

---

# Потенциальное преимущество для выживаемости и раннее восстановление в случаях органной дисфункции при применении гемоперфузии с полимиксином В: перспективы анализа больших массивов реальных клинических данных и вспомогательные механизмы действия

Hisataka Shoji<sup>1\*</sup> and Ricard Ferrer<sup>2</sup>

\*Для корреспонденции: [hisatakashoji.395@gmail.com](mailto:hisatakashoji.395@gmail.com)

<sup>1</sup> Отделение неотложной помощи и интенсивной терапии, Toray Medical Co., Ltd, Токио 103-0023, Япония

Полный список сведений об авторе доступен в конце статьи.

---

## Аннотация

**Актуальность:** Удаление эндотоксина (ЭТ) путем гемоперфузии с использованием колонки с иммобилизованным полимиксином В (PMX-гемоперфузия) применяется при лечении септического шока. В некоторых обсервационных исследованиях сообщалось о клинических преимуществах данного метода, особенно в определенных подгруппах пациентов, однако результаты более масштабных рандомизированных контролируемых испытаний разочаровывали.

**Основная часть:** Четыре исследования, продемонстрировавших преимущество PMX-гемоперфузии в отношении выживаемости, основывались на японской базе данных стационарных больных, созданной в соответствии с классификацией пациентов Diagnosis Procedure Combination (DPC), — комбинированном реестре клинических данных и диагностических процедур стационарных пациентов Японии (исследование J-DPC). Тем не менее в одном исследовании J-DPC и рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), проведенном во Франции, оценивалась эффективность PMX-гемоперфузии у пациентов с абдоминальным септическим шоком, и при этом не сообщалось о значительном улучшении выживаемости пациентов. В обоих исследованиях состояние пациентов было не настолько тяжелым, чтобы обнаружить

существенные значимые различия в показателях смертности. Результаты исследований J-DPC также предполагают, что использование PMX-гемоперфузии может быть эффективным для некоторых подгрупп пациентов. Основываясь на этих результатах, в этом обзоре были пересмотрены предыдущие РКИ и другие крупномасштабные исследования терапии с применением PMX-гемоперфузии. Кроме того, в четырех исследованиях J-DPC и одном крупномасштабном исследовании сообщалось об увеличении выживаемости при применении PMX-гемоперфузии. Ретроспективный анализ исследования EUPHRATES, самого актуального двойного слепого РКИ терапии с применением PMX-гемоперфузии, проведенного в Северной Америке, показал увеличение выживаемости пациентов с высоким уровнем эндотоксемии. В исследованиях J-DPC и EUPHRATES количество дней без искусственного поддержания функции дыхания, дней без применения вазоактивных препаратов и дней без заместительной почечной терапии значительно увеличилось в группах с PMX-гемоперфузией. Эти данные свидетельствуют о том, что терапия с применением PMX-гемоперфузии может способствовать более раннему восстановлению при органной дисфункции. Сокращение сроков поддерживающей терапии при лечении пациентов с септическим шоком, возможно, дает значительные преимущества в плане состояния здоровья пациентов и экономической выгоды. Наконец, сообщалось, что уровни медиаторов или биомаркеров, связанных с дыхательной, сердечно-сосудистой и почечной дисфункцией в крови, нормализовались при применении PMX-гемоперфузии.

**Выводы.** Полученные результаты подтверждают биологическое обоснование уменьшения дисфункции органов, наблюдаемого в исследованиях J-DPC и других крупномасштабных исследованиях, включая исследование EUPHRATES. Большие массивы реальных клинических данных доказательно свидетельствуют о соответствующей популяции пациентов, у которых, вероятно, будет наблюдаться выраженный клинический эффект от применения PMX-гемоперфузии при септическом шоке.

**Ключевые слова:** Септический шок, Адсорбция эндотоксина, Полимиксин В, Гемоперфузия, Большие массивы данных, Комбинированный реестр диагностических процедур, Экономика медицины, Обзор.

© Автор(ы), 2022. Открытый доступ. Эта статья находится под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 International License, которая разрешает использование, совместное использование, адаптацию, распространение и воспроизведение на любом носителе или в любом формате при условии, что вы укажете оригинального автор(ов) и источник, предоставите ссылку на лицензию Creative Commons и укажете, были ли внесены изменения. Изображения или другие сторонние материалы в этой статье включены в лицензию Creative Commons на статью, если иное не указано в кредитной строке материала. Если материал не включен в лицензию Creative Commons статьи, а ваше предполагаемое использование не разрешено законом или выходит за рамки разрешенного использования, вам необходимо получить разрешение непосредственно от правообладателя. С копией этой лицензии можно ознакомиться по ссылке <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

---

2 Потенциальное преимущество для выживаемости и раннее восстановление в случаях органной дисфункции при применении гемоперфузии с полимиксином В: перспективы анализа больших массивов реальных клинических данных и вспомогательные механизмы действия

---

## Актуальность

Сепсис представляет собой опасное для жизни осложнение заболевания, вызванное нерегулируемой реакцией организма хозяина на инфекцию. Сепсис и септический шок остаются важнейшими проблемами здравоохранения. В 2017 г. в мире было зарегистрировано 48,9 млн случаев сепсиса и 11,0 млн смертей от сепсиса, что составляет 19,7% всех смертей в мире [1].

На протяжении многих лет эндотоксин (ЭТ) считается важной терапевтической мишенью для лечения сепсиса и септического шока. Гемоперфузионная колонка с иммобилизованными волокнами полимиксина В (PMX-гемоперфузия) для удаления ЭТ является наиболее широко используемым терапевтическим способом очистки крови при сепсисе. Процедура PMX-гемоперфузии применяется с вовлечением всего объема циркулирующей крови со скоростью потока 80–120 мл/мин и длится 2 часа с двумя запрограммированными сеансами [2]. Эффективность данной терапии отражена во многих опубликованных клинических статьях [2, 3]. Тем не менее из-за отсутствия законченных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), связанное с ней преимущество в отношении выживаемости и уменьшения органной дисфункции остается предметом дискуссий.

В рекомендациях Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2016 года не содержится информации относительно применения методов очистки крови. В недавних рекомендациях SSC 2021 группа определила класс рекомендации отно-

сительно использования PMX-гемоперфузии как слабый [4]. Метаанализ всех доступных РКИ для PMX-гемоперфузии сообщил о возможном снижении смертности (ОР 0,87; 95% ДИ 0,77–0,98, низкое качество). Однако этот результат был поставлен под сомнение анализом чувствительности, поскольку после исключения испытаний с высоким риском систематической ошибки, отношение рисков составило 1,14 (95% ДИ 0,96–1,36). Более того, после исключения исследований, опубликованных до 2010 г., было обнаружено, что применение PMX-гемоперфузии связано с высоким риском смертности (ОР 1,23; 95% ДИ 1,04–1,46). В целом качество доказательств оценивается как низкое.

В последнее время реальные клинические данные и большие массивы данных получили более широкое признание в качестве дополнения или альтернативы РКИ. Реестр клинических данных и диагностических процедур (DPC) представляет собой базу данных стационарных пациентов, которая включает данные о выписке и данные административных требований. Больницы включены в систему DPC в Японии на основе перспективной системы оплаты стационарного лечения с возмещением издержек. По информации от апреля 2020 года 1757 больниц по всей Японии являются частью системы DPC.

Недавно были проведены исследования по изучению эффективности лечения с применением терапии с использованием PMX-гемоперфузии на основе национального комбинированного ре-

естра клинических данных и диагностических процедур стационарных пациентов Японии DPC (исследования J-DPC). База данных J-DPC отражает реальный клинический опыт страны. Результаты исследований J-DPC позволяют определить популяцию пациентов, для которых лечение с применением PMX-гемоперфузии может быть эффективным. Информация об эффективности PMX-гемоперфузии, полученная по результатам исследований J-DPC, помогает нам понять причины сложностей при определении статистически значимых различий в смертности в некоторых из предыдущих исследований терапии с применением PMX-гемоперфузии, включая более ранние РКИ.

Целью этого описательного обзора является рассмотрение доказательств эффективности удаления эндотоксина с помощью PMX-гемоперфузии, особенно ее роли в уменьшении дисфункции органов и снижении смертности пациентов. Мы рассмотрели результаты анализа больших массивов реальных клинических данных о PMX-гемоперфузии и пересмотрели последние крупномасштабные клинические исследования, включая РКИ. Кроме того, мы рассмотрели исследования, оценивающие иммуномодулирующие эффекты PMX-гемоперфузии, чтобы объяснить механизмы действия, поддерживающие наблюдаемые улучшения при респираторной, гемодинамической и почечной дисфункции у пациентов в критическом состоянии с септическим шоком.

### *PMX-гемоперфузия и смертность у пациентов с абдоминальным септическим шоком: данные РКИ и исследования J-DPC*

Абдоминальный септический шок является показанием для проведения PMX-гемоперфузии, поскольку наличие грамотрицательной бактериальной инфекции в высокой степени указывает на наличие эндотоксемии. Группа ABDOMIX опубликовала результаты проспективного многоцентрового РКИ, проведенного в 18 французских отделениях интенсивной терапии (ОРИТ) в период с октября 2010 г. по март 2013 г. В это исследование были включены 243 пациента с септическим шоком, который развился в течение 12 часов после экстренной операции по поводу перитонита, связанного с перфорацией органа [5]. Однако в этом исследовании два сеанса PMX-гемоперфузии были произведены только у 81 пациента. Результаты показали, что 28-дневная смертность в группе PMX-гемоперфузии ( $n = 119$ ) составила 27,7%, тогда как в группе со стандартным лечением — 19,5% ( $n = 113$ ) ( $p = 0,14$ , ОИШ: 1,5872, 95% ДИ: 0,8583–2,935). Следовательно, на основании этого многоцентрового РКИ, применение PMX-гемоперфузии привело к незначимому увеличению смертности и не снизило показатели органной дисфункции по сравнению с обычным лечением септического шока, вызванного перитонитом.

Тем не менее реальные данные и исследования с большими выборками показали разные результаты. Например, Iwagami и соавт., используя базу данных J-DPC, изучали влияние применения PMX-гемоперфузии в после-

---

4 Потенциальное преимущество для выживаемости и раннее восстановление в случаях органной дисфункции при применении гемоперфузии с полимиксином В: перспективы анализа больших массивов реальных клинических данных и вспомогательные механизмы действия

операционном периоде на смертность пациентов с абдоминальным септическим шоком, вызванным перфорацией нижних отделов желудочно-кишечного тракта [6]. В исследование были включены пациенты в возрасте  $\geq 18$  лет, госпитализированные в период с июля 2007 г. по октябрь 2011 г. Из 2925 включенных пациентов у 642 были проведены один или два сеанса РМХ-гемоперфузии, где первый сеанс был начат в день 0 (день поступления) или в день 1. Сопоставление показателей склонности позволило создать согласованную когорту из 1180 пациентов (590 пар с и без проведения РМХ-гемоперфузии). 28-дневная смертность составила 17,1% (101/590) в группе РМХ-гемоперфузии и 16,3% (96/590) в контрольной группе ( $p = 0,696$ ). Таким образом, не было указаний на значительное снижение 28-дневной смертности. Однако общий уровень смертности в контрольной группе как в исследованиях ABDOMIX (19,5%), так и в исследованиях J-DPC (16,3%) был низким по сравнению с аналогичными когортами пациентов [7].

Iwagami и соавт. дополнительно изучали преимущество терапии с применением РМХ-гемоперфузии в выживаемости пациентов с септическим шоком, нуждающихся в постоянной заместительной почечной терапии (ПЗПТ) по поводу острого повреждения почек (ОПП), которые, как известно, имеют повышенный риск смертности [8]. В базу данных J-DPC были включены взрослые пациенты, соответствующие следующим критериям: госпитализация в период с 2007 по 2012 год, поставленный диагноз сепсис, потребность в инфузии

норадреналина или допамина и начало ПЗПТ в отделении интенсивной терапии. Из 3759 отобранных пациентов 1068 получали терапию с применением РМХ-гемоперфузии, а 2691 — нет. При сопоставлении оценок склонности была создана согласованная когорта из 978 пар. При анализе подгрупп этой когорты применение РМХ-гемоперфузии снижало 28-дневную смертность (группа РМХ-гемоперфузии: 35,8% (182/508) по сравнению с контрольной группой: 44,0% (229/521), ОШ: 0,71, 95% ДИ: 0,55–0,92) у пациентов с абдоминальной инфекцией, вызванной, скорее всего, грамотрицательными бактериями. Хотя увеличение выживаемости при РМХ-гемоперфузии не наблюдалось в их более раннем исследовании [6], оно стало очевидным, когда была проанализирована популяция более тяжелых пациентов с ПЗПТ и абдоминальным септическим шоком.

Следовательно, предполагается, что в исследования Iwagami и соавт. [6] и ABDOMIX [5], возможно, не были включены пациенты с тяжелым поражением, у которых эффективность применения РМХ-гемоперфузии была наиболее вероятна.

#### *Эффекты терапии с применением РМХ-гемоперфузии: данные исследований J-DPC*

#### *Улучшение выживаемости и уменьшение дисфункции органов*

Несомненный интерес вызывают клинические преимущества РМХ-гемоперфузии у пациентов с сепсисом, которым требуется ПЗПТ [9]. Основываясь на японских базах дан-

ных за 2007–2012 гг., Iwagami и соавт. продемонстрировали преимущество применения РМХ-гемоперфузии относительно выживаемости у пациентов с септическим шоком, нуждающихся в ПЗПТ вследствие ОПП [8]. 28-дневная смертность в группах с сопоставимой предрасположенностью была значительно ниже в группе РМХ-гемоперфузии, чем в контрольной группе (группа РМХ-гемоперфузии: 40,2% (393/978) по сравнению с контрольной группой: 46,8% (458/978),  $p = 0,003$ ) [8]. Fujimori и соавт. вычленили из базы данных J-DPC в период с апреля 2016 г. по март 2019 г. 17 367 взрослых пациентов с сепсисом, которым проводилась непрерывная гемодиализация (НГДФ) с и без применения РМХ-гемоперфузии. Число пациентов, которым проводилась НГДФ, составило 12 748 [10]. Среди пациентов, которым проводилась НГДФ, у 8222 (53,5% от общей популяции) также применялась РМХ-гемоперфузия, а у 4526 (29,5% от общего числа) не применялась. После сопоставления показателей склонности была создана 3751 пара пациентов. 28-дневная смертность была значительно ниже в группе НГДФ + РМХ-гемоперфузия, чем в группе только НГДФ (30,5% против 34,6%,  $p < 0,0001$ ), с отношением рисков 0,905 (95% ДИ: 0,875–0,936). Этот результат был аналогичен результату Iwagami и соавт.; однако уровень смертности был ниже по сравнению с данными Iwagami и соавт. [8].

Кроме того, Fujimori и соавт. сообщили о значительно меньшей продолжительности пребывания в стационаре в группе НГДФ + РМХ-гемоперфузия, чем в группе только НГДФ ( $p < 0,0001$ ,

логарифмический ранговый критерий). Что касается продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии и отделении неотложной помощи, медиана пребывания составила 9 (межквартильный диапазон [IQR]: 5–13) дней в группе НГДФ + РМХ-гемоперфузия и 11 (IQR: 6–13) дней в группе только НГДФ ( $p = 0,0016$ ). Сокращение продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии и неотложной помощи благоприятно для пациентов и, вероятно, снижает затраты на оказание медицинской помощи.

С использованием базы данных J-DPC также было проанализировано влияние терапии с применением РМХ-гемоперфузии на состояние пациентов с септическим шоком, нуждающихся в инфузии норадреналина, в период с апреля 2016 г. по март 2019 г. [11]. В общей сложности 30 731 взрослый пациент с септическим шоком, получавший норадреналин, соответствовал критериям отбора. При сопоставлении показателей склонности была создана согласованная когорта из 4141 пары в группе РМХ-гемоперфузии и контрольной группе. 28-дневная смертность составила 22,1% в группе РМХ-гемоперфузии и 28,9% в контрольной группе ( $p < 0,0001$ , ОШ: 1,433, 95% ДИ: 1,298–1,584). В сопоставленных группах НГДФ использовали у 2460 (59,4%) пациентов в группе РМХ-гемоперфузии и у 2549 (61,6%) в контрольной группе. Искусственная вентиляция легких проводилась у 2961 (71,5%) пациента в группе РМХ-гемоперфузии и у 3073 (74,2%) пациентов в контрольной группе. Количество пациентов, которым приводилась НГДФ



**Таблица 1.** Различия в уровне смертности и количестве дней без норадреналина между пациентами в группе РМХ-гемоперфузии и контрольной группе, стратифицированными по шкале SOFA

Диапазон баллов по шкале SOFA	Диапазон 28-дневной смертности (%) Летальность/ количество пациентов (n)			Медиана дней без норадреналина (IQR)		
	Группа РМХ-гемоперфузии	Контрольная группа	p-значение	Группа РМХ-гемоперфузии	Контрольная группа	p-значение
0–6	15,0–15,2 (69/456)	9,1–16,7 (47/407)	НЗ	25 (21–6)	25 (20–26)	0,9287
7–9	14,2–16,1 (83/553)	16,2–22,9 (92/463)	0,0410	25 (20–26)	24 (11–26)	0,0003
10–12	14,8–25,3 (95/510)	25,3–30,6 (145/529)	0,0008	24 (15–26)	22 (0–6)	0,0005
13–15	28,5–39,3 (116/356)	24,8–35,5 (118/404)	НЗ	22 (0–25)	21,5 (0–25)	0,9161
16–24	30,6–61,5 (62/158)	34,6–57,1 (96/230)	НЗ	14 (0–24)	15 (0–4)	0,3491

28-дневный диапазон смертности представляет собой минимальное и максимальное число. IQR обозначает межквартильный диапазон, а НЗ – незначимо.

и искусственная вентиляция легких, достоверно не отличалось между группой РМХ-гемоперфузии и контрольной группой. Количество дней без применения норадреналина, НГДФ и ИВЛ было значительно большим в группе РМХ-гемоперфузии, чем в контрольной группе, со средней разницей в 2 дня ( $p < 0,0001$ ), 2 дня ( $p < 0,0001$ ) и 6 дней ( $p < 0,0001$ ) соответственно.

С 2018 г., по данным J-DPC, у пациентов с диагнозом сепсис рассматривают шкалу оценки динамической органной недостаточности (SOFA) в течение первых 48 ч после постановки диагноза. Fujimori и соавт. исследовали связь между оценкой по шкале SOFA при инициации сепсиса и эффективностью лечения с применением РМХ-гемоперфузии с использованием базы данных J-DPC в период с апреля 2018 г. по март 2020 г. [12]. За период исследования критериям включения соответствовали 74 879 па-

циентов. Из них 30 702 пациента были исключены из-за отсутствия данных; таким образом, 44 177 пациентов были окончательно включены в исследование. 2191 пациент получал терапию с использованием РМХ-гемоперфузии и 41 986 пациентов не получали. После сопоставления показателей склонности было создано 2033 пары пациентов. В обеих группах пациентов с оценкой по шкале SOFA от 7–9 до 10–12 28-дневная смертность была значительно ниже в группе РМХ-гемоперфузии, чем в контрольной группе (таблица 1). Не было никаких существенных различий в уровне смертности между группами с оценкой по шкале SOFA в диапазоне 0–6, 13–15 или 16–24.

Что касается оценки дней без дополнительного поддержания функции органов, то количество дней без ИВЛ было значительно большим в группе РМХ-гемоперфузии с оценкой по шкале SOFA от 7–9 до 10–12. Количество

дней без норадреналина было значительно большим в группе PMX-гемоперфузии с оценкой по шкале SOFA от 7–9 до 10–12.

Большее количество дней без НГДФ было в группе PMX-гемоперфузии с баллами по шкале SOFA в диапазоне 0–6, 7–9 и 10–12. Эти результаты показывают, что не стоит ожидать снижения уровней смертности и заболеваемости при лечении с применением PMX-гемоперфузии наиболее тяжелобольных пациентов с оценкой по шкале SOFA > 12. Выводы Fujimori и соавт. позволяют предположить, что эффективность PMX-гемоперфузии более выражена у пациентов с умеренно высокими баллами по шкале SOFA в диапазоне от 7 до 12. Средняя смертность в контрольной группе с баллами по шкале SOFA от 7 до 9 составила 19,9%. В исследовании J-DPC Iwagami и соавт. [6] уровень смертности в контрольной группе был низким (16,3%). Таким образом, более низкая смертность в контрольной группе объясняется отсутствием эффективности лечения с применением PMX-гемоперфузии, наблюдаемого в этом исследовании. Напротив, уровень смертности в контрольной группе в исследовании ABDOMIX составил 19,5%, что сравнимо с уровнем смертности 19,9% у пациентов с оценкой по шкале SOFA от 7 до 9, как сообщает Fujimori и соавт. [12]. Однако исследование ABDOMIX не продемонстрировало увеличения выживаемости. Таким образом, лечение с применением PMX-гемоперфузии может быть наиболее эффективным в отношении уменьшения смертности и за-

болеваемости, связанных с сепсисом, у тяжелобольных пациентов, не находящихся в предсмертном состоянии.

### *Эффекты PMX-гемоперфузии: данные РКИ*

#### *Уменьшение органной дисфункции и увеличение выживаемости*

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование EUPHRATES должно было определить, увеличивает ли выживаемость добавление PMX-гемоперфузии к медикаментозной терапии по сравнению с традиционной терапией среди пациентов с септическим шоком и высокой активностью эндотоксина, определяемой как EA со значением  $\geq 0,60$ , измеренной с помощью анализа EAA [13]. Различий в 28-дневной летальности от любых причин (группа PMX-гемоперфузии 84/223 (37,7%) и контрольная группа 78/226 (34,5%),  $p = 0,49$ ) у больных с полиорганной недостаточностью по шкале оценки полиорганной дисфункции (MODS) > 9 (группа PMX-гемоперфузии, 65/146 (44,5%), контрольная группа 65/148 (43,9%),  $p = 0,92$ ) не наблюдалось. Что касается вспомогательных и поисковых показателей, то повышение среднего артериального давления (САД) на третьи сутки было значительно выше в группе PMX-гемоперфузии, чем в контрольной группе (разница: 5,5 мм рт. ст., 95% ДИ: 2,5–8,6,  $p < 0,005$ ) у пациентов с баллами MODS > 9,0 (разница: 4,5 мм рт. ст., 95% ДИ: 0–8,3,  $p = 0,02$ ). Также отмечалось значительно большее количество дней без применения искусственной вентиляции легких на 28-й день в группе PMX-гемоперфузии, чем в контрольной



группе, у пациентов с баллами MODS > 9,0 (разница: 2,9, 95% ДИ: 0,5–5,3,  $p = 0,02$ ).

В ретроспективном анализе исследования EUPHRATES Klein и соавт. оценили эффект применения PMX-гемоперфузии у пациентов с септическим шоком при средней степени тяжести заболевания и не находящихся в предсмертном состоянии, определяемом как высокая тяжесть заболевания (баллы MODS > 9) и значение EAA в диапазоне от 0,6 до 0,89 [14]. Через 28 дней в группе PMX-гемоперфузии умерли 23 из 88 (26,1%) пациентов, тогда как в контрольной группе умерли 39 из 106 (36,8%) пациентов (ОР: 10,7%, ОШ: 0,52, 95% ДИ: 0,27–0,99,  $p = 0,047$ ). Анализ Каплана–Мейера показал, что 28-дневная выживаемость выше в группе PMX-гемоперфузии, чем в контрольной (ОР 0,56, 95% ДИ: 0,33–0,95,  $p = 0,03$ ). У пациентов с PMX-гемоперфузией отмечалось более значительное увеличение среднего артериального давления (медиана [IQR] 8 мм рт. ст. [-0,5, 19,5] по сравнению с 4 мм рт. ст. [-4,0, 11],  $p = 0,04$ ) и большее количество дней без использования искусственной вентиляции легких (медиана [IQR] 20 дней [0,5, 23,5] против 6 дней [0, 20],  $p = 0,004$ ), чем в контрольной группе. Тем не менее незначительная тенденция в отношении среднего количества дней жизни и дней без диализа (20 дней против 11 дней;  $p = 0,59$ ) и продолжительности госпитализации (группа PMX-гемоперфузии, 22,0 дня по сравнению с контрольной группой 28 дней;  $p = 0,15$ ) наблюдалась между обеими группами. Как продолжение исследования EUPHRATES в настоящее время в США проводится ис-

следование TIGRIS (сбор информации об эффективности и безопасности использования колонки Toraymuхin у пациентов с эндотоксемическим септическим шоком), целью которого является подтверждение полученных результатов [15].

Nakamura и соавт. провели ретроспективный анализ базы данных японского исследования септического диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (JSEPTIC DIC) [16], включив 1723 пациента с септическим шоком в возрасте  $\geq 16$  лет. Пациенты были разделены на группы с и без применения PMX-гемоперфузии путем сопоставления показателей склонности, при этом были сгенерированы 262 согласованные пары.

Наблюдалась недостоверная разница необходимости ПЗПТ у 121 из 262 (46,2%) пациентов в группе без PMX-гемоперфузии и у 124 из 262 (47,3%) пациентов в группе PMX-гемоперфузии. Средний балл по шкале SOFA составил 11,7 (стандартное отклонение — 3,4) в группе без PMX-гемоперфузии и 11,5 (3,4) — в группе PMX-гемоперфузии. После сопоставления показателей склонности исходные характеристики пациентов были хорошо сбалансированы между двумя группами. Госпитальная летальность от любых причин была значительно ниже в группе PMX-гемоперфузии, чем в группе без PMX-гемоперфузии (32,8% против 41,2%; ОШ: 0,681; 95% ДИ: 0,470–0,987;  $p = 0,042$ ). Количество дней без проведения интенсивной терапии в первые 28 дней было значительно большим в группе PMX-гемоперфузии, чем в группе без PMX-гемоперфузии (18 дней, 95% ДИ:

**Таблица 2.** Сравнение результатов между группой РМХ-гемоперфузии и контрольной группой в исследованиях J-DPC и некоторых крупномасштабных исследованиях, включая РКИ

	Продолжительность пребывания в ОРИТ (дни) / коэф. пребывания в стационаре на 28-й день (%)	Дни без ИВЛ	Дни без норадреналина / повышение АД	Дни без НГДФ	28-дневный исход (%)
Iwagami et al. [8]	НД	НД	НД	НД	(смертность) 40,2 vs 46, ОШ 0,76, $p = 0,003$
Fujimori et al. [11]	НД	20 (1–28) vs 14 (0–28), $p < 0,0001$	24 (11–26) vs 22 (0–25), $p < 0,0001$	24 (9–28) vs 22 (0–28), $p < 0,0001$	(выживаемость) 77,9 vs 71,1, ОШ 1,433, $p < 0,0001$
Fujimori et al. [10]	9 (5–13) vs 11 (6–13), $p = 0,016$ / 81,6 vs 3,4%, ОШ 1,083	НД	НД	НД	(выживаемость) 69,5 vs 65,4, ОШ 0,905, $p < 0,0001$
Fujimori et al. [12]	НД	16 (0–23) vs 12 (0–22), $p = 0,0061$	24 (15–26) vs 22(0–26), $p = 0,0005$	23 (8–25) vs 21 (0–24), $p = 0,0034$	(смертность) 18,6 vs 27,4, $p = 0,0008$
Dellinger R. P. et al. [13]	/ НЗ	среднее (СО) 12,7 (10,9) vs 9,8 (10,0), $p = 0,02$	среднее (СО) 8,1 (16,0) vs 3,9 (14,1), $p = 0,02$	НЗ	НЗ
Klein D.J. et al. [14]	/ НЗ	20 (0,5–23,5) vs 6 (0–20), $p = 0,004$	/8 (–0,5–19,5) vs 4 (–4,0–11), $p < 0,05$	НЗ	(смертность) 26,1 vs 36,8, ОШ 0,52, $p = 0,047$
Nakamura Y. et al. [16]	14 (0–22) vs 18 (0–22), $p < 0,045$	НД	НД	НД	(госпитальная смертность) 32,8 vs 41,2, ОШ 0,681, $p = 0,042$

Разница описана в каждой скобке. НЗ — не значимо, НД — нет данных, IQR — межквартильный диапазон, СО — стандартное отклонение, ОШ — отношение шансов, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, NAD — норадреналин, НГДФ — непрерывная гемодиализация.

0–22 по сравнению с 14 днями, 95% ДИ: 0–22 соответственно,  $p = 0,045$ ). Оценка по шкале SOFA для согласованных пар из исследования JSEPTIC DIC составила приблизительно 11 баллов в обеих группах. Учитывая результаты исследования J-DPC, проведенного Fujimori и соавт. [12], было высказано предположение, что тяжесть состояния пациентов, включенных в исследование, была адекватной для ожидаемого получения значительного улучшения кли-

нического исхода в группе, получавшей терапию с применением РМХ-гемоперфузии. Результаты исследований J-DPC и других крупномасштабных исследований приведены в таблице 2.

Данные представлены в виде сравнения между группой, получавшей терапию с РМХ-гемоперфузией, и контрольной группой (РМХ-гемоперфузия vs контрольная группа). Данные справочного исследования [12] относятся к диапазону баллов по шкале SOFA 10–12.

- Продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии/неотложной помощи и/или частота пребывания в больнице: данные представлены в виде медианы (IQR).

- Дни без ИВЛ: данные представлены в виде медианы (IQR), за исключением исследования [13], в котором данные представлены в виде стандартного отклонения (CO).

- Дни без норадреналина/повышение АД: данные представлены в виде медианы (IQR), за исключением исследования [13], в котором данные представлены в виде стандартного отклонения (CO).

- Дни без НГДФ: данные представлены в виде медианы (IQR).

- 28-дневный или госпитальный исход: показан либо коэффициент выживаемости, либо смертность.

### *Различия между РКИ, крупными обсервационными исследованиями и метаанализами*

Клинические исследования, оценивающие эффективность терапии с применением РМХ-гемоперфузии, включают РКИ, обсервационные исследования с использованием больших данных и метаанализы. Как исследование для оценки эффективности лечения РКИ имеют большое преимущество, которое заключается в том, что в них не возникает предвзятости при группировании пациентов, поскольку они рандомизируют пациентов вне зависимости от проводимого лечения. С другой стороны, общепризнанными являются трудности регистрирования большого количества пациентов за короткий период времени, особенно в области интенсивной терапии, при таких состояниях, как сепсис,

и сложности оценки значительной разницы в смертности [17, 18]. Например, при допущении выживаемости 50% и 45% для двух групп количество образцов, необходимых для получения значимой разницы в смертности, оценивается примерно в 3000, что нереально для исследования сепсиса, особенно исследования работы медицинских устройств. Самое крупное РКИ терапии с применением РМХ-гемоперфузии — исследование EUPHRATES — включало 450 пациентов [13].

При проведении обсервационных исследований с использованием данных реестров возникает проблема: даже если анамнестические данные пациентов корректируются с использованием таких методов, как сопоставление показателей склонности, нельзя исключить возможность существования нескорректированных вмешивающихся факторов, вызывающих систематическую ошибку в результатах. С другой стороны, количество данных, которые можно проанализировать в обсервационных исследованиях, намного больше, по сравнению с РКИ. Описанное выше исследование J-DPC, в котором изучалась эффективность РМХ-гемоперфузии у пациентов с септическим шоком, получавших норадреналин, включало в анализ 8282 пациента и смогло выявить разницу в смертности 6,8% со значительными отличиями [11]. Анализ данных реестров также имеет преимущество в том, что дает результаты, отражающие реальную клиническую практику, в отличие от РКИ, в которые включаются только пациенты, отвечающие определенным критериям. Результаты РКИ и обсервационных исследо-

ваний следует использовать в качестве взаимодополняющего фактора для оценки эффективности лечения [17].

Метаанализ, который объединяет и оценивает несколько РКИ, считается исследованием, которое обеспечивает самый высокий уровень доказательности и используется в качестве оценки для определения рекомендаций во многих руководствах. Однако результаты метаанализа могут сильно различаться в зависимости от того, как отбираются статьи для оценки, а результаты одного метаанализа не всегда имеют сильную доказательность. На самом деле, до сих пор сообщалось о девяти метаанализах, оценивающих эффективность PMX-гемоперфузии, но статьи, включенные в каждый метаанализ, были разными. В результате в шести исследованиях из девяти [19–24] было обнаружено значительное преимущество использования PMX-гемоперфузии в отношении выживаемости, в то время как другие три исследования [25–27] не обнаружили такого преимущества при статистически значимых уровнях.

#### *Уменьшение органной дисфункции у пациентов, получавших лечение с применением PMX-гемоперфузии и поддерживающие механизмы действия*

Технически, адсорбция эндотоксина является основным механизмом действия PMX-гемоперфузии. Возможным вторичным механизмом является адсорбция иммунных клеток, таких как активированные нейтрофилы и моноциты [3, 28]. Молекула полимиксина В имеет сильное сродство к эндотоксину посредством ионных и гидрофобных

взаимодействий. Отрицательно заряженные фосфатные группы в липиде А части эндотоксина взаимодействуют с положительно заряженными первичными аминогруппами остатков  $\alpha$ ,  $\gamma$ -диаминомасляной кислоты полимиксина В. Между цепями жирных кислот части липида А и гидрофобными аминокислотами и метилоктановой кислотой в молекуле полимиксина В возникают гидрофобные взаимодействия.

Полимиксин В, иммобилизованный на волокне (PMX), является селективным адсорбентом эндотоксина [29]. Адсорбенты могут связывать вещества в крови, такие как цитокины и гуморальные медиаторы системного воспаления, через ионные и гидрофобные связи. Utsunomiya и соавт. изучали адсорбцию цитокинов *in vitro* [30] и сообщили, что PMX может адсорбировать различные цитокины, связанные с воспалением, фиброзом и проницаемостью сосудов, включая интерлейкин (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, RANTES (экспрессия и секреция нормальными Т-клетками при активации), MCP-1 (моноцитарный хемотаксический белок-1), FGF2 (фактор роста фибробластов-2), PDGF-bb (тромбоцитарный фактор роста-bb), TGF- $\beta$  (трансформирующий фактор роста- $\beta$ ) и VEGF (фактор роста эндотелия сосудов). Авторы связывают положительное влияние PMX-гемоперфузии на легочную оксигенацию и прогноз у пациентов с обострением интерстициального легочного фиброза (о-ИЛФ) с нейтрализацией множества цитокинов. Таким образом, гемадсорбция цитокинов с помощью PMX-гемоперфузии может значительно уменьшить воспаление и уменьшить органную дисфункцию.

### *Влияние РМХ-гемоперфузии на легочную оксигенацию*

Во многих исследованиях сообщалось об увеличении отношения  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  после терапии с применением РМХ-гемоперфузии. Активированные нейтрофилы мигрируют в альвеолы повреждают эпителиальные клетки легких. Kushi и соавт. изучали взаимосвязь между изменениями медиаторов воспаления и соотношением  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  у 36 пациентов с септическим шоком (21 мужчина, средний возраст  $62 \pm 18,5$  года), осложненным острым повреждением легких или острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), получавших терапию с РМХ-гемоперфузией [31]. Авторы оценивали изменения уровня ИЛ-8 в крови как показатель активации нейтрофилов, уровня ингибитора активатора плазминогена-1 (РАИ-1) как маркер повреждения эндотелиальных клеток крови и уровня эластазы нейтрофилов (ЭН) периферической крови как медиатор нейтрофильного повреждения. После начала РМХ-гемоперфузии средние уровни в крови ИЛ-8, РАИ-1 и ЭН через 48 ч значительно снизились, а соотношение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  значительно увеличилось (с  $244 \pm 26,3$  мм рт. ст. до  $322 \pm 22,1$  мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ) через 96 ч лечения у пациентов, получавших терапию с применением РМХ-гемоперфузии. Соотношение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  было обратно пропорционально корреляции с ЭН крови (коэффициент корреляции между логарифмически преобразованным отношением  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  и логарифмически преобразованным значением ЭН:  $-0,337$ ,  $p = 0,0198$ ) и ИЛ-8 (коэффициент корреляции логарифмически преобразованным отношением  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

и логарифмически преобразованным значением ИЛ-8:  $-0,417$ ,  $p = 0,0032$ ). Авторы пришли к выводу, что улучшение соотношения  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  связано со снижением уровня гуморальных медиаторов вследствие удаления эндотоксина.

Ishibe и соавт. обнаружили, что уровни секреторной фосфолипазы А2 типа II (sPLA2-II) и сурфактантного белка-D (SP-D) в плазме у пациентов с септическим ОРДС повышены соответственно с уровнями воспалительных цитокинов (например, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-8) [32]. sPLA2-II, который экскретируется в альвеолы макрофагами и тучными клетками, играет важную роль в развитии дыхательной дисфункции. Нарушения работы сурфактанта также могут вызывать заболевания легких. Авторы изучали ассоциацию sPLA2-II и SP-D со снижением показателей легочной оксигенации у пациентов с септическим шоком, которым проводилась РМХ-гемоперфузия. Всего в исследование было включено 25 пациентов с септическим шоком на фоне ОРДС (16 мужчин, средний возраст  $71,9 \pm 7,8$  года, оценка по шкале SOFA  $12,1 \pm 4,1$ ). Уровни эндотоксина в крови были значительно снижены с  $12,4 \pm 23,5$  пг/мл (до первого сеанса лечения) до  $0,9 \pm 1,0$  пг/мл в день после лечения. Уровни ФНО- $\alpha$  в плазме в 0-й день составляли  $183,6 \pm 120,6$  пг/мл и снизились до  $69,7 \pm 44,0$  пг/мл на 2-й день. С 0-го дня (непосредственно перед 1-м сеансом РМХ-гемоперфузии) по 2-й день уровни sPLA2-II в плазме достоверно снизились с  $340,0 \pm 150,7$  нг/мл до  $189,0 \pm 73,4$  нг/мл ( $p < 0,05$ ), а уровни SP-D снизились с  $483,3 \pm 290,0$  нг/мл до  $251,6 \pm 117,0$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). Отношение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  достоверно увеличилось с  $210,0 \pm 51,8$

мм рт. ст. в 0-е сутки до  $262,2 \pm 52,1$  мм рт. ст. на 2-е сутки ( $p < 0,05$ ). Отмечалась положительная корреляция между уровнями sPLA2-II в плазме и уровнями SP-D в плазме в день 0 (до начала PMX-гемоперфузии) ( $r = 0,89, p < 0,05$ ). Однако наблюдалась обратная корреляция между уровнями sPLA2-II в плазме и соотношением  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  в 0-й день (до начала PMX-гемоперфузии) ( $r = 0,72, p < 0,05$ ), а также между уровнями SP-D в плазме и отношением  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  в 0-е сутки ( $r = 0,87, p < 0,05$ ). Они предположили, что воспалительные реакции подавлялись вследствие удаления ЭТ с помощью PMX-гемоперфузии, таким образом предотвращалось образование ФНО- $\alpha$ , PLA2-II и SP-D и улучшалась легочная оксигенация.

#### *Влияние PMX-гемоперфузии на гемодинамику*

Улучшение гемодинамики (повышение артериального давления и снижение потребности в вазопрессорах) у пациентов с септическим шоком является наиболее клинически видимым эффектом, связанным с лечением с помощью PMX-гемоперфузии [33–35]. В рандомизированном контролируемом исследовании EUPHAS (раннее применение гемоперфузии с полимиксином В при абдоминальном септическом шоке) [7] наблюдалось увеличение САД (с 76 до 84 мм рт. ст.;  $p = 0,001$ ) и снижение потребности в вазопрессорах (инотропный балл 29,9 до 6,8;  $p < 0,001$ ) через 72 ч в группе PMX-гемоперфузии, но не в контрольной группе (САД от 74 до 77 мм рт. ст.;  $p = 0,37$ ; инотропный балл от 28,6 до 22,4;  $p = 0,14$ ). Как в исследовании EUPHRATES [13], так

и в ретроспективном исследовании [14] сообщалось о значительном улучшении среднего артериального давления в группах PMX-гемоперфузии по сравнению с контрольными группами.

Sugiura и соавт. ретроспективно исследовали истории болезни 78 пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком, получавших терапию с применением PMX-гемоперфузии [36]. Они разделили пациентов на две группы на основе улучшения инотропных показателей после PMX-гемоперфузии следующим образом: группа с улучшением и группа без улучшения. Характеристики пациентов, такие как оценка по шкале SOFA, уровни эндотоксина в крови, микробный состав возбудителей, статус иммуносупрессивных состояний и другие переменные, существенно не отличались между двумя группами. Однако инотропный балл до лечения с применением PMX-гемоперфузии был значительно выше в группе с улучшением, чем в группе без улучшения ( $p < 0,01$ ). Положительное изменение соотношения  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  после PMX-гемоперфузии также было значительным в группе с улучшением ( $p < 0,05$ ). Следовательно, было высказано предположение, что PMX-гемоперфузия особенно эффективна для улучшения гемодинамики у пациентов с септическим шоком.

В однокрупном клиническом исследовании с участием 37 пациентов с сепсисом и эндотоксемией, получавших терапию с применением PMX-гемоперфузии, Kodama и соавт. сообщили об улучшении сердечно-сосудистых параметров [37]. Этим пациентам в общей сложности был



проведен 51 сеанс РМХ-гемоперфузии. Гемодинамические параметры контролировали с помощью катетера Сван-Ганца. В оцениваемых 17 сеансах РМХ-гемоперфузии начальный индекс системного сосудистого сопротивления у пациентов (ИССС) составлял  $\geq 900$  (дин-сек-см-5; среднее значение  $638 \pm 37$  дин-сек-см-5) до лечения. После сеансов РМХ-гемоперфузии ИССС значительно увеличился до  $717 \pm 54$  сразу после проведения РМХ-гемоперфузии ( $p < 0,05$ ) и еще больше увеличился до  $773 \pm 49$  на следующий день ( $p < 0,01$ ). В пилотном исследовании Vincent и соавт. сообщалось, что у пациентов, получавших терапию с использованием РМХ-гемоперфузии, наблюдалось значительное увеличение сердечного индекса (ДИ;  $p = 0,012$  и  $0,032$  в 1-й и 2-й дни соответственно), индекса глобальной функции левого желудочка при инсульте ( $p = 0,015$  во 2-й день) и индекса оксигенации ( $p = 0,007$  на 2-й день) по сравнению с контрольной группой [38].

Nakamura и соавт. изучали изменения уровней предсердного натрийуретического пептида (ANP) и мозгового натрийуретического пептида (BNP) в плазме крови у пациентов с септическим шоком, которым проводилась РМХ-гемоперфузия [39]. Уровни данных веществ значимо увеличены у пациентов с септическим шоком. Наблюдаемые повышения уровней ANP и BNP в плазме крови рассматривались как предикторы сердечной дисфункции. Уровни эндотоксина, ИЛ-6, ANP и BNP в плазме крови были значительно повышены у пациентов с септическим шоком ( $n = 50$ ) по сравнению

со здоровыми субъектами контрольной группы ( $n = 30$ ), но значительно снизились после двух сеансов РМХ-гемоперфузии с сохранением тенденции к снижению на следующий день. После проведения РМХ-гемоперфузии значительно увеличилась фракция сердечного выброса. Эти результаты свидетельствуют о том, что удаление эндотоксина может быть хорошей терапевтической целью для предотвращения повреждения миокарда у пациентов с септическим шоком.

Прямое выведение сосудорасширяющих медиаторов с помощью РМХ-гемоперфузии может быть еще одним механизмом, лежащим в основе быстрой нормализации артериального давления у больных с септическим шоком. В процессе развития шока с эндотоксемией активированными макрофагами может продуцироваться эндогенный каннабиноид Анандамид (AEA). Считается, что эта молекула является паракриной причиной гипотензии. Wang и соавт. показали, что AEA эффективно адсорбируется в гранулах, иммобилизованных полимиксином В [40], предполагая, что РМХ-гемоперфузия может напрямую удалять молекулы AEA у пациентов с септическим шоком с последующим повышением артериального давления.

#### *Влияние РМХ-гемоперфузии на явления острой почечной недостаточности*

Fujimori и соавт. проанализировали 17 367 пациентов с диагнозом сепсис из базы данных J-DPC в период с апреля 2016 г. по март 2019 г. [10]. После исключения пациентов в возрасте  $< 20$  лет и тех, кто умер в течение 24 часов после

госпитализации или в течение 2 дней после триггерной даты (определяемой как день, когда была начата либо НГДФ, либо РМХ-гемоперфузия), было выбрано 15 364 подходящих пациента, 83% (12 748 из которых получали лечение с применением НГДФ. НГДФ часто используется для инфузионной терапии у пациентов с септическим шоком, страдающих ОПП, для лечения тяжелого шока, поддержки функции почек и удаления медиаторов воспаления.

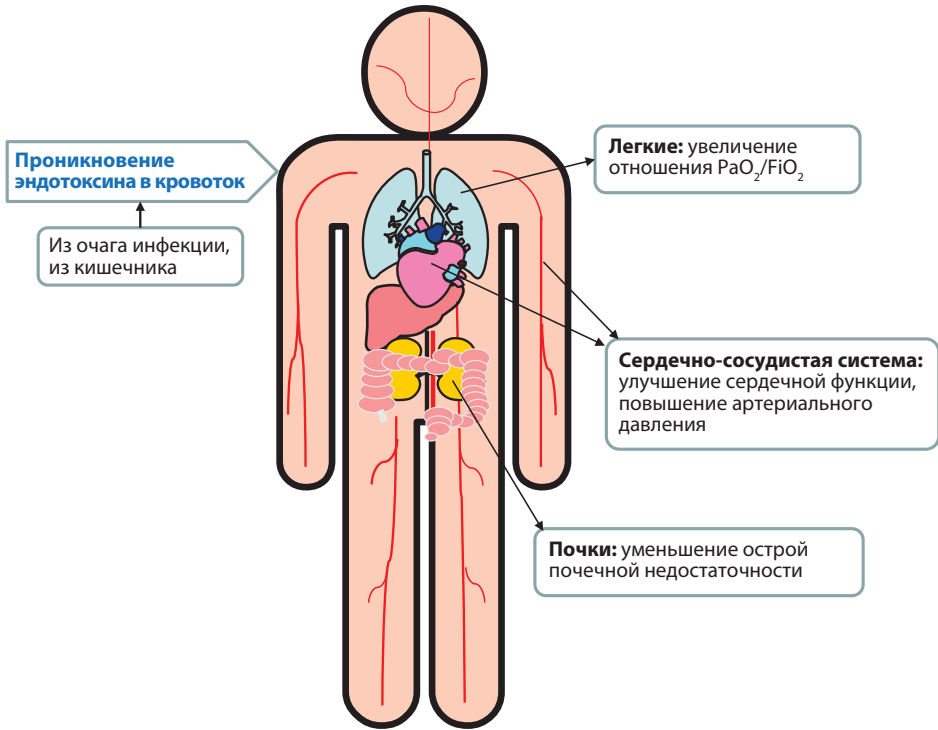
Важную роль в клубочковой фильтрации играют подоциты, расположенные на внешней поверхности базальной мембраны клубочков. Обнаружение подоцитов в осадке мочи указывает на тяжелое поражение почек у детей. Некоторые исследования показали, что эндотоксин вызывает прямое повреждение почечных клеток. Shimada и соавт. изучали обнаружение подоцитов в моче у пациентов с тяжелым сепсисом и ОПП и оценивали, каким образом элиминация эндотоксина с помощью РМХ-гемоперфузии влияет на количество подоцитов в моче [41]. Они изучили группу из 20 пациентов с сепсисом (средний возраст: 44,6 года, диапазон: 26–58) и 20 здоровых лиц (средний возраст: 41,6 года, диапазон: 28–54). У 12 из 20 больных с сепсисом были обнаружены мочевые биомаркеры повреждения подоцитов. Количество подоцитов уменьшилось с  $2,8 \pm 0,8$  клеток/мл до  $0,6 \pm 0,4$  клеток/мл после снижения уровня эндотоксина в плазме крови (с  $38,8 \pm 9,8$  до  $3,6 \pm 0,6$  пг/мл) на фоне лечения с применением РМХ-гемоперфузии. Таким образом, количество подоцитов в моче может быть хорошим маркером повреждения почек, вызванного сепси-

сом. Это исследование показало, что использование РМХ-гемоперфузии эффективно снижает количество подоцитов в моче, удаляя эндотоксин из крови.

Netti и соавт. изучали терапевтическую эффективность удаления эндотоксина в уменьшении альбуминурии за счет снижения экспрессии CD80 подоцитов [42]. Сообщалось об увеличении экспрессии CD80 в подоцитах при нескольких протеинурических гломерулопатиях, что ассоциировалось с худшими показателями почечной функции. Было продемонстрировано, что селективная элиминация эндотоксина (с помощью системы сопряженной плазменной фильтрации и адсорбции (CPFA) или РМХ-гемоперфузии) снижает уровень эндотоксина в крови (значения ЕАА), протеинурию, экспрессию CD80 и мочевую экскрецию как на животных, так и на клинических моделях.

Cantaluppi и соавт. сообщили, что РМХ-гемоперфузия снижала проапоптотическую активность плазмы пациентов с сепсисом на культивируемых почечных клетках, и обнаружили сильную корреляцию между сниженным уровнем эндотоксина в крови и индуцированным плазмой канальцевым апоптозом [43]. При удалении эндотоксина из крови снижалась проапоптотическая активность плазмы у больных сепсисом. Mitaka и соавт. также сообщили, что терапия с применением РМХ-гемоперфузии может защищать от ОПП путем ингибирования сигнального пути NF- $\kappa$ B и предотвращения апоптоза клеток почечных канальцев на крысиной модели [44]. Снижение уровня проапоптотических факторов с помощью РМХ-гемоперфузии путем удаления эндотоксина или прямой ад-

Снижение органной дисфункции, сопровождающееся PMX-гемоперфузией, иллюстрируется суммированием вышеупомянутых данных. **Рис. 1.**



сорбции проапоптотических факторов может быть эффективным в отношении ранней профилактики ОПП.

Эффективность удаления эндотоксинов с помощью PMX-гемоперфузии подтверждена более чем 25-летним использованием этого метода в клинической практике. Надлежащее применение PMX-гемоперфузии по-прежнему требуется для проявления ожидаемой клинической эффективности. PMX-гемоперфузию следует проводить адекватно для определенных пациентов и в определенное время. Определенные подгруппы пациентов с септическим шоком с эндотоксемией и соответству-

ющим уровнем тяжести заболевания могли бы получить пользу от этого лечения. PMX-гемоперфузию следует начинать как можно скорее, если пациенты соответствуют вышеуказанным критериям. Количество необходимых сеансов проведения PMX-гемоперфузии является одним из будущих направлений, которое необходимо адаптировать в зависимости от реакции каждого отдельного пациента.

Недавно сообщалось об использовании PMX-гемоперфузии у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [45, 46]. Общеизвестно, что типичной патофизиологией тяжелой формы COVID-19

является чрезмерная выработка цитокинов. Цитокиновый шторм вызывает повреждение эндотелиальных клеток сосудов и нарушения свертывания крови, которые прогрессируют до дисфункций органов, таких как ОРДС, дисфункция сердечно-сосудистой системы и ОПП. Предполагается, что эндотоксемия в значительной степени связана с вторичной грамотрицательной бактериальной инфекцией и/или транслокацией эндотоксина из кишечника из-за нарушения его барьерной функции. Таким образом, необходимо учитывать потенциальную роль удаления эндотоксина с помощью РМХ-гемоперфузии при тяжелом течении COVID-19.

## **Выводы**

Результаты недавних исследований, основанные на анализе больших массивов реальных клинических данных, таких как база данных J-DPC, продемонстрировали преимущество терапии с применением РМХ-гемоперфузии в отношении выживаемости пациентов. У пациентов, которым проводилась РМХ-гемоперфузия, наблюдалось увеличение числа дней без искусственной вентиляции легких, дней без НГДФ и дней без норадреналина, что подтверждает предыдущие отчеты, в которых сообщалось об уменьшении органной дисфункции у пациентов с септическим шоком, получавших лечение с помощью РМХ-гемоперфузии. Эти исследования также дают важную информацию о популяции пациентов, для которых лечение с применением РМХ-гемоперфузии может быть эффективным. Раннее лечение, направленное на уменьшение органной дис-

функции (например, дыхательной, сердечно-сосудистой и почечной дисфункций) подтверждает клинические и экономические преимущества лечения сепсиса с помощью РМХ-гемоперфузии. Технически изменения уровней биомаркеров в крови, связанные с органной дисфункцией, и улучшение параметров сердечной функции, связанное с терапией с использованием РМХ-гемоперфузии, свидетельствуют о биологической убедительности клинических наблюдений, представленных в J-DPC и других исследованиях. Необходим постоянный анализ накопленных больших массивов реальных клинических данных для получения доказательств эффективности РМХ-гемоперфузии в отношении лечения септического шока. Результаты исследования TIGRIS и будущих исследований будут способствовать пониманию этого значимого вмешательства.

## **Благодарности**

Авторы хотели бы поблагодарить Editage за поддержку в написании медицинских текстов.

## **Вклад авторов**

HS и RF разработали обзор, подготовили и отредактировали рукопись. Оба автора одобрили представленную версию. Авторы ознакомились и одобрили окончательный вариант рукописи.

## **Финансирование**

Это исследование не получило внешнего финансирования.

## **Доступность данных и материалов**

Недоступно

**Декларации**  
**Одобрение этического комитета**  
**и согласие на участие**

Не предоставлено

**Согласие на публикацию**

Не предоставлено

**Конфликт интересов**

HS является научным консультантом Toray Medical Co. Ltd. RF заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Сведения об авторе**

<sup>1</sup>Отделение неотложной помощи и интенсивной терапии, Toray Medical Co., Ltd, Токио 103-0023, Япония.

<sup>2</sup>Отделение интенсивной терапии, университетская больница Vall d'Hebron, исследовательская группа SODIR, Институт исследований Vall d'Hebron, 08035 Барселона, Испания.

Получено: 7 апреля 2022 г.

Принято: 8 июня 2022 г.

**Примечание издателя**

Springer Nature сохраняет нейтралитет в отношении юрисдикционных претензий в отношении опубликованных карт и институциональной принадлежности.

## Литература

1. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kissoon N, Finfer S, Fleischmann-Struzek C, Machado FR, Reinhart KK, Rowan K, Seymour CW, Watson RS, West TE, Marinho F, Hay SI, Lozano R, Lopez AD, Angus DC, Murray CJL, Naghavi M (2020) Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 395:200–211.
2. Shoji H, Opal SM (2021) Therapeutic rationale for endotoxin removal with polymyxin B immobilized fiber column (PMX) for septic shock. *Int J Mol Sci* 22:2228–2240.
3. Esteban E, Ferrer R, Alsina L, Artigas A (2013) Immunomodulation in sepsis: the role of endotoxin removal by polymyxin B-immobilized cartridge. *Mediators Inflamm* 2013:507539.
4. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, Mcintyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Bellef-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Coz Yataco A, De Waele J, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Möller MH, Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McGloughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, 168 Oczkowski S, Osborn T, Papanthanasoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T, Zimmerman J, Levy M (2021) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 47:1181–1247.
5. Payen DM, Guilhot J, Launey Y, Lukaszewicz AC, Kaaki M, Veber B, Pottecher J, Joannes-Boyau O, Martin-Lefevre L, Jabaudon M, Mimoz O, Coudroy R, Ferrandière M, Kipnis E, Vela C, Chevallier S, Mallat J, Robert R, ABDOMIX Group (2015) Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med* 41:975–984.
6. Iwagami M, Yasunaga H, Doi K, Horiguchi H, Fushimi K, Matsubara T, Yahagi N, Noiri E (2014) Postoperative polymyxin B hemoperfusion and mortality in patients with abdominal septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 42:1187–1193.
7. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, Malcangi V, Petrini F, Volta G, Bobbio Pallavicini FM, Rottoli F, Giunta F, Ronco C (2009) Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 301:2445–2452.
8. Iwagami M, Yasunaga H, Noiri E, Horiguchi H, Fushimi K, Matsubara T, Yahagi N, Nangaku M, Doi K (2016) Potential survival benefit of polymyxin B hemoperfusion in septic shock patients on continuous renal replacement therapy: a propensity matched analysis. *Blood Purif* 42:9–17.
9. Navas A, Ferrer R, Martínez ML, Gomà G, Gili G, Masip J, Suárez D, Artigas A (2018) Impact of hemoperfusion with polymyxin B added to hemofiltration in patients with endotoxic shock: a case-control study. *Ann Intensive Care* 8:121.
10. Fujimori K, Tarasawa K, Fushimi K (2021) Effects of polymyxin B hemoperfusion in patients with sepsis requiring continuous hemodiafiltration: analysis of a nationwide administrative database in Japan. *Ther Apher Dial* 25:384–389.
11. Fujimori K, Tarasawa K, Fushimi K (2021) Effects of polymyxin B hemoperfusion on septic shock patients requiring noradrenaline: analysis of a nationwide administrative database in Japan. *Blood Purif* 50:560–565.
12. Fujimori K, Tarasawa K, Fushimi K (2021) Effectiveness of polymyxin B hemoperfusion for sepsis depends on the baseline SOFA score: a nation-wide observational study. *Ann Intensive Care* 11:141.



13. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, Foster DM, Klein DJ, Marshall JC, Palevsky PM, Weisberg LS, Schorr CA, Trzeciak S, Walker PM, EUPHRATES Trial Investigators (2018) 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* 320:1455–1463.
14. Klein DJ, Foster D, Walker PM, Bagshaw SM, Mekonnen H, Antonelli M (2018) Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the Euphrates trial. *Intensive Care Med* 44:2205–2212.
15. Iba T, Klein DJ (2019) The wind changed direction and the big river still flows: from Euphrates to TIGRIS. *J Intensive Care* 7:31.
16. Nakamura Y, Kitamura T, Kiyomi F, Hayakawa M, Hoshino K, Kawano Y, Yamasaki R, Nishida T, Mizunuma M, Ishikura H, Japan Septic Disseminated Intravascular Coagulation (JSEPTIC DIC) study group (2017) Potential survival benefit of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock: a propensity-matched cohort study. *Crit Care* 21:134.
17. Granholm A, Alhazzani W, Derde LPG, Angus DC, Zampieri FG, Hammond NE, Sweeney RM, Myatra SN, Azoulay E, Rowan K, Young PJ, Perner A, Møller MH (2022) Randomised clinical trials in critical care: past, present and future. *Intensive Care Med* 48:164–178.
18. Frieden TR (2017) Evidence for health decision making beyond randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 377:465–475.
19. Chang T, Tu YK, Lee CT, Chao A, Huang CH, Wang MJ, Yeh YC (2017) Effects of polymyxin B hemoperfusion on mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a systemic review, meta-analysis update, and disease severity subgroup meta-analysis. *Crit Care Med* 45:e858–e864.
20. Zhou F, Peng Z, Murugan R, Kellum JA (2013) Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 41:2209–2220.
21. Terayama T, Yamakawa K, Umemura Y, Aihara M, Fujimi S (2017) Polymyxin B hemoperfusion for sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Surg Infect* 18:225–233. <https://doi.org/10.1089/sur.2016.168>.
22. Putzu A, Schorer R, Lopez-Delgado JC, Cassina T, Landoni G (2019) Blood purification and mortality in sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 131:580–593. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002820>.
23. Li X, Liu C, Mao Z, Qi S, Song R, Zhou F (2021) Effectiveness of polymyxin B-immobilized hemoperfusion against sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 63:187–195. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.09.007>.
24. Snow TAC, Littlewood S, Corredor C, Singer M, Arulkumaran N (2021) Effect of extracorporeal blood purification on mortality in sepsis: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Blood Purif* 50(4-5): 462–472. <https://doi.org/10.1159/000510982>.
25. Fujii T, Ganeko R, Kataoka Y, Furukawa TA, Featherstone R, Doi K, Vincent JL, Pasero D, Robert R, Ronco C, Bagshaw SM (2018) Polymyxin B-immobilized hemoperfusion and mortality in critically ill adult patients with sepsis/septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 44:167–178.
26. Kuriyama A, Katsura M, Urushidani S, Takada T (2018) Impact of polymyxin B hemoperfusion in the treatment of patients with sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Transl Med* 6:206. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.05.41>.

27. Lin WT, Lai CC, Wang JJ, Chao CM (2020) Effect of polymyxin B hemoperfusion on the outcome of patients with sepsis and septic shock. *J Infect* 80:350–371. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.11.013>.
28. Ronco C, Klein DJ (2014) Polymyxin B hemoperfusion: a mechanistic perspective. *Crit Care* 18:309.
29. Shoji H (2003) Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin). *Ther Apher Dial* 7:108–114.
30. Utsunomiya T, Mimura-Kimura Y, Yamamoto T, Aoe K, Oishi K, Kamei H, Matsunaga K, Yano M, Mimura Y (2021) Cytokine adsorption to polymyxin B-immobilized fiber: an in vitro study. *Blood Purif* 50:230–237.
31. Kushi H, Miki T, Okamaoto K, Nakahara J, Saito T, Tanjoh K (2005) Early hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation.
32. Ishibe Y, Shibata S, Takahashi G, Suzuki Y, Inoue Y, Endo S (2017) Association of type II secretory phospholipase A2 and surfactant protein D with the pulmonary oxygenation potential in patients with septic shock during polymyxin-B immobilized fiber-direct hemoperfusion. *J Clin Apher* 32:302–310.
33. Monti G, Terzi V, Calini A, Di Marco F, Cruz D, Pulici M, Brioschi P, Vesconi S, Fumagalli R, Casella G (2015) Rescue therapy with polymyxin B hemoperfusion in high-dose vasopressor therapy refractory septic shock. *Minerva Anesthesiol* 81:516–525.
34. Lee CT, Tu YK, Yeh YC, Chang T, Shih PY, Chao A, Huang HH, Cheng YJ, Yeh YC, Behalf of the NTUH Center of Microcirculation Medical Research (NCMMR) (2018) Effects of polymyxin B hemoperfusion on hemodynamics and prognosis in septic shock patients. *J Crit Care* 43:202–206
35. Park YJ, Kim EY (2020) Initial experience of using polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: things to consider for better outcome. *J Acute Care Surg* 10:13–17.
36. Sugiura M, Mitaka C, Haraguchi G, Tomita M, Inase N (2015) Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion mainly helps to constrict peripheral blood vessels in treatment for septic shock. *J Intensive Care* 3:14.
37. Kodama M, Tani T, Hanasawa K, Hirata K, Hirasawa H, Oda S, Otsuka T, Yamamoto Y, Kanekawa S, Takahashi Y, Maekawa K, Wakabayashi Y, Tama-kuma S, Sugimoto T (1997) Treatment of sepsis by plasma endotoxin removal: hemoperfusion using a polymyxin-B immobilized column. *J Endotoxin Res* 4:293–300.
38. Vincent JL, Laterre PF, Cohen J, Burchardi H, Bruining H, Lerma FA, Wittebole X, De Backer D, Brett S, Marzo D, Nakamura H, John S (2005) A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock* 23:400–405.
39. Nakamura T, Suzuki T, Kawagoe Y, Koide H (2008) Polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion attenuates increased plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide levels in patients with septic shock. *ASAIO J* 54:210–213.
40. Wang Y, Liu Y, Sarker KP, Nakashima M, Serizawa T, Kishida A, Akashi M, Nakata M, Kitajima I, Maruyama I (2000) Polymyxin B binds to anandamide and inhibits its cytotoxic effect. *FEBS Lett* 470:151–155.
41. Shimada N, Nakamura T, Shoji H, Hara M, Ebihara I, Koide H (2000) Hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber reduces urinary podocyte numbers in patients with severe sepsis. *Nephron* 85:364–365

42. Netti GS, Sangregorio F, Spadaccino F, Staffieri F, Crovace A, Infante B, Maiorano A, Godeas G, Castellano G, Di Palma AM, Prattichizzo C, Cotoia A, Mirabella L, Gesualdo L, Cinnella G, Stallone G, Ranieri E, Grandaliano G (2019) LPS removal reduces CD80-mediated albuminuria in critically ill patients with gram-negative sepsis. *Am J Physiol Renal Physiol* 316:F723–F731.
43. Cantaluppi V, Assenzio B, Pasero D, Romanazzi GM, Pacitti A, Lanfranco G, Puntorieri V, Martin EL, Mascia L, Monti G, Casella G, Segoloni GP, Camussi G, Ranieri VM (2008) Polymyxin-B hemoperfusion inactivates circulating proapoptotic factors. *Intensive Care Med* 34:1638–1645.
44. Mitaka C, Masuda T, Kido K, Uchida T, Abe S, Miyasho T, Tomita M, Inada E (2016) Polymyxin B hemoperfusion prevents acute kidney injury in sepsis model. *J Surg Res* 201:59–68.
45. Katagiri D, Ishikane M, Asai Y, Izumi S, Takasaki J, Katsuoka H, Kondo I, Ide S, Nakamura K, Nakamoto T, Nomoto H, Akiyama Y, Miyazato Y, Suzuki T, Kinoshita N, Ogawa T, Togano T, Suzuki M, Hashimoto M, Sakamoto K, Kusaba Y, Katsuno T, Fukaya T, Hojo M, Sugiyama M, Mizokami M, Okamoto T, Kimura A, Noiri E, Ohmagari N, Hinoshita F, Sugiyama H (2020) Direct hemoperfusion using a polymyxin B-immobilized polystyrene column for COVID-19. *J Clin Apher* 36:1–9. <https://doi.org/10.1002/jca.21861>.
46. Rosa SD, Cutuli SL, Ferrer R, Antonelli M, Ronco C, on behalf of the COVID- 19 EUPHAS2 Collaborative Group (2021) Polymyxin B hemoperfusion in coronavirus disease 2019 patients with endotoxic shock: case series from EUPHAS2 registry. *Artif Organs* 45:E187–E194.

---

## Для заметок