

Методы экстракорпоральной гемокоррекции при сепсисе (обзор)

В. А. Ковзель¹, Л. А. Давыдова¹, А. В. Карзин²,
С. В. Царенко¹, В. Ю. Батунова³, А. А. Полупан¹, А. И. Гутников^{1*}

¹ Московский Государственный Университет им. М. В. Ломоносова,
Россия, 119234, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1

² Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России,
Россия, 125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3

³ Городская клиническая больница №1 им. Н. И. Пирогова,
Россия, 119049, г. Москва, Ленинский проспект, д. 8

Для цитирования: В. А. Ковзель, Л. А. Давыдова, А. В. Карзин, С. В. Царенко, В. Ю. Батунова, А. А. Полупан, А. И. Гутников. Методы экстракорпоральной гемокоррекции при сепсисе. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (2): 68–82. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-2-2282> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Алексей Иванович Гутников, agutnik@mail.ru

Резюме

Сепсис и септический шок остаются важной проблемой в медицине критических состояний, поскольку являются одной из наиболее частых причин смерти в отделении интенсивной терапии. В настоящее время такие методы экстракорпоральной гемокоррекции (ЭКГ), как гемодиализация, высокообъемная гемофильтрация, гемофильтрация через high cut-off мембрану занимают особое место в ряду опций по лечению тяжелых системных заболеваний и патологических процессов, в частности, сепсиса.

Цель обзора — показать возможности и перспективы применения различных методов экстракорпоральной гемокоррекции, как используемых в настоящее время, так и находящихся в стадии разработки с учетом патофизиологических особенностей сепсиса.

Отбор 82 источников проводили по принципу сочетания клинических и экспериментальных данных из литературы последних пяти лет и более ранних, сохранивших актуальность для медицинской практики.

В обзоре представили современные методы экстракорпоральной гемокоррекции (ЭКГ) у пациентов с сепсисом. Описали клиническую патофизиологию сепсиса в аспекте рассматриваемых методов лечения: эндотоксинемию, фазу «цитокинового шторма». Рассмотрели как используемые в настоящее время методы ЭКГ: гемодиализацию, высокообъемную гемофильтрацию, гемофильтрацию через high cut-off мембрану и другие, так и перспективные технологии: мембрану oXiris, а также устройство поддержки почки, экстракорпоральную систему поддержки иммунитета, модуль ингибирования лейкоцитов, искусственную селезенку, которые все еще находятся в стадии разработки.

Заключение. В настоящее время методы ЭКГ все чаще используются не только для поддержки почечных функций, но и в качестве патогенетической терапии для полиорганной поддержки и иммуномодуляции посредством снижения уровня циркулирующих медиаторов воспаления. Изучение новых вариантов ЭКГ в качестве метода патогенетического лечения у пациентов с сепсисом представляется интересным и перспективным.

Ключевые слова: сепсис; экстракорпоральная гемокоррекция; эндотоксин

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Methods of Extracorporeal Hemocorrection in Sepsis (Review)

Victor A. Kovzel¹, Lyubov A. Davydova¹, Alexey V. Karzin², Sergey V. Tsarenko¹,
Vera Yu. Baturova³, Alexander A. Polupan¹, Alexey I. Gutnikov^{1*}

¹ M. V. Lomonosov Moscow State University,
1 Leninskiye gory Str., 119234 Moscow, Russia

² National Medical Research Center, Center for Treatment and Rehabilitation
3 Ivankovskoe highway, 125367 Moscow, Russia

³ N. I. Pirogov City Clinical Hospital № 1, Moscow Department of Health,
8 Leninsky Ave., 119049 Moscow, Russia

Summary

Sepsis and septic shock remain a major problem in critical care medicine being the most common causes of death in the intensive care unit. Currently, such methods of extracorporeal blood purification as hemodiafiltration, high-volume hemofiltration, high cut-off (HCO) membrane hemofiltration are among preferable options for treatment of severe systemic disorders and pathological conditions including sepsis.

The purpose of the review is to show the potentialities and prospects of the use of various extracorporeal hemocorrection methods, including those that are commonly employed in medical practice, and novel ones,

either recently developed, or still under the development in experimental settings according to sepsis pathophysiology. The selected 82 papers represent comprehensible clinical and experimental data from the literature of the last five years and several earlier publications remained of current interest in a medical practice.

The review presents current methods of extracorporeal hemocorrection (EHC) in patients with sepsis. The clinical pathophysiology of sepsis is described in relation to treatment options that target endotoxemia and «cytokine storm». We consider commonly used EHC methods (hemodiafiltration, high-volume hemofiltration, high cut-off membrane hemofiltration and others) and novel promising technologies that include extracorporeal kidney support device, immune support system, leukocyte inhibition module, and artificial spleen, which have been recently developed and are still under investigation in the intensive care.

Conclusion. Currently, EHC methods are increasingly used not only to support renal function, but also as pathogenetic therapy option for multiple organ support and immunomodulation by reducing the level of circulating inflammatory mediators. Exploration of novel extracorporeal blood purification techniques for the pathogenetic treatment of patients with sepsis seems encouraging and promising.

Keywords: *sepsis; extracorporeal hemocorrection; endotoxin*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

В настоящее время методы экстракорпоральной гемокоррекции (ЭГК) занимают особое место при сепсисе. Под ЭГК понимают направленное количественное и качественное изменение клеточного, белкового, водно-электролитного, ферментного, газового состава крови путем обработки крови за пределами сосудистого русла организма [1].

В основе современных методов экстракорпоральной гемокоррекции лежат восемь технологий: центрифужная, преципитационная, мембранная, сорбционная, электрохимическая, фотохимическая, электромагнитная, иммуномагнитная. Наиболее активно при сепсисе используются методы ЭГК на основе центрифужной, мембранной и сорбционной технологии [1]. Необходимо отметить, что центрифужная технология наряду с аферезной являются сепарационными технологиями, чей принцип основывается на фракционировании крови и удалении того или иного компонента, т. е. аферезе.

В центрифужной технологии используется принцип фракционирования элементов цельной крови по массе. Данный принцип реализуется следующим образом: под воздействием центробежной силы, создаваемой центрифугой, клетки крови разделяются в соответствии со своей массой, образуя фракции. Эта технология позволяет выделить из крови плазму и основные клеточные компоненты, что лежит в основе плазмафереза и различных видов цитафереза.

Мембранные технологии, в которых ведущую роль играют процессы диффузии, ультрафильтрации (фильтрации), конвекции и осмоса, позволяющие за счет вида мембраны, размера и количества пор, площади поверхности осуществлять процессы переноса белков, электролитов и газов, в своей основе используют явление трансмембранного массопереноса. Полупроницаемая мембрана — это селективно проницаемый барьер между двумя фазами. Массоперенос через мембрану также называют

проницаемостью, поскольку он возникает только тогда, когда существует движущая сила или градиент потенциала какого-либо воздействия на систему по обе стороны мембраны [2].

Сорбционная технология базируется на процессе поглощения веществ из биологических жидкостей путем образования связей с активными центрами на поверхности сорбента. В основе ее лежат специфические и неспецифические механизмы (адсорбция, абсорбция, хемосорбция, ионообмен и комплексообразование). Технология реализуется целым рядом операций обработки как цельной крови, так и ее компонентов, при этом в качестве сорбентов используются активированные угли, ионообменные смолы, а также селективные (иммунные, аффинные и рецепторные) сорбенты [2–4].

Наименее селективными являются обменное переливание крови, гемосорбция, плазмаферез, неселективная плазмасорбция. Наиболее специфичными в удалении строго определенных субстанций служат методы иммуносорбции, аффинной сорбции и биоспецифической сорбции крови и ее компонентов [2]. В эфферентной терапии сепсиса наряду со всеми вышеперечисленными технологиями используются мембранные и сорбционные методы. Дальнейшее обсуждение будет посвящено данным методам ЭГК.

По данным международного многоцентрового исследования Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) (результаты 198 европейских медицинских центров), средняя внутрибольничная летальность от внутрибольничного сепсиса составила 24,1% (от 14% в Швейцарии до 41% в Португалии) [5]. Результаты другого многоцентрового исследования, Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS), показали, что внутрибольничная летальность достигает 49,6% [6]. Прогноз при сепсисе зачастую непредсказуем; так, летальность в ведущих клиниках развитых стран достигает 40%, а при СШ — 80–90% [7]. В связи с изложенным выше сепсис и септический шок

остаются важной проблемой клинической медицины, поскольку являются одной из ведущих причин смерти в отделении интенсивной терапии. Сепсис и возникающая в результате воспалительная реакция могут привести к синдрому полиорганной дисфункции [8].

Сепсис — жизнеугрожающая острая органная дисфункция, возникающая в результате нарушения регуляции ответа макроорганизма на инфекцию. В сущности, это состояние нарушенного воспалительного гомеостаза, инициированное инфекцией с многофакторной прогрессией. Гиперреактивность про- и противовоспалительных процессов может мешать друг другу, создавая состояние деструктивного иммунологического диссонанса, что повышает риск летального исхода. Воспалительные сигналы подавляют гомеостатические сигналы, являясь более приоритетными для выживания организма, при сепсисе про- и противовоспалительные цитокины действуют одновременно. Такой избыточный и в то же время разнонаправленный одновременный сигналинг, оказывающий поливалентное действие на эффекторные ткани, в конечном итоге приводит к разбалансировке иммунитета.

После инфицирования патоген сталкивается с врожденной иммунной системой организма — лейкоцитами, эпителиальными и эндотелиальными клетками. Клетки врожденного иммунитета «распознают» патогены через ассоциированные молекулярные паттерны (РАМР, pathogen-associating molecular patterns), например, липополисахарид (ЛПС), который активирует внутриклеточные каскады синтеза воспалительных субстанций. Провоспалительные цитокины, участвующие в патогенезе сепсиса, включают фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-12 и ИЛ-18 [9]. Блокирование или элиминация этих цитокинов обеспечивают защиту в моделях острой фульминантной инфекции у животных [10]. Важно, что противовоспалительный ответ также может привести к критической полиорганной недостаточности через состояние иммунной приостановки, также называемое «иммунным параличом». Таким образом, другой стороной дисбаланса иммунного ответа при сепсисе является иммунная супрессия, которая затрагивает как врожденную, так и адаптивную иммунную систему. Понимание того, что ЛПС и другие РАМР способны запустить выработку цитокинов, а цитокины, в свою очередь, будучи выброшенными в системный кровоток, — оказать свое повреждающее действие на эффекторные клетки и ткани (прежде всего, на эндотелий органных капилляров и других участников иммунной защиты, в дальнейшем обусловив состояние сеп-

тической полиорганной недостаточности и иммунологической анергии, соответственно), составляет теоретическое обоснование для рутинного применения различных методов ЭГК при сепсисе. Целью настоящей статьи является знакомство широкого круга читателей с возможностями современной экстракорпоральной гемокоррекции при сепсисе.

Экстракорпоральная гемокоррекция при сепсисе. При экстракорпоральной гемокоррекции используются четыре основных технологии: сепарационная, диффузионная, конвекционная и адсорбционная, с возможностью использования любой их комбинации в зависимости от клинического контекста и конкретных потребностей пациента. В табл. 1 отразили основные современные методы ЭГК, используемые при сепсисе, а также кратко изложили принципы их работы.

В недавнем прошлом методы ЭГК использовались у пациентов с сепсисом в основном для замещения клиренсной функции почек и уменьшения уремических осложнений. В последние годы произошел сдвиг парадигмы от одного лишь протезирования функции почки в сторону более комплексной полиорганной поддерживающей терапии (multiple organ support therapy — MOST). Методы экстракорпоральной гемокоррекции теоретически хорошо приспособлены для обеспечения концепции MOST. Для методов ЭГК доступен лишь внутрисосудистый компартмент, поэтому данные методы через воздействие на данный компартмент могут частично влиять на его состав, удаляя из крови нежелательные компоненты, такие как медиаторы воспаления и ЛПС, или добавляя необходимые компоненты, такие как бикарбонат, восполняя буферную емкость крови [11].

Поддержка при сердечно-сосудистой недостаточности может быть достигнута за счет контроля баланса жидкости с последующей оптимизацией преднагрузки и постнагрузки (путем трансмембранного переноса жидкости по гидростатическому градиенту). Также возможно удаление внесосудистой жидкости легких [12, 13]. Удаление уремических токсинов и коррекция кислотно-основного состояния (КОС) могут потенциально облегчить септическую энцефалопатию (проблемы нарушения КОС и водно-электролитных нарушений эффективно решают диализные технологии); кроме того, непрерывная заместительная почечная терапия (ЗПТ) дает дополнительное преимущество, сводя к минимуму как осмотические сдвиги, так и гемодинамические нарушения, которые могут нарушить церебральную перфузию [14]. При печеночной недостаточности система альбуминового диализа с регенерацией

Таблица 1. Методы ЭГК, используемые при сепсисе.

Метод ЭГК	Цель	Принцип работы
Сепарационные методы ЭГК — плазмаферез — плазмообмен	Разделение плазмы и форменных элементов крови, коррекция гемостаза (при замещении СЗП)	Центрифужное разделение компонентов крови, основанное на различиях в удельной плотности компонентов
Гемодиафильтрация (CVVHDF)	Комплексная полиорганная поддерживающая терапия (MOST) + Неселективное удаление медиаторов воспаления	Комбинация диффузионного и конвективного массопереноса
Высокообъемная гемофильтрация (HVHF)	Неселективное удаление медиаторов воспаления	Конвективная элиминация токсинов
Гемофильтрация через high cut-off мембрану (HCOM)	Неселективное удаление медиаторов воспаления	Конвективная элиминация токсинов
Плазмасорбция сочетанная с гемофильтрацией (CPFA)	Неселективное удаление медиаторов воспаления	Адсорбция токсинов из плазмы
Альбуминовый диализ с регенерацией альбумина (MARS)	Удаление воды, низко-, среднемолекулярных субстанций, гидрофобных альбумин-связанных компонентов плазмы крови	Сочетание гемодиализа (low flux) и полуселективной адсорбции с регенерацией альбумина
Гемодиализ с селективной плазмофильтрацией и адсорбцией (FPSA)	Удаление воды, низко-, среднемолекулярных субстанций, гидрофобных альбумин-связанных компонентов плазмы крови	Сочетание гемодиализа (high flux) и селективной плазмофильтрации
Сорбция эндотоксина	Селективное удаление ЭТ	Адсорбция ЭТ
Сорбция цитокинов	Селективное удаление медиаторов воспаления	Адсорбция медиаторов воспаления
Мембрана oXiris	Неселективная сорбция ЭТ и воспалительных медиаторов	За счет модификации положительно заряженным полииминэтиленовым слоем, мембрана AN69 адсорбирует отрицательно заряженные молекулы ЭТ и цитокинов.

альбумина способствует элиминации связанных с альбумином токсинов, таких как билирубин, для обеспечения частичной поддержки печени [15]. Экстракорпоральный контур за счет изменения длины линии, т. е. площади теплообмена, и температуры диализирующего и/или замещающего раствора может быть модулятором температуры тела, что используется при гипертермии или выраженной гипотермии. Таким образом, с помощью технологий ЭГК возможно позитивно воздействовать на ряд органов-мишеней при сепсисе.

Считается, что снижение содержания цитокинов в крови может привести к снижению смертности при сепсисе [16]. За прошедшие годы было разработано несколько экстракорпоральных методов с целью воздействия на циркулирующие в крови субстанции: ЛПС, медиаторы воспаления, а также факторы системы свертывания крови. Кроме того, появились новые экспериментальные системы, использующие фагоцитирующие клетки, иммобилизованные антитела для целенаправленной иммуномодуляции и магнитные наночастицы, покрытые искусственным человеческим опсонином. Далее будет предоставлен краткий обзор основных методов, используемых в настоящее время в клинической практике с целью экстракорпоральной гемокоррекции при сепсисе.

Гемодиафильтрация (ГДФ, CVVHDF) и высокообъемная гемофильтрация (HVHF) при сепсисе. ГДФ представляет собой комбинацию

диффузионного и конвективного массопереноса и позволяет эффективно удалять как мелкие, так и средние молекулы. При использовании данного метода происходит перенос токсинов, растворенных в фильтрующейся по градиенту гидростатического давления жидкости через полупроницаемую мембрану. В ОРИТ предпочтение отдается продолжительной методике ГДФ (CVVHDF — Continuous Venovenous Hemodiafiltration, продолжительная вено-венозная ГДФ) [17, 18]. Замещение удаленной жидкости происходит в режиме пре- или постдилюции, т.е. перед фильтром, или после, соответственно.

Существует ряд обстоятельств, влияющих на выбор метода ГДФ и дилюции [19]:

- Клиренс низкомолекулярных субстанций при гемодиафильтрации такой же, как при гемодиализе.
- Клиренс среднемолекулярных субстанций при гемодиафильтрации значительно выше, чем при гемодиализе.
- Клиренс среднемолекулярных субстанций при гемодиафильтрации повышается при повышении скорости ультрафильтрации.
- Преддилюция предпочтительна для введения среднемолекулярных субстанций при некотором снижении клиренса по мочеvine и креатинину.
- Постдилюция обеспечивает полноценное (по сравнению с гемодиализом) выведение низкомолекулярных субстанций при некотором снижении клиренса по среднемолекулярным субстанциям по сравнению с преддилюцией.

Длительное время считалось, что снижение уровня цитокинов в крови при ЭГК может привести к снижению смертности у пациентов с сепсисом. Были предложены три теории для объяснения потенциальной пользы высокообъемной гемофильтрации (HVHF) при сепсисе.

С. Ronco и соавт. предложили «гипотезу пиковой концентрации», предполагая, что снижение как про-, так и противовоспалительных медиаторов («срезание» пиков концентраций) может ограничить связанное с этим повреждение органов-мишеней. Тем не менее, некоторые исследования продемонстрировали клиническое улучшение и улучшение выживаемости у септических пациентов с применением HVHF без какого-либо значительного снижения концентрации медиаторов в крови [16].

Р. М. Nonogre и соавт. предложили более динамичную точку зрения для потенциального объяснения этих результатов, назвав ее «гипотезой пороговой иммуномодуляции». Предполагается, что после удаления медиаторов воспаления из кровяного русла при HVHF эти медиаторы впоследствии удаляются и на тканевом уровне. Удаление медиаторов воспаления на тканевом уровне приводит к клиническому эффекту даже без существенного изменения их концентрации в крови [20, 21].

J. V. Di Carlo и S. R. Alexander с «гипотезой медиаторной доставки» [22] предположили, что HVHF не только удаляет растворенные вещества, но также увеличивает лимфатический транспорт между интерстициальным и внутрисосудистым компартментами. Это увеличение лимфатического транспорта было продемонстрировано в нескольких исследованиях, показывающих 20–40-кратное увеличение лимфатического потока при HVHF [23, 24]. По мнению авторов, этот лимфатический механизм усиливает эндогенный клиренс медиаторов воспаления, особенно на тканевом уровне.

Также в исследовании R. Ratanarat и соавт. было показано, что использование HVHF снижает концентрацию анафалитоксина и медиаторов апоптоза [25]. Что касается восстановления работы почек, то в исследовании N. Boussekey и соавт. наблюдалось существенное увеличение диуреза при HVHF [26]. Кроме того, снижение потребности в вазопрессорах при применении HVHF было показано в других исследованиях при сепсисе и септическом шоке [27–29].

Потенциальные побочные эффекты HVHF включают потерю витаминов, микроэлементов и некоторых лекарств. Важной проблемой при HVHF является правильное дозирование антибиотиков. Имеются рекомендации по дозированию противомикробных препаратов у пациентов

в критическом состоянии, получающих заместительную почечную терапию. Таким образом, мониторинг концентрации антибиотиков и соответствующая коррекция дозы имеют решающее значение для предотвращения недостаточного дозирования [30]. Ввиду высокого клиренса малых молекул при HVHF также необходим строгий мониторинг электролитов во избежание гипокалиемии и гипофосфатемии, наблюдаемых в некоторых исследованиях [31, 32].

В проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании IVOIRE [33], при сравнении «стандартной дозы» гемофильтрации (35 мл/кг в час) с HVHF (70 мл/кг в час), авторы не отметили снижения 28-дневной летальности, улучшения показателей гемодинамики, функции органов у пациентов с сепсисом.

Гемофильтрация через high cut-off мембрану. Большинство коммерчески доступных гемофильтров не обеспечивают эффективного клиренса цитокинов и эндотоксина из-за относительно низкого порога отсечки мембран. Мембраны с высокой точкой отсечки (high cut-off membranes — HCOM) характеризуются увеличенным диаметром пор. Данная техническая особенность позволяет повысить проницаемость до точки отсечки в 100 кДа [34]. HCOM, используемые при ЗПТ, продемонстрировали более высокие показатели клиренса некоторых медиаторов воспаления по сравнению со стандартной мембраной [35]. В пилотном РКИ 30 пациентов были отнесены к группе HCOM-CVVHF или стандартной продолжительной вено-венозной гемофильтрации CVVHF со средней дозой продолжительной ЗПТ 31 мл/мин. По сравнению со стандартной CVVHF, HCOM-CVVHF снижала потребность в инфузии норадреналина и продемонстрировала лучший клиренс ИЛ-6 и ИЛ-1 [36]. HCOM улучшает пролиферацию моноцитов периферической крови, способствует нормализации фагоцитоза полиморфноядерных клеток и снижению активности пролиферации лимфоцитов, но, как и при HVHF, ассоциирована с потерей витаминов, микроэлементов и антибиотиков, что затрудняет точное дозирование последних. Потери белка и альбумина оказались выше при конвекции (по сравнению с диффузионным режимом) и при более высоких скоростях потока [37].

Комбинированные методы ЭГК. Для нивелирования недостатков и потенцирования достоинств мембранных и сорбционных экстракорпоральных методов созданы комбинированные методы ЭГК. Примером являются системы CPFA, MARS, FPSA. Однако данные методы не приобрели широкого распространения в практике лечения при сепсисе, немногочисленные же исследования данных методов при-

менительно к мультиорганной поддержке при септическом шоке говорят скорее о пользе отказа от данных методов. В частности, второе клиническое испытание (COMPACT 2), по изучению влияния эффекта высоких доз CPFA, было прекращено раньше срока из-за установленной в ходе промежуточного анализа более высокой смертности в группе CPFA по сравнению с контрольной группой, особенно в первые дни лечения. Упомянулось также, что метод CPFA больше не показан для лечения при септическом шоке [38].

ЛПС-сорбция. Эндотоксин входит в состав внешней мембраны грамотрицательных бактерий, считается одним из основных биологических веществ, вызывающих сепсис. Липополисахарид (ЛПС, LPS) — циркулирующий эндотоксин (ЭТ) активирует множество биологических систем: систему коагуляции, комплемента, клетки крови (моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы) — а также эндотелиоциты с иницированием освобождения множества медиаторов, что клинически проявляется тяжелой системной воспалительной реакцией с дальнейшим формированием полиорганной недостаточности [39, 40].

При удалении ЭТ из крови больных при сепсисе и СШ можно уменьшить выраженность полиорганной недостаточности и ассоциированную с этим летальность. Для реализации этой идеи были разработаны специальные методы сорбции ЭТ.

В настоящее время в клинической практике применяются следующие сорбенты:

- картридж с иммобилизированным полимиксином В (PMX-B) («Toraymixin-20R», Япония);
- LPS Adsorber («Alteco Medical AB», Швеция);
- MATISSE-Fresenius system («Fresenius SE» Германия);
- Токсипак (НПФ «ПОКАРД», Россия);
- Эфферон-ЛПС (ЗАО «Эфферон», Россия).

Наиболее изученным и широко используемым у больных при сепсисе и СШ является картридж с иммобилизированным PMX-B. PMX-B представляет собой катионный полипептидный антибиотик с высокой активностью по отношению к грамотрицательным бактериям и аффинной способностью к ЭТ. Внутривенное применение PMX-B ограничено из-за его высокой нефро- и нейротоксичности. Возможность фиксации PMX-B на полистиреновом волокне картриджа позволяет удалять ЭТ без риска развития побочных эффектов. Картридж с PMX-B (Toraymixin-20R) был разработан и разрешен к клиническому применению в Японии в 1993 г. Результаты одного из крупнейших открытых контролируемых исследований, проведенных в Японии, были опубликованы в 2003 г. Под на-

блюдением находились 314 пациентов с сепсисом, 206 из которых (основная группа) проводилась терапия с использованием Toraymixin-20R. Итогом исследования явилось снижение уровня 28-дневной летальности в основной группе до 32% [41]. Необходимо упомянуть о том, что на сегодняшний день Toraymixin-20R является самым исследованным из всех картриджей для сорбции ЭТ [42–44].

LPS Adsorber состоит из серии пористых полиэтиленовых пластин, покрытых пептидом, специфичным к ЭТ. Этот адсорбент предназначен для сорбции ЭТ из крови. В настоящее время в мировой литературе встречается мало публикаций, посвященных применению LPS Adsorber у пациентов с сепсисом. В отечественной литературе представлены результаты использования LPS Adsorber при лечении пациентов с сепсисом и СШ [45]. Авторы указывают, что включение адсорбента в комплексную терапию приводит к снижению концентрации ЭТ, медиаторов воспаления и клиническому улучшению течения заболевания, которое проявляется восстановлением респираторных и гемодинамических показателей. Сравнительный анализ эффективности Toraymixin 20R и LPS Adsorber у пациентов с грамотрицательным сепсисом не выявил существенных различий в исходе заболевания [46, 47].

MATISSE-Fresenius system — система для сорбции ЭТ, основанная на способности альбумина сыворотки крови ковалентно связываться с макропористыми шариками акрилового полимера. Результаты рандомизированного исследования не обнаружили какого-либо значимого эффекта в сравнении со стандартной терапией у пациентов с сепсисом [48].

Сорбционная колонка Токсипак (НПФ «ПОКАРД», Россия) предназначена для селективной сорбции ЭТ. Она состоит из сорбента, синтезированного на основе полисахаридной гранулированной матрицы, и химического лиганда, специфичного к грамотрицательным бактериям. Клинический опыт применения этого сорбента ограничен. В сообщениях Соколова А. А. и Генделя Л. Л. отмечаются улучшение клинико-лабораторных показателей и снижение органной дисфункции у пациентов с сепсисом и СШ на фоне применения колонки Токсипак [49, 50].

Сорбционная колонка Эфферон-ЛПС (ЗАО «Эфферон», Россия), содержащая мультимодальный гемосорбент на основе сверхсшитого стирол-дивинил-бензольного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом, также предназначена для сорбции эндотоксинов и в настоящий момент является одной из наиболее изученных колонок, применяемых с целью

липополисахаридной сорбции. В экспериментальном исследовании в испытаниях *in vitro* и *ex vivo* были получены данные, демонстрирующие эффективность и безопасность данного устройства для ЛПС-сорбции [51]. В клиническом исследовании пациентам ($n=9$) с подтвержденной грам-негативной бактериальной инфекцией и септическим шоком (СЕПСИС-3, 2016) проводили ЛПС-селективную гемоперфузию. Было установлено, что ЛПС-сорбция с использованием колонки «Эфферон-ЛПС» приводила к быстрому снижению активности эндотоксина (ЕАА тест), более чем двукратному уменьшению содержания интерлейкина-1 (иммуноферментный тест) в плазме крови, а также к значимому клиническому улучшению у семи из девяти пациентов с септическим шоком, что говорит о необходимости проведения дальнейших расширенных клинических исследований с целью оценки эффективности данного сорбента и его вклада в снижение летальности пациентов с септическим шоком [52].

В последние годы появились работы, свидетельствующие о неэффективности стандартных режимов использования картриджей для ЛПС-сорбции с РМХ-В. Так, в проспективном рандомизированном многоцентровом контролируемом исследовании у 243 пациентов с СШ определили недостоверное увеличение летальности в группе лечения [53]. Кроме того, использование РМХ-В не влияло на выраженность СПОН. Неэффективность РМХ-В может быть объяснена возможной сорбцией антибиотиков во время процедуры ЭГК, поэтому исследования с коррекцией дозы антибиотика в зависимости от его концентрации во время гемоперфузии могут повлиять на окончательные выводы [54].

Сорбция цитокинов. Другим вариантом не-селективной адсорбции является использование колонок (картриджей), адсорбирующих цитокины, таких как CytoSorb, PMMA, CYT-860-DHP, Lixelle, CTR-001, HA330 и MPCF-X [55]. Связывание с различными цитокинами и медиаторами является результатом специфических гидрофобных взаимодействий, электростатического притяжения, образования водородных связей и сил ван-дер-ваальсовых взаимодействий. В данной связи структуры этих колонок значительно различаются.

Для предметного рассмотрения данного метода ЭГК были выбраны один из наиболее распространенных и исследованных картриджей для цитокиновой сорбции Cytosorb и относительно новая хорошо изученная мембрана из полиметилметакрилата PMMA.

Модели животных с сепсисом продемонстрировали способность CytoSorb очищать кровь от про- и противовоспалительных цитокинов, дру-

гих медиаторов воспаления, продуктов метаболизма и повышать выживаемость при сепсисе [56, 57]. Однако только одно многоцентровое РКИ оценило его эффективность при сепсисе у человека [58]. В этом исследовании 97 пациентов с септическим шоком и острым повреждением легких или острым респираторным дистресс-синдромом были рандомизированы в группы стандартной терапии или гемосорбции с применением CytoSorb по 6 ч в день в течение максимум 7 последовательных дней. Авторы не обнаружили различий между двумя группами в уровне IL-6 (первичная конечная точка) или по концентрации других ключевых цитокинов в плазме. В группе CytoSorb не было признаков улучшения показателей полиорганной дисфункции.

Помимо небольшого размера выборки, это исследование имеет ряд ограничений. Так, по дизайну исследования терапия проводилась в виде коротких (6 ч) ежедневных сеансов. Эта стратегия может быть неадекватной, так как считается, что для полного насыщения сорбента требуется 24 ч рабочего времени, а интервалы без терапии могут привести к восстановлению уровня цитокинов [56]. Кроме того, исходные средние концентрации ИЛ-6 составляли 552 (от 162 до 874) пг/мл (в группе CytoSorb) и 590 (от 125 до 2147) пг/мл (в контрольной группе), — значения, которые считаются низкими при сепсисе. Поскольку удаление цитокинов с помощью CytoSorb зависит от концентрации медиаторов воспаления, возможно, что сочетание короткого времени терапии и низких уровней ИЛ-6 могло препятствовать выявлению потенциального эффекта сорбции с применением CytoSorb. Все остальные исследования являются наблюдательными. Самая большая когорта основана на данных международного регистра, включающего 198 пациентов (68% из которых — с сепсисом) [59]. У этих пациентов применение CytoSorb ассоциировалось со снижением уровня ИЛ-6 и более низкой, чем предполагалось, госпитальной летальностью. В двух сериях случаев сообщалось о снижении потребности в норадреналине и снижении уровня лактата соответственно у 20 и 26 пациентов с сепсисом, получавших эфферентную терапию с применением CytoSorb в сочетании с продолжительной ЗПТ [60–62]. Достоверность этих наблюдательных исследований в значительной степени ограничена ввиду отсутствия контрольной группы.

Таким образом, экспериментальные модели и наблюдательные исследования показали значимое клиническое улучшение, в то время как РКИ пока не продемонстрировали каких-либо клинических преимуществ. Однако их ограниченное количество и размер, а также относительно низкая тяжесть включенных па-

циентов не позволяют сделать какой-либо окончательный вывод. Следовательно, дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на популяциях с высоким уровнем цитокинов в крови, в том числе с анализом до цитокиновой сорбции. Адекватное определение целевой популяции имеет важное значение для будущей оценки картриджей и устройств (не только Cytosorb), чтобы предотвратить как злоупотребление данной технологией, так и необоснованный отказ от нее.

Мембрана из полиметилметакрилата (PMMA) представляет собой синтетическую полимерную мембрану с симметричной микропористой структурой. Данная мембрана, как и CytoSorb, способна адсорбировать молекулы с малой и средней молекулярной массой, такие как цитокины, бета-2-микроглобулин и легкие цепи иммуноглобулинов [63]. В связи с крайне высокими адсорбционными свойствами мембрана из PMMA была предложена для ЭГК сепсиса. Сообщалось, что непрерывная вено-венозная ГДФ с гемофильтром из PMMA улучшает 28-дневную выживаемость у пациентов с септическим шоком [64]. Однако мембрана из PMMA характеризуется высокой степенью засорения из-за неселективной адсорбции макромолекулярных субстанций, прежде всего, белка на порах мембраны, о чем свидетельствует увеличение со временем трансмембранного давления в фильтре [65]. Высокая тромбогенность также объясняется структурными изменениями адсорбированных белков, что вызывает активацию и адгезию тромбоцитов на поверхности мембраны. Для решения этих проблем была разработана новая мембрана на основе PMMA, ограничивающая структурные изменения адсорбированных белков, позволяющая улучшить проницаемость и сохранить адсорбционные свойства [66].

Мембрана oXiris. Мембрана oXiris на основе AN69 модифицирована положительно заряженным полииминэтиленовым слоем, способным адсорбировать отрицательно заряженные молекулы эндотоксина. В дополнение к своей адсорбционной способности фильтр oXiris представляет собой обычный диализный фильтр, способный обеспечить полную диализную очистку. В отличие от вышеописанных 4 новейших разработок в области экстракорпоральной гемокоррекции, мембрана oXiris исследована в РКИ [67].

Цель исследования — оценить способность мембраны диализного фильтра oXiris снижать уровни эндотоксинов и цитокинов в течение 24-часового периода лечения у пациентов с септическим шоком и сравнить результаты с результатами, полученными при использовании

стандартного фильтра. Уровни эндотоксина значительно снизились при использовании фильтра oXiris по сравнению со стандартным фильтром. В исследованиях *in vitro* фильтр oXiris был единственным протестированным устройством для гемоперфузии, которое показало удаление как эндотоксинов, так и цитокинов [68].

Важно отметить, что неразборчивое удаление всех цитокинов может нарушить иммунную регуляцию; однако, когда один или несколько цитокинов присутствуют в избытке, как при сепсисе, доля последних, удаляемая путем адсорбции, будет больше, чем доля цитокинов, присутствующих в более низких концентрациях, таким образом, теоретически помогая восстановить баланс цитокинов [69]. Циркулирующие уровни ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИФН γ были значительно снижены при использовании обоих фильтров, но в большей степени при использовании oXiris, чем при использовании стандартного фильтра. Остальные проанализированные цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и GM-CSF) присутствовали в очень низких концентрациях и не сравнивались между группами [67]. Концентрация лактата в крови значительно снизилась в группе oXiris в течение первых 24 ч лечения, а дозы норэпинефрина также были снижены всего через 4 ч в группе oXiris. Эти наблюдения позволили предположить, что способность фильтра oXiris удалять эндотоксины и цитокины может способствовать улучшению гемодинамического статуса. Основным ограничением данного исследования являлся небольшой размер когорты, состоящей всего из 16 пациентов [67].

В свежем исследовании 2022 г. было достоверно показано на выборке из 30 пациентов с септическим шоком, что применение oXiris-CVVH было связано с более низкой летальностью, меньшей дозой норадреналина, снижением лактата, прокальцитонина и количества лейкоцитов по сравнению с AN69-CVVH [70]. В пилотном РКИ показано, что использование фильтра oXiris может улучшить гемодинамический статус во время начальной ПЗПТ при тяжелом хирургическом септическом шоке с ОПП [71]. Необходимы дальнейшие крупные многоцентровые РКИ, чтобы определить влияние фильтра oXiris на результаты лечения пациентов.

Перспективные методы экстракорпоральной гемокоррекции. Новые методы ЭГК, основанные на клеточных технологиях, обладают способностью к прямой модуляции иммунной системы и могут стать ценными инструментами в арсенале против сепсиса в будущем (табл. 2).

Почечное вспомогательное устройство. Почечное вспомогательное устройство (Renal Assist Device — RAD) представляет собой экс-

Таблица 2. Новейшие методы ЭГК.

Метод ЭГК	Цель	Принцип работы
Почечное вспомогательное устройство (Renal assist device — RAD)	Замещение фильтрационной, транспортной, метаболической, эндокринной и иммунологической функции почек	Клеточные технологии: гемофильтрация через мембрану, покрытую нефроцитами
Экстракорпоральная система поддержки иммунитета (Extracorporeal immune support system — EISS)	Прямая иммуномодуляция и фагоцитоз	Клеточные технологии: перфузия плазмы через камеру с фагоцитирующими моноклеарами
Модуль ингибирования лейкоцитов (Leukocyte inhibition module — LIM)	Прямая иммуномодуляция и апоптоз лейкоцитов	Экстракорпоральная иммунная терапия: перфузия крови через полиуретановую матрицу с ковалентно связанными Fas-стимулирующими антителами
Искусственная селезенка (Magnetic opsonin and biospleen device — MOBD)	Удаление микроорганизмов, клеточного детрита из крови	Магниты удаляют связанные с опсономом токсины из крови
Модифицированные гранулы восстановленного оксида графена	Селективное удаление ЭТ	PMX-B, нанесенный на гранулы восстановленного оксида графена, связывает и удаляет ЭТ.

тракорпоральное устройство, в котором используется стандартный картридж для гемофильтрации, содержащий примерно 10^9 клеток проксимальных канальцев почек, выращенных в виде сливающихся монослоев вдоль внутренней поверхности волокон. Клетки, используемые в этом устройстве, выделены из донорских почек для трупных трансплантаций, признанных непригодными для трансплантации. Небиоразлагаемость и размер пор полых волокон позволяют мембране действовать в качестве каркаса для клеток и иммунозащитного барьера. RAD может быть включен последовательно с гемофильтром в экстракорпоральный контур. При такой схеме RAD включается последовательно к контуру продолжительной вено-венозной гемофильтрации (CVVH). Кровь после фильтра CVVH перекачивается в картридж RAD, и далее обработанная кровь доставляется обратно пациенту. Ультрафильтрат (UF) из CVVH проходит и реабсорбируется через покрытые клетками полые волокна RAD, а обработанный UF, выходящий из просветного пространства RAD, удаляется из крови. Указанная схема позволяет одновременно замещать фильтрационную, транспортную, метаболическую и эндокринную функции почки [72].

Экстракорпоральная система поддержки иммунитета. Нейтрофилы и макрофаги, происходящие из моноцитов, играют жизненно важную роль в фагоцитозе и бактериальной защите. Иммунный фагоцитоз приводит к эффективному удалению живых и мертвых патогенов, таких как бактерии, клеточный детрит, эндотоксины и экзотоксины. Когда эта специфическая функция нейтрофилов отсутствует, может возникнуть иммунопаралич. Система экстракорпоральной иммунной поддержки (Extracorporeal Immune Support System — EISS) является многообещающей экспериментальной иммуномодулирующей терапией при сепсисе.

Данный метод основан на гипотезе о том, что временное замещение функций фагоцитирующих моноклеаров с помощью экстракорпорального клеточного реактора может помочь больному преодолеть критическую фазу иммунодепрессии при сепсисе. Вначале кровь проходит через гемофильтр. Далее сепарированная плазма пациента перфузируется через клеточное отделение экстракорпорально расположенного био-реактора, внутри которого фагоциты удаляют из крови пациента антигенный и апоптотический материал, не очищенный собственными нейтрофилами и макрофагами пациента. После этого, контур обеспечивает прохождение очищенной плазмы через клеточный фильтр и возврат ее пациенту [73]. Используя модель грамположительного сепсиса на свиньях, M. Sauer и соавт. отметили более низкие концентрации лактата и более высокое напряжение кислорода в артериальной крови (PaO_2) в группе животных, у которых была проведена EISS-процедура, что свидетельствует о значительно лучшем снабжении кислородом у этих животных. Побочных эффектов со стороны легких и других органов не наблюдалось [74]. Первое исследование на людях было проведено на 10 пациентах с септическим шоком [75]. Все пациенты удовлетворительно перенесли данные процедуры. Отмечено значительное уменьшение концентрации бактериального эндотоксина, С-реактивного белка и прокальцитонина. Кроме того, удалось добиться снижения доз вазопрессоров. Таким образом, первые исследования системы EISS продемонстрировали безопасность процедуры и дали интересные многообещающие результаты.

Модуль ингибирования лейкоцитов. Модуль ингибирования лейкоцитов (LIM) представляет собой экспериментальную экстракорпоральную терапию, направленную на снижение активности лейкоцитов [76]. При сепсисе воз-

никает нежелательная избыточная активация лейкоцитов. Во избежание или для прерывания воспалительного каскада активированные лейкоциты, в частности нейтрофилы, следует немедленно инактивировать и/или удалить из кровотока. Известно, что адекватное перекрестное связывание соответствующих лигандов с Fas-рецепторами на поверхностной мембране нейтрофилов стимулирует проапоптотические сигнальные пути [77]. Системное введение иммуномодулирующих антител может снижать гиперактивность нейтрофилов; однако эта процедура дорогостоящая и может быть связана с серьезными побочными эффектами. LIM представляет собой биофункциональное медицинское устройство, используемое в экстракорпоральном кровообращении, которое содержит полиуретановую матрицу с ковалентно связанными Fas-стимулирующими антителами. При контакте нейтрофилов в циркулирующей крови с иммобилизованными Fas-антителами они быстро становятся неактивными и начинают подвергаться апоптозу [76]. Затем инактивированные нейтрофилы могут быть удалены из крови путем фагоцитоза или секвестрации в селезенке. При этом антитела к Fas остаются в картридже и элиминируются из крови.

В исследовании на животных ИЛ-8-опосредованная активность хемотаксической миграции лейкоцитов полностью прекращалась у животных, получавших LIM, и увеличивалась у тех животных, которым не проводилось лечение с использованием данной технологии. Кроме того, сывороточные уровни ФНО- α оставались стабильными в группе LIM, но повышались в других группах. Что касается исследований на людях, в одноцентровом РКИ Leukocyte Inhibition Module Frankfurt (LIMFRA) авторы пришли к выводу, что LIM является безопасным и эффективным средством для ограничения периперационного воспаления, опосредованного нейтрофилами [76]. Эти первоначальные результаты с устройством LIM показывают потенциал для иммуномодуляции преимущественно в условиях искусственного кровообращения. Его еще не изучали в конкретных условиях сепсиса ни у животных, ни у людей. LIM-технология применялась на очень ранней стадии воспалительного каскада. В кардиохирургической практике LIM-картридж интегрировался в контур искусственного кровообращения; то есть LIM применяли одновременно с событием, которое ожидаемо вызывает активацию нейтрофилов. Дальнейшие перспективы этой технологии неясны и требуют дальнейшего изучения.

Искусственная селезенка. В 2014 г. в журнале Nature Medicine была опубликована техническая заметка J. N. Kang и соавт., посвя-

щенная возможностям нового устройства по экстракорпоральной очистке крови [78]. Авторы назвали это устройство «Magnetic opsonin and biospleen device» — MOBD. Кровь, протекающая через контур MOBD, смешивается с магнитными наночастицами, покрытыми сконструированным человеческим опонином — маннан-связывающим лектином (MBL), который захватывает широкий спектр патогенов и токсинов без активации факторов комплемента и коагуляции. Магниты удаляют связанные с опонином токсины из крови; очищенную кровь затем возвращают обратно. MOBD эффективно удаляет множество грамотрицательных и грамположительных бактерий, грибов и эндотоксинов из цельной крови человека, протекающей через одну единицу MOBD при скорости до 1,25 л/ч *in vitro* [78].

Чтобы разработать опсонин широкого спектра действия, который можно без осложнений использовать для очистки цельной крови, протекающей по экстракорпоральному контуру, был сконструирован большой (650 кДа) нативный белок маннан-связывающего лектина (MBL), который затем подвергся удалению коллагеновой спирали. Оставшийся домен распознавания углеводородов MBL (MBL-CRD) был слит с Fc-фрагментом IgG человека, что обеспечило высокую экспрессию и секрецию, а также эффективную, быструю и недорогую очистку меньшего (90 кДа, по сравнению с исходным 650 кДа) рекомбинантного белка. Затем полученный FcMBL связали с наночастицами.

MOBD также позволяет исследователям и клиницистам преодолеть две важных, как считают авторы статьи [78], проблемы. Во-первых, использование опсонина FcMBL широкого спектра действия позволяет быстро лечить пациентов с системными инфекциями крови и предотвращать прогрессирование сепсиса без предварительной идентификации возбудителя. Во-вторых, можно быстро обработать весь объем крови пациента и провести несколько циклов очистки крови без заметного свертывания крови или значительного изменения состава крови.

Поскольку FcMBL связывается с несколькими клиническими изолятами устойчивых к антибиотикам микроорганизмов, MOBD также может предложить эффективную терапевтическую стратегию для пациентов, которым не помогают существующие медикаментозные методы лечения. Данная диализ-подобная система очистки крови позволяет многократно обрабатывать весь объем крови через устройство во время одной процедуры. Следовательно, даже если за один проход удаляется только часть патогенов, количество патогенов в кровотоке может быть значительно снижено за

счет многократной циркуляции крови в течение 24 ч. Хотя данная процедура не удаляет патогены, присутствующие в органах или абсцессах, результаты представленного исследования показывают, что она способна значительно уменьшить распространение инфекционных агентов в отдаленные участки и снизить уровни циркулирующего эндотоксина и воспалительных цитокинов, и следовательно, пролонгировать время для воздействия других методов лечения, в том числе антибактериальной терапии. Фактически, терапия антибиотиками широкого спектра действия или таргетная терапия могут применяться совместно с процедурой, поскольку магнитные опсоины FcMBL связываются как с мертвыми, так и с живыми патогенами. Способность MOBD эффективно улавливать патогены также обеспечивает потенциальный способ быстрого сбора большого количества живых инфекционных агентов; следовательно, это устройство может значительно ускорить идентификацию патогенов и определение чувствительности к антибиотикам. Наконец, это устройство для очистки крови является универсальной технологией, поскольку его можно использовать для удаления белков (таких как цитокины или аутоантитела), а также других типов клеток (таких как циркулирующие раковые клетки, стволовые клетки, фетальные клетки из кровотока матери) из цельного объема крови пациентов, покрывая магнитные шарики соответствующими лигандами, специфичными для тех или иных клеток или белков [78].

Модифицированные гранулы восстановленного оксида графена. Восстановленный оксид графена (rGO) является перспективным сорбентом эндотоксинов для гемоперфузии благодаря своей превосходной адсорбционной способности, но имеет побочный эффект неспецифической адсорбции и низкой совместимости с кровью. Полимиксин В (PMX-B) действует как органический аффинный лиганд, который может специфически связывать эндотоксины. В качестве антикоагулянта гепарин (Нер) может снизить риск коагуляции и улучшить совместимость материалов с кровью. В исследовании Z. Li и соавт. примененный адсорбент был изготовлен из восстановленного оксида графена (rGO), на гранулы которого были нанесены PMX-B и Нер, при этом полидофамин (pDA) в качестве активного покрытия был использован для иммобилизации PMX-B и дальнейшего связывания с Нер. Физико-химические характеристики свидетельствовали об успешной иммобилизации PMX-B и Нер на гранулах rGO. PMX-B наделил гранулы rGO более высокой адсорбционной способностью ($143,84 \pm 3,28$ EU/mg) и хорошей селективностью к эндотоксину. Нер значительно улучшил со-

вместимость гранул rGO с кровью. Эти модифицированные гранулы rGO также достигли хорошей адсорбционной способности и селективности адсорбции эндотоксинов в плазме, сыворотке и крови. Таким образом, гранулы rGO/pDA/PMB/Нер представляются перспективными адсорбентами для удаления эндотоксинов при ЭГК [79].

Тенденции в использовании экстракорпоральной гемокоррекции. За последние десятилетия произошел сдвиг парадигмы в использовании экстракорпоральной гемокоррекции. До недавнего прошлого ЭГК использовалась исключительно в качестве заместительной почечной терапии для коррекции осложнений, связанных с острой почечной недостаточностью. В настоящее время данные методы все чаще используются не только для поддержки почечных функций, но и в качестве патогенетической терапии для полиорганной поддержки и иммуномодуляции посредством снижения уровня циркулирующих медиаторов воспаления [80–82].

Частным направлением исследований является клиренс конкретных веществ — антибиотиков и других лекарственных препаратов, компонентов смесей для парентерального питания, микроэлементов и альбумина — через новые картриджи. Сведения по данному вопросу ограничены, а сводных руководств по дозированию антибиотиков при использовании конкретных устройств пока не составлено. Данные проблемы нашли свое отражение в международном руководстве Surviving Sepsis Campaign [83].

Заключение

В обзоре кратко рассмотрели некоторые из экстракорпоральных методов лечения, включая гемодиализацию и высокообъемную гемофильтрацию, гемофильтрацию через high cut-off мембрану, плазмасорбцию, сочетанную с гемофильтрацией, альбуминовый диализ с регенерацией альбумина, гемодиализ с селективной плазмофильтрацией и адсорбцией, различные методики сорбции эндотоксина и цитокинов. Также осветили новые экспериментальные системы, в которых наряду с привычными мембранами и сорбентами используются человеческие фагоциты и иммобилизованные антитела для целенаправленной иммуномодуляции, а также магнитные наночастицы.

Важно отметить, что из всех перечисленных методов ЭГК лишь для нескольких имеются данные рандомизированных клинических исследований по использованию в конкретных условиях. Изучение новых вариантов ЭГК в качестве метода патогенетического лечения у пациентов с сепсисом представляется интересным и перспективным.

Литература

1. Экстракорпоральная гемокоррекция: терминология, языковые соответствия. «Национальное общество специалистов в области гемфереза и экстракорпоральной гемокоррекции». М., СПб.; 2015, 2019. *Терминология (hemapheres.ru)* [Extracorporeal hemocorrection: terminology, language correspondences. «National Society of Specialists in the field of Hemaferezis and Extracorporeal Hemocorrection», M., St. Petersburg, 2016, 2019. (in Russ.). *Terminology (hemapheres.ru)*].
2. Monard C., Rimmelé T., Ronco C. Extracorporeal blood purification therapies for sepsis. *Blood Purif.* 2019; 47 Suppl 3: 1–14. DOI: 10.1159/000499520. PMID: 30974444.
3. Anthi A.H.C., Matter M.T., Keevend K., Gerken L.R.H., Scheibler S., Doswald S., Gogos A. et al. Tailoring the colloidal stability, magnetic separability, and cytocompatibility of high-capacity magnetic anion exchangers. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2019; 11 (51): 48341–48351. DOI: 10.1021/acsami.9b16619. PMID: 31747521.
4. Economidou C.J.P., Ordoñez J., Wallis S.C., Richards B., McWhinney B., Lipman J., Roberts J.A. Ticarcillin and piperacillin adsorption on to polyethersulfone haemodiafilter membranes in an ex-vivo circuit. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 56 (3): 106058. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106058. PMID: 32590056.
5. Vincent J.L., Sakr Y., Sprung C.L., Ranieri V.M., Reinhart K., Gerlach H., Moreno R. et al. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006; 34 (2): 344–353. DOI: 10.1097/01.ccm.0000194725.48928.3a. PMID: 16424713.
6. Beale R., Reinhart K., Brunkhorst F.M., Dobb G., Levy M., Martin G., Martin C. et al., PROGRESS Advisory Board. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. *Infection.* 2009; 37 (3): 222–232. DOI: 10.1007/s15010-008-8203-z. PMID: 19404580.
7. Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L., Seymour C.W., Liu V.X., Deutschman C.S., Angus et al., Sepsis Definitions Task Force. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315 (8): 775–787. DOI: 10.1001/jama.2016.0289. PMID: 26903336.
8. Neviere R., Parsons P.E. (Section Editor), Finlay G. (Deputy Editor). Sepsis syndromes in adults: epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis. In: UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/sepsis-syndromes-in-adults-epidemiology-definitions-clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis>. (Accessed on July 04, 2022).
9. Hellman T., Uusalo P., Järvisalo M.J. Renal replacement techniques in septic shock. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (19): 10238. DOI: 10.3390/ijms221910238. PMID: 34638575.
10. Wiersinga W.J., Leopold S.J., Cranendonk D.R., van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence.* 2014; 5 (1): 36–44. DOI: 10.4161/viru.25436. PMID: 23774844.
11. Moriyama K., Nishida O. Targeting cytokines, pathogen-associated molecular patterns, and damage-associated molecular patterns in sepsis via blood purification. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (16): 8882. DOI: 10.3390/ijms22168882. PMID: 34445610.
12. Costanzo M.R., Guglin M.E., Saltzberg M.T., Jessup M.L., Bart B.A., Teerlink J.R., Jaski B.E. et al., UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49 (6): 675–683. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.073. PMID: 17291932.
13. Ramirez-Sandoval J.C., Gaytan-Arocha J.E., Xolalpa-Chávez P., Mejia-Vilet J.M., Arvizu-Hernandez M., Rivero-Sigarroa E., Torruco-Sotelo C. et al. Prolonged intermittent renal replacement therapy for acute kidney injury in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Blood Purif.* 2021; 50 (3): 355–363. DOI: 10.1159/000510996. PMID: 33105136.
14. McKinley T.O., Lei Z., Kalbas Y., White E.A., Shi Z., Wu F., Xu Z.C. et al. Blood purification by nonselective hemoadsorption prevents death after traumatic brain injury and hemorrhagic shock in rats. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018; 85 (6): 1063–1071. DOI: 10.1097/TA.0000000000002069. PMID: 30211852.
15. Tandon R., Froghi S. Artificial liver support systems. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021; 36 (5): 1164–1179. DOI: 10.1111/jgh.15255. PMID: 32918840.
16. Ronco C., Tetta G., Mariano F., Wratten M.L., Bonello M., Bordoni V., Cardona X. et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif Organs.* 2003; 27 (9): 792–801. DOI: 10.1046/j.1525-1594.2003.07289.x. PMID: 12940901.
17. Wang C.-T., Ren H.-S., Jiang J.-J., Zhang J.-C., Meng M., Yu J.-B., Chu Y.-F. et al. Study the effects of high-volume hemofiltration and fluid resuscitation on removing blood lactic acid and pro-inflammatory cytokines in patients with refractory septic shock. (in Chinese). *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2009; 21 (7): 421–424. PMID: 19615135.
18. Xu C., Fan K., Xie L., Chen W., Wang L. Evaluation of optimized continuous venovenous hemodiafiltration therapy efficiency in severe burn patients with sepsis. *Burns Trauma.* 2014; 2 (3): 125–129. DOI: 10.4103/2321-3868.137604. PMID: 27602373.
19. Leygoldt J.K. Solute fluxes in different treatment modalities. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15 Suppl 1: 3–9. DOI: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027961. PMID: 10737159.
20. Honore P.M., Joannes-Boyau O. High volume hemofiltration (HVHF) in sepsis: a comprehensive review of rationale, clinical applicability, potential indications and recommendations for future research. *Int J Artif Organs.* 2004; 27 (12): 1077–1082. DOI: 10.1177/039139880402701211. PMID: 15645619.
21. Honore P.M., Matson J.R. Extracorporeal removal for sepsis: acting at the tissue level—the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock. *Crit Care Med.* 2004; 32 (3): 896–897. DOI: 10.1097/01.ccm.0000115262.31804.46. PMID: 15090989.
22. Di Carlo J.V., Alexander S.R. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis. *Int J Artif Organs.* 2005; 28 (8): 777–786. DOI: 10.1177/039139880502800803. PMID: 16211527.
23. Olszewski W.L. The lymphatic system in body homeostasis: physiological conditions. *Lymphat Res Biol.* 2003; 1 (1): 11–21; discussion 21–14. DOI: 10.1089/15396850360495655. PMID: 15624317.
24. Oliver G., Kipnis J., Randolph G.J., Harvey N.L. The Lymphatic vasculature in the 21st century: novel functional roles in homeostasis and disease. *Cell.* 2020; 182 (2): 270–296. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.039. PMID: 32707093.
25. Ratanarat R., Brendolan A., Ricci Z., Salvatori G., Nalesso E., de Cal M., Cazzavillan S., Petras D., Bonello M., Bordoni V., Cruz D., Techawathanawanna N., Ronco C. Pulse high-volume hemofiltration in critically ill patients: a new approach for patients with septic shock. *Semin Dial.* 2006; 19 (1): 69–74. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2006.00121. PMID: 16423184.
26. Boussekey N., Chiche A., Faure K., Devos P., Guery B., d'Escurian T., Georges H., Leroy O. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intensive Care Med.* 2008; 34 (9): 1646–1653. DOI: 10.1007/s00134-008-1127-3. PMID: 18542921.
27. Junhai Z., Beibei C., Jing Y., Li L. Effect of high-volume hemofiltration in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Med Sci Monit.* 2019; 25: 3964–3975. DOI: 10.12659/MSM.916767. PMID: 31134957.
28. Pizzarelli E., Cantaluppi V., Panichi V., Toccafondi A., Ferro G., Farruggio S., Grossini E. et al. Hephaestus study group. Citrate high volume on-line hemodiafiltration modulates serum Interleukin-6 and Klotho levels: the multicenter randomized controlled study «Hephaestus». *J Nephrol.* 2021; 34 (5): 1701–1710. DOI: 10.1007/s40620-020-00943-6. PMID: 33559851.

29. Chu L., Li G., Yu Y., Bao X., Wei H., Hu M. Clinical effects of hemoperfusion combined with pulse high-volume hemofiltration on septic shock. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (9): e19058. DOI: 10.1097/MD.00000000000019058. PMID: 32118713.
30. Pistolesi V., Morabito S., Di Mario F., Regolisti G., Cantarelli C., Fiaccadori E. A guide to understanding antimicrobial drug dosing in critically ill patients on renal replacement therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63 (8): e00583–19. DOI: 10.1128/AAC.00583-19. PMID: 31109983.
31. Jager N.G.L., Zandvliet A.S., Touw D.J., Penne E.L. Optimization of anti-infective dosing regimens during online haemodiafiltration. *Clin Kidney J*. 2017; 10 (2): 282–290. DOI: 10.1093/ckj/sfx009. PMID: 28396747.
32. Schiff H. Intensity of renal replacement therapy and outcomes in critically ill patients with acute kidney injury: critical appraisal of the dosing recommendations. *Ther Apher Dial*. 2020; 24 (6): 620–627. DOI: 10.1111/1744-9987.13471. PMID: 31904909.
33. Joannes-Boyau O., Honoré P.M., Perez P., Bagshaw S.M., Grand H., Canivet J.-L., Dewitte A. et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2013; 39 (9): 1535–1546. DOI: 10.1007/s00134-013-2967-z. PMID: 23740278.
34. Ricci Z., Romagnoli S., Ronco C. High cut-off membranes in acute kidney injury and continuous renal replacement therapy. *Int J Artif Organs*. 2017; 40 (12): 657–664. DOI: 10.5301/ijao.5000662. PMID: 29178124.
35. Atan R., Peck L., Visvanathan K., Skinner N., Eastwood G., Bellomo R., Storr M. et al. High cut-off hemofiltration versus standard hemofiltration: effect on plasma cytokines. *Int J Artif Organs*. 2016; 39 (9): 479–486. DOI: 10.5301/ijao.5000527. PMID: 27834446.
36. Morgera S., Haase M., Kuss T., Vargas-Hein O., Zuckermann-Becker H., Melzer C., Krieg H., Wegner B. et al. Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. *Crit Care Med*. 2006; 34 (8): 2099–2104. DOI: 10.1097/01.CCM.0000229147.50592.F9. PMID: 16763508.
37. Weidhase L., Haussig E., Haussig S., Kaiser T., de Fallois J., Petros S. Middle molecule clearance with high cut-off dialyzer versus high-flux dialyzer using continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation: a prospective randomized controlled trial. *PLoS One*. 2019; 14 (4): e0215823. DOI: 10.1371/journal.pone.0215823. PMID: 31026303.
38. Garbero E., Livigni S., Ferrari F., Finazzi S., Langer M., Malacarne P., Meca M.C.C. et al. High dose coupled plasma filtration and adsorption in septic shock patients. Results of the COMPACT-2: a multicentre, adaptive, randomised clinical trial. *Intensive Care Med*. 2021; 47 (11): 1303–1311. PMID: 34601619.
39. Simpson B.W., Trent M.S. Pushing the envelope: LPS modifications and their consequences. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17 (7): 403–416. DOI: 10.1038/s41579-019-0201-x. PMID: 31142822.
40. Jackie J., Lau W.K., Feng H.-T., Li S.F.Y. Detection of endotoxins: from inferring the responses of biological hosts to the direct chemical analysis of lipopolysaccharides. *Crit Rev Anal Chem*. 2019; 49 (2): 126–137. DOI: 10.1080/10408347.2018.1479958. PMID: 30821472.
41. Mitaka C., Kusaoi M., Kawagoe I., Satoh D. Up-to-date information on polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion for septic shock. *Acute Crit Care*. 2021; 36 (2): 85–91. DOI: 10.4266/acc.2021.00150. PMID: 33813808.
42. Shoji H., Opal S.M. Therapeutic rationale for endotoxin removal with polymyxin B immobilized fiber column (PMX) for septic shock. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (4): 2228. DOI: 10.3390/ijms22042228. PMID: 33672437.
43. Ronco C., Klein D.J. Polymyxin B hemoperfusion: a mechanistic perspective. *Crit Care*. 2014; 18 (3): 309. DOI: 10.1186/cc13912. PMID: 25043934.
44. Chang T., Tu Y.-K., Lee C.-T., Chao A., Huang C.-H., Wang M.-J., Yeh Y.-C. 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*. 2017; 45 (8): e858–64. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002362. PMID: 28445237.
45. Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Половников С.Г., Никулин А.В., Кузовлев А.Н. Селективная гемосорбция эндотоксина в лечении абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (6): 83–87. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-6-83. [Khoroshilov S.E., Karpun N.A., Polovnikov S.G., Nikulin A.V., Kuzovlev A.N. Selective hemosorption of endotoxin in the treatment of abdominal sepsis. *General reanimatology/Obshchaya reanimatologiya*. 2009; 5 (6): 83–87. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2009-6-83].
46. Ватазин А.В., Зулкарнаев А.Б., Крстич М. Сорбция эндотоксина при сепсисе у больных после трансплантации почки и функция трансплантата. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; 14 (4): 33–39. DOI: 10.15825/1995-1191-2012-4-33-39. [Vatazin A.V., Zulkarnaev A.B., Krstich M. Endotoxin adsorption in sepsis in patients after renal transplantation and graft function. *Russian Journl of Transplantology and Artificial Organs/ Vestnik Trnsplantologii i Iskustvennykh Organov*. 2012; 14 (4): 33–39. (in Russ.). DOI: 10.15825/1995-1191-2012-4-33-39].
47. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Попок З.В., Назарова Е.И., Ступченко О.С., Попов Д.А., Плющ М.Г. Селективная гемоперфузия при граммотрицательном тяжелом сепсисе у больных после кардиохирургических операций. *Анестезиология и реаниматология*. 2010; 5: 60–65. УДК 615.246.2.03: 616.94-02: 616.12-089.166. Elibrary ID: 15250841. EDN: MVTCEB. [Yarustovsky M.B., Abramyan M.V., Popok Z.V., Nazarova E.I., Stupchenko O.S., Popov D.A., Plusch M.G. Selective hemoperfusion in gram-negative severe sepsis in patients after cardiac surgery. *Anesteziol.Reanimatol/ Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2010; 5: 60–65. (in Russ.). UDC 615.246.2.03: 616.94-02: 616.12-089.166. Elibrary ID: 15250841. EDN: MVTCEB].
48. Reinhardt K., Meier-Hellmann A., Beale R., Forst H., Boehm D., Willatts S., Rothe K.F. et al.; EASY-Study Group. Open randomized phase II trial of an extracorporeal endotoxin adsorber in suspected Gram-negative sepsis. *Crit Care Med*. 2004; 32 (8): 1662–1668. DOI: 10.1097/01.ccm.0000132902.54925.b5. PMID: 15286541.
49. Соколов А.А., Гендель Л.Л., Попов А.В., Губанова С.Н., Жаровских О.С., Адамова И.Ю., Левашов П.А. ЛПС-адсорбция с использованием отечественных колонок «Токсипак» при лечении тяжелого сепсиса. Сборник материалов X Юбилейной Международной конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии». М. 2016. [Sokolov A.A., Gendel L.L., Popov A.V., Gubanov S.N., Zharovskikh O.S., Adamova I.Yu., Levashov P.A. LPS-adsorption using domestic columns «Toxipak» in the treatment of severe sepsis. Collection of materials of the X Jubilee International Conference «Topical aspects of extracorporeal blood purification in intensive care». M. 2016].
50. Гендель Л.Л., Соколов А.А., Губанова С.Н., Адамова И.Ю., Левашов П.А. Первый клинический опыт применения колонок для ЛПС-адсорбции «ТОКСИПАК» в лечении пациентов с сепсисом. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2017; 14 (5): 42–50. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-42-50. [Gendel L.L., Sokolov A.A., Gubanov S.N., Adamova I.Yu., Levashov P.A. The first clinical experience of using columns for LPS adsorption of «TOXIPAK» in treatment of sepsis patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anestheziologii i Reanimatologii*. 2017; 14 (5): 42–50. (in Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-42-50].
51. Хорошилов С.Е., Никулин А.В., Бессонов И.В., Морозов А.С., Ярема И.В. Эффективность и безопасность нового изделия для ЛПС-селективной гемосорбции (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*.

- 2018; 14 (6): 51–60. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-51-60. [Khoroshilov S.E., Nikulin A.V., Bessonov I.V., Morozov A.S., Yarema I.V. Efficacy and safety of a novel adsorber for LPS-selective hemosorption (experimental study). *General reanimatology/Obshchaya reanimatologiya*. 2018; 14 (6): 51–60. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-51-60].
52. Магомедов М.А., Ким Т.Г., Масолитин С.В., Яралян А.В., Калинин Е.Ю., Писарев В.М. Использование сорбента на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом при гемоперфузии для лечения пациентов с септическим шоком. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (6): 31–53. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-6-31-53. [Magomedov M.A., Kim T.G., Masolitin S.V., Yaralian A.V., Kalinin E.Yu., Pisarev V.M. Use of sorbent based on hypercrosslinked styrene-divinylbenzene copolymer with immobilized LPS-selective ligand in hemoperfusion for treatment of patients with septic shock. *General reanimatology/Obshchaya reanimatologiya*. 2020; 16 (6): 31–53. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2020-6-31-53].
 53. Payen D.M., Guilhot J., Launey Y., Lukaszewicz A.C., Kaaki M., Veber B., Pottecher J. et al.; ABDOMIX Group. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intens Care Med*. 2015; 41 (6): 975–984. DOI: 10.1007/s00134-015-3751-z. PMID: 25862039.
 54. Кутепов Д.Е., Пасечник И.Н., Вершинина М.Г. Современные возможности лечения сепсиса на основе сорбционных методик (обзор литературы). *Лабораторная служба*. 2019; 8 (4): 22–28. DOI: 10.17116/labs2019804122. [Kutepov D.E., Pasechnik I.N., Vershinina M.G. Current treatment options for sepsis based on sorption methods (review). *Laboratory service/Laboratornaya Sluzhba*. 2019; 8 (4): 22–28. (in Russ.). DOI: 10.17116/labs2019804122].
 55. Houshyar K.S., Pyles M.N., Rein S., Nietzschmann I., Duschner D., Maan Z.N., Weissenberg K. et al. Continuous hemo-adsorption with a cytokine adsorber during sepsis — a review of the literature. *Int J Artif Organs*. 2017; 40 (5): 205–211. DOI: 10.5301/ijao.5000591. PMID: 28525674.
 56. Akil A., Ziegler S., Reichelt J., Rehers S., Abdalla O., Semik M., Fischer S. Combined use of cytoSorb and ECMO in patients with severe pneumogenic sepsis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2021; 69 (3): 246–251. DOI: 10.1055/s-0040-1708479. PMID: 32252114.
 57. Poli E.C., Alberio L., Bauer-Doerries A., Marcucci C., Roumy A., Kirsch M., De Stefano E. et al. Cytokine clearance with CytoSorb during cardiac surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care*. 2019; 23 (1): 108. DOI: 10.1186/s13054-019-2399-4. PMID: 30944029.
 58. Schädler D., Pausch C., Heise D., Meier-Hellmann A., Brederlau J., Weiler N., Marx G., Putensen C., Spies C., Jörres A., Quintel M., Engel C., Kellum J.A., Kuhlmann M.K. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemo-adsorption device on IL-6 elimination in septic patients: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2017; 12 (10): e0187015. DOI: 10.1371/journal.pone.0187015. PMID: 29084247.
 59. Friessecke S., Träger K., Schitteck G.A., Molnar Z., Bach F., Kogelmann K., Bogdanski R. et al. International registry on the use of the CytoSorb adsorber in ICU patients: study protocol and preliminary results. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2019; 114 (8): 699–707. DOI: 10.1007/s00063-017-0342-5. PMID: 28871441.
 60. Friessecke S., Stecher S.-S., Gross S., Felix S.B., Nierhaus A. Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study. *J Artif Organs*. 2017; 20 (3): 252–259. DOI: 10.1007/s10047-017-0967-4. PMID: 28589286.
 61. Kogelmann K., Jarczak D., Scheller M., Drüner M. Hemo-adsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Crit Care*. 2017; 21 (1): 74. DOI: 10.1186/s13054-017-1662-9. PMID: 28343448.
 62. Poli E.C., Rimmelé T., Schneider A.G. Hemo-adsorption with CytoSorb. *Intensive Care Med*. 2019; 45 (2): 236–239. DOI: 10.1007/s00134-018-5464-6. PMID: 30446798.
 63. Stasi A., Franzin R., Divella C., Sallustio E., Curci C., Picerno A., Pontrelli P. et al. PMMA-based continuous hemofiltration modulated complement activation and renal dysfunction in LPS-induced acute kidney injury. *Front Immunol*. 2021; 12: 605212. DOI: 10.3389/fimmu.2021.605212. PMID: 33868226.
 64. Nakada T.A., Oda S., Matsuda K.-I., Sadahiro T., Nakamura M., Abe R., Hirasawa H. Continuous hemodiafiltration with PMMA Hemofilter in the treatment of patients with septic shock. *Mol Med*. 2008; 14 (5-6): 257–263. DOI: 10.2119/2007-00108.Nakada. PMID: 18327291.
 65. Yumoto M., Nishida O., Moriyama K., Shimomura Y., Nakamura T., Kuriyama N., Hara Y. et al. In vitro evaluation of high mobility group box 1 protein removal with various membranes for continuous hemofiltration. *Ther Apher Dial*. 2011; 15 (4): 385–393. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2011.00971.x. PMID: 21884474.
 66. Oshihara W., Fujieda H., Ueno Y. A new poly (methyl methacrylate) membrane dialyzer, NF with adsorptive and antithrombotic properties. *Contrib Nephrol*. 2017; 189: 230–236. DOI: 10.1159/000450806. PMID: 27951573.
 67. Broman M.E., Hansson E., Vincent J.-L., Bodelsson M. Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: a randomized crossover double-blind study. *PLoS One*. 2019; 14 (8): e0220444. DOI: 10.1371/journal.pone.0220444. PMID: 31369593.
 68. Malard B., Lambert C., Kellum J.A. In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices. *Intensive Care Med Exp*. 2018; 6 (1): 12. DOI: 10.1186/s40635-018-0177-2. PMID: 29728790.
 69. Honore P.M., Hoste E., Molnar Z., Jacobs R., Joannes-Boyau O., Malbrain M.L.N.G., Forni L.G. Cytokine removal in human septic shock: where are we and where are we going? *Ann Intensive Care*. 2019; 9 (1): 56. DOI: 10.1186/s13613-019-0530-y. PMID: 31089920.
 70. Xie J., Xiao W., Lin J. Effect of oXiris-CVWH on the clinical outcomes of patients with septic shock: an inverse probability of treatment-weighted analysis. *Blood Purif*. 2022; Jun 1: 1–18. DOI: 10.1159/000524088. PMID: 35649340.
 71. Feng J., Zhang S., Ai T., Wang L., Gao Y., Li W., Zhu M. Effect of CRRT with oXiris filter on hemodynamic instability in surgical septic shock with AKI: a pilot randomized controlled trial. *Int J Artif Organs*. 2022; 45 (10): 801–808. DOI: 10.1177/03913988221107947. PMID: 35864718.
 72. Fissell W.H., Lou L., Abrishami S., Buffington D.A., Humes H.D. Bioartificial kidney ameliorates gram-negative bacteria-induced septic shock in uremic animals. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14 (2): 454–461. DOI: 10.1097/01.asn.0000045046.94575.96. PMID: 12538747.
 73. Mitzner S.R., Freytag J., Sauer M., Kleinfeldt T., Altrichter J., Klöhr S., Koball S. et al. Use of human preconditioned phagocytes for extracorporeal immune support: introduction of a concept. *Ther Apher*. 2001; 5 (5): 423–432. DOI: 10.1046/j.1526-0968.2001.00378.x. PMID: 11778929.
 74. Sauer M., Altrichter J., Kreutzer H.J., Lögters T., Scholz M., Nöldge-Schomburg G., Schmidt R. et al. Extracorporeal cell therapy with granulocytes in a pig model of Gram-positive sepsis. *Crit Care Med*. 2009; 37 (2): 606–613. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318194aa77. PMID: 19114920.
 75. Altrichter J., Sauer M., Kaftan K., Birken T., Gloger D., Gloger M., Henschel J. et al. Extracorporeal cell therapy of septic shock patients with donor granulocytes: a pilot study. *Crit Care*. 2011; 15 (2): R82. DOI: 10.1186/cc10076. PMID: 21371308.
 76. Logters T.T., Altrichter J., Paunel-Gorgulu A., Sager M., Witte I., Ott A., Sadek S. et al. Extracorporeal immune therapy with immobilized agonistic anti-Fas antibodies leads to transient reduction of circulating neutrophil numbers and limits tissue damage after hemorrhagic shock/resuscitation in a porcine model. *J Inflamm (Lond)*. 2010; 7: 18. DOI: 10.1186/1476-9255-7-18. PMID: 20406470.
 77. Moreno J.B., Margraf S., Schuller A.M., Simon A., Moritz A., Scholz M. Inhibition of neutrophil activity in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a novel strategy with the

- leukocyte inhibition module. *Perfusion*. 2004; 19 (1): 11–16. DOI: 10.1191/0267659104pf7090a. PMID: 15072250.
78. Kang J.H., Super M., Yung C.W., Cooper R.M., Domansky K., Graveline A.R., Mammoto T. et al. An extracorporeal blood-cleansing device for sepsis therapy. *Nat Med*. 2014; 20 (10): 1211–1216. DOI: 10.1038/nm.3640. PMID: 25216635.
 79. Li Z., Yan X., Wu K., Jiao Y., Zhou C., Yang J. Surface modification of reduced graphene oxide beads: integrating efficient endotoxin adsorption and improved blood compatibility. *ACS Appl Bio Mater*. 2021; 4 (6): 4896–4906. DOI: 10.1021/ac-sabm.0c01666. PMID: 35007038.
 80. Pickkers P, Vassiliou T, Liguts V, Prato F, Tissieres P, Kloesel S., Turani F et al. Sepsis management with a blood purification membrane: European experience. *Blood Purif*. 2019; 47 Suppl 3: 1–9. DOI: 10.1159/000499355. PMID: 30982031.
 81. Girardot T, Schneider A., Rimmelé T. Blood purification techniques for sepsis and septic AKI. *Semin Nephrol*. 2019; 39 (5): 505–514. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2019.06.010. PMID: 31514914.
 82. Snow T.A.C., Littlewood S., Corredor C., Singer M., Arulkumaran N. Effect of extracorporeal blood purification on mortality in sepsis: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Blood Purif*. 2021; 50 (4–5): 462–472. DOI: 10.1159/000510982. PMID: 33113533.
 83. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., Antonelli M., Coopersmith C.M., French C., Machado ER. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021; 47 (11): 1181–1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y. PMID: 34599691.

Поступила 21.09.2022

Принята в печать 03.03.2023