








<https://doi.org/10.21320/1818-474X-2026-1-73-85>

Сочетанная экстракорпоральная терапия у пациентов с септическим шоком: рандомизированное контролируемое исследование

О.В. Игнатенко ^{1,2}, А.А. Дороненкова ¹,
А.Н. Марышева ¹, И.А. Заиграев ¹, М.С. Гриненко ¹,
Н.П. Кротенко ^{1,2}, Л.А. Кричевский ^{1,2,*}








¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина ДЗМ», Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Реферат

АКТУАЛЬНОСТЬ: Поиск новых лечебных стратегий экстракорпоральной гемокоррекции (ЭГК) при септическом шоке обусловлен неизменно высокой летальностью при данной патологии. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Анализ эффективности и безопасности комбинированного применения плазмообмена и гемосорбции при септическом шоке. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** Проспективно обследовали 64 больных с септическим шоком, которые были госпитализированы в отделение реанимации больницы им. С.С. Юдина г. Москвы с января 2023 г. по январь 2024 г. В группу сочетанной экстракорпоральной терапии вошли пациенты, которым проводилось два варианта сочетания процедур в зависимости от уровня активности эндотоксина (endotoxin activity assay — EAA): при EAA более 0,6 — плазмообмен + гемосорбция липополисахаридов (ЛПС), при EAA менее 0,6 — плазмообмен + неселективная гемосорбция цитокинов. В контрольную группу вошли пациенты со стандартной терапией сепсиса. Регистрировали клинические и лабораторные показатели, продолжительность и исходы интенсивной терапии. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** Исследуемая группа (ЭГК, $n = 31$) по сравнению с контрольной ($n = 33$), характеризовалась значимым ($p < 0,05$) улучшением тяжести состояния по шкалам Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, Sequential Organ Failure Assessment, снижением уровня маркеров системного воспаления, увеличением уровня IgG в течение 72 ч после включения в исследование. Госпитальная летальность была ниже в группе ЭГК, чем в группе контроля (32 и 58 % соответственно): отношение шансов (ОШ) 35; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 0,12–0,98; $p = 0,023$. **ВЫВОДЫ:** Комбинированная экстракорпо-

Combined extracorporeal therapy with plasma exchange and hemoadsorbition in septic shock: a randomized controlled study

O.V. Ignatenko ^{1,2}, A.A. Doronenkova ¹,
A.N. Marysheva ¹, I.A. Zaigraev ¹, M.S. Grinenko ¹,
N.P. Krotenko ^{1,2}, L.A. Krichevskiy ^{1,2,*}

¹ S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

INTRODUCTION: The consistently high mortality rate associated with septic shock leads to the search for new treatment strategies. **OBJECTIVE:** The aim of our study was to analyze the efficacy and safety of the combined use of plasma exchange and hemosorbition in septic shock. **MATERIALS AND METHODS:** A total of 64 patients with septic shock who were hospitalized in the ICU of the S.S. Yudin Hospital in Moscow from January 2023 to January 2024 were prospectively examined. The combined extracorporeal therapy group included patients who underwent two combinations of procedures depending on the level of endotoxin activity (endotoxin activity assay — EAA): with EAA greater than 0.6 — plasma exchange + LPS hemosorbition, with EAA less than 0.6 — plasma exchange + cytokine hemosorption. The control group included patients with standard sepsis therapy. Clinical and laboratory parameters, duration and outcomes of intensive care were recorded. **RESULTS:** The study group (ET, $n = 31$), compared with the control group ($n = 33$), was characterized by a significant ($p < 0.05$) reduction of organ dysfunction according to the Sequential Organ Failure Assessment, and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, scales, a decrease of systemic inflammation markers, and an increase of IgG level within 72 hours after inclusion in the study. Hospital mortality was lower in the ET group than in the control group 32 and 58 %, respectively: OR 0.35; 95% CI 0.12–0.98; $p = 0.023$. **CONCLUSIONS:** Combined extracorporeal therapy is an effective treatment strategy for septic shock, improving the results of its intensive care.

ральная терапия является эффективной лечебной стратегией при септическом шоке, улучшающей результаты его интенсивной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сепсис, септический шок, гемосорбция, плазмообмен, комбинированная экстракорпоральная терапия

РЕГИСТРАЦИЯ: Исследование зарегистрировано на clinicaltrials.gov NCT06404424 05.05.2024

* *Для корреспонденции:* Кричевский Лев Анатольевич — д-р мед. наук, врач — анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии им. профессора Е.А. Дамир РМАНПО, Москва, Россия; e-mail: KrichevskijLA@rmapo.ru

☑ *Для цитирования:* Игнатенко О.В., Дороненкова А.А., Марышева А.Н., Заиграев И.А., Гриненко М.С., Кротенко Н.П., Кричевский Л.А. Сочетанная экстракорпоральная терапия у пациентов с септическим шоком: рандомизированное контролируемое исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2026; 1:73–85. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2026-1-73-85>

📅 *Поступила:* 06.07.2025

📅 *Принята к печати:* 03.11.2025

KEYWORDS: sepsis, septic shock, hemosorbption, plasma exchange, combined extracorporeal therapy

REGISTRATION: The study is registered on clinicaltrials.gov NCT06404424 05.05.2024

* *For correspondence:* Lev A. Krichevskiy — Dr. Med. Sci., Intensivist, Chief of the Department of Anesthesiology and Reanimatology No 2, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Head of the Department of Anesthesiology and Reanimatology named after Professor E.A. Damir, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia; e-mail: KrichevskijLA@rmapo.ru

☑ *For citation:* Ignatenko O.V., Doronenkova A.A., Marysheva A.N., Zaigraev I.A., Grinenko M.S., Krotenko N.P., Krichevskiy L.A. Combined extracorporeal therapy with plasma exchange and hemoadsorbption in septic shock: a randomized controlled study. *Annals of Critical Care*. 2026; 1:73–85. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2026-1-73-85>

📅 *Received:* 06.07.2025

📅 *Accepted:* 03.11.2025

DOI: 10.21320/1818-474X-2026-1-73-85

Введение

Сепсис — остро развивающаяся органная дисфункция, вызванная дисрегуляторным ответом макроорганизма на инфекцию [1]. Очевидными принципами интенсивной терапии пациентов с сепсисом являются контроль инфекционного очага и антибактериальная терапия [2]. В то же время оптимальные методы и сроки поддержания и/или замещения нарушенных органических функций остаются недостаточно исследованными. Результаты лечения сепсиса практически не меняются на протяжении последних 30 лет и характеризуются прежде всего высокой летальностью, достигающей 40–60 % [3]. Можно говорить об определенном кризисе интенсивной терапии пациентов с септическим шоком. Это заставляет искать дополнительные пути лечебной стратегии при сепсисе, основанные на важнейших звеньях патогенеза. В его основе — неконтролируемый выброс разнообразных по своей природе медиаторов

и субстанций: бактериальных токсинов, про- и противовоспалительных факторов, высвобождающихся из клеток ДНК и РНК и многих других [4].

В этой связи выведение указанных патологических медиаторов рассматривают в качестве патогенетически обоснованной лечебной меры [5]. Однако оптимальные технологические пути реализации такой лечебной стратегии до сих пор не определены. Поиск ведется в таких направлениях, как выявление наиболее опасных медиаторов сепсиса или интенсификация их элиминации. Гетерогенность структуры агрессивных патологических субстанций [6–9] дает основание полагать, что эффективным может быть сочетание различных по механизму выведения методов экстракорпоральной гемокоррекции (ЭКК) (конвекция, адсорбция и др.) [10, 11]. В нашем исследовании выдвинута гипотеза, что комбинация плазмообмена и гемосорбции бактериального эндотоксина или цитокинов способна радикально прервать патогенетический каскад септического шока бла-

годаря комбинации максимально широкой и таргетной элиминации действующих субстанций. Применение плазмообмена оправдано в качестве интегральной методики, позволяющей одновременно элиминировать как бактериальные токсины, так и медиаторы иммунной системы, воздействовать на нарушения гемостаза и микроциркуляции, однако удаление субстанций с большим объемом распределения и средним молекулярным весом ограничено объемом обрабатываемой плазмы [12]. Гемосорбция обеспечивает эффективный клиренс РAMP- и DAMP-молекул с большим объемом распределения, что обеспечивается чрезвычайно большой площадью поверхности сорбента по отношению к объему. Наконец, гемосорбция обеспечивает основной клиренс бактериального эндотоксина за счет его селективного связывания [13, 14].

Научной гипотезой нашего исследования было предположение, что комбинированная ЭГК у пациентов с септическим шоком улучшит результаты лечения, снижая летальность, выраженность органной дисфункции по сравнению со стандартной терапией.

Цель исследования

Целью исследования был анализ эффективности и безопасности комбинированного применения плазмообмена и гемосорбции при септическом шоке. Безопасность оценивалась по частоте развития осложнений экстракорпоральных процедур: кровотечений, тромбозов экстракорпорального контура, осложнений, связанных с катетеризацией магистральных вен при обеспечении сосудистого доступа. Также оценивалась частота электролитных и метаболических нарушений на фоне цитратно-кальциевой антикоагуляции, частота аллергических реакций на свежезамороженную плазму.

Материалы и методы

Выполненное одноцентровое проспективное рандомизированное исследование (исследование зарегистрировано на clinicaltrials.gov NCT06404424 05.05.2024) одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» 02.03.2022, протокол № 5.

Критерии включения

- Возраст более 18 лет.
- Установленный диагноз сепсис по критериям Sepsis-3.
- Гипотония, сохраняющаяся после проведения инфузионной терапии в объеме 30 мл/кг, требующая симпатомиметической терапии хотя бы одним из перечисленных препаратов в указанных

дозах: норэпинефрин — более 0,3 мкг/кг/мин, дофамин — более 5 мкг/кг/мин, эпинефрин — более 0,05 мкг/кг/мин.

- Время от начала септического шока не более 12 ч.

Критерии исключения

- Клиническая смерть после начала сепсиса.
- Несанированный очаг хирургической инфекции.
- Трансфузионные реакции в анамнезе (transfusion-related acute lung injury).
- Аллергия на гепарин, гепарин-индуцированная тромбоцитопения в анамнезе.
- Неконтролируемое кровотечение или высокий риск его возникновения.
- Наличие в течение последних 2 месяцев сердечно-сосудистых событий: острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии.
- Тяжелая застойная хроническая сердечная недостаточность.
- Терминальная стадия хронической болезни почек, программный гемодиализ.
- Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека.
- Постоянный прием иммуносупрессивной терапии.
- Тяжелая гранулоцитопения (лейкопения менее 500 клеток/мм³).
- Развитие острой сердечно-сосудистой недостаточности, характеризующейся гипотонией (систолическое артериальное давление [АД] менее 60 мм рт. ст.) и/или брадикардией (частота сердечных сокращений менее 40 мин⁻¹), рефрактерными к эпинефрину (болюс более 100 мкг или инфузия более 0,3 мкг/кг/мин).

В соответствии с указанными критериями в исследование включили 64 больных (табл. 1.)

Расчет объема выборки производился в программе Medcalc statistical software (<https://www.medcalc.org/en/calc/sample-size-paired-samples-t-test.php>). Исходя из дизайна планируемого исследования минимальный объем выборки каждой группы, необходимый для межгруппового сравнительного анализа, при уровне значимости исследования (α) 0,05 и мощности критерия ($1-\beta$) 0,80 составил $n = 31$, общий минимальный объем выборки — $n = 62$.

Разделение на группы

Пациенты после включения в исследование и получения информированного согласия разделялись методом жребия (конверты) на две группы: 1 — контрольная группа, получавшая стандартную интенсивную терапию (ИТ) ($n = 33$), 2 — группа ЭГК, получавшая стандартную ИТ + комбинированную ЭГК ($n = 31$).

Таблица 1. Клинические, гемодинамические и рутинные лабораторные показатели больных при включении в исследование

Table 1. Clinical, hemodynamic and routine laboratory parameters of patients at inclusion in the study

Параметры	Значения
N (м/ж)	64 (47/17)
Возраст, лет	47 ± 17
Абдоминальный сепсис, n (%)	23 (35,9 %)
Урологический сепсис, n (%)	8 (12,5 %)
Легочный сепсис, n (%)	24 (37,5 %)
Прочее, n (%)	9 (14 %)
Были оперированы, n (%)	38 (59,4 %)
ИМТ, кг/м ²	29,6 ± 7,1
SOFA, баллы	9,4 ± 2,4
APACHE II, баллы	21 ± 4,2
АД среднее, мм рт. ст.	67 ± 12
ЧСС, мин ⁻¹	103 ± 25
Прокальцитонин, нг/мл	40 (16–83)
С-реактивный белок, мг/л	200 (100–309)
Фибриноген, г/л	5 ± 1,9
Гемоглобин, г/л	108 ± 21
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	14 (10,5–23,8)
Лактат, ммоль/л	2,7 (2,0–4,8)
Креатинин, мкмоль/л	220 (166–315)
Норэпинефрин, мкг/кг/мин	0,57 (0,4–0,7)
APACHE II — шкала системы классификации острых функциональных и хронических изменений в состоянии здоровья II; SOFA — шкала оценки тяжести органной дисфункции; n — число пациентов; АД — артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; ЧСС — частота сердечных сокращений.	
APACHE II — Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA — Sequential Organ Failure Assessment; n — number of patients; АД — blood pressure; ИМТ — body mass index; ЧСС — heart rate.	

Лечебные меры

Стандартная интенсивная терапия (контрольная группа)

Интенсивная терапия проводилась согласно Surviving Sepsis Campaign (International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021 [2]), клиническим рекомендациям «Септический шок у взрослых» Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» [15], включая заместительную почечную терапию с применением фильтров из полисульфона с проницаемостью

мембраны не более 30 кДа при возникновении диализ-потребного острого почечного повреждения.

В целом группы получились равные по количеству испытуемых и практически не различались по ключевым показателям (табл. 2, 3). Отмечались некоторые различия по количеству больных с абдоминальным, урологическим и легочным сепсисом, однако они не достигали статистической значимости ($p > 0,05$) указанных показателей.

Инфузию жидкости начинали с момента регистрации диагностических критериев септического шока в объеме 30 мл/кг либо до стабилизации среднего АД на уровне 65–70 мм рт. ст. без симпатомиметической поддержки. Введение норэпинефрина проводили, ориентируясь также на достижение среднего АД 65–70 мм рт. ст.

ЭГК проводили дополнительно к стандартной интенсивной терапии в группе 2 (экстракорпоральной терапии). Выполняли комбинированные процедуры очищения крови: плазмообмен и гемосорбцию (через центральный венозный катетер 12/12 Fr), начиная не позже 12 ч после включения в исследование, дважды с интервалом в 24 ч, длительностью одной комбинированной процедуры 8–10 ч. Плазмообмен проводили аппаратом Haemonetics MCS либо Spectra Optia, замещая 1,5–2,0 объема циркулирующей плазмы донорской свежезамороженной плазмой. Указанный объем вычисляли по формуле: ОЦП (л) = 0,07 × масса (кг) × (1,0 – гематокрит). Гемосорбцию проводили аппаратом Multifiltrate (Fresenius) дифференцированно: при уровне активности эндотоксина более 0,6 выполняли гемосорбцию ЛПС одноразовым картриджем «Эфферон ЛПС». В остальных случаях в группе экстракорпоральной терапии выполняли гемосорбцию цитокинов картриджем «Эфферон ЦТ». Картриджи «Эфферон ЛПС» и «Эфферон ЦТ» содержат полимерный адсорбент с полимерной матрицей из макропористых гиперсшитых полистирольных шариков с удельной площадью поверхности 700–900 м²/г. В обоих типах картриджей цитокины неспецифично адсорбируются во внутренние поры с помощью механизма ван-дер-ваальсовых взаимодействий. Колонка «Эфферон ЛПС» содержит ковалентно иммобилизованный на поверхности полимерной матрицы лиганд — липид А, связывающий молекулы эндотоксина. Комбинированная экстракорпоральная терапия проводилась в условиях единого экстракорпорального контура (рис. 1), первым к пациенту подключался контур для гемоперфузии со скоростью кровотока 120–160 мл/мин. Контур плазмообмена соединялся с портом венозной ловушки, если использовался аппарат Haemonetics MCS; если применялся аппарат Spectra Optia, артериальная линия соединялась с портом перед сорбентом, и кровь возвращалась в порт венозной ловушки. Скорость кровотока в контуре плазмообмена варьировала в пределах 30–100 мл/мин. Цитратно-кальциевая антикоагуляция (скорость пода-

ский метод, Qubit4 Thermo FS), уровень фактора фон Виллебранда, D-димера (иммунотурбидиметрический метод, Sismex SC 5100), протеины S, C, ADAMTS 13, антитромбин III (хромогенный, фотометрический метод, Destiny Max).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с помощью программ Microsoft Excel и Medcalc. Форму распределения рассчитывали с помощью метода Колмогорова—Смирнова. При сравнении количественных переменных с нормальным распределением использовался *t*-тест для двух несвязанных выборок, и значения переменных представлялись как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Если распределение количественной переменной не соответствовало нормальному, их значения представлялись в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (25–75 %), для сравнения применялся непараметрический ранговый критерий Манна—Уитни.

Для сравнения количественных показателей в зависимых выборках исследования применялись критерий Стьюдента (в случае соответствия нормальному распределению) и критерий Манна—Уитни (в случае распределения, отличного от нормального). При сравнении номинальных переменных использовали критерий

χ^2 Пирсона с коррекцией на непрерывность, при малом количестве наблюдений — точный тест Фишера.

Для оценки наступления госпитальной летальности использовался метод построения кривых Каплана—Мейера со сравнением между группами методом Log-Rank Мантеля—Кокса.

Различия и связи между параметрами считали значимыми при $p < 0,05$.

Данные регистрировали на следующих этапах: включение в исследование; 72 ч после включения в исследование. Исходы и осложнения регистрировали в течение 28 сут.

Результаты

Процесс включения в исследование и разделения на группы (рис. 2) позволил распределить больных на две группы. Группа 1 ($n = 33$) — больные, которые получили стандартную терапию септического шока в соответствии с международными (Sepsis-3) [2] и отечественными рекомендациями [15] (см. «Материалы и методы»). Группа 2 ($n = 31$) — пациенты, которые получили в дополнение к стандартной комбинированную экстракорпоральную терапию. При этом адсорбцию ЛПС провели у 16, а гемосорбцию цитокинов — у 15 пациентов.

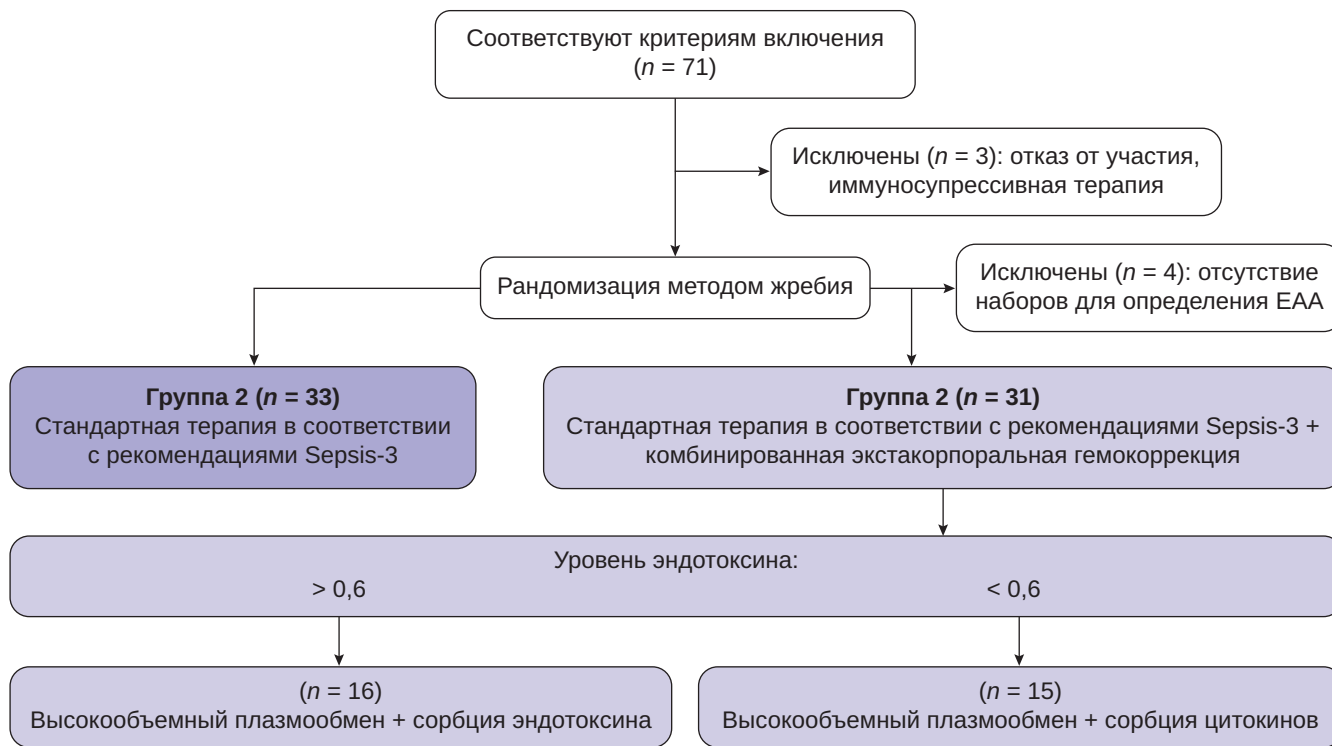


Рис. 2. Процесс включения в исследование

Примечание: EAA — уровень активности эндотоксина.

Fig. 2. The process of inclusion in the study

Note: EAA — endotoxin activity assay.

Таблица 2. Клинические параметры групп при включении в исследование

Table 2. Clinical parameters of the groups at inclusion in the study

Параметры	Группа 1 (стандартная терапия)	Группа 2 (экстракорпоральная терапия)	<i>p</i>
<i>N</i> (м/ж)	33 (27/6)	31 (20/11)	> 0,1
Возраст, лет	49 ± 14	47 ± 17	0,585
Абдоминальный сепсис, <i>n</i> (%)	10 (30,5)	13 (42)	0,167
Урологический сепсис, <i>n</i> (%)	3 (9)	5 (16,1)	0,2
Легочный сепсис, <i>n</i> (%)	14 (42,4)	10 (32,3)	0,253
Прочее, <i>n</i> (%)	6 (18)	3 (9)	0,167
Были оперированы, <i>n</i> (%)	17 (51,5)	21 (67,7)	> 0,1
ИМТ, кг/м ²	28,4 ± 7,1	29,6 ± 7,1	0,538
SOFA, баллы	9,8 ± 3,2	9,4 ± 3,2	0,545
APACHE II, баллы	22 ± 5,2	21,1 ± 4,2	0,275
АД среднее, мм рт. ст.	69 ± 8	67 ± 10	0,442
ЧСС, мин ⁻¹	102 ± 22	103 ± 25	0,855
Норэпинефрин, мкг/кг/мин	0,4 (0,3–0,9)	0,6 (0,4–0,7)	0,854

APACHE II — шкала системы классификации острых функциональных и хронических изменений в состоянии здоровья II; SOFA — шкала оценки тяжести органной дисфункции; *n* — число пациентов; АД — артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; ЧСС — частота сердечных сокращений.

APACHE II — Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA — Sequential Organ Failure Assessment; *n* — number of patients; АД — blood pressure; ИМТ — body mass index; ЧСС — heart rate.

При включении в исследование выделенные группы не различались по клиническим, гемодинамическим (табл. 2) и лабораторным (табл. 3) показателям.

Все пациенты получали вазопрессорную поддержку и искусственную вентиляцию легких, а 60,6 % (*n* = 20) и 74,2 % (*n* = 23) потребовалась заместительная почечная терапия в контрольной группе и группе экстракорпоральной терапии соответственно (*p* = 0,28). Грамотрицательные организмы были выделены у 35,4 % (*n* = 11) пациентов в группе ЭГК и у 54,5 % (*n* = 18) пациентов в группе стандартной ИТ, грамположительные — у 6,4 % (*n* = 2) пациентов в группе ЭГК и у 6 % (*n* = 2) пациентов в группе стандартной ИТ, тогда как смешанная флора была обнаружена у 51,6 % (*n* = 16) и 24,2 % (*n* = 8) пациентов, не было роста у 6,4 % (*n* = 2) и 15,1 % (*n* = 5) пациентов соответственно.

Значимые поэтапные и межгрупповые различия появились через 72 ч после включения (табл. 4) на фоне различных лечебных стратегий. На фоне стандартной терапии (группа 1) снизились показатель тяжести состояния по шкале SOFA, частота сердечных сокращений (*p* < 0,05), тогда как на фоне экстракорпоральной терапии (группа 2) регистрировали более выраженное (*p* < 0,01) снижение показателей как по шкале SOFA, так и по шкале APACHE II, а также частоту сердечных сокращений (*p* < 0,05) через 72 ч после включения в исследование (см. табл. 4).

Из лабораторных показателей на фоне стандартной терапии снизился уровень прокальцитонина (*p* < 0,01), D-димеров, протеина С (*p* < 0,05). В то же время при экстракорпоральной терапии отметили выраженное (*p* < 0,001) снижение уровней прокальцитонина, С-реактивного белка и фибриногена, менее выраженно, но достоверно (*p* < 0,05) — гемоглобина и тромбоцитов, лактата, креатинина, ферритина, D-димеров, также фактора фон Виллебранда и интерлейкина-6 (*p* < 0,01).

При этом через 72 ч выявили межгрупповые различия. Обнаружили лишь тенденцию (*p* < 0,1) к более низкой оценке APACHE II, достоверному уменьшению уровней С-реактивного белка, фибриногена. При этом количество лимфоцитов на данном этапе было выше в группе 2. Кроме этого, на фоне экстракорпоральной терапии (группа 2) регистрировали более низкие уровни ферритина и фактора фон Виллебранда, более высокие — протеина С и IgG (табл. 5).

У 16 больных в группе 2 в соответствии с исследовательским протоколом зарегистрировали уровень ЕАА выше 0,6: 0,75 (0,67–0,8). В этих случаях, как было указано, проводилась адсорбция ЛПС в составе комбинированной ЭГК. На этом фоне (через 72 ч) отметили высокодостоверное (*p* < 0,00001) снижение данного показателя — до 0,56 (0,52–0,61).

Госпитальная летальность в группе 2 (экстракорпоральная терапия, 10/31 [32 %]) была меньше

Таблица 3. Лабораторные биомаркеры в группах при включении в исследование

Table 3. Laboratory biomarkers in groups at inclusion in the study

Параметры	Группа 1 (стандартная терапия)	Группа 2 (экстракорпоральная терапия)	p
Прокальцитонин, нг/мл	40 (10–77)	44 (18–100)	0,148
C-реактивный белок, мг/л	189 (108–225)	200 (100–308)	0,306
Фибриноген, г/л	4,7 ± 1,8	5,4 ± 1,9	0,146
Гемоглобин, г/л	103 ± 27	107 ± 21	0,925
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	15,8 (10–31)	14 (10–24)	0,776
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	0,94 (0,64–1,61)	1,39 (0,84–2,04)	0,188
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	164 (83–221)	163 (96–266)	0,841
Лактат, ммоль/л	2,7 (1,7–3,8)	2,7 (2,0–4,8)	0,404
Креатинин, мкмоль/л	248 (172–345)	220 (166–315)	0,762
Калий, ммоль/л	4,1 (3,8–4,4)	3,9 (3,7–4,3)	0,346
Кальций ммоль/л	1,13 (1,02–1,4)	1,16 (1,09–1,3)	0,28
Интерлейкин-6, пг/мл	250 (152–1750)	783 (260–42 350)	0,4
Ферритин, нг/мл	817 (422–1211)	648 (305–1030)	0,266
Антитромбин III, %	51 ± 24	57 ± 12	0,223
D-димеры, нг/мл	4710 (2034–13 235)	7292 (2654–13 222)	0,6
Протеин С, %	54 (37–74)	40,55 (34–49)	0,88
Протеин S, %	56,2 (35–77,3)	40,55 (34–49)	0,16
Фактор фон Виллебранда, %	569 (536–1146)	568 (458–1040)	0,71
IgA, г/л	147 (79–266)	214 (144–191)	0,26
IgG, г/л	185 (78–298)	526 (291–653)	0,13
C3, г/л	0,81 (0,7–1,04)	0,87 (0,74–0,93)	0,8

C3 — компонент системы комплемента C3; IgA — иммуноглобулин класса A; IgG — иммуноглобулин класса G.
C3 — Complement components C3; IgA — Immunoglobulin A; IgG — Immunoglobulin G.

Таблица 4. Клинические параметры групп через 72 ч после включения в исследование

Table 4. Clinical parameters of the groups 72 hours after inclusion in the study

Параметры	Группа 1 (стандартная терапия)	Группа 2 (экстракорпоральная терапия)	p
SOFA, баллы	7 (4,5–10,5) ↓	7 (4–10) ↓↓	0,388
APACHE II, баллы	20 ± 8,8	16,6 ± 6,4 ↓↓	0,083
АД среднее, мм рт. ст.	72 ± 11	79 ± 10	0,237
ЧСС, мин ⁻¹	90 ± 20 ↓	91 ± 21 ↓	0,93
Норэпинефрин, мкг/кг/мин	0,2 (0,08–0,58)	0,05 (0,0–0,26) ↓↓↓	0,181

APACHE II — шкала системы классификации острых функциональных и хронических изменений в состоянии здоровья II; SOFA — шкала оценки тяжести органной дисфункции; АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.
APACHE II — Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA — Sequential Organ Failure Assessment; АД — blood pressure; ЧСС — heart rate.
Примечание: ↓ — снижение по сравнению с этапом «включение в исследование» ($p < 0,05$); ↓↓ — снижение по сравнению с этапом «включение в исследование» ($p < 0,01$); ↓↓↓ — снижение по сравнению с этапом «включение в исследование» ($p < 0,001$).
Note: ↓ — decrease compared to the “inclusion in the study” stage ($p < 0.05$); ↓↓ — decrease compared to the “inclusion in the study” stage ($p < 0.01$); ↓↓↓ — decrease compared to the “inclusion in the study” stage ($p < 0.001$).

Таблица 5. Лабораторные биомаркеры в группах через 72 ч после включения в исследование

Table 5. Laboratory biomarkers in groups 72 hours after inclusion in the study

Параметры	Группа 1 (стандартная терапия)	Группа 2 (экстракорпоральная терапия)	p
Прокальцитонин, нг/мл	7 (3–25) ↓↓	4,8 (2,4–12,6) ↓↓↓	0,171
С-реактивный белок, мг/л	150 (95–177)	85 (52–116) ↓↓↓	0,018
Фибриноген, г/л	4,6 ± 2,2	3,4 ± 1,5 ↓↓↓	0,045
Гемоглобин, г/л	95,2 ± 18	94 ± 19 ↓	0,925
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	15 (12–21)	12 (10–18)	0,507
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,12 (0,9–1,4)	1,7 (1,1–2,7)	0,038
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	127 (114–160)	113 (57–164) ↓	0,265
Лактат, ммоль/л	1,4 (1,2–2,7)	2 (1,3–3,4)	0,87
Креатинин, мкмоль/л	168 (90–323)	122 (89–173) ↓	0,066
Интерлейкин-6, пг/мл	116 (60–776)	81 (41–207) ↓↓	0,657
Ферритин, нг/мл	999 (500–1386)	326 (163–734) ↓	0,048
Антитромбин III, %	39 (29–56)	64 (56–74)	0,0012
D-димеры нг/мл	4756 (2115–6897) ↓	2660 (4277–5162) ↓↓	0,64
Протеин С, %	41 (21–45) ↓	49 (32–70)	0,029
Протеин S, %	22 (16–45)	50 (37–55)	0,35
Фактор фон Виллебранда, %	548 (469–1027)	328 (216–489) ↓↓	0,011
IgA, г/л	185 (78–298)	215 (126–277)	0,6
IgG, г/л	268 (84–485)	68 (426–828) ↑	0,001
С3, г/л	0,98 (0,78–1,14)	0,64 (0,63–0,89)	0,36

С3 — компонент системы комплемента С3; IgA — иммуноглобулин класса А; IgG — иммуноглобулин класса G.
С3 — Complement components С3; IgA — Immunoglobulin А; IgG — Immunoglobulin G.

Примечание: полужирным выделены значения $p < 0,05$.
Note: Values in bold indicate $p < 0.05$.

($p = 0,022$), чем в группе контроля (19/33 [58 %]): ОШ 0,35; 95% ДИ 0,12–0,98. Кумулятивные кривые летальности статистически значимо отличались между группами (рис. 3) ($p = 0,045$).

Длительность искусственной вентиляции легких при этом не различалась между группами: 7,5 (3–19) и 7 (4–11) сут ($p = 0,426$) в 1-й и 2-й группах соответственно. Длительность шока имела тенденцию к снижению в группе ЭГК пограничной значимости: 5 (4,0–7,5) по сравнению с 7 (4–12) сут в группе контроля ($p = 0,059$). Снижение вазопрессорной поддержки в группе ЭГК было значимым, в группе контроля динамики в дозировках вазопрессорной терапии не было.

Безопасность мер ЭГК: наблюдали два случая частичного тромбирования экстракорпорального контура — на 180-й и 210-й минутах; процедуры были продолжены в виде плазмообмена после возврата крови и замены сетов. Также отмечалось три случая гипокальциемии (0,6–1,0 ммоль/л) на фоне антикоагуляции цитратом натрия. Указанные нарушения были корриги-

рованы увеличением скорости введения 10 % раствора кальция хлорида с 8–12 до 15–18 мл/ч на период 2,0–2,5 ч и болюсным введением 20 мл при снижении скорости введения цитрата натрия до 25 : 1 (соотношение кровотока/цитрат натрия). Других осложнений, связанных с проведением экстракорпоральных процедур во 2-й группе, не зарегистрировали.

Обсуждение

Данное проспективное рандомизированное исследование демонстрирует новый подход к ЭГК у пациентов с септическим шоком. Он заключается в комбинации двух методов: высокообъемного плазмообмена и гемосорбции. Причем вариант гемосорбции определяется уровнем эндотоксина: сорбция ЛПС при высоком уровне эндотоксина или сорбция цитокинов при низком уровне эндотоксина. Такой выбор схемы ЭГК обусловлен техническими и клиническими факторами.

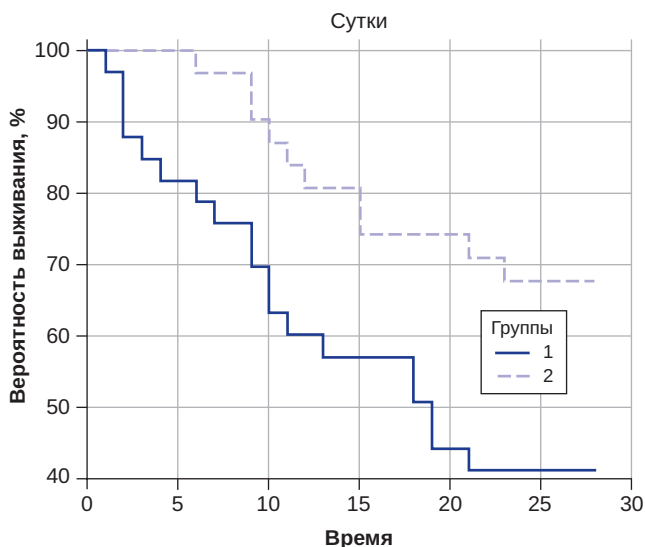


Рис. 3. Кривые выживаемости Каплана—Мейера в группах 1 (стандартного лечения — сплошная линия) и 2 (дополнительная экстракорпоральная терапия — пунктирная линия); число больных исходно 100 %, шкала Y; время в часах — на шкале X; $p = 0,045$ (Logrank)

Fig. 3. Kaplan-Meier survival curves in groups 1 (standard treatment — blue) and 2 (additional extracorporeal therapy — green); number of patients at baseline 100 %, Y scale; time in hours — on the X scale; $p = 0.045$ (Logrank)

Технически мы применили модификацию плазмообмена с центрифужным типом отделения плазмы, который позволяет удалять не только молекулярные структуры максимального размера, но и потенциально сам патоген — бактериальные клетки, определяя терапевтический потенциал метода при сепсисе [16]. Вместе с тем при эффективном клиренсе субстанций высокой молекулярной массы плазмообмен имеет известные ограничения по удалению молекул с большим объемом распределения. Поэтому клиренс эндотоксина и провоспалительных медиаторов обеспечили применением гемоадсорбции в составе комбинированной экстракорпоральной терапии. Используемые в нашем исследовании устройства позволяют либо неспецифически удалять цитокины и другие DAMP и PAMP («Эфферон ЦТ»), либо дополнительно связывать бактериальный эндотоксин («Эфферон ЛПС»). Клинически, несмотря на имеющийся опыт успешного применения плазмообмена или гемоадсорбции по отдельности, нет крупных исследований, подтверждающих эффективность методов в большой популяции. Кроме того, даже эффективное применение плазмообмена или гемоадсорбции демонстрирует достоверное, но недостаточно выраженное улучшение результатов интенсивной терапии [17–20].

В работах Zhou F. et al., Utzu A.E. et al., Hen J.J. et al., несмотря на низкое качество анализа, показано, что из всех экстракорпоральных методов только гемоадсорбция и плазмообмен связаны с более низкой леталь-

ностью по сравнению со стандартной интенсивной терапией [21–23].

С этих позиций сочетание данных методов логично для увеличения эффективности лечения. Отметим, что концепция комбинирования различных методик экстракорпоральной терапии в зависимости от клинических проблем пациента и особенностей патогенеза при сепсисе признана наиболее перспективным подходом [5, 24].

Указанные выше обоснования для комбинированной схемы ЭГК тем не менее не являются общепринятыми. Количество клинических исследований [25, 26], демонстрирующих данный подход, ограничено. В настоящем исследовании показана безопасность сочетания гемоадсорбции и плазмообмена при септическом шоке. Сочетанная экстракорпоральная терапия ассоциировалась с улучшением гемодинамических параметров, более быстрым и эффективным разрешением септического шока. Обнаруженное в нашей работе положительное влияние комбинации плазмообмена и гемосорбции на летальность выглядит довольно оптимистично даже с поправками на ограничения исследования. Статистически значимая разница в госпитальной летальности между группой экстракорпорального лечения и группой контроля (38/76 %; $p = 0,019$), вероятно, связана с синергизмом терапевтических эффектов плазмообмена и гемоадсорбции. Выявленная динамика снижения органной недостаточности по шкале SOFA на фоне сочетанной экстракорпоральной терапии, полученная в нашем исследовании, аналогична результатам работ как по изолированному использованию плазмообмена, так и по ЛПС-адсорбции [27, 28]. Менее популярная для динамического мониторинга состояния шкала APACHE II также продемонстрировала снижение оценки на фоне ЭГК.

Для гемосорбции с применением устройства «Эфферон ЛПС» в рамках комбинированной ЭГК способность к элиминации эндотоксина из кровотока, доказанная с помощью измерения активности эндотоксина, продемонстрирована в нашем исследовании впервые. Значимое уменьшение концентрации провоспалительных медиаторов и маркеров на фоне ЭГК, показанное в нашем исследовании, также демонстрируют в работах, посвященных плазмообмену и адсорбции ЛПС. Этот эффект связывают как с прямой элиминацией молекул, так и с модуляцией воспалительного ответа на фоне сочетанной экстракорпоральной терапии [10, 28–30].

Тромботические микроангиопатии и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания являются классической точкой приложения для плазмообмена, также и при сепсисе и септическом шоке прямое действие терапии плазмообменом заключается в элиминации патологических факторов нарушения микроциркуляции и гиперкоагуляции и в увеличении уровня естественных антикоагулянтов за счет замещения донорской плазмой. Эти эффекты показаны в исследованиях Stahl K. et al. (2021, 2022), где описаны снижение

концентрации фактора фон Виллебранда, ангиопротейна-2, гепараназы-2 и, наоборот, увеличение уровней антитромбина III, протеина С, ADAMTS 13 [31–34].

Подобное влияние на гемостаз при сепсисе описано и для ЛПС-адсорбции. В работе Nakamura T. et al. показано снижение уровня фактора фон Виллебранда на фоне гемоперфузии, вероятно, реализующееся опосредованно, за счет снижения интенсивности воспалительного ответа [35]. Схожую динамику отметили на фоне комбинированной экстракорпоральной терапии и в нашей работе: снижение уровней фактора фон Виллебранда, D-димеры, при этом повышенные концентрации таких естественных антикоагулянтов, как антитромбин III, протеин С в группе 2.

Активно обсуждаемым потенциальным недостатком плазмообмена может быть иммуносупрессия, связанная с избыточной элиминацией иммуноглобулинов. В этой связи отдельного внимания заслуживает их динамика на фоне лечения в группе контроля и группе сочетанной экстракорпоральной терапии. Вопреки ожиданиям, на фоне ЭГК уровень иммуноглобулинов не снизился, а содержание IgG возросло. Подобный эффект увеличения уровня исходно сниженных Ig при сепсисе с помощью плазмообмена показан в исследовании Stahl K. et al. Вероятным объяснением этого является введение донорской плазмы [36]. Этот эффект увеличения уровня сниженных иммуноглобулинов потенциально может давать преимущества при септическом шоке, снижая риск развития суперинфекции [37].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no competing interests.

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

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

Этическое утверждение. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», протокол № 5 от 02.03.2022.

ORCID авторов:

Игнатенко О.В. — 0000-0002-6353-2552

Дороненкова А.А. — 0009-0005-4083-1030

Марышева А.Н. — 0009-0007-8277-063X

Заиграев И.А. — 0000-0003-2581-3051

Ограничения исследования

Методологически наше исследование ограничено малым объемом выборки, отсутствием ослепления, одноцентровым дизайном. Применение комбинированной ЭГК в исследуемой группе не позволяет сделать выводы об изолированных эффектах плазмообмена и гемоадсорбции. Кроме того, гетерогенность обследованных больных, безусловно, лимитирует информативность и значимость полученных результатов. Все зарегистрированные результаты интерпретировали как следствие единого комплексного экстракорпорального воздействия. Возможно, у ряда больных с повышенным уровнем активности эндотоксина и стойким течением септического шока протокол ЭГК мог бы быть расширен. Следует признать, что технологически сложный комплекс интенсивной терапии затрудняет воспроизведение исследования в других клиниках. Вместе с тем имеющиеся ограничения указывают и направления для возможных дальнейших исследований в условиях более мощной выборки и нескольких центров.

Заключение

Комбинированная экстракорпоральная терапия является эффективной лечебной стратегией при септическом шоке, улучшающей результаты его интенсивной терапии. Требуется дальнейшие исследования для подтверждения полученных результатов.

Ethics approval. This study was approved by the local Ethical Committee of S.S. Yudin City Clinical Hospital (reference number: 5-02.03.2022).

Информация о финансировании. Исследование проводилось при поддержке Московского центра инновационных технологий в здравоохранении.

Funding source. The study was conducted with the support of the Moscow center for healthcare innovations.

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.

Гриненко М.С. — 0009-0005-2827-2176

Кротенко Н.П. — 0000-0001-7222-0537

Кричевский Л.А. — 0000-0001-8886-7175

Литература/References

- [1] Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8): 801–10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
- [2] Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021; 47(11): 1181–247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y
- [3] Vincent J.L., Jones G., David S., et al. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019; 23(1): 196. DOI: 10.1186/s13054-019-2478-6
- [4] Jarczak D., Kluge S., Nierhaus A. Sepsis-Pathophysiology and Therapeutic Concepts. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 628302. DOI: 10.3389/fmed.2021.628302
- [5] Bottari G., Ranieri V.M., Ince C., et al. Use of extracorporeal blood purification therapies in sepsis: the current paradigm, available evidence, and future perspectives. *Crit Care*. 2024; 28(1): 432. DOI: 10.1186/s13054-024-05220-7
- [6] Cox L.E., Walstein K., Völlger L., et al. Neutrophil extracellular trap formation and nuclease activity in septic patients. *BMC Anesthesiol*. 2020; 20(1): 15. DOI: 10.1186/s12871-019-0911-7
- [7] Arora J., Mendelson A.A., Fox-Robichaud A. Sepsis: network pathophysiology and implications for early diagnosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2023; 324(5): R613–R624. DOI: 10.1152/ajpregu.00003.2023
- [8] Pawlinski R., Mackman N. Cellular sources of tissue factor in endotoxemia and sepsis. *Thromb Res*. 2010; 125(1): S70–3. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.01.042
- [9] Peigne V., Azoulay E., Coquet I., et al. The prognostic value of ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats, member 13) deficiency in septic shock patients involves interleukin-6 and is not dependent on disseminated intravascular coagulation. *Crit Care*. 2013; 17(6): R273. DOI: 10.1186/cc13115
- [10] Maiwall R., Bajpai M., Singh A., et al. Standard-volume plasma exchange improves outcomes in patients with acute liver failure: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022; e831–e854. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.01.036
- [11] Zhang L., Zhao X.Y., Guo S.Y., et al. An inquiry into the treatment of sepsis using plasma exchange therapy: A systematic review and meta-analysis. *Int Wound J*. 2023; 1979–86. DOI: 10.1111/iwj.14059
- [12] David S., Stahl K., Bode C. Plasma exchange in septic shock: are we ready for prime time? PRO. *Intensive Care Med*. 2024; 50(11): 1903–7. DOI: 10.1007/s00134-024-07635-w
- [13] Ricci Z., Romagnoli S., Reis T., et al. Hemoperfusion in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2022; 48(10): 1397–408. DOI: 10.1007/s00134-022-06810-1
- [14] Kellum J.A., Kamaluddin E., Foster D. Targeted rapid endotoxin adsorption: can we bring precision medicine to sepsis? *Blood Purif*. 2025. DOI: 10.1159/000544989
- [15] Киров М.Ю., Кузьков В.В., Проценко Д.Н. и др. Септический шок у взрослых: клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2023; 4: 7–42. [Kirov M. Yu., Kuzkov V.V., Protsenko D.N., et al. Septic shock in adults: guidelines of the All-Russian public organization "Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists". *Annals of Critical Care*. 2023; 4: 7–42. (In Russ)] DOI: 10.21320/1818-474X-2023-4-7-42
- [16] Lacquaniti A., Smeriglio A., Campo S., et al. In vitro Simulated Hemoperfusion on Seraph®-100 as a Promising Strategy to Counteract Sepsis. *Biomedicines*. 2024; 12(3): 575. DOI: 10.3390/biomedicines12030575
- [17] Snow TAC, Littlewood S., Corredor C., et al. Effect of extracorporeal blood purification on mortality in sepsis: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Blood Purif*. 2021; 50(4–5): 462–72. DOI: 10.1159/000510982
- [18] 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
- [19] Saldaña-Gastulo J.J.C., Llamas-Barbarán M.D.R., Coronel-Chucos L.G., et al. Cytokine hemoadsorption with CytoSorb® in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Sci*. 2023; 35(2): 217–25. DOI: 10.5935/2965-2774.20230289-en
- [20] Heymann M., Schorer R., Putzu A. The effect of CytoSorb on inflammatory markers in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med*. 2023; 51(12): 1659–73. DOI: 10.1097/CCM.0000000000006007
- [21] Zhou F., Peng Z., Murugan R., et al. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*. 2013; 41(9): 2209–20. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828cf412
- [22] Putzu A., Schorer R., Lopez-Delgado J.C., et al. Blood purification and mortality in sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology*. 2019; 131(3): 580–93. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002820
- [23] Chen J.J., Lai P.C., Lee T.H., et al. 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): 1777–89. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005991
- [24] Ronco C., Chawla L., Husain-Syed F., et al. Rationale for sequential extracorporeal therapy (SET) in sepsis. *Crit Care*. 2023; 27(1): 50. DOI: 10.1186/s13054-023-04310-2

- [25] Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Кротенко Н.П. и др. Этиопатогенетическая экстракорпоральная терапия тяжелого сепсиса у пациентов после кардиохирургических операций. *Анестезиология и реаниматология*. 2013; 5: 34–41. [Yaroustovsky M.B., Abramyan M.V., Krotenko N.P., et al. Etiopathogenetic extracorporeal treatment of severe sepsis in patients after cardiac surgery. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology / Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2013; 5: 34–41. (In Russ)] DOI: 616.94-02:616.12-089-085
- [26] Yaroustovsky M.B., Abramyan M.V., Krotenko N.P. et al. Pilot study of selective lipopolysaccharide adsorption and coupled plasma filtration and adsorption in adult patients with severe sepsis. *Blood Purif*. 2015; 39(1–3): 210–17. DOI: 10.1159/000371754
- [27] Keith P.D., Wells A.H., Hodges J., et al. The therapeutic efficacy of adjunct therapeutic plasma exchange for septic shock with multiple organ failure: a single-center experience. *Crit Care*. 2020; 24(1): 518. DOI: 10.1186/s13054-020-03241-6
- [28] Рей С.И., Кулабухов В.В., Попов А.Ю. 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., et al. Dynamics of organ dysfunction and inflammation markers in patients with septic shock during multimodal hemocorrection: a multicenter, randomized, controlled study. *Annals of Critical Care*. 2023; 4: 60–71. (In Russ)] DOI: 10.21320/1818-474X-2023-4-60-71
- [29] Knaup H., Stahl K., Schmidt B.M.W., et al. Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label nonrandomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers. *Crit Care*. 2018; 22(1): 285. DOI: 10.1186/s13054-018-2220-9
- [30] Ueno T., Ikeda T., Okihara M., et al. Cytokine modulation in abdominal septic shock via the crucial role of IL-6 signaling in endothelial dysfunction. *Front Med (Lausanne)*. 2023; 10: 1042487. DOI: 10.3389/fmed.2023.1042487
- [31] Nguyen T.C., Han Y.Y. Plasma exchange therapy for thrombotic microangiopathies. *Organogenesis*. 2011; 7(1): 28–31. DOI: 10.4161/org.7.1.14027
- [32] Upadhy S.R., Mahabala C., Kamat J.G., et al. Plasmapheresis in Sepsis-induced Thrombotic Microangiopathy: A Case Series. *Indian J Crit Care Med*. 2020; 24(3): 195–9. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23374
- [33] Stahl K., Hillebrand U.C., Kiyan Y., et al. Effects of therapeutic plasma exchange on the endothelial glycocalyx in septic shock. *Intensive Care Med Exp*. 2021; 9(1): 57. DOI: 10.1186/s40635-021-00417-4
- [34] 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*. 2022; 26(1): 134. DOI: 10.1186/s13054-022-04003-2
- [35] Nakamura T., Suzuki Y., Shimada N., et al. Hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber attenuates the increased plasma levels of thrombomodulin and von Willebrand factor from patients with septic shock. *Blood Purif*. 1998; 16(4): 179–86. DOI: 10.1159/000014333
- [36] Stahl K., Bikker R., Seeliger B., et al. Effect of Therapeutic Plasma Exchange on Immunoglobulin Deficiency in Early and Severe Septic Shock. *J Intensive Care Med*. 2021; 36(12): 1491–97. DOI: 10.1177/0885066620965169
- [37] Alagna L., Meessen J.M.T.A., Bellani G., et al. Higher levels of IgA and IgG at sepsis onset are associated with higher mortality: results from the Albumin Italian Outcome Sepsis (ALBIOS) trial. *Ann Intensive Care*. 2021; 11(1): 161. DOI: 10.1186/s13613-021-00952-z