bianco N., Tomasini A. et al. Changes in microvascular blood flow during coupled plasma filtration and adsorption // Anaesth. Intens. Care. 2011. V.39, No.4. P.687-689.
9. Bone R.C., Grodzin C.J., Balk R.A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process // Chest. 1997. V.1, No.12. P.235-243.
10. Cavaillon J.M., Adib-Conquy M., Cloëz-Tayarani I., Fitting C. Immunodepression in sepsis and SIRS assessed by ex vivo cytokine production is not a generalized phenomenon: a review // J. Endot. Res. 2001. V.7, No.2. P.85-93.
11. Chong D.L., Sriskandan S. Pro-inflammatory mechanisms in sepsis // Contrib. Microbiol. 2011. No.17. P.86-107.
12. Cinel I., Dellinger R.P. Advances in pathogenesis and management of sepsis // Cur. Opin. Infect. Dis. 2007. V.4, No.20. P.345-352.
13. Formica M., Inguaggiato P., Bainotti S., Wratten M.L. Coupled plasma filtration adsorption // Contrib. Nephrol. 2007. No.156. P.405-410.
14. Formica M., Olivieri C., Livigni S. et al. Hemodynamic response to coupled plasma filtration-adsorption in human septic shock // Intens. Care Med. 2003. V.29, No.5. P.703-708.
15. Honoré P.M., Joannes-Boyau O., Collin V. et al. Continuous hemofiltration in 2009: what is new for clinicians regarding pathophysiology, preferred technique and recommended dose? // Blood Purif. 2009. V.28, No.2. P.135-143.
16. López A., Lorente J.A., Steingrub J. et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock // Crit. Care Med. 2004. V.32, No.1. P.21-30.
17. Mao H.J., Yu S., Yu X.B. et al. Effects of coupled plasma filtration adsorption on immune function of patients with multiple organ dysfunction syndrome // Int. J. Artif. Organs. 2009. V.32, No.1. P.31-38.
18. Nakamura M., Oda S., Sadahiro T. et al. Treatment of severe sepsis and septic shock by CHDF using a PMMA membrane hemofilter as a cytokine modulator // Contrib. Nephrol. 2010. No.166. P.73-82.
19. Opal S., Laterre P.F., Abraham E. et al. Controlled Mortality Trial of Platelet-Activating Factor Acetylhydrolase in Severe Sepsis Investigations. Recombinant human platelet-activating factor acetylhydrolase for treatment of severe sepsis: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial // Crit. Care Med. 2004. V.32, No.2. P.332-341.
20. Opal S.M., Fisher Jr. C.J., Dhainaut J.F. et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // Crit. Care Med. 1997. V.25, No.7. P.1115-1124.
21. Opal S.M., Laterre P.F., Francois B. et al. Effect of eritoran, an antagonist of MD2-TLR4, on mortality in patients with severe sepsis: the ACCESS randomized trial // JAMA. 2013. V.309, No.11. P.1154-1162.
22. Osuchowski M.F. Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality // J. Immunol. 2006. V.177, No.3. P.1967-1974.
23. Payen D., Mateo J., Cavaillon J.M. et al. Impact of continuous veno-venous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial // Crit. Care Med. 2009. V.37, No.3. P.803-810.
24. Peng Z., Pai P., Hong-Bao L. et al. The impacts of continuous veno-venous hemofiltration on plasma cytokines and monocyte human leukocyte antigen-DR expression in septic patients // Cytokine. 2010. V.50, No.2. P.186-191.
25. Peng Z., Singbartl K., Simon P. et al. Blood purification in sepsis: a new paradigm // Contrib. Nephrol. 2010. No.165. P.322-328.
26. Reade M.C., Huang D.T., Bell D. et al. Variability in management of early severe sepsis // Emerg. Med. J. 2010. V.7, No.2. P.110-115.

27. Ronco C., Tetta C., Mariano F. et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis // *Artif. Organs*. 2003. V.27, No.9. P.792-801.
28. Shubin N.J., Monaghan S.F., Ayala A. Anti-inflammatory mechanisms of sepsis // *Contrib. Microbiol.* 2011. No.17. P.108-124.
29. Stengl M., Sykora R., Chvojka J. et al. Differential effects of hemofiltration and of coupled plasma filtration adsorption on cardiac repolarization in pigs with hyperdynamic septic shock // *Shock*. 2010. V.33, No.1. P.101-105.
30. Sykora R., Chvojka J., Krouzecky A. et al. Coupled plasma filtration adsorption in experimental peritonitis-induced septic shock // *Shock*. 2009. V.31, No.5. P.473-480.
31. Taniguchi T. Cytokine adsorbing columns // *Contrib. Nephrol.* 2010. No.166. P.134-141.
32. Thomas G., Jaber B.L. Convective therapies for removal of middle molecular weight uremic toxins in end-stage renal disease: a review of the evidence // *Semin. Dial.* 2009. V.22, No.6. P.610-614.
33. Wiersinga W.J. Current insights in sepsis: from pathogenesis to new treatment targets // *Cur. Opin. Crit. Care*. 2011. V.17, No.5. P.480-486.
34. Wunderink R.G., Laterre P.F., Francois B. et al. Recombinant tissue factor pathway inhibitor in severe community-acquired pneumonia: a randomized trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. V.183, No.11. P.1561-1568.
35. Zhang J.M. Cytokines, inflammation, and pain // *Int. Anesthesiol. Clin.* 2007. V.45, No.2. P.27-37.