

Мультимодальная ЛПС-селективная гемоадсорбция и гемодиализация в интенсивной терапии граммотрицательного сепсиса: многоцентровое обсервационное исследование

Е. Л. Исмаилов¹, Е. Б. Еспенбетов², Ж. С. Аскарбеков², К. Н. Арын²,
М. К. Шарипов², А. О. Сердалиев², К. К. Ермагамбетов³, П. Т. Мирзаханов⁴,
А. У. Тунгишбаев⁵, А. А. Аuezбеков⁶, Д. Ф. Шайхутдинов⁶

¹ Казахский Национальный Медицинский Университет им. С. Д. Асфендиярова,
Республика Казахстан, 050012, г. Алматы, ул. Толе би, д. 94

² Городская клиническая больница №7 г. Алматы,
Республика Казахстан, 050006, г. Алматы, ул. Аспандиярова д. 78

³ Актобе мединкал центр,
Республика Казахстан, 030017, г. Актобе, Жилой массив Жанаконьс, д. 8Е

⁴ Городская больница №2 г. Шымкент,
Республика Казахстан, 160060, г. Шымкент, улица С. Жандосова, д. 92

⁵ Городская многопрофильная больница г. Тараз,
Республика Казахстан, 080009, г. Тараз, улица Аль-Фараби, д. 2В

⁶ Областной перинатальный центр,
Республика Казахстан, 120016, г. Кызылорда, ул. Султан Бейбарыс, д. 59

Для цитирования: Е. Л. Исмаилов, Е. Б. Еспенбетов, Ж. С. Аскарбеков, К. Н. Арын, М. К. Шарипов, А. О. Сердалиев, К. К. Ермагамбетов, П. Т. Мирзаханов, А. У. Тунгишбаев, А. А. Аuezбеков, Д. Ф. Шайхутдинов. Мультимодальная ЛПС-селективная гемоадсорбция и гемодиализация в интенсивной терапии граммотрицательного сепсиса: многоцентровое обсервационное исследование. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (6): 4–12. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-6-2578> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Еркинбек Лесбекович Исмаилов, keshu069@gmail.com

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность мультимодальной селективной гемоадсорбции липополисахарида (ЛПС) в сочетании с заместительной почечной терапией (ЗПТ) у пациентов с граммотрицательным сепсисом либо септическим шоком.

Материалы и методы. В исследование включили 39 пациентов. В основной проспективной группе пациенты получали в дополнение к стандартной терапии экстракорпоральную терапию (ЭТ группа, $n=10$). В ретроспективной группе сравнения пациенты получали только стандартную терапию (СТ группа, $n=29$).

Результаты. В ЭТ группе наблюдали снижение среднего значения оценки по шкале SOFA на 3,4 [95% ДИ: 0,8; 5,2] балла через 72 ч лечения, в то время в СТ группе среднее значение SOFA увеличилось на 1,7 [95% ДИ: 0; 3,4] балла за этот же период, $p_{adj}=0,002$. Госпитальная летальность составила 19/29 (66%) в СТ группе и 1/10 (10%) в ЭТ группе, ОШ = 0,06 [95% ДИ: 0,01; 0,4] $p=0,003$. Анализ, включающий учет исходной тяжести состояния как потенциального смешивающего фактора, подтвердил устойчивость результатов: статистически значимые различия динамики SOFA и летальности сохранились.

Закключение. Применение селективной гемоадсорбции в комбинации с заместительной почечной терапией позволяет уменьшить выраженность органной дисфункции и летальность у пациентов с сепсисом, либо септическим шоком.

Ключевые слова: сепсис; септический шок; острая почечная недостаточность; эндотоксины; гемоадсорбция; заместительная почечная терапия

Конфликт интересов. Исмаилов Е. Л. получал гонорар докладчика и командировочные от ПАО «Эфферон». Компания не принимала участия в анализе данных и их интерпретации, а также в написании рукописи.

Финансирование исследования. Часть картриджей для гемоадсорбции была предоставлена ПАО «Эфферон» бесплатно, а остальные — приобретены исследовательскими центрами через стандартные механизмы финансирования здравоохранения Республики Казахстан.

Multimodal LPS-Selective Hemoadsorption and Hemodiafiltration in the Intensive Care of Gram-Negative Sepsis Patients: a Multicenter Observational Study

Erkinbek L. Ismailov¹, Yesenay B. Espenbetov², Zhandos S. Askarbekov²,
Kudyrkali N. Aryn², Maulen K. Sharipov², Askar O. Serdaliev²,
Kamalkhan K. Ermagambetov³, Pulatbek T. Mirzakhanov⁴,
Askar U. Tungishbaev⁵, Askar A. Auezbekov⁶, Dinislam F. Shaikhutdinov⁶

¹ S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University,
94 Tole Bi Str., 050012 Almaty, Republic of Kazakhstan

² Almaty City Clinical Hospital No. 7,
78 Aspandiyarova Str., 050006 Almaty, Republic of Kazakhstan

³ Aktobe Medical Center,
8E Zhanakonys Residential Complex, 030017 Aktobe, Republic of Kazakhstan

⁴ Shymkent City Hospital No. 2,
92 S. Zhandosov Str., 160060 Shymkent, Republic of Kazakhstan

⁵ Taraz City Multidisciplinary Hospital,
2B Al-Farabi Str., 080009 Taraz, Republic of Kazakhstan

⁶ Regional perinatal center,
59 Sultan Beybarys Str., 120016 Kyzylorda, Republic of Kazakhstan

Summary

The aim of the study. To evaluate the effectiveness of multimodal selective lipopolysaccharide (LPS) hemoadsorption in combination with renal replacement therapy (RRT) in patients with gram-negative sepsis or septic shock.

Materials and methods. The study included 39 patients. In the main prospective group, patients received extracorporeal therapy in addition to standard of care (ET group, $n=10$). In the retrospective comparison group, patients received only standard therapy (ST group, $n=29$).

Results. In the ET group, the average SOFA score decreased by 3.4 [95% CI: 0.8; 5.2] scores after 72 hours of treatment, while in the ST group, the average SOFA value increased by 1.7 [95% CI: 0; 3.4] scores over the same period, $p_{adj}=0.002$. Hospital mortality was 1/10 (10%) in the ET group and 19/29 (66%) in the ST group, and $OR=0.06$ [95% CI: 0.01; 0.4] $p=0.003$. The analysis, including consideration of severity of the condition at a baseline as a potential confounding factor, confirmed the robustness of the results: statistically significant differences in SOFA dynamics and mortality remained.

Conclusion. The use of selective hemoadsorption in combination with renal replacement therapy reduces the severity of organ dysfunction and mortality in patients with sepsis or septic shock.

Keywords: sepsis; septic shock; acute renal failure; endotoxins; hemoadsorption; renal replacement therapy

Conflict of interest. Ismailov E. L. received a speaker fee and travel expenses from PJSC «Efferon». The company did not take part in data analysis and interpretation, as well as in the writing of the manuscript.

Funding of the study was provided through standard healthcare funding mechanisms operated in the Republic of Kazakhstan except several cartridges for hemoadsorption that were donated by Public Joint-Stock Company Efferon, Russian Federation.

Информация об авторах/Information about the authors:

Erkinbek Lesbekovich Ismailov/Erkinbek L. Ismailov: <https://orcid.org/0000-0002-1592-4367>

Есенай Бахытжанович Еспенбетов/Yesenay B. Espenbetov: <https://orcid.org/0000-0002-1311-1004>

Жандос Сырасилович Аскарбеков/Zhandos S. Askarbekov: <https://orcid.org/0009-0003-7777-6843>

Кыдыргали Нурполатулы Арын/Kydyrgali N. Aryn: <https://orcid.org/0009-0003-4736-8646>

Маулен Канатович Шарипов/Maulen K. Sharipov: <https://orcid.org/0009-0009-8261-5239>

Аскар Орымбасарулы Сердалиев/Askar O. Serdaliev: <https://orcid.org/0009-0003-5441-2895>

Камалхан Куанович Ермагамбетов/Kamalkhan K. Ermagambetov: <https://orcid.org/0009-0005-0199-1322>

Пулатбек Тулегенович Мирзаханов/Pulatbek T. Mirzakhanov: <https://orcid.org/0009-0001-2924-8726>

Аскар Узбекбаевич Тунгишбаев/Askar U. Tungishbaev: <https://orcid.org/0009-0001-2676-6077>

Аскар Айдарович Аuezбеков/Askar A. Auezbekov: <https://orcid.org/0009-0001-9969-430X>

Динислам Фауисович Шайхутдинов/Dinislam F. Shaikhutdinov: <https://orcid.org/0009-0002-0003-318X>

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Сепсис является не только проблемой, но и серьезным вызовом для международного здравоохранения. Летальность при септическом шоке, несмотря на пристальное внимание медицинского сообщества, остается высокой и колеблется в пределах от 40 до 60% [1]. Отсутствие значительного прогресса связано не только с растущей антибиотикорезистентностью, но и известной гетерогенностью данной патологии, не позволяющей разработать универсальный подход к лечению [2].

Считается, что в патогенезе граммотрицательного сепсиса ключевую роль играет выброс в системный кровоток эндотоксина и медиаторов воспаления, вызывающих нарушения микро-

циркуляции и митохондриальный дистресс-синдром с развитием дизоксии. Это, как правило, сопровождается массовой гибелью иммунокомпетентных клеток, что усугубляет мультиорганную дисфункцию (МОД) [3]. Паретичный кишечник на фоне гипоперфузии спланхического региона, утрачивает барьерную функцию при транслокации бактерий, эндотоксинов и экзотоксинов, микробных метаболитов. Концентрация сепсис-ассоциированных ароматических микробных метаболитов (АММ) свидетельствует о прогрессирующей органной дисфункции и связана с повышенным риском летального исхода [4].

Экстракорпоральное очищение крови при сепсисе — мощный терапевтический инструмент, основная цель которого заключается в уда-

лении из системного кровотока молекулярных паттернов, ассоциированных с патогенами (PAMPs), например, эндотоксина, токсина синдрома токсического шока-1 (TSST-1), ароматических микробных метаболитов и молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMPs), например, нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), цитокинов, аммиака и т. д. Стандартные диализные мембраны и мембраны с высоким порогом отсечения не имеют таких свойств [5, 6]. Несмотря на способность непрерывной заместительной почечной терапии (НЗПТ) снижать плазменные концентрации некоторых цитокинов, ее реализация приводит к потере концентрации большинства водорастворимых антибиотиков, аминокислот и некоторых микронутриентов, что весьма критично для организма [7, 8]. У пациентов в критических состояниях активно изучаются и другие современные экстракорпоральные методы, такие как гемоадсорбция цитокинов. Однако на сегодняшний день эффективность применения селективной гемоадсорбции цитокинов при сепсисе, в отсутствие положительных результатов рандомизированных исследований, остается весьма дискуссионным вопросом [9, 10].

Наиболее обоснованным методом экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов с сепсисом является селективная гемоадсорбция бактериальных эндотоксинов (ЛПС-селективная гемоадсорбция) [11–13]. Вместе с тем, роль гемоадсорбции липополисахаридов (ЛПС-сорбции) в терапии сепсиса окончательно не определена, вследствие недостаточных доказательств ее положительного влияния на летальность [14–16].

Недавно в клиническую практику был внедрен новый аппарат для гемоадсорбции Efferon LPS (ПАО «Эфферон», Россия) [12]. Он способен «мультимодально» удалять липополисахариды (благодаря иммобилизованному на поверхности ЛПС-селективному лиганду), избыточные цитокины и продукты цитолиза (благодаря внутренней пористости). Целью данного исследования было оценить эффективность мультимодальной селективной гемоадсорбции липополисахарида (ЛПС) в сочетании с заместительной почечной терапией у пациентов с грамотрицательным сепсисом, либо септическим шоком.

Материал и методы

План исследования. Эффективность экстракорпоральной терапии (ЭТ) оценивали на основе сравнения проспективной (основная группа с применением экстракорпоральной терапии — ЭТ) и ретроспективной (группа сравнения с применением стандартной терапии — СТ) когорт пациентов с грамотрицательным сепсисом, либо септическим шоком.

Набор пациентов проводили в 5 ведущих многопрофильных лечебных учреждениях Республики Казахстан (указаны в разделе «Пациенты»). Исследование проводили под руководством сотрудников Казахского национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова в период с 09.2022 по 09.2023 г. Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом Научно-исследовательского Международного института последипломного образования (г. Алматы, Республика Казахстан), протокол №1 от 28 апреля 2022 г.

Пациенты. В исследование включили 39 пациентов с грамотрицательным сепсисом, либо септическим шоком, в соответствии с критериями Sepsis-3 [1]. Набор пациентов проводили в следующих лечебных учреждениях:

1. Городская клиническая больница № 7, г. Алматы (группа ЭТ, $n=4$; группа СТ, $n=10$).
2. Актобе медикал центр, г. Актобе (группа ЭТ, $n=2$; группа СТ, $n=7$),
3. Городская больница № 2, г. Шымкент (группа ЭТ, $n=2$; группа СТ, $n=6$),
4. Городская многопрофильная больница, г. Тараз (группа ЭТ, $n=1$; группа СТ, $n=4$),
5. Областной перинатальный центр, г. Кызылорда (группа ЭТ, $n=1$; группа СТ, $n=2$).

Все пациенты поступали в отделения интенсивной терапии в тяжелом состоянии и получали стандартную интенсивную терапию, в соответствии с рекомендациями Surviving Sepsis Campaign 2021 [16].

Основную проспективную группу составили пациенты, которым помимо стандартной терапии септического шока проводили мультимодальную ЛПС-селективную гемоадсорбцию (устройство Efferon LPS, ПАО «Эфферон», Россия) и непрерывную веновенозную гемодиализацию (ЭТ группа, $n=10$). В ретроспективную группу сравнения включили пациентов, получавших только стандартную терапию (СТ группа, $n=29$). Их оценивали ретроспективно в сроки до 6 месяцев до первого использования Efferon LPS.

Критерии включения. Соответствие критериям сепсиса, септического шока по дефинициям Sepsis-3 на момент включения в исследование с последующей идентификацией возбудителя при бактериологическом исследовании; возраст ≥ 18 лет; состояние пациента, позволяющее проводить гемоадсорбцию Efferon LPS в течение как минимум 6 ч; наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: острая кровопотеря за последние 24 ч, тяжелая гранулоцитопения (количество лейкоцитов < 500 клеток/ мм^3) или тяжелая тромбоцитопения (количество тромбоцитов $< 30\,000$ клеток/ мм^3), ВИЧ-инфекция, терминальная почечная недостаточность (СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м²), тяжелая хроническая сердечная недостаточность (IV класс NYHA, фракция выброса $< 35\%$), острая тромбоэмболия легочной артерии, подтвержденная на КТ, острый инфаркт миокарда в течение последних

4 нед., острое нарушение мозгового кровообращения, трансфузионная реакция, анафилактическая реакция, деменция, более 12 ч с момента развития септического шока, согласно критериям Sepsis-3. Пациентов без бактериемии (подтверждения грамотрицательной флоры) также исключали из исследования.

Терапия. Все пациенты получали своевременную инфузию жидкости, раннее лечение антибиотиками широкого спектра действия и вазопрессорную поддержку при необходимости. Инфузионную нагрузку пациентам обеих групп проводили под контролем динамических тестов (пассивный подъем ног, вариабельность пульсового давления).

В группе ЭТ мультимодальную ЛПС-селективную гемоадсорбцию Efferon LPS в сочетании с непрерывной вено-венозной гемодиализацией начинали в течение 12 ч с момента выявления сепсиса, либо септического шока. Экстракорпоральное очищение крови состояло из 2 последовательных сеансов мультимодальной ЛПС-селективной гемоадсорбции в сочетании с непрерывной вено-венозной гемодиализацией (ПВВДФ) продолжительностью 6–12 ч, доза эффлюента составляла 30 мл/кг/ч. Второй сеанс проводили через 24 ч после первой процедуры.

Комбинированный экстракорпоральный контур с гемоадсорбцией и непрерывной вено-венозной гемодиализацией собирали с использованием аппарата PrismaFlex (Baxter, США), предписанная доза эффлюента составляла 30 мл/кг/ч. В экстракорпоральном контуре адсорбер подключали после гемофильтра. В экстракорпоральный контур заливали 2000 мл физиологического раствора с 5000 ЕД нефракционированного гепарина (НФГ). Перед процедурой внутривенно болюсно вводили гепарин в дозе до 5000 ЕД с целью антикоагуляции. Доза НФГ составляла 500–2000 ЕД в час с целью поддержания активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) на уровне, вдвое превышающем нормальное значение. При использовании Efferon LPS скорость перфузии крови через колонку Efferon LPS поддерживали на уровне 150–200 мл/мин, средняя продолжительность перфузии — 6 ч.

При проведении ЭТ не регистрировали никаких побочных явлений в виде интрапроцедурной гипотензии, кровотечения или тромбоза экстракорпорального контура.

Клинико-лабораторное обследование пациентов выполняли до начала ЭТ и через сутки после ее завершения. Для контроля выраженности воспалительного процесса и эндогенной интоксикации использовали оценку: показателей шкалы SOFA, крови, С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ, измеряли методом количественной иммунохемилюминесценции) и соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (NLR). Для выявления возбудителя выполняли микробиологический анализ крови. Критерии начала RRT в обеих группах соответствовали рекомендациям KDIGO, 2012 г. [17]

Статистический анализ. Для анализа данных и построения графиков использовали RStudio 2023 и R версии 4.2. Данные, имеющие нормальное распределение, представили, как среднее значение и стандартное отклонение — $M (SD)$. Данные с логнормальным распределением — как медиану, 1 и 2 квантили — $Me (Q1; Q3)$, использовали асимптотическую оценку логнормального распределения. Для категориальных данных представили долю $n/N (%)$, и выполнили тест χ^2 симуляционным методом ($B=10000$). Для анализа данных с множественными признаками (заболевания и флора) — перестановочный тест множественных ответов (Multi-Response Permutation Procedure). Показатели в группах сравнивали посредством t -теста Уэлча, логнормальные данные предварительно логарифмировали. Тип распределения определяли на основании W -статистики Шапиро–Уилка. Динамику клинико-лабораторных показателей за 72 ч анализировали с помощью линейной регрессии с повторными измерениями. Данные представили, как среднее значение и 95% доверительный интервал, $M [95\% \text{ ДИ}]$. В качестве ковариат рассматривали параметры возраста и лактата. Анализ выживаемости проводили с учетом конкурирующих рисков (выписка/смерть), с использованием регрессии Файна–Грея и библиотеки tidymprsk. Летальность также анализировали с помощью логистической регрессии. Учитывая наблюдательный характер исследования и некоторые исходные различия пациентов, в рамках анализа чувствительности все статистические расчеты повторили с поправкой на ковариаты. Полученные таким образом оценки представили в тексте статьи с нижним индексом adj. (adjusted).

Результаты

Клинические параметры до лечения. Схема отбора пациентов представили на рис. 1.

По возрасту, полу, антропометрическим данным статически значимых различий между группами не выявили (табл. 1).

Причинами развития сепсиса, либо септического шока были инфекции после абдоминальных операций, урологические инфекции, акушерские инфекции, легочные инфекции, инфекции мягких тканей, инфекции кровотока и инфекции центральной нервной системы (табл. 1). Обе группы по тяжести состояния были сопоставимы, при этом пациенты группы ЭТ были несколько более тяжелыми по степени выраженности сердечно-сосудистой, респираторной и почечной дисфункций, но статистически значимо различалась только концентрация лактата. На момент включения в исследование в группе ЭТ септический шок регистрировали у 9/10 (90%) пациентов, в группе СТ — у 26/29 (90%).

Бактериемию с выявлением грамотрицательной флоры в микробиологическом анализе в исследуемой группе выявили в 90%

случаев по сравнению с 83% в контрольной группе (табл. 1). Эти результаты косвенно указывали на наличие эндотоксина в крови.

Группы были сопоставимы по сопутствующим заболеваниям (табл. 2). Показатели кумулятивного жидкостного баланса и динамика центрального венозного давления в ОРИТ по группам не различались.

Динамика клинических показателей после лечения. В группе ЭТ отметили значительное улучшение клинических и лабораторных показателей уже после первого сеанса: быстрое снижение SOFA, за 72 ч терапии изменение среднего значения составило — $M = -3,0$ [–5,2; –0,8] балла, в то время как в группе СТ

наблюдали нарастание полиорганной недостаточности — $M = +1,3$ [–0,6; +3,3], различия между группами оказались статистически значимы, $p = 0,005$ (табл. 3). Одновременно регистрировали уменьшение доз вазопрессоров, оцениваемое по шкале VIS2020 [18]. Их изменение в группе ЭТ составило за 72 ч –11 [–17; –5,5], а в группе СТ +11 [–4; +26], $p = 0,008$. В группе ЭТ снижение лактата было более выраженным, чем в группе СТ: –3,2 [–4,6; –1,8] и –0,7 [–1,6; +0,2], соответственно, $p = 0,004$. Анализ чувствительности в рамках многомерной линейной регрессии учетом ковариат (возраст и концентрация лактата) показал аналогичные результаты (табл. 3).

Положительная динамика клинической картины выражалась в регрессе показателей шкалы SOFA, снижении температуры тела до субфебрильных значений, выраженности болевого синдрома, появлении перистальтических шумов, улучшении оксигенирующей функции легких с нарастанием PaO_2/FiO_2 , стабилизации показателей гемодинамики, сопровождаемой снижением дозы вазопрессоров и восстановлением диуреза, что позволило после 3-х сут прекратить сеансы заместительной почечной терапии.

Динамика показателей С-реактивного белка и прокальцитонина косвенно подтверждала снижение эндогенной интоксикации (табл. 3). Полную стабилизацию лабораторных показателей отметили к 7-м сут лечения.



Рис. 1. Схема отбора пациентов.

Примечание. * — подробное описание представили в разделе «Материалы и методы».

В группе ЭТ септический шок был у 9 из 10 пациентов, еще у одного пациента шок развился на 3-й день после включения в исследование. В группе СТ септический шок при поступлении в ОРИТ регистрировали у 90% (26/29) пациентов, а у остальных 3 пациентов он развился позже. Разрешения септического шока удалось добиться у 89% (8/9) пациентов в группе ЭТ и у 38% (10/26) в группе СТ, $OШ = 13$ [95% ДИ: 1,9; 257] $p = 0,018$, $OШ_{adj} = 30$ [95% ДИ: 3,4; 806] $p = 0,010$, (рис. 2, а). Кривые инцидентности частоты разрешения септического шока, острого повреждения почек, перевода из ОРИТ и летальности в ОРИТ значительно различались между группами как с учетом, так и без учета ковариат (рис. 2). Общая летальность составила 19/29 (66%) в группе СТ и 1/10 (10%) в группе ЭТ, $OШ = 0,06$ [95% ДИ: 0,01; 0,4] $p = 0,003$, $OШ_{adj} = 0,03$ [95% ДИ: 0,01; 0,2] $p = 0,005$. Продолжительность нахождения в ОРИТ статистически не различалась между группами.

Обсуждение

Летальность при септическом шоке остается значительной во всем мире. По данным обзора 30-дневная летальность в Европе, Северной Америке и Австралии у пациентов с септическим шоком в среднем составляет 34,7% [19]. По данным мета-анализа китайских авторов совокупная 28–30 дневная летальность при сепсисе и септическом шоке составила 37,3% [20].

Таблица 1. Характеристики пациентов на момент включения в исследование.

Показатели	Значения показателей в группах,		<i>p</i>
	<i>M (SD) / n (%) / Me (IQR)</i>		
	ЭТ (<i>n</i> = 10)	СТ (<i>n</i> = 29)	
Возраст, годы	52 (14)	54 (18)	0,663
Вес, кг	76 (14)	72 (14)	0,470
SOFA, баллы	8 (3)	7 (4)	0,646
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	74 (14)	78 (22)	0,504
Наличие септического шока	9 (90%)	26 (90%)	1
VIS 2020, единицы	18 (12; 22)	10 (0,1; 17)	0,144
Наличие ОДН	8 (80%)	14 (48%)	0,14
ИВЛ	4 (40%)	8 (28%)	0,702
PaO ₂ /FiO ₂ ,	245 (89)	218 (71)	0,563
Наличие ОПП,	10 (100%)	22 (76%)	0,234
Потребность в ЗПТ	10 (100%)	20 (69%)	0,116
Диурез, мл/день	253 (34; 1847)	249 (41; 1493)	0,989
Креатинин, мкмоль/л	298 (141)	219 (184)	0,177
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	19,9 (9,1)	17,9 (9,7)	0,563
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	17 (9)	15 (9)	0,470
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,09 (0,7; 1,56)	1,06 (0,53; 1,79)	0,926
ОНЛ,	15,6 (8,4; 28,3)	13,9 (6,5; 28,7)	0,962
C-реактивный белок, мг/л	258 (145)	178 (111)	0,140
Прокальцитонин, нг/мл	14,1 (4; 44,2)	8,8 (2,4; 26,8)	0,483
Билирубин общий, мкмоль/л	39 (16; 94)	23 (12; 45)	0,265
Лактат, ммоль/л	5,2 (2,1)	3,5 (2,2)	0,047
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	192 (108)	217 (124)	0,556
МНО, Ед	1,37 (1,21; 1,54)	1,59 (1,26; 1,97)	0,077
Фибриноген, г/л	5,9 (2)	4,7 (2,7)	0,164
Наличие бактериемии	9 (90%)	24 (83%)	1
Первичная локализация инфекционного источника			0,289
Острый пиелонефрит	2 (20%)	5 (17%)	
Острый панкреатит	5 (50%)	3 (10%)	
Пневмония	1 (10%)	9 (31%)	
Острый холецистит	0 (0%)	2 (7%)	
Острая кишечная непроходимость	0 (0%)	2 (7%)	
Осложнения в виде флегмоны	1 (10%)	3 (10%)	
Другое	1 (10%)	5 (17%)	
Этиология сепсиса			0,832
Грамотрицательные бактерии	10 (100%)	29 (100%)	
<i>Klebsiella</i> spp.	5 (50%)	16 (55%)	
<i>Escherichia coli</i>	3 (30%)	7 (24%)	
<i>Acinetobacter</i> spp.	1 (10%)	9 (31%)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (20%)	6 (21%)	
<i>Enterobacter</i> spp.	1 (10%)	3 (10%)	
<i>Proteus</i> spp.	0 (0%)	2 (7%)	
Грамположительные бактерии	2 (20%)	6 (21%)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (10%)	4 (14%)	
<i>Streptococcus</i> spp.	1 (10%)	1 (3%)	
<i>Enterococcus</i> spp.	1 (10%)	2 (7%)	

Примечание. Для табл. 1, 3: VIS2020 — Вазоактивный инотропный индекс [18]; SOFA (The Sequential Organ Failure Assessment) — шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом; ОНЛ — отношение нейтрофилов к лимфоцитам; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ОПП — острое повреждение почек; ЗПТ — заместительная почечная терапия; МНО — международное нормализованное отношение.

По нашим данным в проведенном нами исследовании впервые в Казахстане изучили эффективность применения комбинированной мультимодальной ЛПС-селективной гемоадсорбции и ПВВГДФ у пациентов с сепсисом либо септическим шоком. 28-дневная летальность в группе СТ составила 66% против 10% в группе ЭТ.

У большинства пациентов, включенных в исследование, регистрировали бактериемию — у 83% в группе СТ и у 90% в группе ЭТ. Микробиологическое исследование биологических сред — обязательное условие проведения эффективной антибактериальной терапии. В обеих группах пациентов выделили грамотрицательный возбудитель в 100% случаев позитивного результата бактериологического исследования. Грамположительная флора встречалась в 20% (группа ЭТ) и 21% (группа СТ) в составе смешанной инфекции Гр «+» и Гр «-» (табл. 1). В исследовании EUPHRATES изолированная грамотрицательная флора встречалась в 23,9% случаях в группе селективной гемоадсорбции ЛПС против 13,3% — в сравнения [22].

Бактериemia при сепсисе может ухудшать прогноз для пациентов. Так, авторами обзора 2023 г., посвященного значению бактериемии у 258 септических пациентов, было показано, что бактериemia у пациентов с сепсисом ассоциировалась с более высокими показателями летальности и продолжительностью пребывания в отделении интенсивной терапии по сравнению с пациентами без бактериемии, хотя это различие не достигло статистической значимости [21].

Интересный факт наличия положительной корреляции между концентрацией прокальцитонина, выраженностью эндотоксемии и показателями шкалы SOFA ($p < 0,05$) был продемонстрирован в РКИ ЛАССО [12]. Эти данные позволяют обоснованно предполагать более высокую концентрацию эндотоксина в основной группе по сравнению с группой сравнения, поскольку в основной группе на момент включения фиксировали более высокие показатели прокальцитонина, СРБ, лактата [23].

Устройство Efferon LPS является мультимодальным устройством [24]. Благодаря иммобилизованному на поверхности ЛПС-связывающему лиганду и внутренней пористой структуре, сорбент, входящий в состав устройства, способен одновременно удалять как бактериальные эндотоксины, так и эндогенные медиаторы воспаления (цитокины и продукты цитолиза) [12].

В недавнем мета-анализе влияния методов ЭТ на летальность, потребность в ЗПТ, механической вентиляции легких и длительность госпитализации было продемонстрировано, что применение ПВВГФ и комбинация ПВВГФ

Таблица 2. Распределение хронических заболеваний.

Нозологическая форма	Распределение в группах	
	ЭТ, n=10	СТ, n=29
Диабет	2 (20%)	9 (31%)
Гипертоническая болезнь	3 (30%)	11 (38%)
Хроническая болезнь почек	4 (40%)	9 (31%)
Почечнокаменная болезнь	1 (10%)	1 (3%)
Хроническая сердечная недостаточность/ишемическая болезнь сердца	3 (30%)	5 (17%)
Хронический холецистит/желчнокаменная болезнь	1 (10%)	1 (3%)
Анемия	3 (30%)	4 (14%)
Хроническая язва/гастрит	1 (10%)	2 (7%)
Хроническая обструктивная болезнь легких/дыхательная недостаточность	2 (20%)	6 (21%)
Хроническое нарушение мозгового кровообращения/острое нарушение мозгового кровообращения/дисциркуляторная энцефалопатия	1 (10%)	3 (10%)
Цирроз/гепатит	1 (10%)	2 (7%)
Ожирение	2 (20%)	2 (7%)
Другое	2 (20%)	4 (14%)
<i>p</i>	0,439	

Таблица 3. Динамика показателей за 72 ч лечения: группа ЭТ vs СТ.

Показатели	Группы	Интервал 0–72 ч			
		одномерная модель		многомерная модель	
		<i>M</i> [95% ДИ]	<i>p</i>	<i>M_{adj.}</i> [95% ДИ]	<i>p</i>
SOFA	ЭТ	-3,0 [-5,2; -0,8]	0,005	-3,4 [-5,2; -0,8]	0,002
	СТ	+1,3 [-0,6; +3,3]		+1,7 [-0,0; +3,4]	
Ср. АД	ЭТ	+10,2 [+2; +18,4]	0,244	+7,8 [-2,1; 17,6]	0,476
	СТ	+1,1 [-12,1; +14,3]		+3,4 [-3,4; 10,3]	
VIS2020	ЭТ	-11,4 [-17,3; -5,5]	0,008	-13,7 [-30,6; 3,1]	0,005
	СТ	+10,9 [-3,9; +25,6]		+19,2 [5,8; 32,7]	
PaO ₂ /FiO ₂	ЭТ	+108 [-8; +225]	0,081	+106,2 [-6,1; 218,5]	0,119
	СТ	-5,5 [-61,7; +50,7]		-1 [-66,2; 64,2]	
Лактат	ЭТ	-3,2 [-4,6; -1,8]	0,004	-2,6 [-3,6; -1,5]	0,02
	СТ	-0,7 [-1,6; +0,2]		-1 [-1,7; -0,3]	
Билирубин общий	ЭТ	-21,3 [-36; -6,7]	0,012	-16,8 [-31; -2,7]	0,067
	СТ	+2,5 [-8,1; +13,2]		-0,4 [-10,1; 9,3]	
Диурез	ЭТ	+870 [+122; +1618]	0,352	+897 [+141; +1653]	0,245
	СТ	+443 [-98; +984]		+325 [-265; +914]	
Креатинин	ЭТ	-112,7 [-219,5; -6]	0,095	-93,8 [-174,2; -13,4]	0,084
	СТ	-8,3 [-70,5; +53,9]		-6,8 [-61,9; +48,4]	
Лейкоциты	ЭТ	-7 [-12,6; -1,4]	0,403	-5,7 [-9,7; -1,8]	0,755
	СТ	-4,3 [-7,6; -1]		-5 [-7,7; -2,3]	
ОНЛ	ЭТ	-5,9 [-18,1; +6,2]	0,625	-6,7 [-11,5; -1,9]	0,198
	СТ	-9,3 [-16,2; -2,4]		-10,5 [-13,8; -7,2]	
Тромбоциты	ЭТ	-86 [-138; -33]	0,339	-89 [-130; -48]	0,147
	СТ	-54 [-94; -15]		-52 [-79; -25]	
С-реактивный белок	ЭТ	-81,8 [-153,5; -10,2]	0,096	-61,4 [-107; -15,8]	0,169
	СТ	-16,4 [-46,9; +14,1]		-21,8 [-53,9; +10,3]	
ПКТ	ЭТ	-22,3 [-41,1; -3,6]	0,091	-15,2 [-24,3; -6,1]	0,320
	СТ	-3,3 [-15,3; +8,8]		-9,3 [-16,3; -2,3]	
Лимфоциты	ЭТ	-0,2 [-0,9; +0,5]	0,816	-0,2 [-0,9; 0,5]	0,320
	СТ	-0,1 [-0,6; +0,5]		-0,1 [-0,6; +0,4]	
Нейтрофилы	ЭТ	-6,4 [-12; -0,8]	0,471	-5,1 [-8,4; -1,7]	0,954
	СТ	-4,2 [-6,9; -1,4]		-4,9 [-7,2; -2,6]	

Примечание. ПКТ — прокальцитонин; Ср. АД — среднее артериальное давление.

с анти-цитокиновой гемоадсорбцией приводили к уменьшению времени нахождения пациентов в отделении реанимации [25]. В нашем исследовании эффект элиминирования ЛПС и DAMP-молекул был потенцирован процедурой 6-часовой непрерывной вено-венозной гемодиализации (ПВВГДФ).

В клинических рандомизированных исследованиях, выполненных до 2020 г., средний балл SOFA составлял ≥ 10 в группе гемоадсорбции при ее инициации [26, 27]. Необходимость своевременной селективной гемоадсорбции с при-

менением PMX подтвердили авторы японского обзора, описывающего исследование у более 2000 пациентов [28]. По итогам обзора, значимые положительные результаты экстракорпорального лечения получены лишь при значениях SOFA 7–12 баллов. В нашем исследовании средний балл по шкале SOFA в группе ЭТ составил 7,9, что, вероятно, совпадало с точкой эффективного приложения гемоадсорбции.

Исследование имело ряд ограничений. Во-первых, группу сравнения СТ подбирали ретроспективно, на основании архивной медицинской

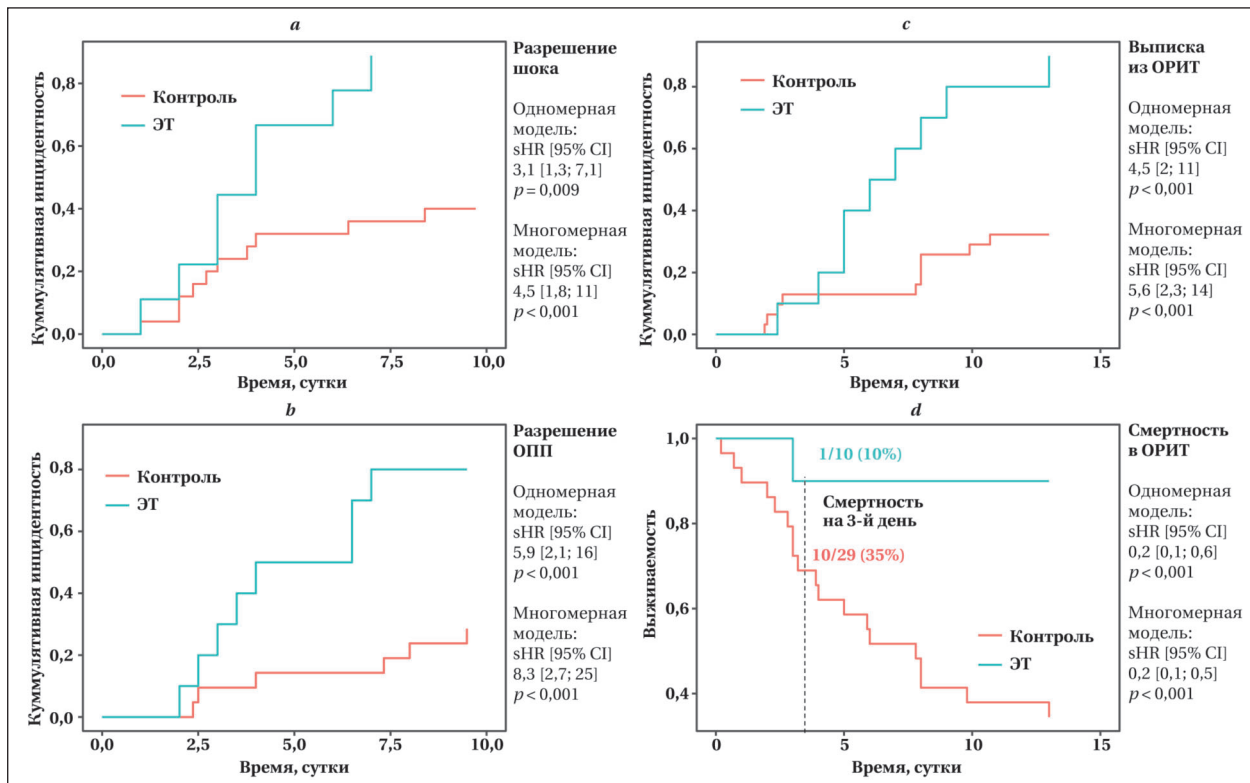


Рис. 2. Инцидентные кривые разрешения септического шока (a), разрешения острого почечного повреждения (b), выписки из ОРИТ (c), летальности в ОРИТ (d).

документации изначально не адаптированной под исследование, что привело к невозможности сравнительного анализа ряда показателей. Например, степени положительного влияния мультимодальной ЛПС-селективной гемoadсорбции и ПВВДФ на системное давление, выраженность сосудистой недостаточности и сердечный индекс, ввиду отсутствия инвазивного гемодинамического мониторинга у всех пациентов. Не измеряли также содержание эндотоксина и его активность. Во-вторых, мощность исследования была ограничена небольшим размером выборки. В-третьих, пациентам группы сравнения СТ не

проводили ПВВДФ, таким образом разделить эффекты сорбции и ПВВДФ было невозможно. Кроме того, использование регрессионного анализа для коррекции неоднородности различных исходных показателей пациентов между группами имеет свои ограничения.

Заключение

Сочетанное применение селективной гемoadсорбции и гемодиафильтрации у пациентов с сепсисом либо септическим шоком сопровождается уменьшением выраженности органной дисфункции и летальности.

Литература

- Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., 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. PMID: 26903338.
- Aldewereld Z. T., Zhang L. A., Urbano A., Parker R. S., Swigon D., Banerjee L., Gómez H., et al. Identification of clinical phenotypes in septic patients presenting with hypotension or elevated lactate. *Front Med*. 2022; 9: 794423. DOI: 10.3389/fmed.2022.794423. PMID: 35665340.
- Cheng Z., Abrams S. T., Toh J., Wang S. S., Wang Z., Yu Q., Yu W., et al. The critical roles and mechanisms of immune cell death in sepsis. *Front Immunol*. 2020; 11: 1918. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01918. PMID: 32983116
- Черневская Е. А., Гецина М. Л., Черпаков Р. А., Сорокина Е. А., Шабанов А. К., Мороз В. В., Белобородова Н. В. Сепсис-ассоциированные метаболиты и их биотрансформация кишечной микробиотой. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (6): 4–12. Chernevskaya E. A., Getsina M. L., Cherkapov R. A., Sorokina E. A., Shabanov A. K., Moroz V. V., Beloborodova N. V. Sepsis-associated metabolites and their biotransformation by intestinal microbiota. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (6): 4–12. (in Russ.& Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-6-4-12.
- Ураков А. Л., Золотухин К. Н., Самородов А. В. Уровень эндотоксина в крови у пациентов с сепсисом как ранний предиктор летальности. 2018; 15 (3): 79–80. Urakov A. L., Zolotukhin K. N., Samorodov A. V. Endotoxin level in blood in sepsis patients as an early predictor of a lethal outcome. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation = Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2018; 15 (3): 79–80. (in Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-3-79-80.
- Rhodes A., Evans L. E., Alhazzani W., Levy M. M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017; 43 (3): 304–77. DOI: 10.1097/ccm.0000000000002255. PMID: 28098591.
- Berger M. M., Broman M., Forni L., Ostermann M., De Waele E., Wischmeyer P. E. Nutrients and micronutrients at risk during renal replacement therapy: a scoring review. *Curr Opin Crit Care*. 2021; 27 (4): 367–377. DOI: 10.1097/mcc.0000000000000851. PMID: 34039873.
- Sethi S. K., Krishnappa V., Nangethu N., Nemer P., Frazee L. A., Raina R. Antibiotic dosing in sustained low-efficiency dialysis in critically ill patients. *Can J Kidney Health Dis*. 2018; 5: 1–12. DOI: 10.1177/2054358118792229. PMID: 30116545.

9. *Becker S., Lang H., Vollmer Barbosa C., Tian Z., Melk A., Schmidt B. M. W.* Efficacy of CytoSorb®: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2023; 27 (1): 215. DOI: 10.1186/s13054-023-04492-9. PMID: 37259160.
10. *Heymann M., Schorer R., Putzu A.* Mortality and adverse events of hemoadsorption with CytoSorb® in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2022; 66 (9): 1037–1050. DOI: 10.1111/aas.14115. PMID: 35788557.
11. *Cutuli S. L., Artigas A., Fumagalli R., Monti G., Ranieri V. M., Ronco C., Antonelli M. et al.* 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. PMID: 27502196.
12. *Rey S., Kulabukhov V. M., Popov A., Nikitina O., Berdnikov G., Magomedov M., Kim T. et al.* Hemoperfusion using the lps-selective mesoporous polymeric adsorbent in septic shock: a multicenter randomized clinical trial. *Shock*. 2023; 59 (6): 846–854. DOI: 10.1097/shk.0000000000002121. PMID: 37018802.
13. *Klein D. J., Foster D., Walker P. M., Bagshaw S. M., Mekonnen H., Antonelli M.* Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med*. 2018; 44 (12): 2205–2212. DOI: 10.1007/s00134-018-5463-7. PMID: 30470853.
14. *Lipsey M., Tenhunen J., Pischke S. E., Kuitunen A., Flaatten H., De Geer L., Sjölin J. et al.* Endotoxin removal in septic shock with the Alteco LPS Adsorber was safe but showed no benefit compared to placebo in the double-blind randomized controlled trial—the asset study. *Shock*. 2020; 54 (2): 224–231. DOI: 10.1097/shk.0000000000001503. PMID: 31880758.
15. *Патерностер Д., Наги А.* Иммуномодуляция, иммуностимуляция и экстракорпоральная гемокоррекция при сепсисе: возможности применения данных технологий в кардиохирургии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019; 16 (2): 96–106. *Paternoster D., Nagy A.* Immunomodulation, immunostimulation, and extracorporeal hemocorrection in sepsis: possibilities of using these technologies in cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation = Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2019; 16 (2): 96–106. (in Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-96-106.
16. *Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., Antonelli M., Coopersmith C. M., French C., Machado F. R., 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. PMID: 34599691.
17. *Khawaja A.* KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012; 120 (4): 179–184. DOI: 10.1159/000339789. PMID: 22890468.
18. *Belletti A., Leroche C. C., Zangrillo A., Landoni G.* Vasoactive-inotropic score: evolution, clinical utility, and pitfalls. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021; 35 (10): 3067–3077. DOI: 10.1053/jjvca.2020.09.117. PMID: 33069558.
19. *Bauer M., Gerlach H., Vogelmann T., Preissing F., Stiefel J., Adam D.* 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. PMID: 32430052.
20. *Liu Y. C., Yao Y., Yu M. M., Gao Y. L., Qi A. L., Jiang T. Y., Chen Z. S., 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. PMID: 35729526.
21. *Nejtek T., Müller M., Moravec M., Průcha M., Zazula R.* Bacteremia in patients with sepsis in the ICU: does it make a difference? *Microorganisms*. 2023; 11 (9): 2357. DOI: 10.3390/microorganisms11092357. PMID: 37764201.
22. *Рей С. И., Кулабухов В. В., Попов А. Ю., Никитина О. В., Бердников Г. А., Ким Т. Г., Масолитин С. В., и др.* Динамика органной дисфункции и маркеров воспаления у пациентов с септическим шоком при мультимодальной гемокоррекции: мультицентровое, рандомизированное, контролируемое исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова*. 2023; (4): 60–71. *Rey S. I., Kulabukhov V. V., Popov A. Yu., Nikitina O. V., Berdnikov G. A., Kim T. G., Masolitin S. V., et al.* Dynamics of organ dysfunction and inflammation markers in patients with septic shock during multimodal hemocorrection: a multicenter, randomized, controlled study. *Ann Crit Care = Vestnik Intensivnoy Terapii im. A.I. Saltanova*. 2023; (4): 60–71. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2023-4-60-71.
23. *Dellinger R. P., Bagshaw S. M., Antonelli M., Foster D. M., Klein D. J., Marshall J. C., Foster D. M., et al.* Effect of targeted polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level: The E. U.PHRATES randomized clinical trial. *JAMA*. 2018; 320 (14): 1455–63.
24. *Gromov M. I., Pivovarova L. P., Osipova I. V., Ariskina O. B., Fedorov A. V.* Use a novel hemoperfusion cartridge Efferon LPS for simultaneous adsorption of cytokines and endotoxin in septic shock: a case report. *World Journal of Medical Case Reports*. 2021; 2 (3): 46–50. DOI: 10.11648/j.wjmc.20210203.14.
25. *Chen J. J., Lai P. C., Lee T. H., Huang Y. T.* Blood purification for adult patients with severe infection or sepsis/septic shock: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med*. 2023; 51 (12): 1777–1789. DOI: 10.1097/ccm.0000000000005991. PMID: 37470680.
26. *Cruz D. N., Antonelli M., Fumagalli R., Foltran E., Brienza N., Donati A., Malcangi V., et al.* Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 301 (23): 2445–2452. DOI: 10.1001/jama.2009.856. PMID: 19531784.
27. *Payen D. M., Guilhot J., Launey Y., Lukaszewicz A. C., Kaaki M., Veber B., Pottecher J., et al.* Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med*. 2015; 41 (6): 975–984. DOI: 10.1007/s00134-015-3751-z. PMID: 25862039.
28. *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. PMID: 34568980.

Поступила 06.05.2025
Принята 24.10.2025