

Очищение крови и смертность при сепсисе: мета-анализ рандомизированных исследований

Feihu Zhou, MD, PhD; Zhiyong Peng, MD, PhD; Raghavan Murugan, MD, MS, FRCP; John A. Kellum, MD, MCCM

Цель: Несмотря на то, что в испытаниях, проводимых на животных, очищение крови улучшает исходы сепсиса, результаты клинических исследований носят неоднозначный характер. Мы провели систематический обзор и мета-анализ рандомизированных исследований с тем, чтобы определить связь между различными методами очищения крови и смертностью от всех причин среди людей, больных сепсисом.

Источники: Мы искали соответствующие исследования в базах MEDLINE, EMBASE и библиотеке Cochrane за период с января 1966 года по май 2012.

Параметры включения: Для включения в мета-анализ требовалось наличие установленного диагноза сепсис и проведенного сравнения методов очищения крови, в том числе гемофильтрации, гемоперфузии, плазмафереза или гемодиализа без очищения крови (контрольная группа).

Извлечение данных: Два автора независимо отбирали исследования и извлекали данные. Сводная статистика, отношение рисков и показатели доверительного интервала CI были рассчитаны с использованием модели случайных эффектов. Качество исследования оценивалось с использованием шкалы Джадада, а систематическая ошибка публикаций определялась использованием воронкообразных графиков и статистики Эггера.

Обобщение данных: В целом, применение очистки крови снижало смертность в сравнении со случаями без применения этого метода (35,7% и 50,1% соответственно; отношение рисков 0,69 [95% CI, 0,56-0,84], $p < 0,001$; 16 исследований, $n=827$). Однако эти результаты были показаны в основном с использованием гемоперфузии (отношение рисков 0,63 [95% CI, 0,50-0,80], $p < 0,001$; 10 исследований, $n=557$) и плазмафереза (отношение рисков 0,63 [95% CI, 0,42-0,96], $p < 0,03$; 2 исследования, $n=128$). Объединение всех исследований методов очищения крови при лечении сепсиса переставало ассоциироваться со снижением смертности (отношение рисков 0,89 [95% CI, 0,71-1,13], $p=0,36$; 8 исследований, $n=457$) после исключения исследований, в которых использовалась гемоперфузия с полимиксином Б.

Выводы: Было выявлено влияние методов очищения крови, включая гемоперфузию, плазмаферез и гемофильтрацию с гемоперфузией, на снижение смертности у пациентов с сепсисом. На эти результаты сильно повлияли исследования с использованием гемоперфузии с полимиксином Б в Японии (Crit Care Med 2013; 41:00-00).

Ключевые слова: очищение крови; цитокины; воспаление; мета-анализ; смертность; сепсис.

В США тяжелый сепсис, определяемый как сепсис с острой органной дисфункцией, поражает более 750 000 человек в год с показателем смертности от 28% до 50% (1,2). С недавним уходом с рынка единственного одобренного FDA препарата для лечения сепсиса Зигрис (Xigris), в связи с отсутствием у него какого-либо значимого влияния на выживаемость у больных с септическим шоком, медицинское сообщество находится в срочном поиске приемлемой терапии. Контроль источника инфекции и применение антибиотиков по-прежнему остаются основными средствами борьбы с инфекцией (4), но

какого-либо специфического лечения сепсиса не существует. Более чем 20-летние наблюдения предопределили роль экстракорпорального очищения крови. Однако на текущий момент не было опубликовано ни одного авторитетного исследования.

Сепсис запускает сложные взаимоотношения между клетками эндотелия, тромбоцитами, лейкоцитами, системой свертывания крови и множеством про- и противовоспалительных медиаторов и зачастую приводит к синдрому полиорганной недостаточности и смерти. (5,6). Из-за существующей корреляции между высокой концентрацией циркулирующих цитокинов воспаления и состоянием пациентов с сепсисом и септическим шоком (7-9), а также того, что показатели летальности максимальны в случае повышения уровней как про-, так и противовоспалительных цитокинов (7), в некоторых центрах применяют экстракорпоральное очищение крови с целью модулирования иммунного ответа. В отличие от лекарственных препаратов, нацеленных на специфичные медиаторы, очистка крови способна влиять на широкий спектр молекул.

Очищение крови при сепсисе производится разнообразными методами, в числе которых высокообъемная гемофильтрация, высокоабсорбционная гемофильтрация, гемофильтрация с высоким уровнем отсечки, плазмообмен и смешанные методы, такие как сочетание плазмофильтрации и адсорбции. В последнее время спектр доступных для очищения крови методов был расширен за счет технологических достижений, в частности в области гемоперфузии. Однако применение очистки крови все еще остается спорным, и его результаты разнятся от исследования к исследованию (9-17). Не было проведено каких-либо систематических обзоров, объединяющих имеющиеся данные по сравнению разных методов очищения крови с традиционной терапией. Поэтому мы представили систематический обзор и мета-анализ в попытке ответить на вопрос, приводит ли очищение крови к снижению смертности у пациентов с сепсисом, чтобы определить дальнейшее направление исследований в этой области.

Материалы и методы

Выбор исследований

Мы просмотрели все статьи в базах MEDLINE и EMBASE за период с 1 января 1966 года по 1 мая 2012, а также базу данных библиотеки Центрального Кохрановского регистра Контролируемых исследований (англ. Cochrane Central Register of Controlled Trials Library database) по 1 мая 2012 года. Поиск проводился с использованием анализа терминологии и текста в медицинских предметных рубриках с булевой стратегией и перекрестным поиском в следующих трех категориях: 1) метод очищения крови («гемофильтрация», «почечная заместительная терапия», «очистка крови», «диализ», «гемоперфузия», «гемоадсорбция», «плазмоочистение», «плазмообмен»); 2) заболевание («Сепсис», «инфекция», «септический шок», «синдром системного воспалительного ответа», «ССВО», «синдром полиорганной недостаточности», «СПОН»); и 3) прочие, относящиеся к теме («исход», «отделение реанимации и интенсивной терапии», «ОРИТ», «пациенты в критическом состоянии», «смертность», «прогноз»). В качестве ограничений были определены «человек» и «английский» язык. Мы ограничили выборку типа статей рандомизированными контролирурованными исследованиями и, так как сепсис у детей отличается в показателях этиологии инфекции и ответной реакции, мы включили только исследования на взрослых старше 18 лет. Библиографические списки всех подходивших критериям исследований и обзорных статей были просканированы для обнаружения дополнительных источников.

Мы разделили исследования по категориям в соответствии с использованными методами очищения крови. Исследования, в которых использовалась продолжительная или перемежающаяся вено-венозная гемофильтрация, независимо от уровня фильтрации, продолжительности и частоты, были классифицированы как «гемофильтрация». Исследования метода очищения крови с экстракорпоральным кругом кровообращения

были определены как «гемоперфузия», а исследования, в которых производилось удаление и замещение плазмы, были сгруппированы в «плазмообмен». Общепринятое лечение было определено как традиционная терапия (включая инфузионную терапию, поддерживающую терапию, антибиотикотерапию и прочее поддержание органов в рамках проведения реанимации и интенсивной терапии), но без каких-либо форм экстракорпорального лечения.

Определение качества

Мы оценили качество каждого включенного в мета-анализ исследования с применением шкалы Джадада (18), которая оценивает качество проведения рандомизации, сохранение тайны распределения терапии, схожести исследуемых групп на старте, обеспечения клинически «слепого» исследования и описания параметров отзыва и исключения пациентов. Шкала Джадада ранжирована от 1 (плохо) до 5 (отлично), где качество рандомизированного контролируемого исследования будет считаться высоким при оценке больше или равной 3. Для получения оценки от 2 до 5 баллов по шкалам качеств Джадада/Оксфорда исследование должно быть двойным слепым плацебо контролируемым. Ни одно из исследований не было двойным слепым, что обусловлено природой вмешательства и логистическими причинами. Следовательно, мы использовали параметр «ослепление» исследователя для оценки качества исследований, включенных в этот мета-анализ (18).

Абстракция данных и клинический исход

Выбор исследований и абстракция данных были проведены независимо двумя обозревателями (Feihu Zhou, Zhiyong Peng) в соответствии с требованиями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses statement) (19), любые разногласия между двумя обозревателями решались путем консенсуса. Необработанные данные для каждого исследования извлекались с использованием стандартной формы, которая включала, прежде всего, такие параметры, как: автор, дизайн исследования, год публикации, общее количество пациентов, характеристики пациентов, касающиеся исходов детали, типы сепсиса. Дополнительно мы также оценивали метод очищения крови, а также сравнения или имеющие отношение к теме описания первичных исходов для разных методов. Основной конечной точкой была смертность, как было определено в отдельных исследованиях. Если смертность оценивалась в нескольких точках в исследовании, мы использовали данные последних наблюдений для общей оценки смертности.

Статистический анализ

Для каждого исследования мы выводили отношение рисков (RR) и 95% доверительного интервала (CI) от смертности среди пациентов, которые применяли очищение крови, в сравнении с контрольной группой. Статистическая гетерогенность среди исследований включалась в мета-анализ, оценивалась и подсчитывалась с использованием I^2 статистики, которая определяет процент от полной вариации в исследованиях, исходя из гетерогенности нежеле случайности (20). Так как модель случайных эффектов включает в себя статистическую гетерогенность и обеспечивает более консервативную оценку объединенного эффекта в сравнении с моделью с фиксированными эффектами, мы представляем результаты всех анализов в соответствии с моделью случайных эффектов с использованием метода ДерСимониана (DerSimonian) и Лэрда (Laird) для отображения изменчивости как внутри исследований, так и между ними (21).

Для дальнейшего установления факторов, которые могли повлиять на терапевтический эффект, мы провели разнообразные анализы чувствительности для определения общих рисков смерти внутри конкретных групп: средний возраст пациента ≥ 60 лет против возраста <60 лет; оценка по шкале APACHE ≥ 28 против <28 ; сепсис и тяжелый сепсис против септического шока; дата публикации ≥ 2005 против <2005 ; оценка по шкале Джадада ≥ 3 против <3 . Мы провели оценку систематической ошибки публикаций с использованием

воронкообразных графиков (т.е. графиков оценки результатов исследований в сравнении с расчетными) и статистики Эггера (22). Статистический анализ Эггера проводился с использованием программы Stata версии 10.0 (StataCorp, College Station, TX). Двусторонние значения p менее 0,05 были рассмотрены, как статистически значимые. Все остальные статистические анализы проводились с использованием программы Review Manager, версии 5.1.2 (RevMan, The Cochane Collaboration, Oxford, United Kingdom).

Результаты

Выбор и характеристики исследований

Наш первоначальный поиск выявил 1717 исследований (рис. 1). После исключения 128 исследований по причине их повторной публикации, мы рассмотрели резюме 1589 исследований. После оценки резюме каждого исследования 1553 исследования были исключены, так как они не соответствовали параметрам включения. В дальнейшем мы внимательно ознакомились с полным текстом каждого из 36 оставшихся исследований и исключили еще 20, так как в них не сообщалось о сравнении между очищением крови и общепринятым лечением ($n=15$), они включали пациентов без установленного диагноза сепсис ($n=3$) или в них не сообщалось о смертности ($n=2$).

В таблице 1 отображены характеристики рандомизированных исследований. Было выявлено десять одноцентровых (9, 17, 23-30) и шесть многоцентровых исследований (31-36). Эти исследования были проведены в период между 1999 и 2010 годами. Страной проведения в шести из них была Япония (25-27, 29, 30, 36), во всех них сообщается о применении гемоперфузии (таблицы 1 и 2). Средний возраст исследуемых участников варьировался от 33 до 75 лет; 637 (77%) пациентов были приняты отделением реанимации и интенсивной терапии (17, 24, 25, 27-29, 31-35); средний балл по шкале APACHE II составил 24,2 (9, 17, 23, 25-31, 33-36). Пациенты с сепсисом, тяжелым сепсисом или септическим шоком проходили диагностику в основном в соответствии с критериями Американского Колледжа Пульмонологов / Сопластительной Конференции Общества Интенсивной Терапии (37).

В десяти исследованиях сообщалось о пациентах либо с тяжелым сепсисом, либо с септическим шоком, в то время как в пяти исследованиях сообщалось только о пациентах с диагнозом сепсис. Одно исследование включало пациентов с сепсисом, тяжелым сепсисом или септическим шоком (таблица 1). Применявшиеся методы очищения крови включали гемоперфузию (10 исследований), гемофильтрацию (4 исследования) и плазмообмен (2 исследования, таблица 2). В шести исследованиях, включенных в наш анализ, сообщались показатели 28-дневной выживаемости, в четырех исследованиях – госпитальной выживаемости. В двух исследованиях сообщалось о результатах 28-дневной и госпитальной выживаемости, ещё в одном исследовании - о результатах 14-дневной выживаемости. Оставались еще три исследования, в которых также докладывалось о выживаемости, однако продолжительность периода последующих наблюдений не была четко указана (таблица 2). Все исследования оценивали сравнительные эффекты очищения крови у пациентов с сепсисом в сопоставлении с общепринятой терапией, с использованием первичных клинических исходов, таких, как выживаемость, гемодинамика или изменения в органных функциях (шкалы APACHE II/III / SAPS II / SOFA, таблица 2).

Взаимосвязь очищения крови со смертностью

Общая смертность в 16 исследованиях составила 42,7%. В группе очищения крови умерло 35,7% пациентов в сравнении с 50,1% в группе традиционной терапии. В целом, методы очищения крови повысили показатели выживаемости среди пациентов с сепсисом, тяжелым сепсисом или септическим шоком (отношение рисков RR, 0,69 [95% CI, 0,56-0,84];

$p < 0,001$), включая 28-дневную выживаемость (RR, 0,80 [95% CI, 0,64-0,99]; $p = 0,04$) и госпитальную выживаемость (RR, 0,57 [95% CI, 0,44-0,75]; $p < 0,001$) (таблица 2). Значительной гетерогенности выявлено не было ($\chi^2 = 20,54$, $df = 15$, $p = 0,15$; $I^2 = 27\%$, таблица 2).

Взаимосвязь метода очищения крови со смертностью

Мы обнаружили, что гемоперфузия (RR, 0,63 [95% CI, 0,50-0,80]; $p < 0,001$; 10 исследований, $n = 557$; гетерогенность, $p = 0,15$) или плазмообмен (RR, 0,63 [95% CI, 0,42-0,96]; $p = 0,03$; 2 исследования, $n = 128$; гетерогенность, $p = 0,80$) уменьшали смертность у пациентов с сепсисом. Однако мы не смогли найти схожий эффект при применении гемофильтрации в отдельности (RR, 1,13 [95% CI, 0,75-1,71]; $p = 0,56$; 4 исследования, $n = 142$; гетерогенность, $p = 0,74$, таблица 3А). Мы также обнаружили что гемоперфузия с поликсимином Б повышала показатели выживаемости у пациентов с сепсисом (RR, 0,57 [95% CI, 0,45-0,72]; $p < 0,001$; 8 исследований, $n = 370$; гетерогенность $p = 0,32$), в то время как гемоперфузия без полимиксина Б (RR, 0,98 [95% CI, 0,66-1,47]; $p = 0,94$; 2 исследования, $n = 187$; гетерогенность, $p = 0,44$) или объединение всех этапов очищения крови без применения полимиксина Б (RR, 0,89 [95% CI, 0,71-1,13]; $p = 0,36$; 8 исследований, $n = 457$; гетерогенность, $p = 0,55$) - нет (рис. 3В). При комбинации с гемоперфузией гемофильтрация приводила к лучшим результатам (RR, 0,69 [95% CI, 0,55-0,87]; $p = 0,002$; 14 исследований, $n = 699$; гетерогенность, $p = 0,09$), чем гемофильтрация сама по себе. С другой стороны сочетание гемофильтрации с плазмообменом никак не отражалось на показателе выживаемости (RR, 0,85 [95% CI, 0,63-1,14]; $p = 0,28$; 6 исследований, $n = 270$; гетерогенность, $p = 0,41$, рис. 3В).

Анализ чувствительности взаимосвязи между очищением крови и выживаемостью

Мы провели анализ чувствительности стратифицированием нашего анализа на различные подгруппы, которые заведомо влияли на исход сепсиса (таблица 3). Мы не обнаружили сколь значимых различий в эффекте, когда исследования были стратифицированы по среднему возрасту (≥ 60 лет против < 60 лет) и средней оценке по шкале APACHE II (≥ 28 против < 28), полученной при регистрации пациентов. Однако очищение крови показало большее влияние на показатель выживаемости в исследованиях, включавших пациентов с сепсисом (RR, 0,40 [95% CI, 0,26-0,64]; $p < 0,001$; 5 исследований, $n = 140$) в сравнении с теми, в которые были включены пациенты с тяжелым сепсисом или септическим шоком (RR, 0,79 [95% CI, 0,62-1,00]; $p = 0,05$; 10 исследований, $n = 589$) и значение p для взаимодействия между этими двумя группами составило 0,01 (таблица 3). Схожие результаты можно увидеть при стратификации исследований по году публикации ($p = 0,04$; таблица 3). Качество исследования (оценка по шкале Джадада ≥ 3 или < 3) не повлияло на результат ($p = 0,64$). Мы также провели анализ чувствительности, ограниченный исследованиями гемоперфузии и стратификацией среднего возраста (≥ 60 против < 60 лет), средней оценки по шкале APACHE II (≥ 28 против < 28) на момент регистрации или года публикации (до 2005 года против 2005 года и позднее). Результаты согласовывались с данными по всем «методам очищения» за исключением года публикации ($p = 0,28$; таблица 3).

Нежелательные реакции

Было отмечено несколько клинически нежелательных реакций, вызванных очищением крови. Два исследования показали незамедлительные нежелательные реакции, которые были рассмотрены как вероятно вызванные устройством (лихорадка) во время проведения процедуры гемоперфузии (23, 33). Cruz и др. (31) доложил о некоторых нежелательных явлениях, включая тромбоз картриджа (4 случая, 6%), гипотензию (1 случай, 1,5%) и тахикардию (2 случая, 3%). Busund и др. (28) отметили эпизоды гипотензии у шести пациентов во время процедуры плазмафереза, а у одного пациента была отмечена реакция на свежезамороженную плазму.

Качество исследований и оценка систематической ошибки публикации

Все исследования, включенные в мета-анализ, были рандомизированными и опубликованными в форме полной статьи. Средняя оценка по шкале Джадада составила 2,75 для исследований, включенных в наш анализ (с учетом применения «ослепления» исследователя вместо двойного слепого). Семь исследований имели оценку по шкале Джадада больше или равной 3, в то время как девять исследований получили оценку равной или менее 2 (таблица 1). Признаков наличия систематической ошибки публикаций для отношения рисков смерти не было обнаружено ни построением воронкообразных графиков, ни применением теста Эггера ($p=0,14$; Fig.4A и B).

Обсуждение

Мы обнаружили свидетельство того, что очищение крови с использованием гемоперфузии, плазмообмена и гемофильтрации в сочетании с гемоперфузией было связано со значительным снижением уровня смертности среди пациентов с сепсисом, тяжелым сепсисом или септическим шоком. Таким образом, дальнейшее развитие стратегий по очищению крови для лечения сепсиса представляется оправданным.

Ранние клинические и экспериментальные исследования очищения крови при сепсисе фокусировались на методах, применяемых во время терапии почечной недостаточности, в особенности на методе продолжительной вено-венозной гемофильтрации (15, 38, 39). Часто эти исследования использовали стандартные «почечные дозы» интенсивности лечения, хотя позже все чаще пропагандировалась так называемая высокообъемная гемофильтрация (9-11, 15, 16). Тем временем, крупные многоцентровые клинические исследования показали, что увеличение интенсивности почечно-заместительной терапии выше традиционно рекомендованных доз не улучшает прогнозов выживаемости пациента (40, 41). Подгрупповой анализ этих исследований также не подтверждает преимущества применения повышенной интенсивности у пациентов с почечной недостаточностью и сепсисом. Вероятно, это связано с тем, что традиционная заместительная почечная терапия не в состоянии влиять на растворимые медиаторы воспаления (17, 32), и таким образом для улучшения прогноза пациентов с сепсисом необходимы альтернативные методы очищения крови.

Однако важно отметить, что точные цели очищения крови при сепсисе неизвестны. Недавно мы продемонстрировали на грызунах, что резкие изменения уровней обычных медиаторов сепсиса с использованием гемоперфузии не обязательно оказывают влияние на выживаемость (42). Действительно, все чаще обнаруживается, что смерть от сепсиса (или, возможно, критических заболеваний в целом) скорее является следствием иммунной супрессии, нежели цитотоксического воспаления (43). Следовательно, объектами иммунного модулирования могут быть иммуно-супрессивные факторы, иммунные эффекторные клетки или, например, хемокиновые градиенты.

Альтернативы стандартной гемофильтрации, такие как высоко-абсорбционная продолжительная вено-венозная гемофильтрация, показывают себя более эффективными в удалении плазменных концентраций цитокинов у пациентов с септическим шоком, одновременно влияя на физиологические исходы, такие как снижение потребности в норадреналине (12). Однако в настоящее время более пристальному изучению подвергаются и другие методы, такие как гемоперфузия и плазмообмен. Например, гемоперфузия с полимиксином Б, судя по всему, улучшает выживаемость в сравнении с традиционной терапией (25,26,29-31, 36). Исследования, включенные в этот мета-анализ, различались по способам применения методов очищения крови, отражая, тем самым, разнообразие клинической практики методологии информирования исследования. Интересно, что независимо от методов очищения крови наши результаты были достаточно постоянными без значительной гетерогенности. Также, риск систематической

ошибки публикаций был низким, хотя его и нельзя было исключить из-за ограничений Эггервской статистики.

Удивительным открытием нашего анализа, приведенным в таблице 3, стал тот факт, что влияние очищения крови на выживаемость не снижалось в подгруппах с низким риском смерти (возраст <60, оценка по шкале APACHE II < 28, нетяжелый сепсис). Это открытие может быть особенно важным, так как большинство исследований были сфокусированы на пациентах с тяжелым сепсисом (9, 17, 23, 25, 28, 31-34, 36). Из этого можно сделать вывод, что прослеживается тенденция к позднему включению пациентов в терапию, когда, возможно, лечение становится уже менее эффективным. Убедительность этого предположения тем более возрастает, когда мы вспоминаем, что доклинические модели зачастую основываются на раннем лечении или даже профилактическом лечении у животных. (39, 40). Будущим исследованиям методов очищения крови, возможно, нужно будет рассмотреть этот аспект более внимательно.

По аналогии, исследования сепсиса показывают, что у пожилых пациентов риск смерти возрастает, а время выживания уменьшается (44). Однако мы не смогли продемонстрировать какие-либо различия в эффекте от очищения крови на пациентах моложе 60 лет в сравнении с пожилыми пациентами. В групповом исследовании Brag и др. (45) сообщали, что пациенты с острой почечной недостаточностью старше 50 лет и получавшие продолжительную почечнозаместительную терапию имели более низкий уровень смертности (22%), чем их более молодые коллеги (50%).

Некоторые исследователи ставили задачей исследовать комбинированную терапию с использованием разных методов очищения крови у пациентов с сепсисом или септическим шоком (14, 46). Например, Yonekawa и др. (47) сообщили, что пациенты с тяжелым сепсисом отвечали на лечение, сочетающее продолжительный эндотоксиновый аферез и гемофильтрацию. Для более пристального изучения этой попытки не хватает данных. Однако, учитывая различия разных методов очищения крови в чувствительности к разным элементам, представляющим интерес с точки зрения сепсиса (например, эндотоксины, цитокины, клетки), комбинированная терапия выглядит привлекательной.

Мы не обнаружили никаких свидетельств тому, что качество исследований, включенных нами, повлияло на наши результаты. В то же время были значительные различия в эффекте при стратификации исследований по году публикации ($p=0,04$), и мы не обнаружили этого эффекта при ограничении исследований только гемоперфузией ($p=0,28$). Тем не менее, у этого доклада есть серьезные ограничения. Во-первых, и это самое главное, исследования были небольшими (зачастую менее 80 и не более 150 пациентов) при умеренном общем качестве (средняя оценка по шкале Джадада 2,75). Риск получения ложноположительного результата при объединении небольших исследований хорошо известен (48). Таким образом, мы не считаем, что эти результаты являются причиной для изменения клинической практики, но что они выступают в поддержку проведения дальнейших исследований, особенно с учетом плачевного состояния дел в сфере терапии сепсиса (3). Тем не менее, мы также отмечаем значительные региональные различия в терапии сепсиса, и то, что очищение крови является обычной практикой в одних и незнакомо в других местах в мире (49). Во-вторых, не было единого стандарта для отчетности по выживаемости. Поэтому не было возможности использовать первичную конечную точку в исследованиях (госпитальная, 28-дневная и т.п.). Для большинства исследований не были доступны данные уровня пациента, поэтому мы не пытались провести анализ на уровне пациента. В-третьих, в силу характера вмешательства и по материально-техническим причинам, исследования не были двойными слепыми. И хотя мы применили «ослепление» наблюдателя для оценки качества использованных в мета-анализе исследований (18) возможность систематической ошибки сохраняется. Также допустимо занижение отчетности о нежелательных явлениях при очищении крови, тем более в отсутствие стандартов отчетности по нежелательным явлениям, и ни одно из

включенных в мета-анализ исследований не показало систематического подхода к сбору данных и ведению отчета по безопасности применения.

Наконец, мы выяснили, что сепсис – это комплексное заболевание, и очищение крови – это комплексное вмешательство. На эффективность очищения крови можно повлиять уникальными сочетаниями применяемых видов лечения, и эпидемиология сепсиса в частных центрах может не подвергаться обобщению. Например, очищение крови имеет потенциальное влияние на концентрацию лекарственных препаратов в плазме, включая антибиотики (50). Следовательно, существует возможность того, что очищение крови может оказывать различные эффекты при одновременном использовании с антибиотиками с различной фармакокинетикой, например зависящей от времени или от пиковых концентраций (50). Так как на выбор антибиотиков хотя бы частично влияет лечебное учреждение, разумно ожидать различие эффектов в зависимости от лечебных центров, не говоря уж о влиянии других факторов. Аналогично, наши результаты предполагают, что определяющими положительный эффект очищения крови в этом анализе стали исследования гемоперфузии с полимиксином В, проведенные на территории одной страны (25-27, 29, 30, 36). Несмотря на то, что общий эффект от очищения крови без применения картриджа с полимиксином В соответствовал эффекту от использования картриджа с полимиксином В ($p=0,15$; $I^2=27\%$), величина эффекта довольно-таки мала (RR 0,89 против 0,57) и не представляет статистической значимости. Таким образом, необходимо проделать дополнительную работу. И все же наши результаты предполагают весьма привлекательную роль этого метода для лечения заболевания, эффективная терапия которого до сих пор не найдена.

Заключение

Итак, обобщение результатов множества небольших исследований умеренного качества показывает, что очищение крови (включая гемоперфузию, плазмообмен по отдельности, гемофильтрацию в комбинации с гемоперфузией) ассоциировано с меньшей смертностью среди пациентов с сепсисом. На эти результаты в основном повлияли исследования с использованием гемоперфузии с применением картриджа с полимиксином В.

Таблица 1. Базовые характеристики выбранных исследований очищения крови при сепсисе

Источник	Страна проведения	Кол-во пациентов	Средний возраст (лет)	Мужской пол (%)	Количество центров	Средняя оценка APACHE II/III/ SAPS II /SOFA	Диагноз	Оценка по шкале Джадада ^а
Huang и др. (23)	Китай	44	74,9	45,5	О	APACHE II: 28,8; SOFA: 7,6	Тяжелый сепсис или септический шок ^б	2
Peng и др. (9)	Китай	22	53,4	59,1	О	APACHE II: 18,6	Тяжелый сепсис ^б	2
Cruz и др. (31)	Италия	64	64	65,5	М	APACHE II: 20,5; SOFA: 10	Тяжелый сепсис или септический шок ^б	5
Payen и др. (32)	Франция	76	58,1	74,4	М	SAPS II: 53,4; SOFA: 11	Тяжелый сепсис или септический шок ^б	2
Peng и др. (24)	Китай	20	33,2	95	О	N/A	Сепсис ^б	1
Vincent и др. (33)	Бельгия	35	57,5	63	М	APACHE II: 17,7; SOFA: 10,1	Тяжелый сепсис или септический шок ^б	4
Reinhert и др. (34)	Германия	143	61,2	62,2	М	APACHE II: 28; SOFA: 11,8	Тяжелый сепсис или септический шок ^б	4
Nakamura и др. (25)	Япония	25	60	75	О	APACHE II: 28,2	Тяжелый сепсис ^б	3
Nakamura и др. (26)	Япония	20	63,7	60	О	APACHE II: 27,3	Сепсис ^б	2
Nakamura и др. (27)	Япония	60	55,5	66,7	О	APACHE II: 23,5	Сепсис ^б	4
Busund и др. (28)	Норвегия	106	44	56,6	О	APACHE II: 54,9	Тяжелый сепсис или септический шок ^б	2
Nakamura и др. (29)	Япония	18	40	66,7	О	APACHE II: 28	Сепсис ^б	3
Cole и др. (17)	Австралия	24	66,8	58,3	О	APACHE II: 22; SAPS II: 45	Септический шок или септическая органная недостаточность ^б	5
Nemoto и др. (30)	Япония	98	62	61,2	О	APACHE II: 22,5	Сепсис, тяжелый сепсис или септический шок ^б	2
Reeves и др. (35)	Австралия	22	59,4	63,6	М	APACHE II: 25,2	Сепсис ^с	2
Nakamura и др. (36)	Япония	50	53,8	60	М	APACHE II: 24,8	Септический шок ^с	1

APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SAPS = Simplified Acute Physiology Score, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, О = одноцентровое исследование, М = многоцентровое исследование, N/A = нет данных.

^а Оценка по шкале Джадада рассчитывалась с использованием «ослепления» наблюдателя вместо двойного слепого дизайна.

^б Диагноз пациентам ставился в соответствии с критериями Американского Колледжа Пульмонологов / Согласительной Конференции Общества Интенсивной Терапии.

^с Диагноз пациентам ставился в соответствии с иными критериями.

Таблица 2. Методы очищения крови и исходы в выбранных исследованиях

Источник	Очищение крови				Оценка исхода		
	Метод	Интенсивность	Гемофильтр	Выведенные медиаторы	Улучшение гемодинамики	Улучшение оценки APACHE II/ SAPS II/ SOFA	Улучшение выживаемости
Huang и др. (23)	HP	2 ч на сеанс (скорость кровотока 100-200 мл/мин)	HA330 резиновый картридж	IL-6, IL-8	Да: CI, MAP, SVRI	Да: SOFA	Нет: госпитальная/28-дневная; Да: ICU выживаемость
Peng и др. (9)	PHVHF	85 мл/кг/ч 6 ч, затем 35 мл/кг/ч 18 ч, как минимум 72 ч	Фильтр AN69	TNF, IL-1.4.6.10	Да: SBP, DBP, MAP	Да: APACHE II/SAPS II/ SOFA	Нет: 28-дневная выживаемость
Cruz и др. (31)	HP	Первый сеанс 2 ч, второй сеанс 24 ч.	PMX-B	NA	Да: MAP	Да: SOFA	Да: госпитальная/28-дневная выживаемость
Payen и др. (32)	CVVH	2000 мл/ч как минимум 96 ч	HPM	Нет: IL-6, IL-1 α	NA	Да: SOFA	Нет: 28-дневная выживаемость
Peng и др. (24)	CVVHDF	1500-1900 мл/ч	Фильтр AN69	IL-1 β , 6.8. TNF	NA	NA	
Vincent и др. (33)	HP	2 ч на сеанс (скорость кровотока 100-200 мл/мин)	PMX-B	Нет: эндотоксин, IL-6	Да: CI, LVSW	Нет: APACHE II/ SOFA	Нет: 28-дневная выживаемость
Reinhert и др. (34)	HP	Первые 4 дня	Адсорбер эндотоксина	Нет: IL-6, TNF- α	NA	Нет: APACHE II	Нет: 28-дневная выживаемость
Nakamura и др. (25)	HP	Дважды с перерывом 24 ч, по 2 ч на скорости 80-100 мл/мин	PMX-B	Эндотоксин	NA	NA	Да: нет данных по срокам выживаемости
Nakamura и др. (26)	HP	Дважды с перерывом 24 ч, по 2 ч на скорости 80-100 мл/мин	PMX-B	Эндотоксин	NA	NA	Да: госпитальная выживаемость
Nakamura и др. (27)	HP	Дважды с перерывом 24 ч, по 2 ч на скорости 80-100 мл/мин	PMX-B	Эндотоксин	NA	NA	NA: госпитальная выживаемость
Busund и др. (28)	Плазмаферез	Два сеанса: сначала 1820 \pm 402 мл, затем 1763 \pm 312 мл	PF-0,5	NA	NA	Да: APACHE III	Нет: 28-дневная выживаемость

Источник	Очищение крови				Оценка исхода		
	Метод	Интенсивность	Гемофильтр	Выведенные медиаторы	Улучшение гемодинамики	Улучшение оценки APACHE II/ SAPS II/ SOFA	Улучшение выживаемости
Nakamura и др. (29)	HP	Дважды с перерывом 24 ч, на скорости 100 мл/мин	PMX-B	Эндотоксин	NA	Нет: APACHE II	Да: нет данных по срокам выживаемости
Cole и др. (17)	CVVH	2 л/ч в течение 48 ч	Фильтр AN69	Нет: TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10	NA	NA	Нет: госпитальная выживаемость
Nemoto и др. (30)	HP	4 ч на скорости 80-100 мл/мин одно или двукратно	PMX-B	Эндотоксин	Да: MAP	NA	Да: 28-дневная выживаемость
Reeves и др. (35)	Плазмофильтрация	Дважды в течение первых 4-6 ч и далее на более низкой скорости в последующие 28-30 ч	PF1000	Нет: IL-6	NA	NA	Нет: 14-дневная выживаемость
Nakamura и др. (36)	HP	Дважды с перерывом 24 ч, по 2 ч на скорости 80-100 мл/мин	PMX-B	Эндотоксин	Да: SBP	Да: APACHE II	Да: госпитальная выживаемость

APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SAPS = Simplified Acute Physiology Score, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, HP = гемоперфузия, IL = интерлейкин, CI = сердечный индекс, MAP = среднее артериальное давление, PHVHF = пульсовая высокообъемная гемофильтрация, TNF = фактор некроза опухоли, SBP = систолическое кровяное давление, DBP = диастолическое кровяное давление, PMX-B = полимиксин Б иммобилизованный на волокнах, CVVH = продолжительная вено-венозная гемофильтрация, HPM = полисульфонная мембрана с гепариновым покрытием, CVVHDF = продолжительная вено-венозная гемодиализация, LVSW = индекс работы левого желудочка при одном сокращении, PF = плазменный фильтр, NA = нет данных.

Таблица 3. Чувствительность анализа взаимосвязи между очищением крови и смертностью

		Кол-во пациентов (Смерть / Всего)					
	Кол-во исследований	Очищение крови	Традиционная терапия	Отношение рисков (95% CI)	Гетерогенность I ² (значение p)	Тест на эффект (значение p ^a)	Значение p для взаимодействия между подгруппами ^a
Средняя оценка АРАСНЕ II		Всего	Традиционная терапия				
≥28	4	35/115	43/115	0,67 (0,38-1,21)	53% (0,09)	0,09	0,81
<28	9	79/212	110/183	0,62 (0,52-0,75)	0% (0,63)	<0,001	
		Только гемоперфузия	Традиционная терапия				
≥28	4	35/115	43/115	0,67 (0,38-1,21)	53% (0,09)	0,19	0,73
<28	6	71/180	98/147	0,60 (0,49-0,75)	8% (0,36)	<0,001	
Степень тяжести сепсиса ^b		Всего	Традиционная терапия				
Сепсис	5	17/73	39/67	0,40 (0,26-0,64)	0% (0,74)	<0,001	0,01
Тяжелый сепсис или септический шок	10	104/301	122/288	0,79 (0,62-1,00)	22% (0,24)	0,05	
		Только гемоперфузия	Традиционная терапия				
Сепсис	3	7/54	31/44	0,20 (0,10-0,41)	0% (0,63)	<0,001	0,001
Тяжелый сепсис или септический шок	6	61/187	71/174	0,74 (0,54-0,99)	21% (0,28)	0,05	
Год публикации		Всего	Традиционная терапия				
<2005	10	104/295	147/271	0,62 (0,49-0,78)	26% (0,20)	<0,001	0,04
≥2005	6	49/133	53/128	0,90 (0,67-1,21)	0% (0,51)	0,50	

	Кол-во исследований	Кол-во пациентов (Смерть / Всего)		Отношение рисков (95% CI)	Гетерогенность I ² (значение p)	Тест на эффект (значение p ^a)	Значение p для взаимодействия между подгруппами ^a
		Очищение крови	Традиционная терапия				
		Только гемоперфузия	Традиционная терапия				
<2005	7	79/220	109/194	0,57 (0,40-0,79)	48% (0,07)	0,0009	0,28
≥2005	3	27/75	32/68	0,75 (0,51-1,11)	0% (0,60)	0,15	
Средний возраст, лет		Всего	Традиционная терапия				
≥60	7	82/216	103/202	0,70 (0,54-0,92)	27% (0,22)	0,01	0,76
<60	9	71/212	97/197	0,66 (0,48-0,91)	35% (0,14)	0,01	
Средняя оценка по шкале Джадада		Всего	Традиционная терапия				
≥3	7	53/189	73/180	0,64 (0,42-0,96)	43% (0,10)	0,03	0,64
<3	9	100/239	127/219	0,71 (0,57-0,88)	19% (0,28)	0,0002	

^a На основании теста χ^2

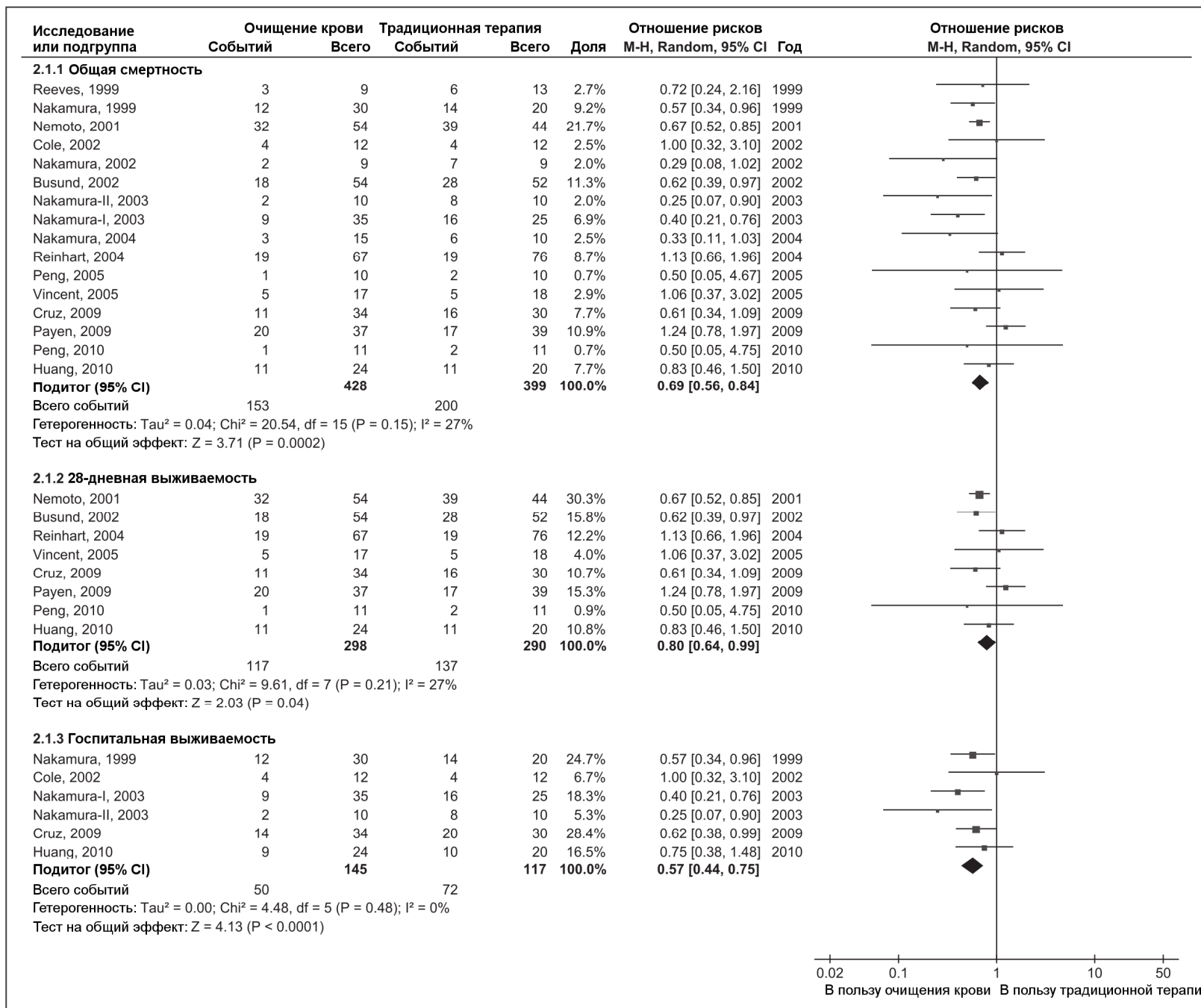
^b На основании отчетов из включенных исследований



Рисунок 1. Схема отбора изучаемой группы

Рисунок 2.

Соотношение рисков для очищения крови в сравнении с традиционной терапией. Объединенные соотношения рисков взяты из модели случайных эффектов; размер маркеров обозначает значимость исследования. МН = Мантель-Гензель



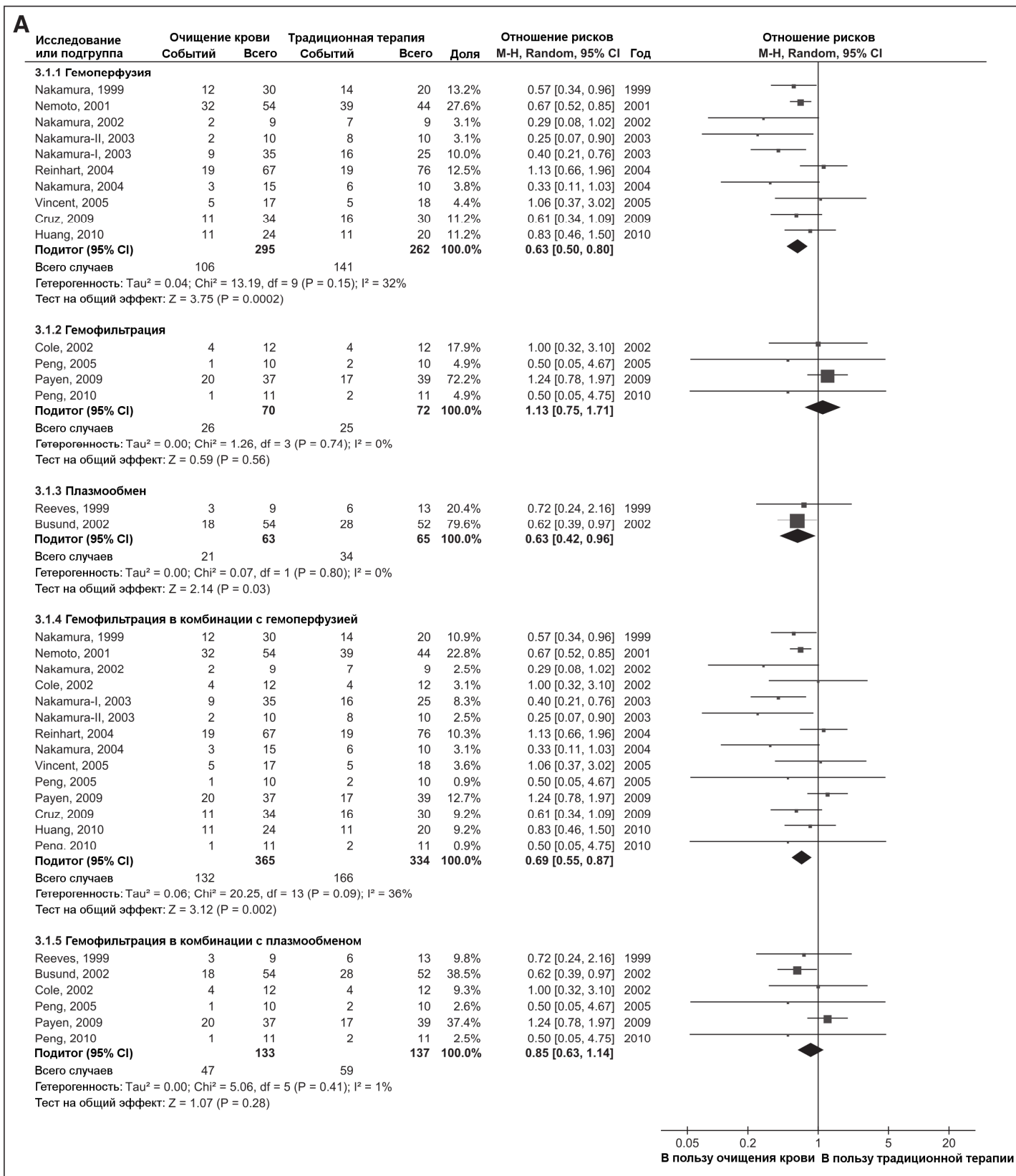


Рисунок 3а.

Соотношение рисков для различных методов очищения крови в сравнении с традиционной терапией. Объединенные соотношения рисков взяты из модели случайных эффектов; размер маркеров обозначает значимость исследования. Разные методы очищения крови в сравнении с традиционной терапией.

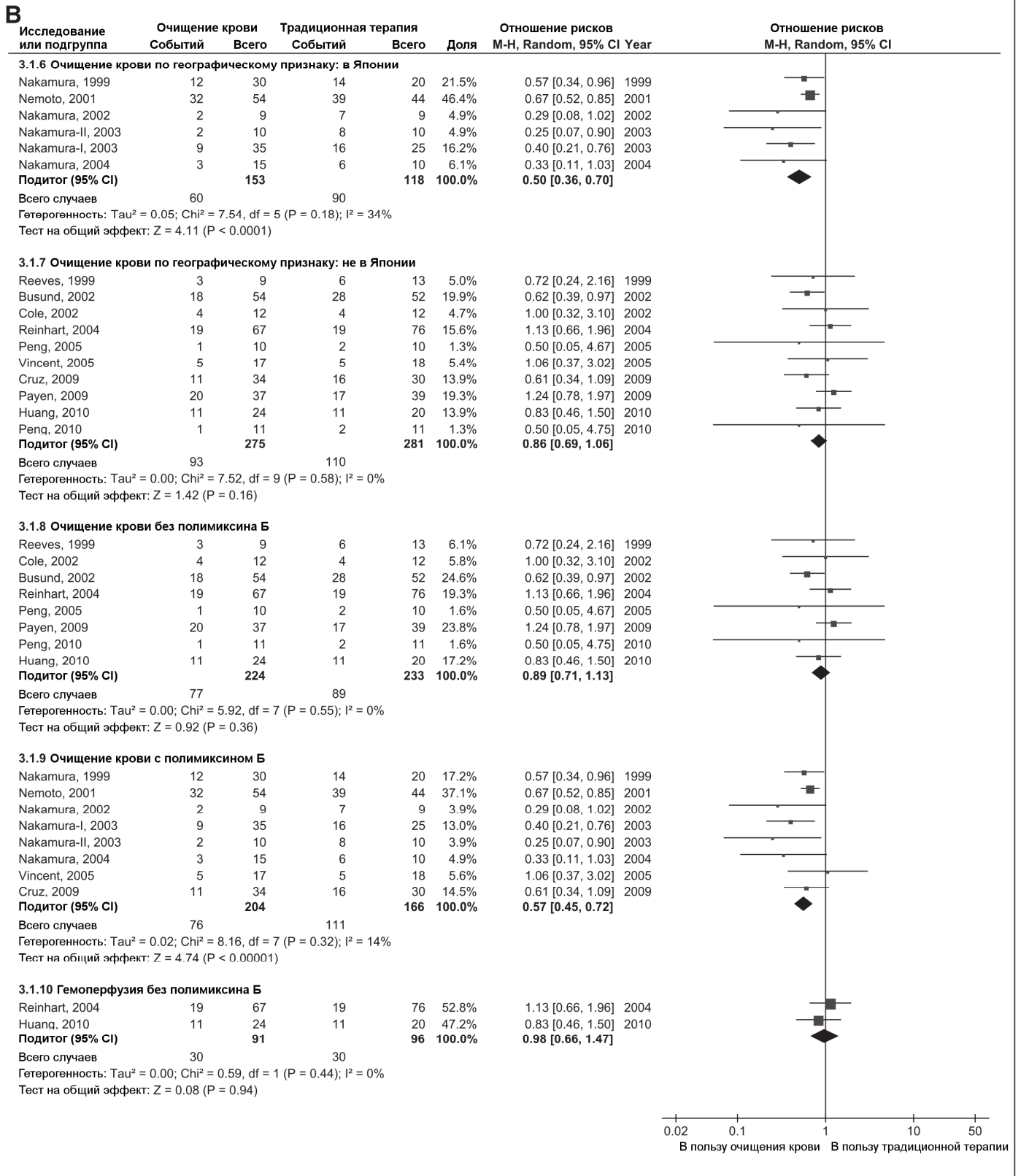


Рисунок 3в.

Соотношение рисков для различных методов очищения крови в сравнении с традиционной терапией. Объединенные соотношения рисков взяты из модели случайных эффектов; размер маркеров обозначает значимость исследования. Разные географические регионы и гемоперфузионный анализ очищения крови в сравнении с традиционной терапией. МН = Мантель-Гензель

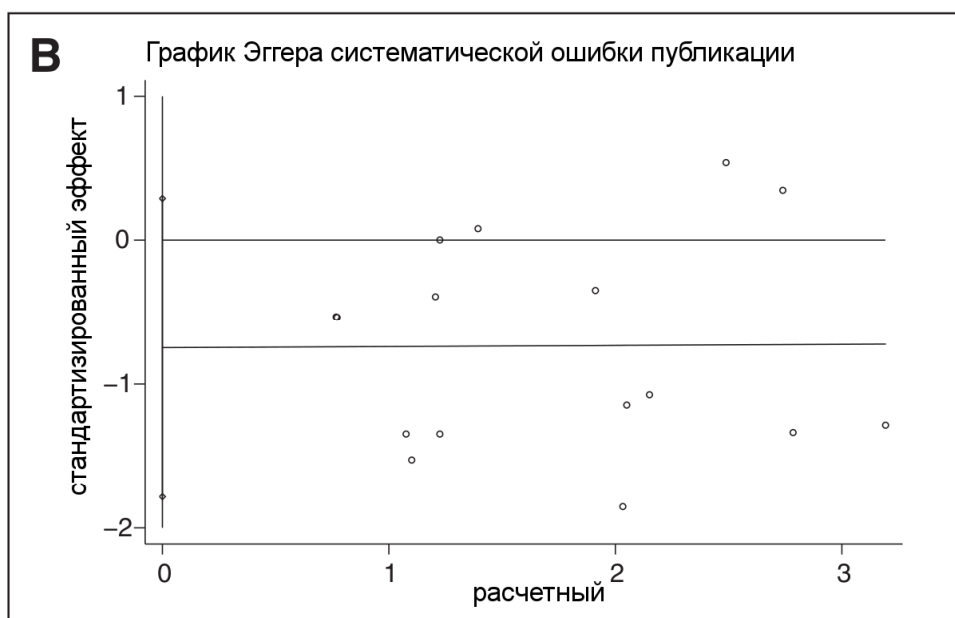
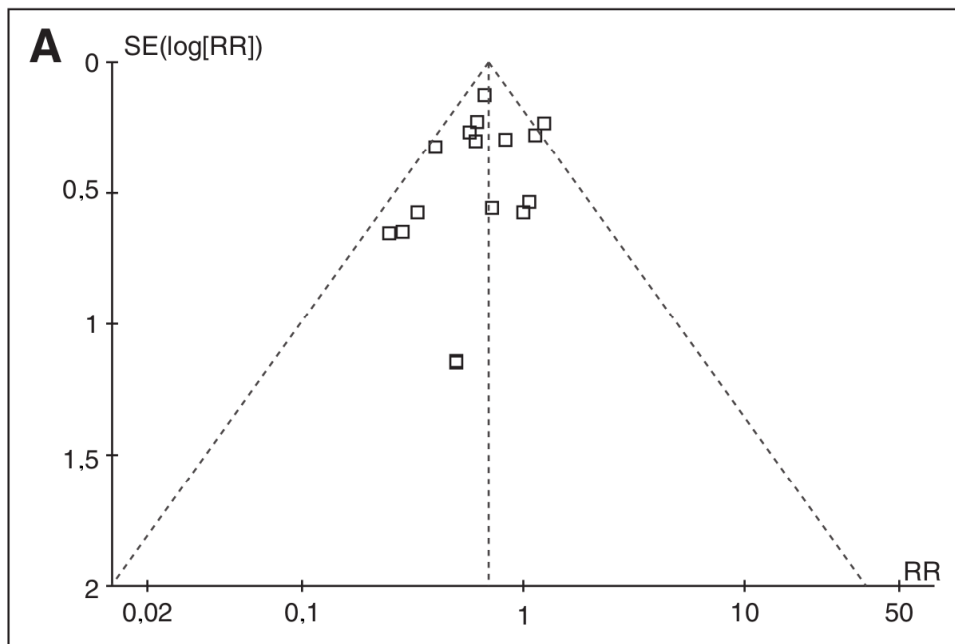


Рисунок 4. Оценка систематической ошибки публикаций
 А, воронкоподобный график,
 В, тест Эггера,
 SE=стандартная ошибка,
 RR = соотношение рисков.