
Зависимость эффективности гемоперфузии с полимиксином В при сепсисе от исходной оценки по шкале SOFA: общенациональное обсервационное исследование

Kenji Fujimori^{1*}, Kunio Tarasawa¹ and Kiyohide Fushimi^{2*}

Контакты: fujimori@med.tohoku.ac.jp

¹ Департамент управления и политики в области здравоохранения, Высшая школа медицины Университета
Тохоку, Сендай, Япония

Полный список сведений об авторах доступен в конце статьи.

Аннотация

Актуальность исследования: Гемоперфузия с полимиксином В (PMX-гемоперфузия) направлена на лечение септического шока путем выведения эндотоксина из крови пациента. Однако всё еще не ясна взаимосвязь между степенью тяжести поражения органов и положительным влиянием PMX-гемоперфузии на выживаемость пациентов.

Методы: мы проанализировали эффективность PMX-гемоперфузии у взрослых пациентов с сепсисом, используя метод псевдорандомизации и данные Национального комбинированного реестра клинических данных и диагностических процедур (DPC) пациентов, госпитализированных с апреля 2018 по март 2020 года. Мы разделили пациентов на пять категорий на основе их исходной оценки по шкале органной недостаточности (SOFA) и сравнили смертность между группами, получавшими и не получавшими лечение с применением PMX-гемоперфузии, в каждой категории. Мы также сравнили количество дней с использованием продолжительной гемодиализации (ПГДФ) и без вентилиционной и вазопрессорной поддержки у разных групп.

Результаты: Из 44 177 пациентов, включенных в исследование, у 2191 применялась РМХ-гемоперфузия. После проведения псевдорандомизации в соотношении 1:1 мы выбрали когорты из 2033 пар. Использование РМХ-гемоперфузии значительно увеличило выживаемость пациентов с категориями баллов 7–9 и 10–12 по шкале SOFA. С другой стороны, существенной разницы в процентах выживаемости в категориях 0–6, 13–15 и 16–24 по шкале SOFA не определялось. При анализе количества дней без дополнительной поддержки функций органов РМХ-гемоперфузия также была эффективна в категориях 7–9 и 10–12 по шкале SOFA по сравнению с другими категориями.

Заключение: Анализ крупномасштабной базы клинических данных комбинаций диагностических процедур из японской системы страхования выявил достоверно значимую связь между эффективностью РМХ-гемоперфузии и исходным показателем по шкале SOFA. Этот результат указывает на более высокую эффективность у пациентов со средними баллами в диапазоне 7–12 по шкале SOFA. Результат представляет собой многообещающую гипотезу для отбора подходящих пациентов для применения РМХ-гемоперфузии и должен быть подтвержден в последующих РКИ.

Ключевые слова: гемоперфузия с полимиксином В, РМХ-гемоперфузия, сепсис, база данных DPC, оценка по шкале SOFA, псевдорандомизация.

Актуальность исследования

Сепсис является наиболее частой причиной смерти пациентов в отделении интенсивной терапии. По предоставленным данным, ежегодная смертность в результате сепсиса (11 миллионов) составляет 19,7% всех смертей в мире [1]. В частности, при прогрессировании заболевания в септический шок с недостаточностью кровообращения летальность достигает 19–31% [2–4].

Стандартное лечение пациентов с сепсисом включает в себя раннее введение противомикробных препаратов, удаление инфицированных очагов и раннее введение жидкостей и вазопрессоров при наступлении шока. При этом контролируемые клинические испытания различных дополнительных методов лечения не показали явного преимущества в отношении выживаемости.

Одним из дополнительных методов лечения септического шока является гемоперфузия с полимиксином В (РМХ-гемоперфузия). При такой терапии используется колонка с адсорбентом — волокном с иммобилизованным полимиксином В для удаления эндотоксина из кровотока [5, 6]. Многие исследования определили эффективность РМХ-гемоперфузии в отношении улучшения показателей артериального давления и дыхательной функции. С другой стороны, рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) РМХ-гемоперфузии, анализирующие выживаемость в качестве основного критерия, показали неоднозначные результаты: некоторые из них отражают снижение смертности, а другие не показывают какого-либо эффекта [7–9].

2 Зависимость эффективности гемоперфузии с полимиксином В при сепсисе от исходной оценки по шкале SOFA: общенациональное наблюдательное исследование

РКИ — это виды клинических исследований, которые обеспечивают самый высокий уровень доказательности эффективности лечения. Однако, в такие исследования трудно включить большое количество пациентов с острыми и тяжелыми состояниями, такими как сепсис, в течение ограниченного периода времени. Более того, в РКИ включаются пациенты, соответствующие определенным критериям, детерминированным для каждого исследования, которые не всегда отражают эффективность лечения в реальной клинической практике. В последние годы обычной альтернативой РКИ стали исследования с использованием больших массивов реальных клинических данных. Одним из источников больших данных, доступных в Японии, является Национальный комбинированный реестр клинических данных и диагностических процедур (DPC) [10, 11]. База данных DPC содержит более семи миллионов случаев в год, собранных из более чем 1100 учреждений по всей Японии. Данные отражают реальную клиническую практику в стране.

База данных DPC предоставляет информацию о диагнозе и проведенном лечении, тем не менее она не предоставляет данных о различных результатах лабораторных исследований. Таким образом, у нее есть ограничение: информация в такой базе данных не полностью отражает тяжесть заболевания. С апреля 2018 года у пациентов с диагностированным сепсисом в момент постановки диагноза и на следующие сутки в данных DPC должна быть указана их оценка по шкале органной недостаточности (SOFA). Эта оценка позволит проводить более точный анализ

тяжести поражения органов у пациентов, что было невозможно в прошлом.

В этом исследовании мы изучили связь между оценкой по шкале SOFA в начале сепсиса и эффективностью применения РМХ-гемоперфузии, используя данные DPC за 2 года, начиная с апреля 2018 года.

Методы

Дизайн исследования и источники данных

В этом ретроспективном обсервационном исследовании были проанализированы данные о стационарных пациентах из японского Национального комбинированного реестра клинических данных и диагностических процедур (DPC). Мы использовали данные о пациентах с апреля 2018 по март 2020 года, включая тех, у кого основным диагнозом был сепсис на основании кодов МКБ-10. Мы исключили пациентов моложе 20 лет, тех, у кого отсутствовала оценка по шкале SOFA, умерших в течение 3 дней после постановки диагноза «сепсис», пациентов, у которых РМХ-гемоперфузию начали проводить не в первые или вторые сутки после постановки диагноза «сепсис», находившихся на хроническом гемодиализе до начала сепсиса и пациентов, которые были без улучшения переведены в другие лечебные учреждения в течение 28 дней. Мы определили первое указание оценки по шкале SOFA как первый день диагностики сепсиса (день 1). Мы разделили пациентов на тех, у кого РМХ-гемоперфузию начали применять в первый или второй день диагностики сепсиса, — группу РМХ-гемоперфузии, и тех, кто не получал РМХ-гемоперфузию, — кон-

трольную группу. Кроме того, мы собрали такую исходную информацию о пациентах, как возраст при поступлении, пол, неотложная и плановая госпитализация, госпитализация в университетскую больницу или больницу, не относящуюся к университету, госпитализация в отделение неотложной помощи или отделение интенсивной терапии (ОРИТ) и индекс коморбидности Charlson (CCI) [12, 13]. Также были определены следующие виды лечения, проводимые в первые-вторые сутки диагностики сепсиса: непрерывная гемодиализация (ПГДФ), гемодиализ (ГД), искусственная вентиляция легких, хирургическое вмешательство, введение γ -глобулина, антитромботических препаратов (антитромбин III (АТ III) и рекомбинантный растворимый тромбомодулин (рТМ)), стероидов, переливание эритроцитарной массы, трансфузия тромбоцитов, РМХ-гемоперфузия, максимальная суточная доза норадреналина и оценка по шкале SOFA в первые сутки. Мы определили хирургическое вмешательство как операцию, выполненную в день диагностики сепсиса или в течение 7 дней, предшествующих постановке диагноза «сепсис». Мы не включали в категорию хирургических вмешательств такие неотложные лечебные мероприятия, как перевод на искусственное кровообращение, баллонная контр-пульсация, трахеотомия и переливание крови.

Псевдорандомизация

Мы провели псевдорандомизацию пациентов, получавших (группа РМХ-гемоперфузии) и не получавших РМХ-гемоперфузию (контрольная группа). Псевдорандомизация проводилась

с использованием модели логистической регрессии для применения РМХ-гемоперфузии в зависимости от следующих искажающих факторов: возраст при поступлении, пол, неотложная госпитализация по сравнению с плановой, госпитализация в университетскую больницу или больницу, не относящуюся к университету, госпитализация в отделение неотложной помощи или отделение интенсивной терапии (ОРИТ), CCI, ПГДФ, ГД, искусственная вентиляция легких, хирургическое вмешательство, введение γ -глобулина, АТ III, рТМ, стероидов, переливание эритроцитарной массы, трансфузия тромбоцитов и максимальные суточные дозы норадреналина. Анализ соответствия «один-к-одному» с использованием сопоставления ближайших соседних записей в базе данных был выполнен на основе оценки предрасположенности каждого пациента. Мы использовали интервал дискретизации, равный 0,2 стандартного отклонения оценки предрасположенности. Мы оценили баланс между ковариатами, используя абсолютную стандартизованную разницу (ASD).

Результаты

На основе баллов по шкале SOFA в соответствующей популяции пациентов были определены пять субпопуляций по нескольким категориям (SOFA 0–6, 7–9, 10–12, 13–15 и 16–24). Мы изучили разницу в кривых выживаемости и 28-дневной смертности между группой РМХ-гемоперфузии и контрольной группой. Спустя 28 дней, мы также проанализировали количество суток без применения ПГДФ, искусственной вентиляции легких и норадреналина

у пациентов двух групп, получавших разное лечение в первые или вторые сутки постановки диагноза «сепсис». Используя параметры оценки по шкале SOFA для каждого органа, мы разделили пациентов на две группы (SOFA 0–1 и 2–4). Мы изучили отношение шансов смертности с и без применения PMX-гемоперфузии в каждой группе.

Статистический анализ

Мы представили непрерывные переменные как медиану и межквартильный размах (IQR), а категориальные переменные как число и процент. Мы провели статистический анализ с использованием JMP Pro 15.2.0 (SAS Institute Inc.), а для многофакторного анализа применили логистический анализ. Для сравнения кривых выживаемости мы использовали метод Каплана-Мейера, для сравнения

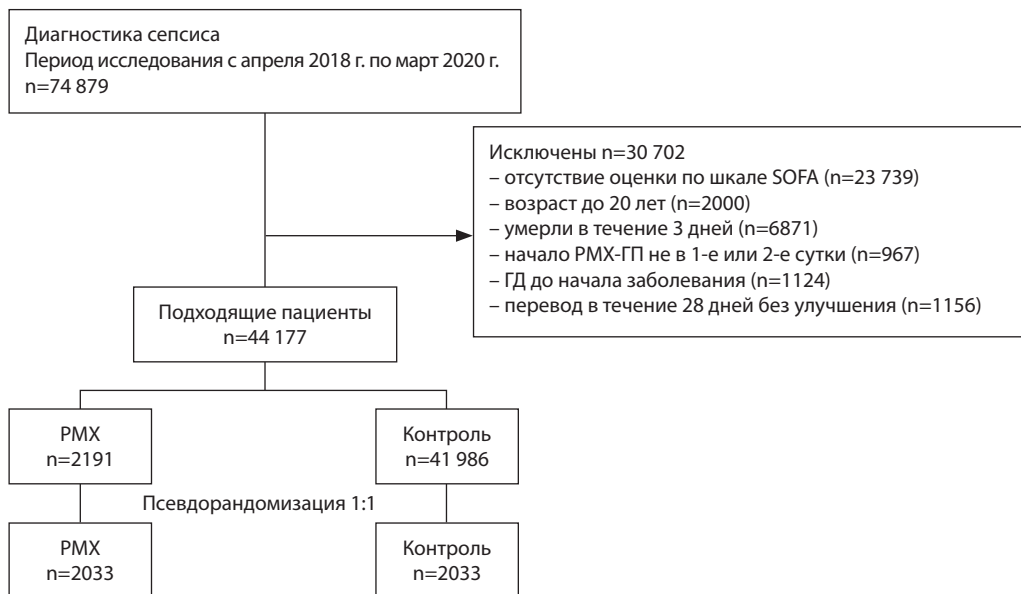
двух групп по смертности в течение 28 дней — критерий согласия Пирсона χ^2 (для р-значения), а для сравнения дней без применения терапии — критерий знаковых рангов Уилкоксона.

Результаты

Отбор пациентов

За период исследования критериям включения по диагнозу сепсис соответствовали 74 879 пациентов, из которых 44 177 пациентов были включены в исследование, а 30 702 пациентов мы исключили. Наиболее распространенной причиной исключения стало отсутствие баллов по шкале SOFA. Среди включенных пациентов у 2191 проводилась PMX-гемоперфузия, а у 41 986 — нет. После псевдорандомизации в отношении 1:1 мы определили пары из 2033 пациентов (рис. 1).

Рис. 1. Процедура отбора пациентов



Многофакторный анализ

В таблице 1 отражено отношение вероятностей смерти в 28-дневный период для каждого фактора в многофакторном логистическом регрессионном анализе. Факторами, увеличивающими смертность, были мужской пол, старший возраст, НГДФ, ГД, ИВЛ, использование стероидов, переливание эритроцитарной массы, трансфузия тромбоцитов, максимальная доза норадреналина, более высокий балл по шкале SOFA и более высокий CCI.

Возраст, максимальная доза норадреналина (мг/день), показатель по шкале SOFA и CCI являлись отношением шансов смертности на единицу, при этом значительное влияние имел показатель по шкале SOFA. С другой стороны, госпитализация в отделения неотложной помощи или отделения интенсивной терапии, госпитализация в университетские больницы, применение PMX-гемоперфузии, хирургическое вмешательство до начала сепсиса, ис-

Таблица 1. Отношение шансов смертности в 28-дневный период в многофакторном логистическом регрессионном анализе.

Переменная	Отношение шансов	95% ДИ		р-значение
Возраст	1,033	1,030	1,035	< 0,0001
Пол (мужской)	1,187	1,118	1,260	< 0,0001
Неотложная госпитализация	0,720	0,626	0,828	< 0,0001
Университетская больница	0,737	0,666	0,814	< 0,0001
PMX-гемоперфузия	0,811	0,708	0,930	0,0027
НГДФ	1,348	1,214	1,496	< 0,0001
ГД	1,238	1,054	1,454	0,0092
ИВЛ	1,441	1,319	1,575	< 0,0001
Хирургическое вмешательство	0,482	0,434	0,535	< 0,0001
Поступление в отделение неотложной помощи/ ОРИТ	0,789	0,733	0,849	< 0,0001
γ-глобулин	0,851	0,758	0,956	0,0066
pTM	0,947	0,848	1,058	0,3357
АТ III	0,891	0,769	1,033	0,1263
Стероиды	1,423	1,320	1,535	< 0,0001
Переливание эритроцитарной массы	1,868	1,704	2,048	< 0,0001
Трансфузия тромбоцитов	1,212	1,066	1,377	0,0032
Максимальные дозы норадреналина	1,006	1,003	1,010	0,0003
Оценка по шкале SOFA	1,160	1,151	1,170	< 0,0001
CCI	1,082	1,064	1,100	< 0,0001

PMX-гемоперфузия — гемоперфузия с полимиксином В, НГДФ — непрерывная гемодиофильтрация, ГД — гемодиализ, ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, pTM — рекомбинантный тромбомодулин, АТ — антитромбин, RBC — эритроциты, SOFA — оценка по шкале органной недостаточности, CCI — индекс коморбидности Charlson

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов до и после псевдорандомизации

Переменная	Несоответствующие группы			Соответствующие группы		
	PMX (n=2191)	Контроль (n = 41,986)	ASD (%)	PMX (n = 2033)	Контроль (n = 2033)	ASD (%)
Возраст						
< 50	167 (7,6)	2477 (5,9)	5,7	159 (7,8)	144 (7,1)	2,3
51-70	640 (29,2)	9,048 (21,6)	14,7	593 (29,2)	674 (33,2)	7,0
> 70	1384 (63,1)	30,461 (16,8)	16,8	1281 (63,0)	1215 (59,8)	5,4
Пол (мужской)	1282 (58,5)	22,234 (9,1)	9,1	1183 (58,2)	1231 (60,6)	3,9
Экстренная госпитализация	1963 (89,6)	40,447 (23,5)	23,5	1835 (90,3)	1839 (90,5)	0,5
CCI						
0	529 (24,1)	9,798 (23,3)	1,6	492 (24,2)	488 (24,0)	0,4
1	457 (20,9)	10,388 (24,7)	7,5	420 (20,7)	421(20,7)	0,1
2	498 (22,7)	9,383 (22,3)	0,7	460 (22,6)	441(21,7)	1,8
≥3	707 (32,3)	12,417 (29,6)	4,8	661(32,5)	683 (33,6)	1,9
Университетская клиника	490 (22,4)	4383 (10,4)	28,1	449 (22,1)	496 (24,4)	4,4
Максимальная доза нордреналина						
< 5	483 (22,0)	30,812 (73,4)	96,8	476 (23,4)	416 (20,5)	5,9
5-9,9	402 (18,3)	4292 (10,2)	19,9	372 (18,3)	384 (18,9)	1,2
10-15,9	577 (26,3)	3691 (8,8)	41,7	528 (26,0)	560 (27,5)	2,9
≥16	729 (33,3)	3191 (7,6)	60,3	657 (32,3)	673 (33,1)	1,4
НГДФ	1440 (65,7)	2715 (6,5)	142,4	1284 (63,2)	1297 (63,8)	1,1
ГД	94 (4,3)	1119 (2,7)	7,5	90 (4,4)	118 (5,8)	5,0
ИВЛ	1471 (67,1)	5430 (12,9)	114,8	1326 (65,2)	1352 (66,5)	2,2
Оперативное вмешательство	1200 (54,8)	3912 (9,3)	99,6	1048 (51,5)	1024 (50,4)	1,9
Поступление в отделение неотложной помощи/ОРИТ	1596 (72,8)	12,260 (29,2)	78,9	1469 (72,3)	1573 (77,4)	9,7
γ-глобулин	718 (32,8)	2417 (5,8)	66,6	620 (30,5)	593 (29,2)	2,4
pTM	1091 (49,8)	2353 (5,6)	104,8	946 (46,5)	901 (44,3)	3,6
АТ III	538 (24,6)	1078 (2,6)	64,1	455 (22,4)	433 (21,3)	2,1
Стероиды	1023 (46,7)	6847 (16,3)	59,5	941(46,3)	996 (49,0)	4,4
Переливание эритроцитарной массы	881(40,2)	3301 (7,9)	73,7	785 (38,6)	774 (38,1)	0,9
Трансфузия тромбоцитов	424 (19,4)	1336 (3,2)	49,0	380 (18,7)	387 (19,0)	0,7

CCI — индекс коморбидности Charlson, ПГДФ — продолжительная гемодиализация, ГД — гемодиализ, ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, pTM — рекомбинантный тромбомодулин, АТ — антитромбин

Таблица 3. Количество пациентов в каждой категории баллов по шкале SOFA до и после псевдорандомизации

Переменная	Несоответствующие группы			Соответствующие группы		
	PMX (n=2191)	Контроль (n = 41,986)	ASD (%)	PMX (n = 2033)	Контроль (n = 2033)	ASD (%)
0–6	483 (22,0)	27,006 (64,3)	75,3	456 (22,4)	407 (20,0)	4,8
7–9	580 (26,5)	7729 (18,4)	16,2	553 (27,2)	463 (22,8)	8,4
10–12	551 (25,1)	4499 (10,7)	33,1	510 (25,1)	529 (26,0)	1,7
13–15	399 (18,2)	1991 (4,7)	38,9	356 (17,5)	404 (19,9)	4,9
16–24	178 (8,1)	761(1,8)	26,9	158 (7,8)	230 (11,3)	9,6

SOFA — оценка по шкале органной недостаточности, ASD — абсолютная стандартизированная разница

пользование γ -глобулина и рТМ были связаны с более низкой смертностью.

Псевдорандомизация

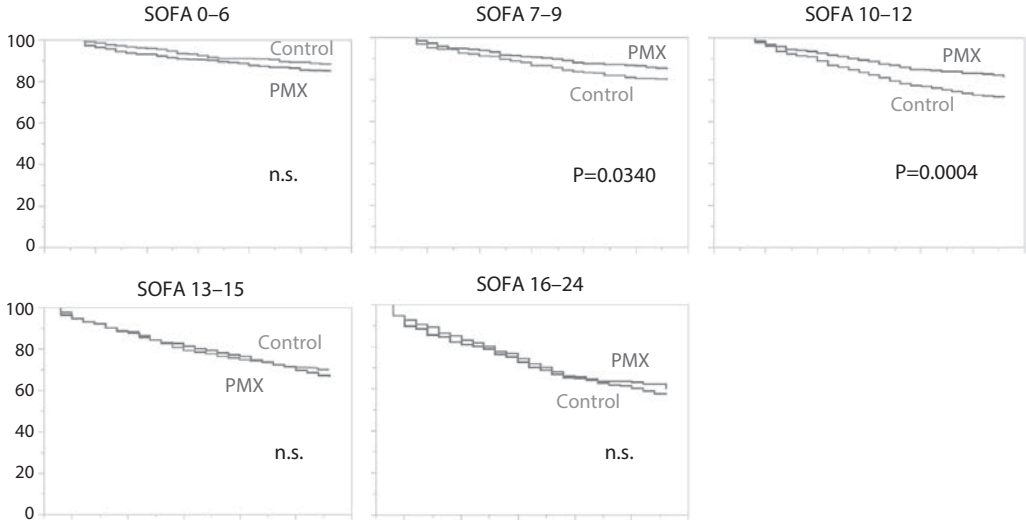
Затем для сравнения результатов лечения пациентов в группе PMX-гемоперфузии и контрольной группе мы выполнили псевдорандомизацию. В таблице 2 показаны различия каждой ковариаты до и после сопоставления. Абсолютная стандартизированная разница (ASD) всех ковариат после сопоставления была в пределах 10%, указывая на то, что фоновые характеристики двух групп были хорошо сбалансированы. Учитывая то, что мы планировали сравнить две группы после стратификации на основе оценки по шкале SOFA, при проведении псевдорандомизации данный параметр мы не включали. Перед сопоставлением группа PMX-гемоперфузии была распределена по категориям с более высокими баллами по шкале SOFA, чем контрольная группа, что свидетельствует о тяжелой дисфункции органов у пациентов в группе PMX-гемоперфузии. После сопоставления распределение оценок

по шкале SOFA было хорошо сбалансировано (таблица 3).

Выживаемость

На рисунке 2 показаны кривые выживаемости Каплана-Мейера для каждой группы, стратифицированной по категориям на основе баллов по шкале SOFA. В категориях с баллами 7–9 и 10–12 по шкале SOFA выживаемость в группе PMX-гемоперфузии была значительно выше, чем в контрольной группе. С другой стороны, существенной разницы между группами в категориях 0–6, 13–15 и 16–24 по шкале SOFA не было. 28-дневная смертность для группы PMX-гемоперфузии и контрольной группы в категории SOFA 7–9 ($p = 0,0410$) составила 15,0% и 19,9% соответственно, а в категории SOFA 10–12 ($p = 0,0008$) — 8,6% и 27,4% соответственно. Эти результаты подтверждают, что применение PMX-гемоперфузии связано со значительным снижением смертности в этих диапазонах исходной оценки по шкале SOFA. Подробные результаты анализа 28-дневной смертности

Рис. 2. Графики выживаемости Каплана-Мейера для пациентов, получавших и не получавших PMX-гемоперфузию, в когортах с псевдорандомизацией. Пациенты были разделены на пять категорий: оценка по шкале SOFA 0–6, 7–9, 10–12, 13–15 и 16–24. Затем мы сравнили кривые выживаемости в каждой категории.



представлены в дополнительном файле 1: Таблица S1.

Дни без дополнительной поддержки функций органов

В таблице 4 показано количество дней без CHDF, ИВЛ и норадреналина за период в 28 дней. В это исследование включены пациенты, которые получали каждый вариант лечения в первые или вторые сутки. Значительно больше дней без CHDF было в группе PMX-гемоперфузии в категории баллов 0–6, 7–9 и 10–12 по шкале SOFA. Значительно больше дней без ИВЛ было в группе PMX-гемоперфузии в категории баллов 7–9 и 10–12 по шкале SOFA. Значительно больше дней без норадреналина было в группе PMX-гемоперфузии в категории баллов 7–9 и 10–12 по шкале SOFA.

Стратификация по отдельным компонентам оценки по шкале SOFA

На рисунке 3 показаны отношения шансов 28-дневной выживаемости между группой PMX-гемоперфузии и контрольной группой, стратифицированными по компонентам оценки по шкале SOFA для каждого отдельного органа. При определении SOFA для функции дыхания, коагуляции, печени, сердечно-сосудистой системы и почек отношение шансов смертности в группе PMX-гемоперфузии, как правило, было ниже в группе с высокой оценкой по шкале SOFA (2 или более), чем в группе с низкой оценкой (менее 2). С другой стороны, отношение шансов смерти, как правило, было выше в группе с высоким баллом по шкале SOFA, чем в группе с низким

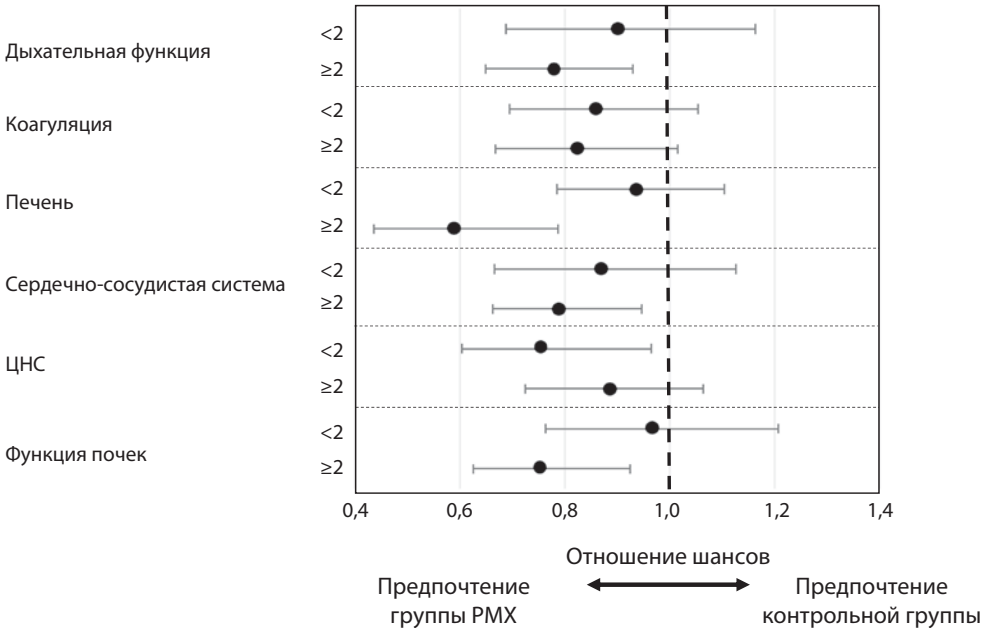
Таблица 4. Дни без НГДФ, ИВЛ и норадреналина за 28-дневный период

Оценка по SOFA	Дней без НГДФ				р-значение	Дней без ИВЛ				р-значение	Дней без норадреналина				
	PMX		Контроль			PMX		Контроль			PMX		Контроль		
	n	Медиана (IQR)	n	Медиана (IQR)		n	Медиана (IQR)	n	Медиана (IQR)		n	Медиана (IQR)	n	Медиана (IQR)	
0–6	250	24 (20–26)	169	23 (10,5–25)	0,0012	289	21 (4–25)	198	21 (5–25)	0,9257	338	25 (21–26)	278	25 (20–26)	0,9287
7–9	335	23 (15–25)	289	21 (0–24)	<0,0001	356	21 (4–25)	294	17 (0–23)	0,0118	484	25 (20–26)	390	24 (11–26)	0,0003
10–12	362	23 (8–25)	400	21 (0–24)	0,0034	382	16 (0–23)	412	12 (0–22)	0,0061	486	24 (15–26)	493	22 (0–26)	0,0005
13–15	281	20 (0–24)	334	19 (0–23)	0,8179	303	10 (0–22)	351	9 (0–21)	0,5397	345	22 (0–25)	390	21,5 (0–25)	0,9161
16–24	144	12,5 (0–22)	212	8 (0–22)	0,6808	145	1 (0–19)	215	1 (0–18)	0,6976	155	14 (0–24)	227	15 (0–24)	0,3491

SOFA — оценка по шкале органной недостаточности, IQR — межквартильный размах, CHDF — непрерывная гемодиализация

Рис. 3. Отношение шансов 28-дневной смертности в подгруппах, определенных в соответствии с отдельными компонентами оценки по шкале SOFA для каждого отдельного органа

Компонент SOFA



баллом при определении SOFA для центральной нервной системы.

Обсуждение

В этом исследовании с использованием Японского национального комбинированного реестра клинических данных и диагностических процедур (DPC) мы изучили связь между тяжестью органной недостаточности и эффективностью PMX-гемоперфузии. После определения исходных характеристик пациентов путем псевдорандомизации мы обнаружили, что PMX-гемоперфузия значительно улучшает выживаемость пациентов с сепсисом в группах с диапазоном баллов 7–9 и 10–12 по шкале SOFA. С другой стороны, существенной разницы в выживаемости в диапазонах 0–6, 13–15 и 16–24 баллов по шкале SOFA не определялось. При анализе количества дней без дополнительной поддержки функции органов PMX-гемоперфузия также была эффективна в диапазонах 7–9 и 10–12 баллов по шкале SOFA по сравнению с диапазонами 0–6, 13–15 и 16–24. При более детальном анализе, сравнивающем разницу в смертности в каждой группе по шкале SOFA, отношение рисков 28-дневной смертности было ниже 1 в группах пациентов с баллами по шкале SOFA 6, 7, 8, 9, 12, 14, 16, 17, 20 и ≥ 21 . Кроме того, улучшение показателей выживаемости было статистически значимым в группах пациентов с баллами 9, 10, 12 по шкале SOFA (дополнительный файл 1: таблица S1). Не представляется возможным определить границу оценки по шкале SOFA, при которой PMX-гемоперфузия может считаться эффективной.

Тем не менее в качестве относительной рекомендации PMX-гемоперфузия может считаться эффективной у пациентов со средней степенью тяжести заболевания в диапазоне от 7 до 12 баллов.

Эффективность PMX-гемоперфузии с использованием данных DPC уже изучалась в нескольких ранее проведенных исследованиях. В одном исследовании, которое рассматривало септический шок вследствие перфорации нижних отделов желудочно-кишечного тракта, 28-дневная смертность у пациентов с и без применения PMX-гемоперфузии была 17,1% и 16,3% соответственно, что не демонстрировало существенных различий [14]. И наоборот, в исследовании септического шока с острым повреждением почек (ОПП), при котором пациентам была необходима непрерывная заместительная почечная терапия (НЗПТ), 28-дневная смертность с применением PMX-гемоперфузии и без нее составила 40,2% и 46,7% соответственно, со значительной положительной динамикой при применении PMX-гемоперфузии [15]. Наше недавнее исследование, в которое были включены пациенты с септическим шоком, получавшие норадреналин, показало существенное увеличение 28-дневной выживаемости при применении PMX-гемоперфузии: 77,9% в группе PMX-гемоперфузии и 71,1% в группе без PMX-гемоперфузии [16]. Кроме того, наш анализ данных пациентов с сепсисом, нуждающихся в ПГДФ, показал, что при использовании PMX-гемоперфузии показатели смертности значительно снижались, а период госпитализации и пребывание в отделении интенсивной терапии сокращался [17]. Для корректировки данных о па-

циентах между группами, получавшими и не получавшими PMX-гемоперфузию, во всех исследованиях использовалась методика псевдорандомизации. Однако ни в одном из них показатель SOFA не использовался в качестве поправочного коэффициента для данных истории болезни пациента или фактора стратификации подгруппы, поскольку база данных не включала показатель SOFA до марта 2018 года.

Представленное исследование, в котором использовались данные DPC после апреля 2018 года, является первым, в котором применяется оценка по шкале SOFA для анализа эффективности лечения сепсиса, зарегистрированная в базе данных DPC. Шкала SOFA, отражающая степень поражения внутренних органов и систем, широко используется как фактор, отражающий тяжесть течения сепсиса у пациентов. Во многих исследованиях сообщается, что эта оценка непосредственно связана со смертностью. Использование шкалы SOFA является мощным методом анализа крупномасштабных регистрационных баз данных, таких как DPC, и детального изучения эффективности различных методов лечения пациентов в критическом состоянии в реальной клинической практике.

Для оценки эффективности PMX-гемоперфузии при септическом шоке было проведено несколько многоцентровых РКИ, которые, однако, показали противоречивые результаты в отношении выживаемости. Мы предполагаем, что одной из причин отсутствия очевидной эффективности PMX-гемоперфузии в этих РКИ может быть гетерогенность включенных в исследования пациентов с различной

степенью тяжести заболевания. В крупнейшем на сегодняшний день РКИ PMX-гемоперфузии — исследовании EUPHRATES — анализ всех включенных пациентов не показал различий в показателях смертности между группой PMX-гемоперфузии и контрольной группой [9]. Однако ретроспективное исследование показало значительное преимущество PMX-гемоперфузии у пациентов с 10 или более баллами по шкале оценки полиорганной дисфункции (MODS) и уровнями анализа активности эндотоксина (ЕАА) в диапазоне от 0,6 до 0,9 [18]. В данный момент в США продолжается новое рандомизированное контролируемое исследование, нацеленное на эту конкретную когорту [19]. Несмотря на то, что ЕАА является показателем уровня эндотоксина, он также считается маркером, отражающим степень поражения органов [20]. Таким образом, ретроспективный анализ исследования EUPHRATES согласуется с результатами данного исследования с использованием шкалы SOFA. Исследования подтвердили, что PMX-гемоперфузия наиболее эффективна у пациентов со средним уровнем поражения органов.

Наше предыдущее исследование, анализирующее пациентов с септическим шоком, получавших норадреналин, показало, что эффективность PMX-гемоперфузии менее выражена в подгруппе пациентов с наибольшей максимальной суточной дозой норадреналина [16]. Кроме того, в нескольких докладах указано, что PMX-гемоперфузия более эффективна при условии максимально короткого временного промежутка между иници-

ацией шока и началом применения PMX-гемоперфузии [21, 22]. Таким образом, результаты настоящего анализа с использованием шкалы SOFA показывают, что крайне важно начать PMX-гемоперфузию, прежде чем поражение органов станет необратимым.

При стратифицированном анализе с использованием отдельных компонентов шкалы SOFA для каждого органа польза PMX-гемоперфузии относительно выживаемости, как правило, была выше у пациентов с оценкой по шкале SOFA для центральной нервной системы менее двух, чем у пациентов с оценкой по шкале SOFA, равной или более двух. С другой стороны, эффект, как правило, был выше у пациентов с баллами 2 и более по шкале SOFA для дыхательной, коагуляционной, сердечно-сосудистой функций, а также функций печени и почек. Этот результат предполагает, что оптимальные сроки могут варьироваться в зависимости от типа пораженного органа, однако в настоящем анализе корреляция между повреждением каждого отдельного органа не учитывалась. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для определения зависимости степени повреждения отдельных органов и эффективности PMX-гемоперфузии.

Одно из исследований было направлено на определение оптимальной популяции для применения PMX-гемоперфузии с использованием базы данных сепсиса, которая не могла показать корреляцию между эффективностью PMX-гемоперфузии и оценкой по шкале SOFA [23]. Однако в этом исследовании только 92 пациента получили PMX-гемоперфузию, из чего

следует, что у него может быть недостаточный объем для точного анализа связи PMX-гемоперфузии с различными состояниями пациента. Преимущество нашего исследования заключается в том, что мы проанализировали данные, содержащие более 2000 случаев применения PMX-гемоперфузии, что позволило нам провести более глубокий анализ.

Шкала SOFA широко используется для оценки повреждения органов у пациентов в критическом состоянии. Имеется много сообщений о связи оценки по шкале SOFA и прогноза у пациентов с сепсисом [24, 25]. Последнее определение сепсиса, Сепсис-3, для оценки повреждения органов также использует увеличение баллов по шкале SOFA [26]. Оценка по шкале SOFA относительно легко и быстро определяется и обычно применяется в повседневной клинической практике. Данное исследование предоставляет полезную информацию для отбора подходящих пациентов для применения PMX-гемоперфузии в реальных клинических условиях.

У данного исследования есть несколько ограничений. Во-первых, исследование представляет собой ретроспективный анализ данных. Несмотря на то, что мы скорректировали возможные фоновые факторы путем псевдорандомизации, нельзя исключить наличие искажающих факторов, к которым относятся основные показатели жизнедеятельности или результаты лабораторных исследований, которых нет в базе данных DPC. Во-вторых, диагностика сепсиса основана на клинической оценке и не всегда полагается на международное определение Сепсис-3.

Выводы

Анализ крупномасштабной базы данных стационарных пациентов Японии выявил значительную связь между эффективностью РМХ-гемоперфузии и исходным показателем по шкале SOFA. Эти данные свидетельствуют о более высокой эффективности терапии у пациентов со средними баллами по шкале SOFA в диапазоне 7–12. Результат представляет собой многообещающую гипотезу для отбора пациентов, подходящих для применения РМХ-гемоперфузии, и должен быть подтвержден в последующих РКИ.

Сокращения

РМХ-гемоперфузия — гемоперфузия с полимиксином В; SOFA — оценка органной недостаточности; НГДФ — непрерывная гемодиализация; DPC — комбинация диагностических и процедурных данных; ER — отделение неотложной помощи; ICU (ОРИТ) — отделение интенсивной терапии; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; CCI — индекс коморбидности Charlson; HD (ГД) — гемодиализ; AT — антитромбин; pTM — рекомбинантный тромбомодулин; RBC — красные кровяные тельца (эритроциты); ASD — абсолютная стандартизованная разница; IQR — межквартильный размах; MODS — оценка полиорганной дисфункции.

Дополнительная информация

Онлайн-версия содержит дополнительные материалы, доступные по ссылке <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00928-z>.

Благодарности

Не представлены.

Вклад авторов

KF: концепция исследования, дизайн, привлечение данных, анализ данных и подготовка рукописи. KT: статистика и подготовка рукописи. KFushimi: организация и проверка базы данных. Все авторы ознакомились и согласились с публикацией ее последней версии.

Финансирование

Мы не получали какого-либо специального гранта от какого-либо финансирующего агентства для подготовки данных или рукописи.

Доступ к данным и материалам

Не предоставлен.

Заявления

Этическое одобрение и согласие на участие

Исследование было одобрено Институциональным наблюдательным советом Токийского медицинского и стоматологического университета, который отменил требование информированного согласия пациентов по причине анонимного характера данных.

Согласие на публикацию

Не предоставлено.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Сведения об авторах

¹Отдел управления и политики в области здравоохранения, Высшая школа медицины Университета Тохоку, Сендай, Япония.

²Департамент политики здравоохранения и информатики, Высшая школа медицины Токийского медицинского и стоматологического университета, Бункёку, Токио, Япония.

Таблица S1. Подробный анализ различий в 28-дневной смертности между группой PMX-гемоперфузии и контрольной группой по каждой отдельной шкале SOFA

SOFA	Общее число пациентов		Число умерших пациентов		28-дневная смертность (%)		Отношение рисков	p-значение
	PMX(+)	PMX(-)	PMX(+)	PMX(-)	PMX(+)	PMX(-)		
<5	323	275	49	25	15,2%	9,1%	1,669	0,024
6	133	132	20	22	15,0%	16,7%	0,902	0,717
7	161	136	26	22	16,1%	16,2%	0,998	0,995
8	180	152	27	30	15,0%	19,7%	0,760	0,255
9	212	175	30	40	14,2%	22,9%	0,619	0,027
10	169	160	25	49	14,8%	30,6%	0,483	0,001
11	154	194	39	49	25,3%	25,3%	1,003	0,989
12	187	175	31	47	16,6%	26,9%	0,617	0,017
13	151	161	43	40	28,5%	24,8%	1,146	0,468
14	121	121	40	43	33,1%	35,5%	0,930	0,685
15	84	122	33	35	39,3%	28,7%	1,369	0,112
16	62	81	19	28	30,6%	34,6%	0,887	0,621
17	34	66	13	28	38,2%	42,4%	0,901	0,687
18	30	35	15	15	50,0%	42,9%	1,167	0,565
19	14	23	5	11	35,7%	47,8%	0,747	0,471
20	13	18	8	10	61,5%	55,6%	1,108	0,739
> 21	5	7	2	4	40,0%	57,1%	0,700	0,976

Примечание издателя

Springer Nature сохраняет нейтралитет в отношении юрисдикционных претензий в отношении опубликованной информации и институциональной принадлежности.

Получено: 5 мая 2021 г.

Список литературы и ссылки

Принято: 16 сентября 2021 г.

Литература

1. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395:200–11.
2. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*. 2015;372:1301–11.
3. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1683–93
4. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371:1496–506
5. Ronco C, Klein DJ. Polymyxin B hemoperfusion: a mechanistic perspective. *Crit Care*. 2014;18:309.

6. Shoji H. Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin). *Ther Apher Dial.* 2003;7:108–14.
7. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301:2445–52.
8. Payen DM, Guilhot J, Launey Y, Lukaszewicz AC, Kaaki M, Veber B, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med.* 2015;41:975–84.
9. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, Foster DM, Klein DJ, Marshall JC, et al. Effect of targeted polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level: the EUPHRATES randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320:1455–63.
10. Matsuda S, Fujimori K, Fushimi K. Development of case-mix based evaluation system in Japan. *Asian Pac J Dis Manag.* 2010;4:55–66.
11. Murata A, Matsuda S, Kuwabara K, Ichimiya Y, Fujino Y, Kubo T, et al. Equivalent clinical outcomes of bleeding peptic ulcers in teaching and non-teaching hospitals: evidence for standardization of medical care in Japan. *Tohoku J Exp Med.* 2011;223:1–7.
12. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Lu-thi JC, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care.* 2005;43:1130–9.
13. Sundararajan V, Quan H, Halfon P, Fushimi K, Luthi JC, Burnand B, et al. Cross-national comparative performance of three versions of the ICD-10 Charlson index. *Med Care.* 2007;45:1210–5.
14. Iwagami M, Yasunaga H, Doi K, Horiguchi H, Fushimi K, Matsubara T, et al. Postoperative polymyxin B hemoperfusion and mortality in patients with abdominal septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med.* 2014;42:1187–93.
15. Iwagami M, Yasunaga H, Noiri E, Horiguchi H, Fushimi K, Matsubara T, et al. Potential survival benefit of polymyxin B hemoperfusion in septic shock patients on continuous renal replacement therapy: a propensity-matched analysis. *Blood Purif.* 2016;42:9–17.
16. Fujimori K, Tarasawa K, Fushimi K. Effects of Polymyxin B hemoperfusion on septic shock patients requiring noradrenaline: analysis of a nationwide administrative database in Japan. *Blood Purif.* 2021;50:560–6.
17. Fujimori K, Tarasawa K, Fushimi K. Effects of Polymyxin B hemoperfusion in patients with sepsis requiring continuous hemodiafiltration: analysis of a nationwide administrative database in Japan. *Ther Apher Dial.* 2021;25:384–9.
18. Klein DJ, Foster D, Walker PM, Bagshaw SM, Mekonnen H, Antonelli M. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med.* 2018;44:2205–12.
19. Iba T, Klein DJ. The wind changed direction and the big river still flows: from EUPHRATES to TIGRIS. *J Intensive Care.* 2019;7:31.
20. Ikeda T, Ikeda K, Suda S, Ueno T. Usefulness of the endotoxin activity assay as a biomarker to assess the severity of endotoxemia in critically ill patients. *Innate Immun.* 2014;20:881–7.
21. Chihara S, Masuda Y, Tatsumi H, Nakano K, Shimada T, Mu-rohashi T, et al. Early induction of direct hemoperfusion with a polymyxin-B immobilized column is associated with amelioration of hemodynamic derangement and mortality in patients with septic shock. *J Artif Organs.* 2017;20:71–5.

22. Tanaka T, Tabata T, Fujino K, Tsujita Y, Eguchi Y. Impact of timing of polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion on outcome in patients with septic shock: a single-center observational study. *Acute Med Surg.* 2019;7: e446. <https://doi.org/10.1002/ams2.446>.
23. Nakata H, Yamakawa K, Kabata D, Umemura Y, Ogura H, Gando S, et al. Identifying septic shock populations benefit-ting from Polymyxin B hemoperfusion: a prospective cohort study incorporating a restricted cubic spline regression model. *Shock.* 2020;54:667–74.
24. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22:707–10.
25. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA.* 2017;317:290–300.
26. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2020;395:200–11.

