https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-1-135-147

Новые направления научных исследований и клинической практики в области экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов с полиорганной дисфункцией: обзор литературы

М.А. Бабаев[1,*], А.С. Тухтаманова[2], А.И. Маснева[3]

[1] *ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия*
[2] *ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия*
[3] *ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия*

Реферат

АКТУАЛЬНОСТЬ: Эпидемия COVID-19 (инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2) заставила совершенно по-иному взглянуть на природу критических состояний, переосмыслить многие взгляды и способствовала разработке новых практических подходов к лечению и профилактике, в т. ч. и в области экстракорпоральной гемокоррекции. Методы очистки крови и плазмы стали рассматриваться как самостоятельное звено терапии органных расстройств или как часть экстракорпоральной поддержки жизнеобеспечения организма. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Обозначение новых направлений, конечных точек и методологии научных исследований, а также практических подходов в области экстракорпоральной гемокоррекции. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** Статья состоит из трех разделов: описание роли методов экстракорпоральной гемокоррекции в интенсивной терапии, их классификация и основные характеристики; концепция последовательной таргетной экстракорпоральной терапии излечимого признака при сепсисе; экстракорпоральная гемокоррекция как часть концепции экстракорпоральной поддержки жизнеобеспечения. В данной статье использованы литературные источники, опубликованные с 1 января 2022 г. по 1 июля 2023 г. Намеренно исключены материалы, связанные с COVID-19 и другими специфическими патологиями (отравления, острая печеночная недостаточность, зуд, системные заболевания и т.д.), требующие отдельного обсуждения. **РЕЗУЛЬТА-**

New directions of scientific research and clinical practice in the field of extracorporeal hemocorrection in patients with multiple organ dysfunction: a review

M.A. Babaev[1,*], A.S. Tukhtamanova[2], A.I. Masneva[3]

[1] *Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia*
[2] *Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia*
[3] *Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia*

Abstract

INTRODUCTION: Due to the COVID-19 (infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus) pandemic, we had to take a completely different approach to the nature of critical conditions. The pandemic also made us reconsider many views about it. Moreover, that contributed to the development of new practical approaches for treatment and prevention, including the ones in the field of extracorporeal hemocorrection. **OBJECTIVE:** Methods for purification of blood and plasma began to be considered as an independent link for the treatment of organ disorders or as a part of extracorporeal support for the life support of the body. **MATERIALS AND METHODS:** The article consists of three sections: a description of the role of extracorporeal hemocorrection methods in intensive care, their classification and main characteristics; the concept of sequential targeted extracorporeal therapy for a treatable symptom in sepsis; extracorporeal hemocorrection as part of the concept of extracorporeal life support. This article uses literary sources published from January 1, 2022 to July 1, 2023. Materials related to COVID-19 and other specific pathologies (poisoning, acute liver failure, itching, systemic diseases, etc.), requiring separate discussion, are intentionally excluded. **RESULTS:** Technologies in extracorporeal hemocorrection provide support and/or replacement of organ functions; restoration of body resistance and balance between inflammatory and anti-inflammatory response; restoration of body tolerance (metabolism and regeneration). Nevertheless, despite the convincing

© «Практическая медицина» 2024. Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru

ТЫ: Технологии экстракорпоральной гемокоррекции обеспечивают поддержку и/или замещение функций органов; реставрацию резистентности организма и баланса между воспалительной и противовоспалительной реакцией; восстановление толерантности организма (метаболизм и регенерация), но, несмотря на убедительное патофизиологическое обоснование применения данных методов при критических состояниях, доказательства эффективности ограничены. Современные тенденции указывают на то, что будущие исследования должны быть в первую очередь нацелены на поиск биомаркеров, которые могли бы обозначать специфические биологические процессы. Эти маркеры должны давать характеристику различным подгруппам пациентов, позволять сделать выбор метода терапии целенаправленным, и их изменения должны служить оценкой эффективности применяемой терапии у данной конкретной подгруппы пациентов на данной стадии болезни. **ВЫВОДЫ:** Методы экстракорпоральной очистки крови должны быть нацелены на превалирующие на данном этапе патогенеза биологические процессы и, соответственно, оцениваться по эффективности воздействия на эти процессы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гемоперфузия, септический шок, гемофильтрация, интенсивная терапия, гемоадсорбция

* *Для корреспонденции*: Бабаев Максим Александрович — д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии II НКЦ № 1, ГНЦ РФ ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия; e-mail: nrcs@med.ru

Для цитирования: Бабаев М.А., Тухтаманова А.С., Маснева А.И. Новые направления научных исследований и клинической практики в области экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов с полиорганной дисфункцией: обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2024;1:135–147. https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-1-135-147

Поступила: 20.07.2023
Принята к печати: 08.11.2023
Дата онлайн-публикации: 27.01.2024

pathophysiological rationale for the use of these methods in critical conditions, evidence of its effectiveness is limited. Current trends indicate that future research should be primarily aimed at finding biomarkers that can simultaneously designate specific biological processes; characterize different subgroups of patients; allow targeted choice for the method of therapy. The modulation of biomarkers under the influence of this therapy can show its effectiveness for this particular subgroup of patients at this stage of the disease. **CONCLUSIONS:** Methods of extracorporeal blood purification should be aimed at prevailing biological processes, at this stage of pathogenesis, and, accordingly, evaluated by the effectiveness of the impact on these processes.

KEYWORDS: Hemoperfusion, Shock, Septic, Hemofiltration, Critical care, Hemadsorption

* *For correspondence*: Maxim A. Babaev — MD, PhD Medicine, Chief Researcher of the Department of Resuscitation and Intensive Care II NCC # 1, Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia; e-mail: nrcs@med.ru

For citation: Babaev M.A., Tukhtamanova A.S., Masneva A.I. New directions of scientific research and clinical practice in the field of extracorporeal hemocorrection in patients with multiple organ dysfunction: a review. Annals of Critical Care. 2024;1:135–147. https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-1-135-147

Received: 20.07.2023
Accepted: 08.11.2023
Published online: 27.01.2024

DOI: 10.21320/1818-474X-2024-1-135-147

Великие бедствия всегда
порождали великое изобилие.
Они заставляют людей хотеть жить.
Г.Г. Маркес

Введение

Начало третьего десятилетия XXI в. охарактеризовалось глобальной катастрофой для человечества в виде эпидемии COVID-19 (инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2), которая заставила совершенно по-иному взглянуть на природу критических состояний, переосмыслить многие взгляды и способствовала разработке новых практических подходов к лечению и профилактике [1–3]. Стало понятно, что физиологический ответ организма на воздействие крайне индивидуален, может характеризоваться несколькими вариантами и комбинациями, имеет динамическую изменчивость, а распознанные клинические синдромы представляют смесь биологических гетерогенных состояний. В связи с этим современные концепции диагностики и лечения, основанные на клинических признаках, а не на биологических процессах, их вызывающих, неполноценно отражают всю сложность критических состояний, применяемые технологии не поддаются оценке доказательными методами и зачастую не показывают свою эффективность, несмотря на полную их теоретическую обоснованность [4].

Первой процедурой по очистке крови было популярное в XIX в. кровопускание [5]. Экстракорпоральное очищение крови изучалось и развивалось, начиная с создания Виллемом Йоханом Колфом искусственной почки в 1945 г., и это был один из первых методов экстракорпоральной поддержки жизнеобеспечения, который стоял у истоков медицины критических состояний. Несмотря на столь длительный период разработок, наличие многочисленных технологий и повсеместное применение в отделениях интенсивной терапии при различных клинических состояниях, в настоящий момент экстракорпоральная гемокоррекция (ЭГ) не имеет четких показаний, доказательных подтверждений своей эффективности и не входит в клинические рекомендации.

Отсутствие новых знаний о природе развития и коррекции полиорганной недостаточности, тупиковая ситуация в лечении сепсиса и ряда других клинических состояний, а также изменения, затронувшие как фундаментальные, так и практические основы интенсивной терапии, не могли не привести к формированию новых взглядов и стратегий в области ЭГ, которые и будут рассмотрены в этом обзоре.

Цель исследования

Таким образом, целью данной работы является описание новых направлений научных исследований и клинической практики в области экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов с полиорганной дисфункцией.

Материалы и методы

Статья состоит из трех разделов: описание роли методов экстракорпоральной гемокоррекции в интенсивной терапии, их классификация и основные характеристики; концепция последовательной таргетной экстракорпоральной терапии излечимого признака при сепсисе; экстракорпоральная гемокоррекция как часть концепции экстракорпоральной поддержки жизнеобеспечения. В работе использованы наиболее интересные, по мнению авторов, литературные источники, опубликованные с 1 января 2022 г. по 1 июля 2023 г. (включая книги, клинические исследования, рандомизированные клинические исследования, метаанализы, обзоры и регулярные обзоры), в которых обсуждаются перспективные научные направления доказательных исследований и предлагаются к внедрению конкретные технологии ЭГ.

Из анализа намеренно исключены материалы, связанные с COVID-19 и другими специфическими патологиями (отравления, острая печеночная недостаточность, зуд, системные заболевания и т.д.), требующие отдельного обсуждения.

Экстракорпоральная гемокоррекция в интенсивной терапии

Развитие органных дисфункций напрямую связано с прогрессирующим клинико-биологическим синдромом, возникающим под действием высокой патогенной и/или токсической нагрузки, характеризующимся рефрактерным к терапии гипервоспалением и/или иммунным параличом, сопровождаемым эндотелиопатией и повреждением системы коагуляции [6]. Интенсивная терапия предполагает поддержку и/или замещение функций органов; реставрацию резистентности организма и баланса между воспалительной и противовоспалительной реакцией; восстановление толерантности организма (метаболизм и регенерация) с целью профилактики и предотвращения полиорганной недостаточности. Всем этим направлениям интенсивной терапии соответствует технология экстракорпорального жизнеобеспечения и непосредственно методы ЭГ [7].

ЭГ можно проводить путем прямой гемоперфузии или очистки плазмы. Возможности различных вариантов процедур в зависимости от молекулярной массы элиминируемых веществ показаны на рис. 1. Экстракорпоральная очистка крови может быть достигнута с помощью диффузии (гемодиализ), конвекции (гемофильтрация) или их сочетания (гемодиафильтрации). Третий механизм основан на адсорбции растворенных веществ сорбентом [7].

Классификация и номенклатура

В Российской Федерации в настоящий момент используется номенклатура, утвержденная приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 13 октября 2017 г. № 804н (действует с 01.01.2018 в редакции Приказа Минздрава России от 5 марта 2020 г. № 148н (в т. ч. с изменениями, вступившими в силу 18.04.2020, редакция, актуальная на 2023 г.) [8].

В 2022 г. опубликован проект нового Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» (подготовлен Минздравом России 07.04.2022) [9]. В этом документе ЭГ, внесенную в раздел 05 («Иные диагностические и терапевтические манипуляции и процедуры»; тип действия в разделе 05 DIA кровь), планируется разделить на два вида:

- 05.DIA.18 — экстракорпоральная гемокоррекция, связанная с получением и/или обработкой плазмы крови и ее фракций:
  - 001.006 плазмаферез;
  - 002.006 плазмообмен;
  - 003.006 липидная фильтрация;
  - 004.006 плазмофильтрация каскадная;
  - 005.006 плазмофильтрация селективная;
- 05.DIA.19 — экстракорпоральная гемокоррекция, связанная с перфузией через сорбент цельной крови:
  - 001.006 гемосорбция;
  - 002.006 гемосорбция селективная;
  - 003.006 гемосорбция цитокинов селективная;
  - 004.006 гемосорбция липополисахаридов селективная;
  - 009.006 плазмосорбция;
  - 010.006 плазмосорбция селективная.

Гемофильтрация

Принцип действия гемофильтрации заключается в конвективном удалении из кровотока воды и растворенных веществ, в т. ч. медиаторов, с помощью синте-

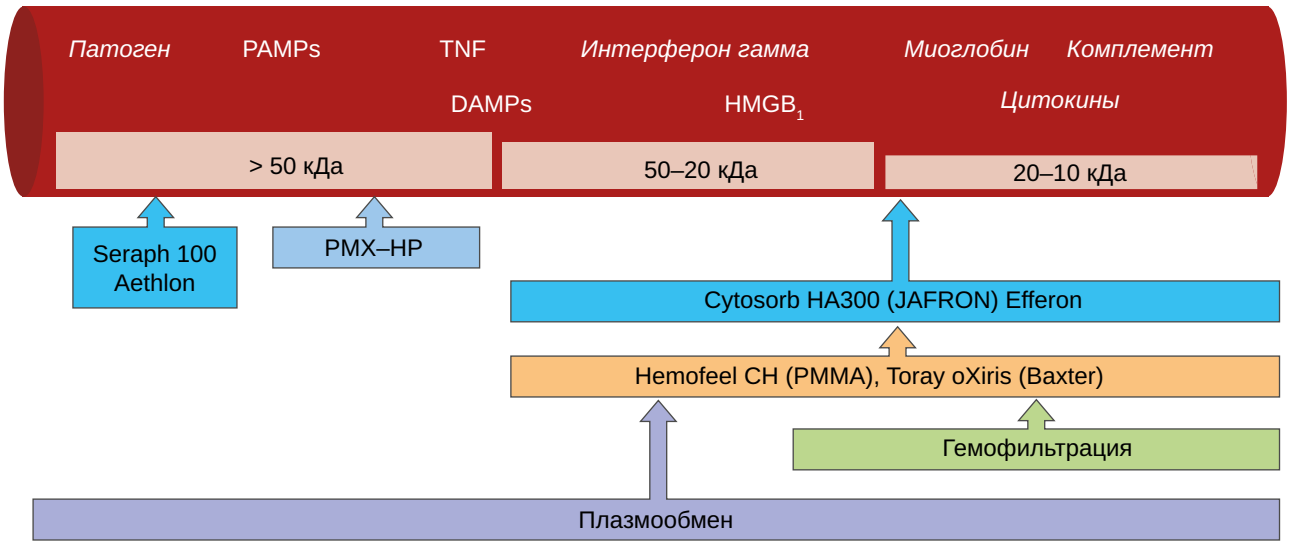

Рис. 1. Модифицированная схема последовательной экстракорпоральной гемокоррекции с обозначением взаимосвязей между молекулярной массой растворенных в крови веществ и возможностями методов экстракорпоральной очистки крови

Патоген — микроорганизм; PAMPs — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны; TNF — фактор некроза опухоли; DAMPs — дистресс-ассоциированные молекулярные паттерны; HMGB1 — белок 1-й высокомобильной группы, или амфотерин; кДа — килодальтон; PMX-HP — гемоперфузия полимиксина B.

Fig. 1. The modified scheme of sequential extracorporeal hemocorrection with the designation of the relationship between the molecular weight of substances dissolved in the blood and the possibilities of extracorporeal blood purification methods

Патоген — microorganism; PAMPs — pathogen-associated molecular patterns; TNF — tumor necrosis factor; DAMPs — damage-associated molecular patterns; HMGB1 — high-mobility group protein B1 or amphoterin; кДа — kilodalton; PMX-HP — polymyxin-B hemoperfusion.

тической мембраны с пороговым значением ~ 50–60 кДа (килодальтон), которые используются и при заместительной почечной терапии (ЗПТ).

За последние полтора года не получено новых революционных данных по совершенствованию различных модальностей ЗПТ. Использование массообменных устройств с мембранами, обладающими повышенными сорбционными свойствами и/или высокой проницаемостью (более 30–60 кДа), показало достоверное снижение уровня цитокинов, стабилизацию гемодинамики, уменьшение дозы вазопрессоров, увеличение PaO_2/FiO_2 (соотношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода) и уменьшение степени тяжести органных дисфункций [10, 11].

Фильтр oXiris (Baxter, Meyzieu, Франция) содержит модифицированную мембрану AN69, связанную с положительно заряженным полиэтилениминовым полимером, способным поглощать как эндотоксин, так и несколько различных септических медиаторов из кровотока, при этом одновременно обеспечивая эффекты ЗПТ. Из-за низкого или очень низкого качества доказательств достоверно оценить эффективность фильтров oXiris пока не представляется возможным. Кроме того, не наблюдалось существенной разницы в показателях 90-дневной летальности, смертности в отделениях реанимации и интенсивной терапии и продолжительности пребывания в стационаре [12]. Как утверждают Li et al. [13], получению достоверных результатов мешают неоднородность пациентов и различные дополнительные условия, создающие фоновый шум.

В исследовании Kishikawa et al. [10] проанализировано влияние мембраны из полиметилметакрилата и полисульфона на адсорбцию 48 различных цитокинов в плазме человека. 79 % (38/48) цитокинов более эффективно адсорбировались на мембране из полиметилметакрилата, чем на мембране из полисульфона, что свидетельствует о высокой способности мембраны к адсорбции цитокинов. Скорость адсорбции, как правило, выше для цитокинов с более низкой молекулярной массой, и наблюдалась значительная корреляция между молекулярной массой цитокинов и скоростью адсорбции. Электронная микроскопия показала, что половолоконная мембрана из полиметилметакрилата имеет однородную внутреннюю структуру от внутреннего до внешнего слоев мембраны и нанопоры внутри мембраны, которые, возможно, способствуют адсорбции белков с определенным диапазоном молекулярной массы.

Гемоадсорбция (гемоперфузия)

Гемоперфузия (ГП) заключается в адгезии циркулирующих в крови веществ на поверхности мембраны, способной их улавливать. Установленных показаний, как и доказательных рандомизированных клинических исследований, пока нет, однако существует несколько биологических и патофизиологических рациональных показаний, достаточно активно обсуждаемых в литературе [14–16]. Как указывалось выше, здесь будут обсуждены лишь проблемы полиорганной дисфункции и сепсиса.

Сепсис и септический шок

Селективная сорбция эндотоксина (липополисахарида (ЛПС))

Наиболее широко исследуемой и применяемой терапией с целью элиминации эндотоксинов при лечении сепсиса и септического шока (СШ) является полимиксиновая гемоперфузия (PMX-ГП) (Toraymixin, Toray Industries, Токио, Япония). В 2023 г. опубликован post-hoc анализ двух ранее выполненных исследований JSEPTIC-DIC (1911 пациентов) и EUPHRATES (286 пациентов), целью которого явилось определение подгруппы пациентов с наиболее вероятной эффективностью для PMX-ГП. Выявлено, что в группе пациентов с сепсисом и высокой активностью эндотоксина (EAA более 0,6), коагулопатией (протромбиновое время и нормализованное международное отношение > 1,4) и гиперлактатемией (лактат > 3 ммоль/л) PMX-ГП способствовала увеличению 28-дневной выживаемости 68 % по сравнению с контролем 52 %; лечебный эффект PMX-ГП + 16 % (95%-й доверительный интервал (ДИ) + 2,2 % до + 30 %], p = 0,02. Японские авторы продемонстрировали, что селективная PMX-ГП может быть наиболее полезна для больных с SOFA 7–12 баллов (28-дневная летальность была достоверно ниже, чем в контрольной группе) [17].

В настоящее время проводится новое исследование под названием TIGRIS (идентификатор Clinical Trials. gov: NCT03901807) у 150 пациентов с эндотоксемическим СШ (EAA ≥ 0,60 и < 0,90). На момент написания статьи, по данным Spectral Medical (Торонто, Канада), включено 64 пациента в исследуемой группе [18].

В медицинском центре Hitachi General Hospita стартовало ретроспективное многоцентровое исследование «Изучение оптимальных сроков начала проведения PMX-ГП» (с оценкой влияния на потребность в катехоламинах) (исследование PMX-OPTIC, 600 больных). Целью данного исследования является изучение максимальной дозы вазопрессоров, вводимых до и после начала прямой PMX-ГП, и изучение ее взаимосвязи с результатами лечения пациентов [19].

Неселективная гемоперфузия

Картридж, содержащий синтетическую смолу, состоящий из микрошариков полистирола и дивинилбензола (Cytosorb, Cytosorbents Corporation, Monmouth Junction, NJ, США; Aferetica s.r.l., Болонья, Италия) со значительной адсорбционной поверхностью (~ 40 000 м^2), способной адсорбировать гидрофобные про- и противовоспалительные медиаторы с молекулярной массой от 5 до 60 кДа, представляет собой эволюцию сопряженной плазменной фильтрации и адсорбции, по-

скольку в нем используется та же связующая смола, которая расположена в микротрубочках [16, 20].

Два рандомизированных контролируемых исследования по устройству Cytosorb были опубликованы в 2022 г. (одно из них посвящено COVID-19 и поэтому не внесено в обсуждение). В них изучалась ГП во время операции на сердце по поводу инфекционного эндокардита с устройством, интегрированным в контур искусственного кровообращения. Было рандомизировано 142 пациента, получавших Cytosorb, и 146 пациентов, получавших обычное лечение, не было обнаружено различий в первичном исходе по шкале SOFA или любых других клинических исходах, включая смертность (21 *vs* 22 %) по сравнению с 73 % в контрольной группе [16, 21–23].

Целью систематического обзора и метаанализа доктора Becker S. et al., опубликованного в 2023 г. [24], являлась оценка воздействия Cytosorb на все ранее описанные состояния. Первичной конечной точкой являлась зарегистрированная смертность. Кроме того, сравнивались продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), потребность в норэпинефрине, уровни интерлейкина-6 и лактата. Показатель летальности существенно не отличался в группе Cytosorb и контрольной группе для всех объединенных исследований (отношение шансов (ОШ) 1,07 [0,88–1,31]) и в подгруппах сепсиса (ОШ 0,98 [0,74–1,31]), операций с искусственным кровообращением (ОШ 0,91 [0,64–1,31]; 1,29]), тяжелого заболевания (ОШ 0,95 [0,59–1,55]) и COVID-19 (ОШ 1,58 [0,50–4,94]). У пациентов с остановкой сердца обнаружено значительное преимущество в выживаемости по сравнению с контрольной группой, не получавшей лечения (ОШ 1,22 [1,02–1,46]). Результаты были очень схожими, если оценивалась смертность в ОРИТ, внутрибольничная смертность или 30-дневная смертность. Продолжительность пребывания в отделении реанимации между группой Cytosorb и контрольной группой существенно не отличалась ни для всех объединенных исследований, ни для подгрупп с разными диагнозами. Не было существенной разницы в дозе норэпинефрина (мкг/кг/мин) или среднего артериального давления на исходном уровне. SOFA, SAPS-2 (упрощенная оценка тяжести заболевания) и APACHE-2 (шкала степени тяжести заболевания у взрослых пациентов, поступающих в отделения интенсивной терапии и прогнозирования смертности) — ни один из этих показателей не выявил существенных различий между Cytosorb и контрольными группами. Уровни С-реактивного белка существенно не различались на исходном уровне или при первом измерении после лечения. Этот метаанализ, включающий данные 34 исследований, в т. ч. 1297 пациентов, получавших Cytosorb, по сравнению с 1314 контрольными пациентами, не показал значимых изменений благодаря применению Cytosorb [16, 22–24].

Картриджи для ГП (Jafron Medical, Zhuhai, Китай) из сополимера стирола и дивинилбензола содержат макропористые адсорбирующие гранулы смолы и относятся к устройствам неселективной адсорбции. Устройство было разработано для использования в клинических ситуациях, характеризующихся повышенным уровнем цитокинов. Распределение размеров пор смолы колеблется от 500 до 60 кДа и позволяет удалять молекулы от 10 до 60 кДа. Картриджи изучались в рандомизированных клинических исследованиях в сочетании с традиционным лечением СШ, и было показано преимущество при их использовании в отношении гемодинамики, маркеров повреждения легких, продолжительности искусственной вентиляции легких и непрерывной заместительной почечной терапии, сокращения продолжительности пребывания в отделении реанимации и эффективном снижении уровня цитокинов; одно из испытаний выявило значительное влияние на смертность [24, 25].

Процедура ГП с использованием фильтра крови Seraph 100 Microbind Affinity Blood Filter (ExThera, Martinez, CA) была одобрена FDA (Food and Drug Administration — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) с разрешением на экстренное использование для лечения тяжелой формы COVID-19. Это устройство содержит адсорбционные шарики сверхвысокой молекулярной массы, которые *in vitro* удаляют вирус COVID-19, связывают токсины, бактерии и антитромбин III, удаляя их из кровотока. Недавно Eden G. et al. [26] продемонстрировали быстрое разрешение бактериемии в группе пациентов с хронической почечной недостаточностью, перенесших ЗПТ.

В 2022 г. в Российской Федерации было проведено рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование ЛАССО (липополисахаридная адсорбция при септическом шоке) — применение мультимодального ЛПС гемосорбента (Эфферон ЛПС). Получено, что применение устройства сопровождалось статистически значимым улучшением показателей гемодинамики и газообмена, снижением тяжести органной дисфункции и маркеров системного воспаления, более быстрым разрешением СШ, уменьшением потребности в ЗПТ и длительности нахождения в стационаре. В то же время не было достоверных отличий в 28-дневной летальности: 47,4 % по сравнению с 55 % в контрольной группе [27]. Активное распространение данного продукта в клиниках РФ способствовало проведению и регистрации ряда исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности методики при лечении рабдомиолиза [28], острого панкреатита [29] и в акушерской практике [30]. Результаты продемонстрировали, что совместное с ЗПТ или изолированное раннее применение ГП в составе комплексной интенсивной терапии токсического рабдомиолиза, осложненного развитием острого почечного повреждения, сопровождается более ранним

и существенным снижением уровней лабораторных маркеров и частоты по сравнению со стандартным лечением, а также более короткими сроками лечения в ОРИТ и в стационаре [29, 30].

Экспериментальные устройства

Aethlon Hemopurifier (США) — это экспериментальное устройство для элиминации опасных для жизни гликозилированных вирусов, которые не поддаются лечению другой терапией, еще не получило одобрения FDA. В настоящее время компания имеет открытый протокол расширенного доступа, одобренный FDA, для лечения пациентов, инфицированных лихорадкой Эбола в США, и соответствующее одобрение Health Canada (Министерство здравоохранения Канады). Hemopurifier потенциально может уничтожать многие вирусы, которые являются патогенными для человека, включая вирус гепатита С, вирус иммунодефицита человека, SARS-CoV-2 и Эболу [31].

Методы обработки плазмы

Терапевтический аферез включает удаление плазмы (плазмаферез) или клеток крови (цитаферез) из крови пациента. Терапевтический плазмообмен (ТПО) служит для удаления патогенных веществ и/или для введения большого количества компонентов плазмы, отсутствие которых считается ответственным за дисфункцию (например, ADAMTS 13 (металлопротеиназа из семейства пептидазных белков) для пациентов с тромботической тромбоцитопенической пурпурой). В идеале вещество, которое лучше всего подходит для удаления с помощью ТПО, должно иметь высокую молекулярную массу, малый объем распределения, длительный период полувыведения и низкую скорость оборота. В стационарных условиях 3–5 сеансов с обменом 1–1,5 объема плазмы достаточно для удаления большинства молекул до уровня ниже 90 %. Однако, если вещества находятся преимущественно в кровотоке (например, иммуноглобулин М), даже один сеанс с большим объемом обмена может быть удовлетворительным и способен вывести от 86 до 92 % [32].

Теоретически любое состояние, вызванное известным или предполагаемым циркулирующим фактором, может выиграть от его устранения. Такие заболевания и синдромы, как сепсис, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром высвобождения цитокинов и панкреатит, имеют общие фенотипические признаки системного гипервоспаления с дисфункцией эндотелия и коагулопатией. Избыточное высвобождение цитокинов, связанных с повреждением молекулярных структур (DAMPs — молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями), бесклеточной ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) и внеклеточных ловушек нейтрофилов вместе со снижением защитных плазматических факторов вовлечено во многие патофизиологические процессы.

При сепсисе ТПО может модулировать конечные точки биологических процессов, связанные с воспалением, коагуляцией, микроциркуляцией и функцией эндотелия. Было показано, что восстановление баланса между сниженной активностью ADAMTS 13 и повышенным содержанием фактора Виллебранда до нормального соотношения может улучшить микрососудистую перфузию и кровоток. Аналогичным образом ТПО может заменить потребляемые белки-антикоагулянты, такие как протеин С.

Неоднократно сообщалось о применении ТПО в лечении гепарин-индуцированной тромбоцитопении, опосредованной сепсисом диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии. Недавнее проспективное исследование выявило улучшение количества тромбоцитов, функции свертывания крови и даже увеличение выживаемости после тромбоэмболии легочной артерии, что согласуется с наблюдениями у пациентов с органной недостаточностью, дессиминированным внутрисосудистым свертыванием крови, менингококковой септицемией, инфекцией *Capnocytophaga canimorsus* и укусами скорпионов [33].

Рандомизированные клинические исследования с участием 40 пациентов [34] продемонстрировали тенденцию к лучшей выживаемости и уменьшению тяжести полиорганной дисфункции у пациентов, получавших одиночный сеанс ТПО с удалением > 3000 мл плазмы по сравнению с контрольной группой, получавшей только ЗПТ; как и следовало ожидать, снижение биомаркеров сепсиса и восполнение факторов, поставляемых с плазмой, включая протеин С, протеин S и ADAMTS 13, наблюдались в группе ТПО, но не в контрольной группе.

Группа из 18 экспертов сформулировала сильные стороны этого метода, а также задачи для будущих исследований, основываясь на убеждении, что плазмообмен может быть полезен для использования при коррекции нарушений гомеостаза при СШ [35].

Экономические затраты, связанные с экстракорпоральной гемокоррекцией

В статье «Клинико-экономическая оценка использования селективных сорбционных методик экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии» [36] показано, что применение ЭГ в программе интенсивной терапии больных сепсисом хотя и сопровождается увеличением прямых и косвенных финансовых затрат, но в среднесрочной перспективе ведет к экономии бюджетных средств. По мнению авторов статьи, которые основывались на анализе 38 пациентов из исследования ЛАССО, наименьшую нагрузку на бюджет оказывает использование колонки Эфферон ЛПС.

Работа «Экономическая эффективность гемоперфузии полимиксином В при септическом шоке: обсервационное исследование с использованием японской националь-

ной административной базы данных с 2018 по 2021 год», выполненная по результатам анализа 19 238 пациентов с тяжестью по шкале SOFA 7–12 баллов, продемонстрировала также положительный результат по удлинению продолжительности жизни с поправкой на качество жизни, а также увеличение бюджетных затрат (на 6935 евро). В связи с тем, что в Японии лечение пациентов с СШ оплачивается страховой компанией на сумму 38 462 евро, таким образом, применение РМХ-ГП вполне вписывается в рамки бюджетных ассигнований и считается эффективным [34].

Клинические рекомендации

В 2022 г. Федерацией анестезиологов и реаниматологов и Ассоциацией анестезиологов и реаниматологов РФ при участии различных общественных медицинских организаций были разработаны и внесены на рассмотрение в Министерство здравоохранения два проекта клинических рекомендаций: «Сепсис у взрослых», «Септический шок у взрослых». Следует отметить, что в отличие от рекомендаций 2021 г. Кампании по выживанию при сепсисе (Surviving Sepsis Campaign), где методы экстракорпоральной очистки не рекомендованы для рутинного применения в связи с отсутствием доказательной базы, в обоих российских документах определены группы пациентов, их тяжесть состояния, лабораторные показатели, методы и характеристики процедур для возможного применения с целью замещения функции почек и коррекции системно-воспалительного ответа [37, 38].

Концепция последовательной таргетной экстракорпоральной терапии при сепсисе

Развивающиеся при сепсисе события связаны с целым рядом биологических процессов. Инвазия микробов-хозяев; формирование очага инфекции; опсонизация бактериальными продуктами (например, ЛПС); распознавание патогенов, приводящее к иммунному ответу; клеточные и гуморальные эффекты циркулирующих патогенов и продуктов патогенов; иммунная дисрегуляция и эндокринные эффекты цитокинов; повреждение эндотелия и органов ведут к развитию полиорганной дисфункции, а при отсутствии коррекции — к полиорганной недостаточности [6].

Каждый из этих биологических процессов может быть потенциальной мишенью для конкретного метода экстракорпоральной терапии: селективное удаление патогенов из кровотока с помощью аффинных картриджей; селективная элиминация эндотоксина путем РМХ-ГП; неселективное удаление цитокинов картриджами с сорбентами или с использованием адсорбирующих мембран; экстракорпоральная поддержка органов с использованием различных методов (удаление CO_2, мембранная оксигенация), поддержка почек (гемофильтрация, гемодиализ или ультрафильтрация) [6] (рис. 1).

Работа Claudio Ronco и John Kellum et al. [6] является не первой их настоятельной рекомендацией сместить акценты научно-практических исследований и выбор конечных точек испытаний в сторону поэтапной оценки эффективности каждого из используемых методов ЭГ, а не летальности. Именно такой подход, по мнению специалистов, позволит привести ЭГ в мир доказательной медицины и разработать действующие рекомендации.

Концепция подбора методов экстракорпоральной гемокоррекции на основании причинно-следственных связей

Выбор методов ЭГ должен быть направлен не на коррекцию гетерогенных клинических синдромов, а осуществлен с учетом причинно-следственных взаимосвязей: провоцирующего фактора, вызывающего сдвиг физиологических нарушений (фактор причинности); специфического физиологического расстройства («излечимый признак, состояние»), характеризующегося биомаркерами, которые и определяют предсказуемый ответ на определенную терапию. Эти предикторы позволяют определить подгруппу больных и выбрать технологию, наиболее подходящую для влияния на определенный излечимый признак [1].

Исследования показывают, что различные провоцирующие факторы и вызванные ими повреждения могут запускать активацию идентичных молекулярных сигнальных путей. То есть один и тот же биомаркер может изменяться в результате нескольких различных причин, и молекулярные сигналы, вызванные разными провоцирующими факторами, могут запускать разные модели системного ответа. Биологические процессы, которые характеризуют механизм заболевания, могут быть общими для различных клинических состояний, независимо от причины. Концепция излечимого состояния (физиологическое состояние и соответствующие ему биомаркеры) подразумевает, что выбранная терапия напрямую связана с положительным воздействием на понятный физиологический механизм [1].

Одним из таких излечимых состояний, которое возможно диагностировать и количественно оценить, является эндотоксемия и, соответственно, уровень активности эндотоксина в крови.

Оценка степени эндотоксемии

Эндотоксин, являясь классической патоген-ассоциированной молекулой (PAMP), активирует высвобождение цитокинов и других биологически активных компонентов. В связи с этим клиницистам необходим точный лабораторный диагностический инструмент для выявления эндотоксина с целью своевременного начала специфического лечения. Количественные методы измерения уровней эндотоксина в крови известны более 50 лет [39] и основаны на применении анализа эндотоксина с использованием лизата амебоцитов мечехвоста

Limulus polyphemus. Этот метод имеет некоторые серьезные ограничения, одним из наиболее важных является низкая специфичность к ЛПС [40].

Тест оценки активности эндотоксина является быстрым анализом цельной крови (40 мин). В тесте для оценки активности эндотоксина используется биологическая реакция нейтрофилов в крови пациента на иммунологический комплекс эндотоксина и экзогенных антител, в реакции участвует ЛПС грамотрицательных бактерий, и не возникает перекрестных реакций с элементами клеточной оболочки грамположительных бактерий и других микроорганизмов. При применении с другими диагностическими тестами анализ проводится для исключения наличия грамотрицательных бактериальных инфекций; может помочь в оценке степени риска выявления и прогрессии сепсиса у пациентов в отделении реанимации. Уровни ЕАА ниже 0,4 представляют низкий риск развития тяжелого сепсиса и в большинстве случаев подтверждают отсутствие тяжелой грамотрицательной инфекции. Значения в диапазоне 0,40–0,59 считаются средними и соответствуют повышенному риску сепсиса. Уровни ЕАА 0,6 и более представляют высокий риск смертности и СШ [40].

Было обнаружено, что уровни активности эндотоксина, превышающие 0,65, указывают на повышенную 28-дневную смертность и наличие других клинических признаков тяжелой инфекции. Оценка ЕАА как предикторов 28-дневной смертности имеет большее значение, чем уровень прокальцитонина, что может быть использовано в качестве критерия для начала специфического лечения, включая более раннее введение селективной адсорбции ЛПС в комплекс лечения [40].

Значимость определения данного биомаркера показана в опубликованном группой европейских авторов мультицентровом рандомизированном обсервационном исследовании EUPHAS2-G50 и его последующем дополнительном анализе. У пациентов в критическом состоянии с СШ и ЕАА ≥ 0,6, получавших РМХ-ГП, ЕАА снизилась, а оценка по шкале SOFA улучшилась в течение 120 ч. У тех, у кого высокая ЕАА разрешился в течение 48 ч, снижение дозы вазопрессоров было более быстрым, а потребность в ЗПТ была ниже по сравнению с пациентами с ЕАА Т48 ≥ 0,6 [41].

В Российской Федерации определение активности эндотоксина доступно в 28 лабораториях в разных регионах, в т. ч. в 11 клиниках г. Москвы. Однако в большинстве исследований вообще не применяется какая-либо оценка эндотоксемии или используется тест с лизатом амебоцитов мечехвоста *Limulus polyphemus* [27].

В описанном клиническом наблюдении из РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского [42] было продемонстрировано, что использование ЕАА в качестве дополнительного инструмента диагностики и «излечимого признака», являющегося мишенью для терапии, у пациентки с прогрессирующей полиорганной дисфункцией на фоне рефрактерного к антибиотикотерапии сепсиса позволило своевременно реагировать на возникновение новых очагов инфекции и эффективно использовать методы экстракорпоральной терапии для профилактики возникновения СШ.

Экстракорпоральная гемокоррекция как часть концепции экстракорпоральной поддержки жизнеобеспечения

Течение полиорганных нарушений необходимо рассматривать не только как дисфункцию (повреждение), вызванное патогенами и/или механизмами иммунной устойчивости, но и с позиции толерантности к болезни как ключевого регулятора прогрессирования процесса [35, 36].

Функционально толерантность к болезням является продуктом механизмов контроля повреждения тканей. Механизмы контроля повреждений противодействуют стрессу, связанному с инфекцией, способствуют поддержанию гомеостаза и как таковые устанавливают толерантность к болезням и ограничивают тяжесть заболевания. Это защитная стратегия, которая, перестраивая иммунный и паренхиматозный метаболизм, способствуя адаптивному гомеостазу, позволяет жизненно важным органам выдерживать функциональные ограничения, связанные с тяжелыми нарушениями. ЭГ в составе экстракорпоральной поддержки жизнеобеспечения или временного замещения функции различных систем органов вполне вписывается в новую стратегию, нацеленную на сохранение и восстановление физиологических механизмов, используемых тканями и органами для ограничения повреждения и дисфункции [43] (рис. 2).

Защитная стратегия организма формируется за счет поддержания гомеостаза (толерантность) с помощью поддержки (замещения) функции органов и обеспечения функции сопротивляемости организма: санация очага инфекции, антибиотикотерапия, последовательная ЭГ. Конечной целью стратегии экстракорпоральной поддержки жизнеобеспечения является сохранение метаболизма, регенерация тканей и восстановление функции органов [43].

Заключение

Изучение стратегий экстракорпоральной поддержки жизнеобеспечения, и в частности ЭГ, отражает прогрессирующее понимание философии взаимодействия между окружающей природой и человеком, микро- и макроорганизмами-хозяевами. Несмотря на убедительное патофизиологическое обоснование применения ЭГ при критических состояниях, доказательства эффективности на данный момент ограничены и основаны на клиническом опыте.

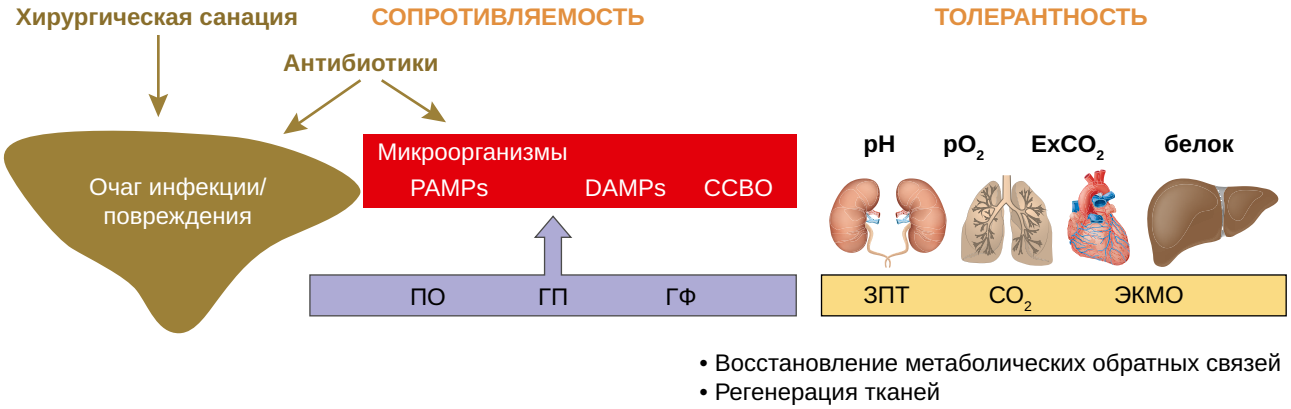

Рис. 2. Место экстракорпоральной гемокоррекции в комплексе экстракорпоральной поддержки жизнеобеспечения с учетом влияния на защитные механизмы

PAMPs — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны; DAMPs — дистресс-ассоциированные молекулярные паттерны; ГП — гемоперфузия; ПО — плазмообмен; ГФ — гемофильтрация; ЗПТ — заместительная почечная терапия; CO_2 — экстракорпоральная элиминация углекислого газа; ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация; pH — водородный показатель; pO_2 — парциальное давление кислорода; $ExCO_2$ — выделяемый углекислый газ; белок — метаболизм белков.

Fig. 2. The place of extracorporeal hemocorrection in the complex of extracorporeal life support, taking into account the effect on protective mechanisms

PAMPs — pathogen-associated molecular patterns; DAMPs — damage-associated molecular patterns; ГП — hemoperfusion; ПО — plasma exchange; ГФ — hemofiltration; ЗПТ — renal replacement therapy; CO_2 — extracorporeal carbon dioxide removal; ЭКМО — extracorporeal membrane oxygenation; pH — pH value; pO_2 — partial pressure of oxygen; $ExCO_2$ — carbon dioxide released; белок — protein metabolism.

Одним из фундаментальных вопросов, лежащих в основе концепции удаления вредных медиаторов из кровотока, является соображение о том, что само по себе их удаление может оказаться невыгодным, т. к. даже значительное повышение уровня может быть эволюционной защитной компенсаторной стратегией организма при данном болезненном состоянии. Также ответная выработка цитокинов *de novo* или перераспределение из третьих пространств может сильно варьировать и влиять на уровни цитокинов в плазме крови и модулировать их уровни в органах и тканях в зависимости от основного заболевания и степени экстракорпорального удаления [6].

В отличие от сигнальных молекул высеваемые микроорганизмы и их токсины (эндотоксин и другие PAMPs), а также молекулы, высвобождаемые вследствие цитолиза (некроза) (DAMPs), обозначают конкретную причину и тяжесть развития системного воспаления; их концентрация (активность) поддаются количественному анализу; и уже на настоящий момент они могут быть подвержены целенаправленному (и неселективному) эффективному удалению, особенно после санации очага инфекции и антибиотикотерапии.

Доказано, что инфекционные и неинфекционные причины провоцируют развитие нескольких различных по своим характеристикам эндотипов системно-воспалительного ответа организма и, соответственно, различимых клинических состояний [2]. Это позволяет нацелиться на поиск специфических биомаркеров (в т. ч. с использованием омиксных и генетических технологий) и сделать их суррогатными конечными точками исследования. Выбор таргетных методов ЭГ и оценка ее эффективности должны проводиться с учетом влияния на определенный биологический процесс. Планируется, что с помощью четко продуманных рандомизированных клинических исследований нужно будет оценить, может ли последовательное применение различных методов ЭГ (воздействующие поэтапно на различные биологические процессы) достичь влияния на биологические конечные точки и «излечимые» клинические признаки. На следующем шаге потребуются исследования, оценивающие достижения конкретных целей конкретными методами на определенных этапах лечения у определенных подгрупп пациентов, а не летальность в оговариваемые сроки. Конечно, после получения положительных результатов по применяемым технологиям у определенных фенотипов пациентов необходимо оценить влияние комплекса методов ЭГ на конечный результат комбинированного лечения полиорганной дисфункции [6]. Все эти усилия не имеют смысла, если не будет разработан комплекс эффективной экстракорпоральной поддержки жизнеобеспечения не только с целью спасения жизни, т. е. профилактики наступления полиорганной недостаточности или подготовки к трансплантации органов, но и с расчетом на восстановление организма и реабилитацию.

Законы философии и биологии объясняют процессы взаимодействия внешней среды и микромира с человеческим организмом, поддержание баланса между микробной (токсической) нагрузкой и воспалением, единство и многообразие сигнальных механизмов и нарушение обратных связей, эволюцию процессов адаптационных реакций организма. По-видимому, пришло время заново проанализировать логику и гармонию биологических процессов, а не только изобретать технологии воздействия на них.

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. Не требуется.

Ethics approval. Not required.

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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.

Благодарности. Авторы выражают свою признательность Федерации анестезиологов и реаниматологов и лично И.Б. Заболотских за приглашение опубликовать обзор.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists and personally to I.B. Zabolotskikh for the invitation to publish the review.

ORCID авторов:

Бабаев М.А. — 0000-0002-4288-3791

Тухтаманова А.С. — 0009-0004-4827-1763

Маснева А.И. — 0009-0002-8093-2213

Литература/References

[1] *Maslove D.M., Tang B., Shankar-Hari M., et al.* Redefining critical illness. Nat Med. 2022; 28(6): 1141–8. DOI: 10.1038/s41591-022-01843-x

[2] *Seymour C.W., Gomez H., Chang C.C.H., et al.* Precision medicine for all? Challenges and opportunities for a precision medicine approach to critical illness. Crit Care. 2017; 21: 257. DOI: 10.1186/s13054-017-1836-5

[3] *Очкин С.С., Самойлов А.С., Удалов Ю.Д. и др.* Эффективность и безопасность применения плазмообмена в лечении тяжелой формы COVID-19. Анестезиология и реаниматология. 2021; 4: 48–53. DOI: 10.17116/anaesthesiology202104148 [*Ochkin S.S., Samoylov A.S., Udalov Yu.D., et al.* Efficiency and safety of plasma exchange in the treatment of severe COVID-19. Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology. 2021; 4: 48–53. DOI: 10.17116/anaesthesiology202104148 (In Russ)]

[4] *Russell C.D., Baillie J.K.* Treatable traits and therapeutic targets: Goals for systems biology in infectious disease. Curr Opin Syst Biol. 2017; 2: 140–6. DOI: 10.1016/j.coisb.2017.04.003

[5] *Wieringa F.P., Søndergaard H., Ash S.* Father of Artificial Organs–The story of medical pioneer Willem J. Kolff (1911-2009). Artif Organs. 2021; 45(10): 1136–40. DOI: 10.1111/aor.13990

[6] *Ronco C., Chawla L., Husain-Syed F., et al.* Rationale for sequential extracorporeal therapy (SET) in sepsis. Crit Care Lond Engl. 2023; 27(1): 50. DOI: 10.1186/s13054-023-04310-2

[7] *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

[8] Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 октября 2017 года № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated October 13, 2017 No 804n "On approval of the range of medical services". (In Russ)]

[9] Проект Приказа Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг" (подготовлен Минздравом России 07.04.2022). [[Draft order of the Ministry of Health of the Russian Federation prepared April 7, 2022 by the Ministry of Health of Russia "On approval of the range of medical services". (In Russ)]

[10] *Kishikawa T., Fujieda H., Sakaguchi H.* Comprehensive analysis of cytokine adsorption properties of polymethyl methacrylate (PMMA) membrane material. J Artif Organs Off J Jpn Soc Artif Organs. 2022; 25(4): 343–9. DOI: 10.1007/s10047-022-01323-6

[11] *Ferrari F., Husain-Syed F., Milla P., et al.* Clinical Assessment of Continuous Hemodialysis with the Medium Cutoff EMiC®2 Membrane in Patients with Septic Shock. Blood Purif. 2022; 51(11): 912–22. DOI: 10.1159/000522321

[12] *Guan M., Wang H., Tang X., et al.* Continuous Renal Replacement Therapy With Adsorbing Filter oXiris in Acute Kidney Injury With Septic Shock: A Retrospective Observational Study. Front Med. 2022; 9. DOI: 10.3389/fmed.2022.789623

[13] *Li Y., Sun P., Chang K., et al.* Effect of Continuous Renal Replacement Therapy with the oXiris Hemofilter on Critically Ill Patients: A Narrative Review. J Clin Med. 2022; 11(22): 6719. DOI: 10.3390/jcm11226719

[14] *Berlot G., Tomasini A., Zanchi S.,et al.* The Techniques of Blood Purification in the Treatment of Sepsis and Other Hyperinflammatory Conditions. J Clin Med. 2023; 12: 1723. DOI: 10.3390/jcm12051723

[15] *Ferrari F., Manera M., D'Auria L., et al.* Hemoperfusion in Poisoning and Drug Overdose. Contrib Nephrol. 2023; 200: 1–24. DOI: 10.1159/000526730

[16] *Berlot G., Samola V., Barbaresco I., et al.* Effects of the timing and intensity of treatment on septic shock patients treated with CytoSorb®: Clinical experience. Int J Artif Organs. 2022; 45(3): 249–253. DOI: 10.1177/03913988211073812

[17] *Osawa I., Goto T., Kudo D., et al.* Targeted therapy using polymyxin B hemadsorption in patients with sepsis: a post-hoc analysis of the JSEPTIC-DIC study and the EUPHRATES trial. Crit Care Lond Engl. 2023; 27(1): 245. DOI: 10.1186/s13054-023-04533-3

[18] TIGRIS trial: a prospective, multilevel, randomized, open-label study to evaluate the efficacy and safety of PMX cartridge in addition to standard medical care for patients with endotoxemic septic shock. SDI-PMX-NA003. The school of medicine & health science: the Jack Zimmerman Intensive Care Unit.

[19] PolyMyXin-B direct hemoperfusion OPTimal Initiation timing with Catecholamine study (PMX-OPTIC study), UMIN000051464, 2023

[20] *Ковзель В.А., Давыдова Л.А., Карзин А.В., и др.* Методы экстракорпоральной гемокоррекции при сепсисе (обзор). Общая реаниматология. 2023;19(2):68-82. [*Kovzel V.A., Davydova L.A., Karzin A.V., et al*. Methods of Extracorporeal Hemocorrection in Sepsis (Review). General Reanimatology. 2023;19(2):68-82. (In Russ)] DOI:10.15360/1813-9779-2023-2-2282

[21] *Diab M., Lehmann T., Bothe W., et al.* Cytokine Hemoadsorption During Cardiac Surgery Versus Standard Surgical Care for Infective Endocarditis (REMOVE): Results From a Multicenter Randomized Controlled Trial. Circulation. 2022; 145(13): 959–68. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056940

[22] *Supady A., Brodie D., Wengenmayer T.* Extracorporeal haemoadsorption: does the evidence support its routine use in critical care? Lancet Respir Med. 2022; 10(3): 307–12. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00451-3

[23] *Hawchar F., Tomescu D., Träger K., et al.* Hemoadsorption in the critically ill-Final results of the International CytoSorb Registry. PloS One. 2022; 17(10): e0274315. DOI: 10.1371/journal.pone.0274315

[24] *Becker S., Lang H., Vollmer Barbosa C., et al.* Efficacy of CytoSorb®: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2023; 27(1): 215. DOI: 10.1186/s13054-023-04492-9

[25] *Lorenzin A., de Cal M., Marcello M., et al.* Vancomycin Adsorption during in vitro Model of Hemoperfusion with Mini-Module of HA380 Cartridge. Blood Purif. 2023; 52(2): 174–82. DOI: 10.1159/000526149

[26] *Eden G., Schmidt J.J., Büttner S., et al.* Safety and efficacy of the Seraph® 100 Microbind® Affinity Blood Filter to remove bacteria from the blood stream: results of the first in human study. Crit Care Lond Engl. 2022; 26(1): 181. DOI: 10.1186/s13054-022-04044-7

[27] *Rey S., Kulabukhov V.M., Popov A., et al.* Hemoperfusion using the lps-selective mesoporous polymeric adsorbent in septic shock: a multicenter randomized clinical trial. Shock Augusta Ga. 2023; 59(6): 846–54. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002121

[28] *Масолитин С.В., Проценко Д.Н., Тюрин И.Н. и др.* Применение ранней селективной гемосорбции на основе сверхсшитого стирол дивинилбензольного сополимера у пациентов с рабдомиолизом токсического генеза, осложненного острым почечным повреждением (мультицентровое рандомизированное клиническое исследование). Общая реаниматология. 2022; 18(6): 22–9. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-6-22-29 [*Masolitin S.V., Protsenko D.N., Tyurin I.N.,et al.* The Early Use of Selective Hemoadsorption Based on a Hyper-Crosslinked Styrene-Divinylbenzene Copolymer in Patients with Toxic Rhabdomyolysis Complicated by Acute Kidney Injury (Multicenter Randomized Clinical Trial). General Reanimatology. 2022; 18(6): 22–9. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-6-22-29 (In Russ)]

[29] Hemoperfusion Efferon CT for the Treatment of Patients With Acute Pancreatitis. NCT05695001. 2023

[30] Selective Lipopolysaccharide Hemosorption in Maternal Sepsis (MINERVA). NCT05711901. 2023

[31] The Hemopurifier in Infectious Disease. Aethlon Medical, Inc. Accessed 3 July, 2023. https://www.aethlonmedical.com/the-hemopurifier/the-hemopurifier-in-infectious-disease

[32] *Bauer P.R., Ostermann M., Russell L., et al.* Plasma exchange in the intensive care unit: a narrative review. Intensive Care Med. 2022; 48(10): 1382–96. DOI: 10.1007/s00134-022-06793-z

[33] *David S., Russell L., Castro P., et al.* Research priorities for therapeutic plasma exchange in critically ill patients. Intensive Care Med Exp. 2023; 11(1): 26. DOI: 10.1186/s40635-023-00510-w

[34] *Fujimori K., Tarasawa K., Fushimi K.* Cost-effectiveness of polymyxin B hemoperfusion for septic shock: an observational study using a Japanese nationwide administrative database. J Anesth Analg Crit Care. 2023; 3(1): 4. DOI: 10.1186/s44158-023-00087-6

[35] *Stahl K., Wand P., Seeliger B., et al.* Clinical and biochemical endpoints and predictors of response to plasma exchange in septic shock: results from a randomized controlled trial. Crit Care Lond Engl. 2022; 26(1): 134. DOI: 10.1186/s13054-022-04003-2

[36] *Полушин Ю.С., Соколов Д.В., Древаль Р.О. и др.* Клинико-экономическая оценка использования селективных сорбционных методик экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов ОРИТ. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2023; 20(1): 6–16. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-6-16 [*Polushin Yu.S., Sokolov D.V., Dreval R.O., et al.* Clinical and Economic Evaluation of the Blood Purification with Selective Sorption Techniques in ICU Patients. Messenger of anesthesiology and resuscitation. 2023; 20(1): 6–16. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-6-16 (In Russ)

[37] https://clck.ru/36fiw9 [Internet] Проект клинических рекомендаций «Сепсис (у взрослых)» [Дата обращения: 28.10.2023.] [Proekt klinicheskikh rekomendatsiy "Sepsis (u vzroslykh)". Available from: https://association-ar.ru (Accessed 2023 October 28.)

[38] https://clck.ru/36fivf [Internet] Проект клинических рекомендаций «Септический шок у взрослых». [Дата обращения: 28.10.2023.] [Proekt klinicheskikh rekomendatsiy "Septicheskiy shok u vzroslykh". Available from: https://faronline.ru (Accessed 2023 October 28.)

[39] *Fux A.C., Casonato Melo C., Michelini S., et al.* Heterogeneity of Lipopolysaccharide as Source of Variability in Bioassays and LPS-Binding Proteins as Remedy. International Journal of Molecular Sciences. 2023; 24(9): 8395. DOI: 10.3390/ijms24098395

[40] *Virzì G.M., Mattiotti M., de Cal M., et al.* Endotoxin in Sepsis: Methods for LPS Detection and the Use of Omics Techniques. Diagnostics. 2023; 13(1): 79. DOI: 10.3390/diagnostics13010079

[41] *Cutuli S.L., de Rosa S., Ferrer R., Ruiz-Rodriguez C.R., et al.* Endotoxin activity trend and multi-organ dysfunction in critically ill patients with septic shock, who received Polymyxin-B hemadsorption: a multicentre, prospective, observational studyThe EUPHAS2-G50 subgroup analysis. Artif Organs. 2023 Aug;47(8):1361-1370. DOI: 10.1111/aor.14534

[42] *Бабаев М.А., Еременко А.А., Зюляева Т.П. и др.* Коррекция эндотоксемии и профилактика шока с помощью многократной сорбции липополисахарида: описание клинического случая и анализ данных литературы. Клиническая и экспериментальная хирургия. 2022; 10(4(38)): 117–24. DOI: 10.33029/2308-1198-2022-10-4-117-124 [*Babaev M.A., Eremenko A.A., Zyulyaeva T.P., et al.* Treatment of endotoxemia and prevention of shock with the help of multiple adsorption of lipopolysaccharide: description of a clinical case and literature review. Clinical and experimental surgery. 2022; 10(4(38)): 117–24. DOI: 10.33029/2308-1198-2022-10-4-117-124 (In Russ)]

[43] *Powell R.E., Soares M.P., Weis S.* What's new in intensive care: disease tolerance. Intensive Care Med. Published online June 23, 2023. DOI: 10.1007/s00134-023-07130-8