

Динамика органной дисфункции и маркеров воспаления у пациентов с септическим шоком при мультимодальной гемокоррекции: мультицентровое, рандомизированное, контролируемое исследование

Dynamics of organ dysfunction and inflammation markers in patients with septic shock during multimodal hemocorrection: a multicenter, randomized, controlled study

С.И. Рей¹, В.В. Кулабухов¹, А.Ю. Попов²,
О.В. Никитина¹, Г.А. Бердников¹, Т.Г. Ким³,
С.В. Масолитин³, М.А. Магомедов^{3,4}, О.В. Игнатенко^{5,7},
Н.П. Кротенко⁵, А.Н. Марышева⁵, Н.И. Чаус⁶,
Л.В. Охинько⁶, М.С. Мендибаев⁶, А.Г. Чумаченко⁷,
А.В. Гречко⁷, В.М. Писарев^{7,*}

S.I. Rey¹, V.V. Kulabukhov¹, A. Yu. Popov²,
O.V. Nikitina¹, G.A. Berdnikov¹, T.G. Kim³,
S.V. Masolitin³, M.A. Magomedov^{3,4}, O.V. Ignatenko^{5,7},
N.P. Krotenko⁵, A.N. Marysheva⁵, N.I. Chaus⁶,
L.V. Okhinko⁶, M.S. Mendibaev⁶, A.G. Chumachenko⁷,
A.V. Grechko⁷, V.M. Pisarev^{7,*}

- ¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия
- ² ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН», Москва, Россия
- ³ ГБУЗ города Москвы Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия
- ⁴ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
- ⁵ ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия
- ⁶ ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница им. В.П. Демикова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия
- ⁷ ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия

- ¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia
- ² A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
- ³ N.I. Pirogov City Clinical Hospital No1, Moscow, Russia
- ⁴ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia
- ⁵ S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia
- ⁶ Demikhov City Clinical Hospital, Moscow, Russia
- ⁷ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

Реферат

АКТУАЛЬНОСТЬ: Септический шок считается наиболее серьезным осложнением в интенсивной медицине и сопровождается значительной летальностью. Экстракорпоральная гемокоррекция может улучшить результаты лечения пациентов с септическим шоком. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** оценка влияния гемокоррекции с помощью мультимодального адсорбента «Эфферон ЛПС» на динамику органной дисфункции и маркеры воспаления

Abstract

INTRODUCTION: Septic shock is the most serious complication in intensive care that associates with significant mortality. Extracorporeal hemocorrection may improve treatment of patients with septic shock. **OBJECTIVE:** Evaluation of the effect of hemocorrection with the multimodal adsorbent device Efferon LPS on the dynamics of organ dysfunction and inflammation markers in patients with septic shock. **MATERIALS AND METHODS:** A multicenter randomized controlled study

у пациентов с септическим шоком. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование проведено в четырех медицинских организациях города Москвы (НИИ СП им. Н.Ф. Склифосовского ДЗМ, ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ, ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, ГКБ № 68 им. В.П. Демихова ДЗМ) с марта 2021 г. по май 2022 г. В исследование включены 58 пациентов (29 мужчин и 29 женщин) с септическим шоком. Рандомизацию проводили в соотношении 2 : 1 (гемоперфузия: контроль). Не позднее 24 ч после включения пациента в исследование выполняли процедуры селективной гемоперфузии или использовали стандартную терапию. Гемосорбцию с использованием «Эфферон ЛПС» проводили двукратно, с интервалом 24,5 (23,3–26,0) ч. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** Применение селективного гемосорбента «Эфферон ЛПС» позволило уже через 72 ч снизить тяжесть органной дисфункции у пациентов с септическим шоком с 7 до 3 баллов по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) за счет улучшения гемодинамики, респираторной и почечной функции. В отличие от контрольной группы, в группе «Эфферон ЛПС» уже через 72 ч значительно снижался уровень С-реактивного белка (СРБ) в 1,5 раза, прокальцитонина (ПКТ) — в 2,7 раза, интерлейкина-6 — в 2,3 раза. Тяжесть органной дисфункции значительно коррелировала с уровнем СРБ ($r = 0,346$) и ПКТ ($r = 0,444$). Длительность госпитализации выживших пациентов составила 16,1 и 30,1 дня в группе «Эфферон ЛПС» и контрольной группе соответственно ($p = 0,032$). Потребность в проведении заместительной почечной терапии у выживших к 3-м суткам значительно снижалась с 73,7 до 33,3 % только в группе «Эфферон ЛПС», но не в контрольной группе. **ВЫВОДЫ:** Применение селективного гемосорбента «Эфферон ЛПС» позволило уменьшить выраженность системного воспаления и значительно снизить тяжесть органной дисфункции у пациентов с септическим шоком за счет улучшения показателей гемодинамики, газообмена и почечной функции.

РЕГИСТРАЦИЯ: идентификатор Clinicaltrials.gov: NCT04827407. Зарегистрировано 01 апреля 2021 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сепсис, септический шок, синдром полиорганной недостаточности, экстракорпоральная гемокоррекция, селективная гемосорбция липолисахаридов, сорбция цитокинов, «Эфферон ЛПС»

* *Для корреспонденции:* Писарев Владимир Митрофанович — д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярных механизмов критических состояний НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР)», Москва, Россия; e-mail: vprisarev@gmail.com

was conducted in four clinical organizations in the city of Moscow from March 2021 to May 2022. The study included 58 patients (29 men and 29 women) with septic shock. Randomization was performed in a ratio of 2:1 (hemoperfusion: control). Within 24 hours of enrollment in the study, selective hemoperfusion procedures were performed or standard therapy was used. Hemosorption using Efferon LPS was performed twice, with an interval of 24.5 (23.3–26.0) hours. **RESULTS:** The use of the multimodal selective hemosorbent Efferon LPS significantly reduced the severity of multiple organ failure (MOF) in patients with septic shock from 7 to 3 points on the SOFA scale after 72 hours by improving hemodynamics, respiratory and renal function. In contrast to the control group, in the Efferon LPS group, the levels of CRP, PCT and IL-6 significantly decreased in 72 hours. The severity of MOF significantly correlated with the level of CRP and PCT (Spearman's $r = 0.346$ and $r = 0.444$, respectively). The duration of hospitalization in survived patients was 16.1 days and 30.1 days in the Efferon LPS and control group, respectively ($p = 0.032$). The need for a renal replacement therapy (RRT) in survivors by the 3rd day was significantly reduced only in the Efferon LPS group — from 73.7 to 33.3%. **CONCLUSIONS:** The use of the selective hemosorbent Efferon LPS resulted in significant decreases the hallmarks of systemic inflammation, MOF and requirements for RRT in patients with septic shock.

REGISTRATION: Clinicaltrials.gov identifier: NCT04827407. Registered April 01, 2021

KEYWORDS: sepsis, septic shock, multiple organ failure, blood purification, lipopolysaccharides, Cytokine adsorption

* *For correspondence:* Vladimir M. Pisarev — professor, M.D., Ph.D., D.Sci., head, lab. of molecular mechanisms of critical illness, V.A. Negovsky Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia, e-mail: vprisarev@gmail.com

✉ *Для цитирования:* Рей С.И., Кулабухов В.В., Попов А.Ю., Никитина О.В., Бердников Г.А., Ким Т.Г., Масолитин С.В., Магомедов М.А., Игнатенко О.В., Кротенко Н.П., Марышева А.Н., Чаус Н.И., Охинько Л.В., Мендибаев М.С., Чумаченко А.Г., Гречко А.В., Писарев В.М. Динамика органной дисфункции и маркеров воспаления у пациентов с септическим шоком при мультимодальной гемокоррекции: мультицентровое, рандомизированное, контролируемое исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2023;4:60–71. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-4-69-71>

✉ *Поступила:* 27.04.2023

✉ *Принята к печати:* 04.09.2023

✉ *Дата онлайн-публикации:* 31.10.2023

✉ *For citation:* Rey S.I., Kulabukhov V.V., Popov A. Yu., Nikitina O.V., Berdnikov G.A., Kim T.G., Masolitin S.V., Magomedov M.A., Ignatenko O.V., Krotenko N.P., Marysheva A.N., Chaus N.I., Okhinko L.V., Mendibaev M.S., Chumachenko A.G., Grechko A.V., Pisarev V.M. Dynamics of organ dysfunction and inflammation markers in patients with septic shock during multimodal hemocorrection: a multicenter, randomized, controlled study. *Annals of Critical Care*. 2023;4:60–71. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-4-60-71>

✉ *Received:* 27.04.2023

✉ *Accepted:* 04.09.2023

✉ *Published online:* 31.10.2023

DOI: 10.21320/1818-474X-2023-4-60-71

Введение

Сепсис является одним из наиболее серьезных и жизнеугрожающих осложнений в интенсивной медицине и сопровождается значительной летальностью. Так, в 2017 г., по данным «исследования глобального бремени болезней» (Global Burden of Disease Study) [1], сепсис встречался у 48,9 млн пациентов во всем мире, из которых 11 млн погибло. При септическом шоке нарушения микроциркуляции, метаболизма, органная дисфункция приводят к еще большей летальности, достигающей более 70 % [2–4]. По данным недавно опубликованного метаанализа [5], 30-дневная летальность у пациентов с септическим шоком колеблется от 15 до 57 %, в среднем составляет 34,7 %. Авторы отметили, что с 2009 по 2011 г. летальность снизилась с 41 до 32 % и больше достоверно не изменялась, однако ухудшение тяжести органной дисфункции по шкале SOFA на 1 балл приводило к увеличению летальности на 1,8–3,3 %.

В патогенезе полиорганной дисфункции при септическом шоке важную роль играют различные молекулы, несущие свойства патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular patterns, PAMP), к которым относятся липополисахариды (ЛПС) грамотрицательных бактерий, липотейхоевая кислота грамположительных бактерий, пептидогликаны, циркулирующие внеклеточные нуклеиновые кислоты — двухцепочечная рибонуклеиновая кислота (РНК), CpG-обогащенные фрагменты бактериальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Собственная циркулирующая ДНК организма, хотя и будет относиться к другой категории — молекулярным паттернам, ассоциированным с повреждением (damage-associated molecular patterns, DAMP), действует на те же рецепторы, что и бактериальная ДНК. Основным источником внеклеточной ДНК в циркуляции являются гибнущие

клетки (при сепсисе это нейтрофилы). PAMP и DAMP взаимодействуют с Toll-подобными рецепторами на поверхности или внутри иммунокомпетентных клеток, что приводит к запуску сигнальных механизмов, инициирующих экспрессию провоспалительного транскрипционного фактора NF-κB. Это, в свою очередь, приводит к экспрессии «генов ранней активации» и выработке провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (ИЛ)-1, -12 и -18, фактор некроза опухоли альфа и интерфероны, а это приводит к высвобождению ИЛ-6, ИЛ-8, активации факторов комплемента и свертывания крови, синтазы оксида азота, которая генерирует активные формы азота, усиливая окислительный стресс [6–8]. В результате медиаторы повреждают эндотелий сосудов, отмечается деградация гликокаликса с высвобождением оксида азота, развитием вазодилатации, гипоперфузии, нарушением баланса между вазоконстрикторами и вазодилаторами, нарушением клеточной проницаемости и органной гипоксией. В совокупности эти процессы вызывают повреждения клеток органов и тканей, играют ключевую роль в патогенезе полиорганной недостаточности и развития септического шока. Кроме сердечно-сосудистой системы, при сепсисе одними из первых страдают легкие — с частым развитием острого респираторного дистресс-синдрома, почки — с развитием острого почечного повреждения, а также печень, центральная нервная система, другие органы и системы [9].

Международные рекомендации по лечению сепсиса обращают особое внимание на контроль очага инфекции, своевременную и адекватную антибактериальную терапию, мультиорганную поддержку [10]. За последние десятилетия накопилось значительное количество экспериментальных и клинических исследований, оценивающих роль методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении сепсиса [11–13]. Возможность

элиминации ЛПС, других PAMP- и DAMP-молекул, воздействовать на пусковые звенья патогенеза сепсиса и септического шока, уменьшать интенсивность иммунного ответа и влиять на показатели органной дисфункции с помощью методов экстракорпоральной гемокоррекции представляет значительный интерес. В связи с этим все больше внимания исследователей уделяется поиску новых устройств для мультимодальной гемоперфузии, направленной на удаление не только эндотоксина, но и более широкого спектра молекулярных мишеней (цитокины, внеклеточная ДНК), и проведению качественных клинических исследований [14, 15].

В 2019 г. в России стало разрешено для клинического применения оригинальное устройство для гемоперфузии «Эфферон ЛПС», содержащее мультимодальный полимерный гемосорбент, способный одновременно избирательно удалять разнородные терапевтические мишени: эндотоксин и эндогенные медиаторы воспаления (цитокины и др.) [16, 17].

«Эфферон ЛПС» содержит гемосорбент, представляющий собой макропористый сверхсшитый полистирол и ковалентно связанный с полимерной матрицей ЛПС-селективный лиганд. Адсорбция ЛПС происходит за счет аффинного связывания с лигандом заряженных фосфатных групп консервативного домена ЛПС — липида А и внутренних фрагментов ЛПС. Кроме этого, осуществляется гидрофобное взаимодействие липида А с гидрофобной поверхностью полистирола. Удержание сорбентом других веществ происходит по механизму адсорбции на поверхности и механизму объемного заполнения микропор, за счет неселективного гидрофобного и π-π взаимодействия сорбент-сорбат.

Цель исследования

Цель исследования — оценить влияние гемоперфузии с помощью «Эфферон ЛПС» на динамику органной дисфункции и маркеры воспаления у пациентов с абдоминальным сепсисом, осложненным септическим шоком.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование проведено в четырех медицинских организациях города Москвы (НИИ СП им. Н.Ф. Склифосовского ДЗМ, ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ, ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, ГКБ № 68 им. В.П. Де-

михова ДЗМ) с марта 2021 г. по май 2022 г. Исследование прошло процедуру регистрации в базе данных ClinicalTrials.gov (протокол исследования доступен на сайте ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04827407>). В исследование включены 58 пациентов (29 мужчин и 29 женщин) с абдоминальным сепсисом и септическим шоком в соответствии с критериями Сепсис-3 [2, 18, 19], в течение 24 ч после хирургического вмешательства, требующих назначения вазопрессорных препаратов не менее 2 ч и не более 12 ч. Критерии исключения: возраст менее 18 лет, беременность, острое кровотечение, гранулоцитопения и тромбоцитопения. Все пациенты получали базовую интенсивную терапию септического шока, в соответствии с рекомендациями Surviving Sepsis Campaign 2016 [20].

Пациенты, соответствовавшие критериям включения, подписывали информированное согласие. Рандомизацию проводили в соотношении 2:1 (гемоперфузия: контроль) при помощи системы IWRS. Не позднее 24 ч после включения пациента в исследование выполняли процедуры селективной гемоперфузии (группа «Эфферон ЛПС») или использовали стандартную терапию (контрольная группа). Время (медиана) от развития септического шока до начала первой процедуры составило 5,2 (3,0–12,2) ч.

Гемосорбцию с использованием «Эфферон ЛПС» проводили двукратно, с интервалом 24,5 (23,3–26,0) ч. Колонку предварительно промывали 1000 мл физиологического раствора с 5000 МЕ нефракционированного гепарина. Продолжительность процедур составила в среднем 300 (300–360) мин: 1-я процедура у 38 пациентов и 300 (246–300) мин; 2-я процедура у 36 пациентов (2 пациента погибли), с использованием стандартного диализного катетера. Средняя скорость кровотока составила 140 (120–150) мл/мин, антикоагуляция — нефракционированный гепарин с дозой 870 (500–1000) МЕ/ч. Комбинацию гемоперфузии с продолжительными методами заместительной почечной терапии (ЗПТ) в едином контуре выполнили у 16 % пациентов при 1-й процедуре и 19 % — во время 2-й. У остальных пациентов процедуры проводили в режиме гемоперфузии изолированно.

Исходно и через 72 ч после включения в исследование провели оценку тяжести органной дисфункции по шкале SOFA у пациентов, с оценкой повреждений отдельных органов и систем. Определяли уровень среднего артериального давления (АДср), дозы вазопрессорных препаратов, индекс оксигенации (PaO_2/FiO_2), уровень креатинина, билирубина, тромбоцитов. В эти же сроки исследовали маркеры воспаления: С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ), ИЛ-6, внеклеточную ДНК; уровень эндотоксина определяли с помощью кинетического хромогенного LAL-теста. Рассчитывали и сравнивали абсолютные величины эффекта повторного измерения Δp : значения физиологически значимых параметров у пациента в точке 72 ч за вычетом значения

в точке 0 ч. Провели корреляционный анализ, оценивая связь между маркерами воспаления и тяжестью органной дисфункции. Дополнительно оценивали исходы, используя 3-, 14-, 28-дневные показатели летальности, показатели общей госпитальной летальности, длительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и стационаре, сравнивали показатели в подгруппах выживших пациентов, а также определяли потребность в ЗПТ.

Статистический анализ

Для статистической обработки полученных результатов использовали программу STATA 16.0 (StataCorp, USA). Данные выражали в виде медианы и интерквартильного интервала в зависимости от нормальности распределения признаков в группах Ме (Q1–Q3). Для парных выборок использовали точный знаковый тест Уилкоксона, для непарных выборок применяли точный U-тест Манна—Уитни. Так же была рассчитана нестандартизированная величина эффекта для повторных измерений по точкам 0 и 72 ч, Δр, данные представляли как

Ме (Q1–Q3) индивидуальных изменений показателей. Для сравнения частот несвязанных выборок использовали точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводили с помощью расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена, учитывая непараметрический характер распределения показателей. Для анализа выживаемости больных в различные сроки использовали метод Каплана—Мейера, выполняли логранговый тест для сравнения между группами. Полученные результаты признавали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

Из 60 пациентов с абдоминальным сепсисом и септическим шоком, включенных в исследование и рандомизированных в соотношении 2:1 (40 пациентов в группе «Эфферон ЛПС» и 20 в контрольной группе), 2 пациента основной группы были исключены из исследования из-за отклонения от протокола. У одного был выявлен сепсис неабдоминальной локализации, второму дополнительно проводили гемоперфузию с использованием

Таблица 1. Характеристика пациентов в сравниваемых группах на момент включения в исследование

Table 1. Baseline patient characteristics in the study groups

Показатели	Эфферон ЛПС, n = 38	Контроль, n = 20	p
Возраст, лет	53 (41–70)	66 (47–75)	0,561**
Пол, м/ж	(16/22)	(13/7)	0,167***
APACHE II, баллы	24 (22–26)	24 (23–25)	1,0**
SOFA, баллы	7,0 (7–9)	7,5 (6–11)	0,823**
ИВЛ, n (%)	37 (97,4)	17 (85)	0,114***
Вазопрессорная поддержка, n (%)	38 (100)	20 (100)	—
Заместительная почечная терапия, n (%)	28 (73,7)	12 (60)	0,373***
Микроорганизмы*			
только грамотрицательные, n (%)	19 (50)	11 (55)	0,787***
только грамположительные, n (%)	1 (2,6)	0	1,0***
смешанная флора, n (%)	17 (44,7)	8 (40)	0,786***
нет роста, n (%)	1 (2,6)	1 (5)	1,0***
* Микроорганизмы высеивались из культуры крови, мочи, абдоминального содержимого. Значимость различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни** и точного критерия Фишера***.			
Данные представлены в виде значений медиан и квартилей — Ме (Q1–Q3). n — количество больных; ИВЛ — искусственная вентиляция легких.			
* Microorganisms were isolated from blood, urine, and abdominal fluid cultures. The significance of the differences was assessed using the nonparametric Mann—Whitney test** and Fisher's exact test***.			
Data are presented as Me (Q1–Q3). n — number of patients; ИВЛ — mechanical ventilation.			

полидивинилбензолного сорбента для элиминации цитокинов. В группе «Эфферон ЛПС» (табл. 1) медиана возраста составила 53 (41–70) года, в контрольной — 66 (47–75) лет, женщин было 58 и 35 % соответственно, тяжесть состояния по шкале APACHE II составила в обеих группах 24 балла, тяжесть органной дисфункции по шкале SOFA — 7,0 и 7,5 балла соответственно. Группы значимо не различались по возрасту, полу, количеству баллов по шкалам APACHE II и SOFA. Все пациенты получили вазопрессорную поддержку, 97 % пациентов в группе «Эфферон ЛПС» и 85 % в контрольной группе требовали проведения ИВЛ ($p = 0,114$), 74 и 60 % — ЗПТ соответственно ($p = 0,373$). При анализе посевов крови, мочи, абдоминального содержимого показателя в группах статистически не отличались. Грамотрицательная

флора высевалась в 50 % («Эфферон ЛПС») и в 55 % (контроль) случаев, смешанная — в 45 и 40 % случаев соответственно.

Респираторная функция. В группе «Эфферон ЛПС» (табл. 2), в отличие от контрольной группы, через 72 ч статистически значимо улучшалась дыхательная функция. В группе «Эфферон ЛПС» респираторный индекс $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ значимо повысился с 273 до 305 мм рт. ст. по сравнению с контрольной группой (снижение с 239 до 235 мм рт. ст.), значение Δp составило 67 мм рт. ст., различия с контрольной группой статистически значимы ($p = 0,002$).

Сердечно-сосудистая система. Применение «Эфферон ЛПС» позволило к 72-му часу кардинально улучшить функцию сердечно-сосудистой системы. В обеих

Таблица 2. Изменения параметров пациентов

Table 2. Changes in patient parameters

Показатели	Группы	Точка 0 ч	Точка 72 ч	Величина эффекта, Δp
Респираторный индекс $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, мм рт. ст.	Эфферон ЛПС, $n = 38$	273 (233–293)	305 (288–357)*.#	67 (0–83)*
	Контроль, $n = 20$	239 (209–286)	235 (204–290)	1 (–83–24)
АДср, мм рт. ст.	Эфферон ЛПС, $n = 38$	62,5 (56–71)	94,0 (84–103)*	29 (13–44)
	Контроль, $n = 20$	63,0 (57,5–80,5)	89,0 (77–97)*	14 (12–25)
Доза норэпинефрина, мкг/кг/мин	Эфферон ЛПС, $n = 38$	0,74 (0,40–0,90)	0,10 (0–0,35)*	–0,4 (–0,64 ... –0,25)#
	Контроль, $n = 20$	0,60 (0,28–0,87)	0,48 (0,05–0,70)	–0,1 (–0,24–0,2)
Креатинин, мкмоль/л	Эфферон ЛПС, $n = 38$	166 (111–261)	107 (74–175)*	–39 (–121 ... –11)
	Контроль, $n = 20$	178 (90–279)	89 (79–256)	–26 (–44 ... –8)
Потребность в ЗПТ, n (%)	Эфферон ЛПС, $n = 38$	28 из 38 (73,7)	11 из 33 (33,3)*	–15 из 26
	Контроль, $n = 20$	12 из 20 (60,0)	5 из 12 (41,0)	–2 из
Общий билирубин, мкмоль/л	Эфферон ЛПС, $n = 38$	19,0 (9,1–26,3)	18,3 (10,1–28,4)	–1,2 (–6,8–4,8)
	Контроль, $n = 20$	18,7 (10,6–29,5)	15,0 (9,1–34,7)	–3,3 (–7,8–1,8)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Эфферон ЛПС, $n = 38$	236 (137–331)	167 (103–267)*	–25 (–186–28)
	Контроль, $n = 20$	200 (80–345)	152 (112–288)	–38 (–64–17)
SOFA, баллы	Эфферон ЛПС, $n = 38$	7,0 (7–9)	3,0 (2–7)*	–5 (–6–3)#
	Контроль, $n = 20$	7,5 (6–11)	5,0 (4–10)	–1 (–3–0)

* $p < 0,05$, внутригрупповое сравнение показателя с днем 0, парный критерий Уилкоксона.

$p < 0,05$, межгрупповое различие, тест Манна–Уитни.

Данные представлены как значения медиан и квартилей — Me (Q1–Q3).

n — количество больных; Δp — абсолютная величина эффекта повторного измерения, т. е. парное изменение показателя (значение у пациента в 72 ч минус значение у того же пациента в 0 ч); $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ — соотношение напряжения кислорода в артериальной крови к инспираторной фракции кислорода; АДср — среднее артериальное давление; ЗПТ — заместительная почечная терапия.

* $p < 0,05$, values were calculated using the Wilcoxon exact sign test.

$p < 0,05$, values were calculated using the Mann–Whitney test.

Data are presented as Me (Q1–Q3).

n — number of patients; Δp — is the absolute value of the repeated measurements effect, that is, the change in the parameter value calculated as the patient value at 72 h minus the patient value at 0 h; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio — partial pressure arterial oxygen/fraction of inspired oxygen; АДср — mean arterial pressure; ЗПТ — renal replacement therapy (RRT).

Таблица 3. Динамика показателей пациентов системного воспаления

Table 3. Changes in patient parameters with systemic inflammation

Показатели	Группы	Точка 0 ч	Точка 72 ч	Величина эффекта, Δр
ЛПС, ЕЭ/мл	Эфферон ЛПС, <i>n</i> = 37	0,19 (0,11–0,40)	0,12 (0,07–0,33)	–0,04 (–0,20–0)
	Контроль, <i>n</i> = 18	0,17 (0,07–0,53)	0,14 (0,08–0,30)	0,01 (–0,37–0,14)
ИЛ-6, пг/мл	Эфферон ЛПС, <i>n</i> = 37	586 (132–1757)	251 (99–617)*	–118 (–1518–160)
	Контроль, <i>n</i> = 18	422 (111–1070)	449 (106–991)	–22 (–572–116)
Прокальцитонин, нг/мл	Эфферон ЛПС	15,6 (9,0–32,0)	5,7 (2,0–10,4)*	–7,4 (–15,0 ... –2,1)#
	Контроль	8,5 (3,7–22,0)	4,9 (2,1–14,8)	0 (–2,4–2,0)
СРБ, мг/л	Эфферон ЛПС	232,3 (192,3–337,5)	154,2 (114,6–219,3)*	–57 (–125 ... –23)#
	Контроль	232,1 (155,1–319,1)	174,6 (143,7–304,0)	–13 (–59 ... –11)

* *p* < 0,05, точный знаковый тест Уилкоксона.
 # *p* < 0,05, межгрупповое различие, тест Манна–Уитни.
 Данные представлены как значения Ме (Q1–Q3).
n — количество пациентов; Δр — абсолютная величина эффекта повторного измерения, т.е. парное изменение показателя (значение у пациента в 72 ч минус значение у того же пациента в 0 ч); ИЛ-6 — интерлейкин-6; ЛПС — липополисахарид; СРБ — С-реактивный белок.

* *p* < 0.05 values were calculated using the Wilcoxon exact sign test.
 # *p* < 0.05, values were calculated using the Mann–Whitney test.
 Data are presented as Me (Q1–Q3).
n — number of patients; Δр — is the absolute value of the repeated measurements effect, that is, the change in the parameter value calculated as the patient value at 72 h minus the patient value at 0 h; ИЛ-6 — interleukin-6; ЛПС — lipopolysaccharide; СРБ — C-reactive protein.

группах значимо увеличилось АДср: в группе «Эфферон ЛПС» с 62,5 до 92,4 мм рт. ст. (*p* < 0,05), в контрольной группе — с 63,0 до 89,0 мм рт. ст. (*p* < 0,05), но только в группе гемоперфузии статистически значимо снижалась доза норэпинефрина с 0,74 до 0,10 мкг/кг/мин (*p* < 0,05), Δр = –0,4 мкг/кг/мин (*p* = 0,0002). В контрольной группе снижение наблюдалось с 0,60 до 0,48 мкг/кг/мин и было статистически незначимым.

Мочевыделительная функция. Применение гемосорбента «Эфферон ЛПС» привело к улучшению почечной функции. Уровень креатинина снизился с 166 до 107 мкмоль/л, уменьшилась потребность в применении ЗПТ с 73,7 до 33,3% (*p* = 0,012), в отличие от контрольной группы, где снижение уровня креатинина и потребности в ЗПТ с 60 до 41,7% было незначимым.

Уровень тромбоцитов значимо снизился в группе с гемоперфузией с 236 до 167 × 10⁹/л.

Тяжесть органной дисфункции по шкале SOFA статистически значимо снизилась в группе «Эфферон ЛПС» с 7 до 3 баллов (*p* < 0,05, Δр = –5, *p* = 0,012), в контрольной группе снижение с 7,5 до 5,0 балла было незначимо.

После проведения гемоперфузии с помощью «Эфферон ЛПС» (табл. 3) отмечали статистически значимое снижение маркеров системного воспаления: уровня ПКТ с 15,6 до 5,7 нг/мл, Δр = –7,4 нг/мл (*p* = 0,036), СРБ — с 232,3 до 154,2 мг/л, Δр = –57 мг/л (*p* = 0,024), ИЛ-6 — с 586 до 251 пг/мл. В контрольной

группе обнаружили лишь незначительное увеличение ИЛ-6 с 422 до 449 пг/мл и незначимое снижение ПКТ и СРБ. В группе гемоперфузии уровень ЛПС снизился за 72 ч с 0,19 до 0,12 ЕЭ/мл, Δр = –0,04 ЕЭ/мл.

При корреляционном анализе маркеров системного воспаления и показателей по шкале SOFA (табл. 4) тяжесть органной дисфункции умеренно, но значимо коррелировала с уровнем ПКТ, значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена составило 0,444 (*p* < 0,05); коэффициент корреляции для СРБ и SOFA — 0,346 (*p* < 0,05). Среди остальных показателей значимая корреляция выявлена только между уровнями ЛПС и ПКТ, с коэффициентом корреляции 0,260 (*p* < 0,05) (табл. 4).

При анализе исходов лечения (табл. 5) была выявлена значимо более низкая 3-дневная летальность в группе «Эфферон ЛПС» по сравнению с контрольной группой (13 и 40% соответственно, *p* = 0,012). Отмечали незначимую тенденцию к снижению показателей 14-, 28-дневной и госпитальной летальности в группе «Эфферон ЛПС» по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. Не различались группы и по длительности ИВЛ (3,7 и 2,0 сут соответственно, *p* = 0,376). Среди выживших пациентов длительность ИВЛ в среднем составила 2,1 дня в группе «Эфферон ЛПС» и 4,8 дня в группе контроля (*p* = 0,273). Длительность пребывания больных в ОРИТ не различалась в основной и контрольной группе, меди-

Таблица 4. Проведение корреляционного анализа с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Table 4. A correlation analysis with the calculation of Spearman's rank correlation coefficient

Показатель	СРБ	ПКТ	ИЛ-6	ЛПС	вДНК	SOFA
СРБ, $n = 106$	1,000	0,304*	0,120	-0,194	0,091	0,346*
ПКТ, $n = 101$	0,304*	1,000	-0,022	0,260*	0,037	0,444*
ИЛ-6, $n = 96$	0,120	-0,022	1,000	0,120	0,147	0,118
ЛПС, $n = 98$	-0,194	0,260*	0,120	1,000	0,008	0,156
вДНК, $n = 92$	0,091	0,036	0,147	0,008	1,000	0,150
SOFA, $n = 106$	0,346*	0,444*	0,118	0,156	0,150	1,000

* $p < 0,05$.
вДНК — внеклеточная ДНК; ИЛ-6 — интерлейкин-6; ЛПС — липополисахарид; ПКТ — прокальцитонин; СРБ — С-реактивный белок.

* $p < 0,05$.
вДНК — extracellular DNA; ИЛ-6 — interleukin-6; ЛПС — lipopolysaccharide; ПКТ — procalcitonin; СРБ — C-reactive protein.

ана составила 7,4 и 6,4 сут соответственно ($p = 0,447$); среди выживших пациентов значения составили 9,1 и 16,3 сут соответственно ($p = 0,127$). Группы не различались по длительности госпитализации, составившей 13,3 и 11,6 сут соответственно ($p = 0,682$). Однако среди выживших применение гемоперфузии с «Эфферон ЛПС» обеспечило значимое снижение продолжительности нахождения в стационаре (16,1 сут в группе

«Эфферон ЛПС» по сравнению с 30,1 сут в контрольной группе, $p = 0,032$).

Оценка безопасности: во время гемоперфузии отмечали следующие инциденты: у одной пациентки развился делирий во время процедуры на 240-й минуте (на фоне отмены барбитуратов), у одного пациента длительность 1-й процедуры составила 180 мин из-за дислокации катетера, выявлен I тромбоз колонки через 120 мин с мо-

Таблица 5. Исходы лечения пациентов

Table 5. Outcomes

Показатели	Эфферон ЛПС, $n = 38$	Контроль, $n = 20$	p
3-дневная летальность, n (%)	5 (13)	8 (40)	0,012
14-дневная летальность, n (%)	13 (34)	10 (50)	0,132
28-дневная летальность, n (%)	18 (47)	11 (55)	0,473
Госпитальная летальность, n (%)	19 (50)	12 (60)	0,527
Длительность ИВЛ, сут	3,7 (1,5–6,2)	2,0 (1,2–5,2)	0,376
Длительность ИВЛ (выжившие), сут	2,1 (1,1–4,8)	4,8 (2,0–12,5)	0,273
Длительность пребывания в ОРИТ, сут	7,4 (4,2–13,9)	6,4 (1,6–19,0)	0,447
Длительность пребывания в ОРИТ (выжившие), сут	9,1 (6,2–13,1)	16,3 (7,6–21,7)	0,127
Длительность пребывания в стационаре, сут	13,3 (5,7–21,2)	11,6 (1,6–30,1)	0,682
Длительность пребывания в стационаре (выжившие), сут	16,1 (11,6–27,6)	30,1 (20,8–47,4)	0,032

Данные представлены в виде Me (Q1–Q3).
 n — количество больных; для сравнения летальности использовали метод Каплана—Мейера, выполняли логранговый тест; при сравнении длительности госпитализации использовали тест Манна—Уитни; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

Data are presented as Me (Q1–Q3).
 n — number of patients, use of the Kaplan—Meier method to compare mortality. The Mann—Whitney test was used to compare the duration of hospitalization; ИВЛ — mechanical ventilation; ОРИТ — intensive care unit.

мента начала гемоперфузии. Таким образом, частота преждевременных тромбозов контура составила менее 2%.

Обсуждение

В нашем многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании проведение гемоперфузии с помощью «Эфферон ЛПС» сопровождалось снижением тяжести органной недостаточности за счет улучшения показателей газообмена, гемодинамики и почечной функции в первые 72 ч после развития септического шока.

В последние годы все большее число исследований посвящается оценке эффективности использования селективной гемосорбции ЛПС, влиянию гемоперфузии на показатели органной недостаточности и динамику маркеров воспаления. В большинстве работ в качестве устройства для гемоперфузии применялся Тогамухин РМХ 20-R с полимиксином В (РМХ), иммобилизованном на синтетическом волокне (Тогау Индустриес, Инк., Япония). Так, в мРКИ ЕУРНАС [21] применение РМХ у пациентов с абдоминальным сепсисом сопровождалось уменьшением органной дисфункции, через 72 ч значения разницы (Δ) SOFA значимо снизились на 3,4 балла, в основном за счет кардиоваскулярной Δ SOFA (1,7 балла) и ренальной Δ SOFA (0,3 балла). При этом в вышеупомянутой работе, в отличие от нашего исследования, не отмечено значимого респираторной Δ SOFA в основной и контрольной группах, при этом в обеих группах через 72 ч увеличилась потребность в ЗПТ.

В мРКИ ABDOMIX [22] не выявили значимого различия в летальности у пациентов в группе РМХ (33,6%) и контрольной группе (23,8%). При анализе тяжести органной дисфункции авторы не отметили значимых изменений при сравнении основной и контрольной групп: значения кардиоваскулярной, респираторной и почечной Δ SOFA составили 0, 0 и -1 балл соответственно. Значение гематологической Δ SOFA значимо увеличилось в группе РМХ на 1 балл, в контрольной группе изменений не было, $p = 0,0043$. Общая Δ SOFA снизилась в группе РМХ на -1 балл, в контрольной группе на -2 балла, $p = 0,0882$. Необходимо отметить, что полностью выполнить обе процедуры РМХ удалось только у 69,8% пациентов, в остальных случаях отмечали тромбоз экстракорпорального контура (11,4%), технические проблемы, дисфункцию катетера, нестабильную гемодинамику, кроме того, до начала 2-й процедуры умерло 8 пациентов. При анализе динамики концентрации десяти про- и противовоспалительных цитокинов, при проведении двух процедур РМХ, отмечено достоверное снижение TNF- α , ИЛ-10, ИЛ-1 β , ИЛ-6, антагониста рецептора ИЛ-1 в обеих группах, без значимых межгрупповых различий, ИЛ-17А значимо снижался только в группе РМХ [23]. В отличие от исследования ABDOMIX, в нашем исследо-

вании уровень ИЛ-6 достоверно снижался только в группе «Эфферон ЛПС» (см. табл. 3).

В опубликованном в 2018 г. мРКИ ЕУРНАТЕС [24] у пациентов с септическим шоком и уровнем активности эндотоксина (ЕАА) выше 0,6 у. е. 28-дневная летальность не различалась в основной и контрольной группах и составила 37,7 и 34,5% соответственно. Разница между 3-ми сутками и исходным значением в группах РМХ и контроля была значима только для Δ АД — 9,4 и 4,1 мм рт. ст. ($p < 0,005$) соответственно, что меньше, чем в исследовании с «Эфферон ЛПС», в котором Δ АД составила 29 мм рт. ст. Различия по индексу Δ РаО²/FiO² (47 и 24 мм рт. ст. соответственно) и тяжести органной дисфункции (Δ MODS -2,2 и -1,6 балла), в отличие от нашего исследования, были статистически незначимыми. Авторы отметили отсутствие различий между группами по уровню ЕАА исходно, через 48 и 72 ч.

В опубликованном в 2021 г. [25] обзорном исследовании оценивали эффективность проведения селективной гемоперфузии с применением РМХ с использованием Японской национальной базы данных стационарных пациентов с апреля 2018 г. по март 2020 г., исходя из тяжести состояния пациентов. По итогам исследования, лучшие результаты лечения получены при исходных значениях по шкале SOFA 7–12 баллов; при использовании процедур у пациентов со значениями показателя SOFA 0–6 баллов и 13–24 балла значимых различий в показателях выживаемости не обнаружено. Это еще раз подчеркивает необходимость своевременного применения методов экстракорпоральной гемокоррекции. Еще одним серьезным отличием нашего исследования от указанных работ является длительность процедур селективной гемоперфузии с медианой 300 мин — в обсуждаемых работах других авторов процедуры проводили в диапазоне 90–120 мин.

В опубликованном регистре ЕУРНАС 2 при использовании гемоперфузии с РМХ у 357 пациентов госпитальная летальность, так же как и в нашем исследовании, составила 50% [26]. При анализе тяжести органной дисфункции в точках 0 ч и 72 ч у 299 пациентов выявили значимое снижение показателей по шкале SOFA: кардиоваскулярного (с 3,2 до 2,1 балла, $p < 0,001$), респираторного (с 2,4 до 1,9 балла, $p < 0,001$), ренального (снижение незначимое с 2,1 до 1,8 балла, $p = 0,07$). Общее значение показателей по шкале SOFA при применении РМХ значимо снизилось с 11,7 до 10,1 балла ($p < 0,001$) в отличие от результатов нашего исследования, в котором применение «Эфферон ЛПС» обеспечило более выраженное снижение полиорганной недостаточности — с 7,0 до 3,0 балла.

В экспериментальной работе С. Yamashita et al. [27] показали устойчивую адсорбцию эндотоксина адсорбером РМХ в течение как минимум 24 ч, что подтверждает целесообразность удлинения процедур селективной гемосорбции молекул ЛПС с целью более эффективной элиминации эндотоксина, поступающих в кровотоки из разных компартментов организма.

В работе S. Ono et al. [28] оценили влияние PMX на содержание регуляторных CD4+CD25+Fox3+ T-клеток (Treg) и уровень интерлейкинов. Выявили, что применение PMX значительно снижало процент Treg, повышенный у пациентов с септическим шоком и являющийся одним из факторов сепсис-индуцированной иммуносупрессии. Значимо снижались уровни ИЛ-6 и ИЛ-10.

В метаанализе 2019 г. [29] оценивали применение различных методов экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов с сепсисом. Так, применение различных типов гемосорбентов (20 работ, 1548 пациентов) приводило к значимому снижению летальности. Относительный риск (ОР) составил 0,87 (0,78–0,98), $p = 0,02$. При использовании PMX (13 работ, 1163 пациента) отмечали аналогичное снижение летальности (ОР 0,87 [0,77–0,98], $p = 0,03$). В то же время при анализе исследований с низким риском предвзятости, проведенных в США и Европе после 2011 г., улучшения выживаемости не отмечали. При применении других гемосорбентов: Adsorba-300 (Baxter, США), Alteco LPS Adsorber (Alteco Medical AB, Швеция); Cytosorb (CytoSorbents Corporation, США), HA-330 (Lizhu Industries, Китай) и Matisse EN 500 (Fresenius, Германия) — 7 работ, 385 пациентов — различий в летальности не выявлено (ОР 0,81 [0,53–1,21], $p = 0,30$).

В другом метаанализе 2021 г. [30] элиминация эндотоксина с помощью селективных гемосорбентов (PMX, Alteco LPS Adsorber и Matisse EN 500) сопровождалась снижением летальности по сравнению с результатами в контрольной группе (ОР 0,40 [0,23–0,67], $p < 0,05$). Столь же эффективными оказались и неспецифические сорбенты HA-330 и Adsorba-300 (ОР 0,32 [0,13–0,82], $p = 0,02$), но не Cytosorb (ОР 0,99 [0,07–13,42], $p = 0,09$). В тех работах, где сравнивались значения Δ SOFA, исследователи не выявили значимых отличий: значения Δ составили: 1) $-0,76$ ($-2,69$ – $1,17$), $p = 0,44$ — при элиминации эндотоксина; 2) $-1,85$ ($-3,98$ – $0,29$), $p = 0,09$ — при неспецифической адсорбции; 3) $0,60$ ($-4,92$ – $6,12$) — при использовании Cytosorb. Авторы метаанализов считают, что результаты с использованием разных гемосорбентов пока недостаточно доказательны вследствие малых размеров выборок и что требуются дополнительные исследования. Вместе с тем, как отметили в недавней программной статье «Обоснование последовательной экстракорпоральной терапии при сепсисе» С. Ronco et al. [31], применение при сепсисе различных массообменных устройств, включая селективные сорбенты патогенетически значимых эндотоксина и цитокинов, может обеспечить удаление конкретных патогенных молекул в разные интервалы времени и улучшить результаты лечения.

Ограничения исследования

Исследование имеет ограничение: к 72-му часу выжили 87 % пациентов группы «Эфферон ЛПС» и 60 % — контрольной группы ($p = 0,012$), что негативно отразилось на статистической значимости результатов

отдаленных периодов наблюдения и создало характерное искажение к точке 72 ч (завышение показателей в контрольной группе за счет выбывания из нее наиболее тяжелых пациентов, «ошибка выжившего»).

Заключение

1. Применение мультимодального ЛПС-селективного гемосорбента «Эфферон ЛПС» позволило уже через 72 ч снизить тяжесть органной дисфункции у пациентов с септическим шоком за счет улучшения гемодинамики, респираторной и почечной функции.
2. Применение «Эфферон ЛПС» не ассоциировалось с нежелательными явлениями, а частота тромбозов составила менее 2 % при средней продолжительности гемоперфузии 300 мин.
3. В отличие от контрольной группы, в группе «Эфферон ЛПС» уже через 72 ч значимо снижались уровень СРБ, ПКТ, ИЛ-6 и ЛПС.
4. Тяжесть органной дисфункции значимо положительно коррелировала с уровнем СРБ и ПКТ, содержание ЛПС положительно коррелировало с уровнем ПКТ.
5. Длительность госпитализации у выживших пациентов составила 16,1 дня в группе «Эфферон ЛПС» и 30,1 дня в группе контроля ($p = 0,032$).
6. Потребность в проведении ЗПТ у выживших к 3-м суткам достоверно снижена только в группе «Эфферон ЛПС» — с 74 до 33 % ($p = 0,012$).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Этическое утверждение. Проведение исследования было одобрено Межотраслевым этическим комитетом «Биоэтика» (протокол № 142 от 11 февраля 2021 г.).

Ethics approval. This study was approved by the Interdisciplinary Ethical Committee “Bioethics” (reference number: 142-11.02.2021).

Информация о финансировании. Исследование финансировалось спонсором, АО «Эфферон» (Россия), компания не влияла на сбор, анализ или интерпретацию

данных, написание рукописи или решение публиковать результаты. АО «Эфферон» предоставило расходные материалы для проведения исследования (устройства для гемоперфузии «Эфферон ЛПС») и оплатило услуги независимой исследовательской лаборатории «Экзактэ Лабс» (Россия), проводившей централизованные измерения уровней биомаркеров в деперсонализированных и зашифрованных биообразцах пациентов.

Fundingsource. This research was sponsored by “Efferon JSC” (Russia). “Efferon JSC” had no role in the collection, analysis, or interpretation of data, in the writing of the manu-

script, or in the decision to publish the results. “Efferon JSC” supplied the device “Efferon LPS” and paid for services of independent laboratory “Exacte Labs” (Russia) to determine levels of biomarkers in depersonalized, encrypted biospecimens of patients.

Декларация о наличии данных. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

Data Availability Statement. The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID авторов:

Рей С.И. — 0000-0001-7802-2283

Кулабухов В.В. — 0000-0003-1769-7038

Попов А.Ю. — 0000-0002-5737-3700

Никитина О.В. — 0000-0002-3516-5492

Бердников Г.А. — 0000-0002-3726-3256

Ким Т.Г. — 0000-0003-0159-2493

Масолитин С.В. — 0000-0002-6809-6163

Магомедов М.А. — 0000-0002-1972-7336

Игнатенко О.В. — 0000-0002-6353-2552

Кротенко Н.П. — 0000-0001-7222-0537

Марышева А.Н. — 0009-0007-8277-063X

Чаус Н.И. — 0000-0001-5891-3417

Охинько Л.В. — 0009-0004-9321-336X

Мендибаев М.С. — 0000-0003-0878-4033

Чумаченко А.Г. — 0000-0001-6279-2849

Гречко А.В. — 0000-0003-3318-796X

Писарев В.М. — 0000-0002-5729-9846

Литература/References

- [1] *Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M., et al.* Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2020; 395: 200–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7
- [2] *Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8): 801–10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
- [3] *Vincent J.-L., Jones G., David S., et al.* Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2019; 23(1): 196. DOI: 10.1186/s13054-019-2478-6
- [4] *Liu Y.C., Yao Y., Yu M.M., et al.* Frequency and mortality of sepsis and septic shock in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2022; 22(1): 564. DOI: 10.1186/s12879-022-07543-8
- [5] *Bauer M., Gerlach H., Vogelmann T., et al.* Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019—results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020; 24(1): 239. DOI: 10.1186/s13054-020-02950-2
- [6] *Jarczak D., Kluge S., Nierhaus A.* Sepsis-Pathophysiology and Therapeutic Concepts. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 628302. DOI: 10.3389/fmed.2021.628302
- [7] *Sygitowicz G., Sitkiewicz D.* Molecular mechanisms of organ damage in sepsis: an overview. *Braz J Infect Dis.* 2020; 24(6): 552–60. DOI: 10.1016/j.bjid.2020.09.004
- [8] *Ким Т.Г., Проценко Д.Н., Магомедов М.А. и др.* Динамика уровня активности эндотоксина и концентрации цитокинов в крови у пациентов с септическим шоком и острым повреждением почек при применении различных методов экстракорпоральной детоксикации. *Анестезиология и реаниматология.* 2022; 5 : 36–45. DOI:10.17116/anaesthesiology202205136 [Kim T.G., Protsenko D.N., Magomedov M.A., et al. Dynamics of endotoxin activity and cytokine concentration in patients with septic shock and acute kidney injury undergoing various methods of extracorporeal detoxification. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2022; 5: 36–45. DOI:10.17116/anaesthesiology202205136 (In Russ)]
- [9] *Font M.D., Thyagarajan B., Khanna A.K.* Sepsis and Septic Shock—Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Med Clin North Am.* 2020; 104(4): 573–85. DOI: 10.1016/j.mcna.2020.02.011
- [10] *Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021; 47(11): 1181–247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y

- [11] Śmiechowicz J. The Rationale and Current Status of Endotoxin Adsorption in the Treatment of Septic Shock. *J Clin Med*. 2022; 11(3): 619. DOI: 10.3390/jcm11030619
- [12] Ruiz-Rodríguez J.C., Plata-Menchaca E.P., Chiscano-Camón L., et al. Precision medicine in sepsis and septic shock: From omics to clinical tools. *World J Crit Care Med*. 2022; 11(1): 1–21. DOI: 10.5492/wjccm.v11.i1.1
- [13] Ратников В.А., Щеглов А.Н., Абрамовский С.В. и др. Предикторы клинической эффективности гемосорбции цитокинов при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2023;19(1):20–6. DOI: 10.15360/1813-9779-2023-1-2224 [Ratnikov V.A., Sheglov A.N., Abramovskiy S.V., et al. Predictors of Clinical Efficacy of Cytokine Hemoadsorption in COVID-19 (Clinical Trial). *Obshaya Reanimatologiya (General Reanimatology)*. 2023; 19(1): 20–6. DOI: 10.15360/1813-9779-2023-1-2224 (In Russ)]
- [14] Ronco C., Bellomo R. Hemoperfusion: technical aspects and state of the art. *Crit Care*. 2022; 26(1): 135. DOI: 10.1186/s13054-022-04009-w
- [15] Морозов А.С., Бессонов И.В., Нуждина А.В., Писарев В.М. Сорбенты для экстракорпорального удаления токсических веществ и молекул с нежелательной биологической активностью. *Общая реаниматология*. 2016; 12(6): 82–107. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-82-107 [Morozov A.S., Bessonov I.V., Nuzhdina A.V., Pisarev V.M. Sorbents for extracorporeal removal of toxic substances and molecules with adverse biological activity (review). *Obshaya Reanimatologiya (General Reanimatology)*. 2016; 12(6): 82–107. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-82-107 (In Russ)]
- [16] Магомедов М.А., Ким Т.Г., Масолитин С.В. и др. Использование сорбента на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензолного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом при гемоперфузии для лечения пациентов с септическим шоком. *Общая реаниматология*. 2020; 16(6): 31–53. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-6-31-53 [Magomedov M.A., Kim T.G., Masolitin S.V., et al. Use of Sorbent Based on Hypercrosslinked Styrene-Divinylbenzene Copolymer with Immobilized LPS-Selective Ligand In Hemoperfusion For Treatment of Patients with Septic Shock. *Obshaya Reanimatologiya (General Reanimatology)*. 2020; 16(6): 31–53. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-6-31-53 (In Russ)]
- [17] Ушакова Н.Д., Тихонова С.Н., Розенко Д.А. Гемосорбция с использованием колонки на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензолного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом в комплексе интенсивного лечения острого повреждения легких при хирургическом лечении рака легкого (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2020; 16(4): 14–20. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-14-20 [Ushakova N.D., Tikhonova S.N., Rozenko D.A. Hemosorption by a Column Adsorber Based on Hyper-Cross-Linked Styrene-Divinylbenzene Copolymer with Immobilized Lipopolysaccharide-Selective Ligand in Combined Intensive Care of Lung Cancer-Related Postoperative Acute Lung Injury (Case Report). *Obshchaya Reanimatologiya (General Reanimatology)*. 2020; 16(4): 14–20. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-14-20 (In Russ)]
- [18] Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J., et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8): 762–74. DOI: 10.1001/jama.2016.0288
- [19] Руднов В.А., Кулабухов В.В. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016; 13(4): 4–11. DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11 [Rudnov V.A., Kulabukhov V.V. Sepsis-3: Updated Key Messages, Potential Issues and Next Practical Steps. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2016; 13(4): 4–11. DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11 (In Russ)]
- [20] Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017; 43(3): 304–77. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6
- [21] Cruz D.N., Antonelli M., Fumagalli R., et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 301(23): 2445–52. DOI: 10.1001/jama.2009.856
- [22] Payen D.M., Guilhot J., Launey Y., et al.; 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): 975–84. DOI: 10.1007/s00134-015-3751-z
- [23] Coudroy R., Payen D., Launey Y., et al.; ABDOMIX group. Modulation by Polymyxin-B Hemoperfusion of Inflammatory Response Related to Severe Peritonitis. *Shock*. 2017; 47(1): 93–9. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000725
- [24] Dellinger R.P., Bagshaw S.M., Antonelli M., et al.; EUPHRATES Trial Investigators. Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients with Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018; 320(14): 1455–63. DOI: 10.1001/jama.2018.14618
- [25] Fujimori K., Tarasawa K., Fushimi K. Effectiveness of polymyxin B hemoperfusion for sepsis depends on the baseline SOFA score: a nationwide observational study. *Ann Intensive Care*. 2021; 11(1): 141. DOI: 10.1186/s13613-021-00928-z
- [26] Cutuli S.L., Artigas A., Fumagalli R., et al.; The EUPHAS 2 Collaborative Group. Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry. *Ann Intensive Care*. 2016; 6(1): 77. DOI: 10.1186/s13613-016-0178-9
- [27] Yamashita C., Moriyama K., Hasegawa D., et al. In Vitro Study of Endotoxin Adsorption by a Polymyxin B-Immobilized Fiber Column. *Blood Purif*. 2018; 46(4): 269–73. DOI: 10.1159/000489920
- [28] Ono S., Kimura A., Hiraki S., et al. Removal of increased circulating CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers. *Surgery*. 2013; 153(2): 262–71. DOI: 10.1016/j.surg.2012.06.023
- [29] Putzu A., Schorer R., Lopez-Delgado J.C., et al. Blood Purification and Mortality in Sepsis and Septic Shock a Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Trials. *Anesthesiology*. 2019; 131(3): 580–93. DOI: 10.1097/ALN.00000000000002820
- [30] Snow T.A.C., Littlewood S., Corredor C., et al. Effect of Extracorporeal Blood Purification on Mortality in Sepsis: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Blood Purif*. 2021; 50(4–5): 462–72. DOI: 10.1159/000510982
- [31] Ronco C., Chawla L., Husain-Syed F., et al. Rationale for sequential extracorporeal therapy (SET) in sepsis. *Crit Care*. 2023; 27(1): 50. DOI: 10.1186/s13054-023-04310