

## Эффективность гемосорбции цитокинов с помощью устройства Efferon CT при тяжелом остром панкреатите

В. В. Киселев\*, М. С. Жигалова, Е. В. Клычникова, С. И. Рей, П. А. Ярцев

НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы,  
Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3, стр. 1

**Для цитирования:** Киселев В. В., Жигалова М. С., Клычникова Е. В., Рей С. И., Ярцев П. А. Эффективность гемосорбции цитокинов с помощью устройства Efferon CT при тяжелом остром панкреатите. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (4): 23–29. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-4-23-29> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Владимир Валерьевич Киселев, [kiselevvv@sklif.mos.ru](mailto:kiselevvv@sklif.mos.ru)

### Резюме

**Цель исследования.** Определение влияния гемосорбции цитокинов на клинические проявления и лабораторные показатели у пациентов с тяжелым острым панкреатитом (ТОП).

**Материалы и методы.** В одноцентровое обсервационное контролируемое пилотное исследование включили 34 пациента, 25 мужчин (73,4%) и 9 женщин (26,4%), находившихся на лечении в НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ в период с мая 2022 г. по август 2023 г. с диагнозом ТОП (ClinicalTrials.gov ID NCT05695001). Средний возраст составил 42,7±12,6 лет. Пациентов разделили на две группы. В основной группе ( $n=9$ , 8 мужчин и 1 женщина, средний возраст 37,2±9,4 года) пациентам проводили стандартную терапию, дополненную проведением гемосорбции цитокинов и заместительной почечной терапии методом продленной вено-венозной гемофильтрации (ПВВГФ) в первые 72 ч от начала абдоминального болевого синдрома. В группе сравнения ( $n=25$ , 18 мужчин и 7 женщин, средний возраст 44,7±13,2 года) проводили аналогичную терапию, но без применения гемосорбции цитокинов.

**Результаты.** Статистически значимые различия между группами отметили через 24 ч от момента поступления пациентов в ОРИТ. Они выражались в более низких концентрациях лактата ( $p=0,045$ ) и IL-6 ( $p<0,001$ ) в основной группе, чем в группе сравнения. Через 72 ч выявленное межгрупповое различие концентрации лактата и IL-6 сохранилось ( $p<0,001$  и  $p<0,05$  соответственно). Выявили тенденцию к сокращению сроков пребывания пациентов основной группы в ОРИТ. Медиана времени до перевода из ОРИТ пациентов основной группы составила 6 сут [95% ДИ: 4–25], в то время как в группе сравнения — 37 сут [95% ДИ: 22–3],  $p=0,078$ .

**Заключение.** Проведение ПВВГФ при лечении пациентов с ТОП является эффективным методом экстракорпоральной детоксикации, однако менее специфично в отношении удаления провоспалительных маркеров, чем адсорбция цитокинов. Учитывая полученные данные, следует полагать, что комбинация двух указанных методов обладает наибольшей эффективностью при лечении пациентов с ТОП.

**Ключевые слова:** острый панкреатит; цитокиновая гемосорбция; Efferon CT; органная недостаточность; провоспалительные цитокины

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке АО Эфферон, Россия.

## Efficacy of Cytokine Hemoadsorption with Efferon CT in Severe Acute Pancreatitis

Vladimir V. Kiselev\*, Mariya S. Zhigalova, Sergei I. Rey, Elena V. Klychnikova, Petr A. Yartsev

N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow City Health Department,  
3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Bldg. 1, 129090 Moscow, Russia

### Summary

**The aim of the study** was to evaluate the effect of cytokine hemoadsorption on clinical manifestations and laboratory parameters in patients with severe acute pancreatitis (SAP).

**Materials and methods.** The single-center, observational, controlled pilot study included 34 patients, 25 men (73.4%) and 9 women (26.4%), treated for severe acute pancreatitis (SAP) at the N. V. Sklifosovsky Emergency Care Research Institute from May 2022 to August 2023 (ClinicalTrials.gov ID NCT05695001). The mean age of the patients was 42.7±12.6 years. Participants were divided into two groups. In the main group (8 men and 1 woman), mean age 37.2±9.4 years), standard care was supplemented by selective cytokine hemoadsorption (SCH) and renal replacement therapy (RRT) using continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) in the first 72 hours after the onset of abdominal pain syndrome (APS). In the control group ( $N=25$ , 18 men and 7 women), mean age 44.7±13.2 years), patients were managed similarly except for SCH.

**Results.** After 24 hours in the ICU, the study group had significantly lower levels of lactate ( $P=0.045$ ) and IL-6 ( $P<0.001$ ) than the control group. Lactate and IL-6 concentrations remained significantly different between groups at 72 hours ( $P<0.001$  and  $P<0.05$ , respectively). ICU stay was significantly shorter in the study

group, with a median of 6 days [95% CI, 4–25] before transfer to the general ward, whereas patients in the control group spent 37 days [95% CI, 22–73] in the ICU ( $P<0.001$ ).

**Conclusion.** CVVH is an effective method of extracorporeal detoxification in the management of SAP, but it is less specific than cytokine adsorption in terms of elimination of proinflammatory markers. The data obtained provide sufficient evidence to consider the combination of these two modalities as the most effective approach for the management of SAP.

**Keywords:** *acute pancreatitis, cytokine hemoadsorption, Efferon CT, organ failure, proinflammatory cytokines*

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

**Funding.** The study was financially supported by JSC Efferon, Russia.

Read the full-text English version at [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)

## Введение

Острый панкреатит (ОП) представляет собой асептическое воспаление демаркационного типа, в основе которого лежит некроз ацинарных клеток поджелудочной железы и ферментная агрессия с последующим расширяющимся некрозом и дистрофией железы, при которых возможно поражение окружающих тканей, а также отдаленных органов и систем и присоединение вторичной гнойной инфекции [1]. Примерно у 10% пациентов с ОП развивается тяжелое течение заболевания, характеризующееся местными и системными осложнениями, включая развитие полиорганной недостаточности, что сопряжено с увеличением летальности до 42% [2, 3]. Ранняя фаза острого панкреатита характеризуется местным и системным воспалением. Повреждение ацинарных клеток приводит к чрезмерной стимуляции воспалительного каскада, включая повышенный синтез провоспалительных цитокинов, таких как: интерлейкины-1 $\beta$ , 6, 8, 18 (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-18), что может привести к «цитокиновому шторму». Раннее высвобождение IL-6 играет важную роль в передаче провоспалительных сигналов, которые способны стимулировать процессы, приводящие к прогрессированию заболевания. В то же время IL-6 и С-реактивный белок (СРБ), который вырабатывается в печени в ответ на стимуляцию IL-6, являются прогностическими маркерами неблагоприятного исхода заболевания [4–7]. Прерывание быстрого и неконтролируемого воспалительного каскада кажется логичным патогенетическим подходом для устранения проявлений полиорганной недостаточности и стабилизации гемодинамики [8].

Однако применение фармакологических схем модуляции воспалительного ответа при ОП пока не дало результатов, что можно объяснить отсроченным началом действия иммуномодулирующих препаратов [9, 10]. За последние десятилетия было изучено влияние неселективного удаления широкого спектра медиаторов воспаления при продленной вено-венозной гемофильтрации (ПВВГФ) без существенных изменений их сывороточных концентраций и клинических результатов у пациентов в поздней фазе ОП, при развитии септического шока и острой почечной недостаточности [11–17].

Таким образом, немедленное удаление провоспалительных маркеров в раннюю фазу ОП с помощью адсорбции цитокинов может быть наиболее перспективным альтернативным патогенетическим подходом. Так, недавно в нескольких исследованиях продемонстрированы положительные результаты проведения адсорбции цитокинов при элиминации медиаторов воспаления, включая IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10 и TNF- $\alpha$  [18–22]. Помимо этого, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о благоприятном влиянии адсорбции цитокинов на системную гемодинамику, а также на снижение уровня летальности у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа (ССВО), сепсисом [23–32].

Цель исследования — определение влияния гемосорбции цитокинов на клинические проявления и лабораторные показатели у пациентов с тяжелым острым панкреатитом (ТОП).

## Материал и методы

В одноцентровое обсервационное контролируемое исследование включили 34 пациента, 25 мужчин (73,5%) и 9 женщин (26,5%), находившихся на лечении в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ в период с мая 2022 г. по август 2023 г. с диагнозом ТОП (ClinicalTrials.gov ID NCT05695001). Возраст пациентов варьировал в диапазоне от 25 до 80 лет. Средний возраст составил 42,7 $\pm$ 12,6 лет.

Критерием включения в исследование являлся: возраст 18–70 лет. У всех пациентов был документированный эпизод ТОП, без признаков инфицирования, основанный на критериях, утвержденных в Российских клинических рекомендациях 2020 г., время не более 72 ч от начала болевого приступа до проведения экстракорпоральных методов детоксикации.

В качестве критериев исключения рассматривали: хронический панкреатит в анамнезе (обострение хронического панкреатита); наличие очага не санированной хирургической инфекции; терминальную стадию почечной недостаточности и потребность в хроническом диализе; использование других методов экстракорпорального удаления медиаторов воспаления в т. ч. гемофильтров с высокопроницаемыми и поверхностно-модифицированными мембранами; невозможность достичь или поддерживать минимальное среднее артериальное давление  $\geq$ 65 мм рт. ст., несмотря

**Таблица 1. Демографические характеристики пациентов и исходная оценка тяжести состояния пациентов с ТОП.**

| Показатель           | Значение показателей в группах |                 | p     |
|----------------------|--------------------------------|-----------------|-------|
|                      | Основная, n=9                  | Сравнения, n=25 |       |
| Средний возраст, лет | 37,2±9,4                       | 44,7±13,2       | 0,468 |
| Пол                  |                                |                 | 0,403 |
| Женщины              | 1 (11,1%)                      | 7 (28%)         |       |
| Мужчины              | 8 (88,9%)                      | 18 (72%)        |       |
| SOFA, баллы          | 4,1±2,8                        | 4,3±2,6         | 0,684 |
| BISAP, баллы         | 2,2±1,2                        | 2,5±1,0         | 0,631 |
| Ranson, баллы        | 3,5±1,2                        | 3,8±1,4         | 0,599 |
| SAPSII, баллы        | 18,0±5,3                       | 17,5±4,7        | 0,742 |
| APACHE II, баллы     | 12,9±2,5                       | 13,6±2,0        | 0,708 |

на вазопрессорную и инфузионную терапию в течение 24 ч; острую легочную эмболию; трансфузионную реакцию; тяжелую застойную сердечную недостаточность; перенесенный инфаркт миокарда в последние 4 нед.; онкопатологию вне ремиссии; выраженную гранулоцитопению (менее 500 клеток/мм<sup>3</sup>) или выраженную тромбоцитопению.

Для оценки эффективности проводимой терапии пациентов разделили на две группы: проспективную основную группу и ретроспективную группу сравнения. Тяжесть состояния пациентов обеих групп оценивали по шкалам SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), BISAP (Bedside index for severity in acute pancreatitis), Ranson (шкала для объективной оценки тяжести состояния и летальности больных с острым панкреатитом), SAPSII (Original Simplified Acute Physiology Score), APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) (табл. 1).

В основную группу включили 9 пациентов (8 мужчин (88,9%) и 1 женщина (11,1%), средний возраст — 37,2±9,4 года), которым проводили стандартную консервативную терапию, согласно Национальным клиническим рекомендациям «Острый панкреатит» (2020 г.) и Методическим рекомендациям ДЗМ № 81 «Лечебно-профилактический комплекс

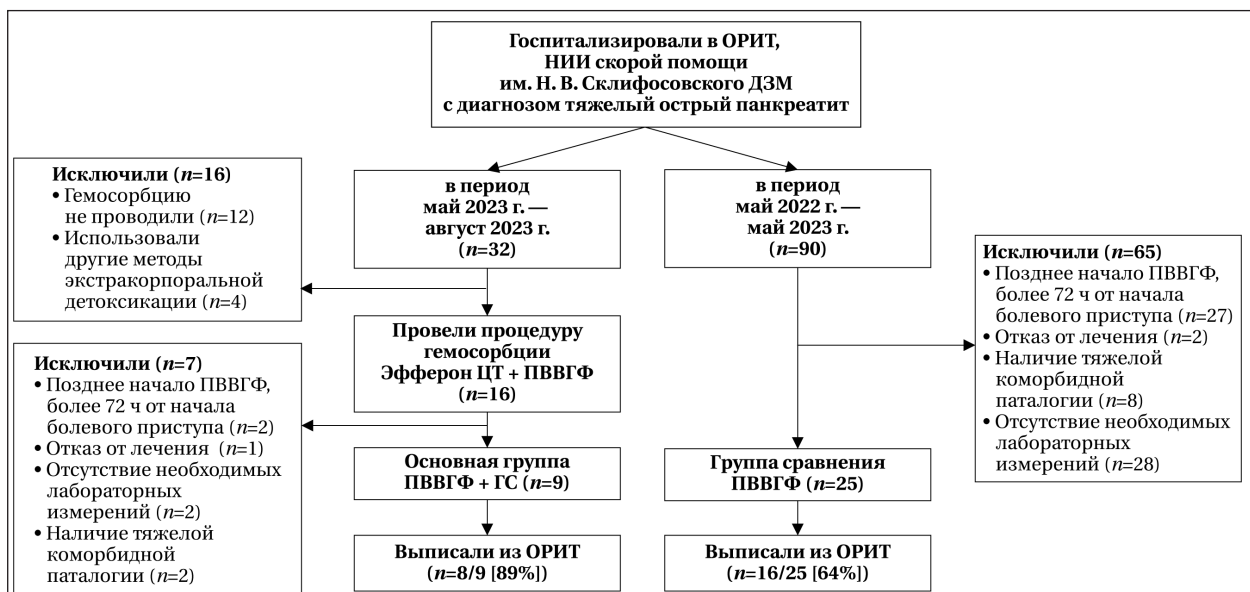
при синдроме кишечной недостаточности на фоне инфицированного панкреонекроза», дополненную применением цитокиновой гемосорбции (ГС) с помощью устройства Efferon CT в первые 72 ч от начала абдоминального болевого синдрома (рис. 1).

Efferon CT (АО Эфферон, Москва, Россия) представляет собой устройство для экстракорпорального очищения крови с помощью прямой гемоперфузии. Детоксикация осуществляется путем сорбции цитокинов и других продуктов эндогенной интоксикации на сверхсшитом высокопористом сорбенте. Диапазон поглощаемых молекул от 0 до 55 кДа.

Цитокиновую гемосорбцию проводили в сочетании с заместительной почечной терапией в едином экстракорпоральном контуре, со скоростью кровотока 140 мл/мин (120; 150), продолжительностью 10 ч (8; 15). Скорость удаления субституата составила 2500–3300 мл/ч. Летальность в основной группе составила 11,1% (n=1).

Для формирования группы сравнения провели ретроспективный анализ 90 историй болезни пациентов с ТОП (рис. 1).

В ходе детального изучения выявили, что у 30% (n=27) пациентов время начала проведения ПВВГФ превышало 72 ч от момента развития абдоминального

**Рис. 1. Схема исследования.**

болевого синдрома; 2,2% ( $n=2$ ) отказались от лечения в условиях стационара; у 8,9% ( $n=8$ ) в процессе диагностики выявили тяжелую коморбидную патологию, повлиявшую в дальнейшем на исход госпитализации; у 31,1% ( $n=28$ ) отсутствовали результаты необходимых лабораторных параметров в установленные контрольные точки.

Таким образом, в группу сравнения включили 25 пациентов (18 мужчин (72%) и 7 женщин (28%)), средний возраст  $44,7 \pm 13,2$  года), которым стандартную терапию дополнили проведением ПВВГФ в первые 72 ч от начала развития абдоминального болевого синдрома, со скоростью кровотока 140 мл/мин (120,150), продолжительностью 18 ч (14,24). Скорость выведения субституата составила 2500–3300 мл/ч. Летальность в группе сравнения составила 36% ( $n=9$ ).

Сравнение групп по демографическим характеристикам и тяжести состояния пациентов представили в табл. 1.

Для оценки эффективности проводимой неселективной адсорбции цитокинов забирали кровь при поступлении пациентов в ОРИТ, через 24 и 72 ч.

Показатели общего анализа крови исследовали на гематологическом анализаторе Advia 2120i (Siemens, Германия). Биохимический анализ крови проводили на анализаторе OLYMPUS AU 2700 (Япония) с применением реактивов фирмы «Beckman Coulter», США. Коагулологическое исследование — на автоматическом коагулометре «ACL TOP-700», Instrumentation laboratory (США), используя реагенты фирмы Instrumentation laboratory (США).

С целью предотвращения тромботических осложнений ввиду исходно повышенной концентрации прокагулянтов и снижения концентрации естественных антикоагулянтов у пациентов с ТОП [33], цитокины адсорбировали, используя колонку «Efferon CT», цитратно-кальциевую антикоагуляцию и контроль содержания ионизированного кальция на анализаторе «ABL 800» (Radiometer, Дания) в артериальной или смешанной венозной крови.

Полученные данные обрабатывали в программе RStudio 2023. Для всех характеристик рассчитывали среднее значение ( $M$ ), среднее квадратичное отклонение ( $\pm SD$ ) —

для значений параметрического распределения, медиану ( $Me$ ), 1-й и 3-й квартили ( $Q1$ ;  $Q3$ ) — для значений непараметрического распределения. Тип распределения определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Группы по возрасту и шкалам тяжести сравнивали с помощью  $t$ -теста Стьюдента, для сравнения характеристик пола использовали точный тест Фишера. Для анализа лабораторных данных использовали межгрупповой  $U$ -критерий Манна-Уитни, для сравнения показателей в точках 24 и 72 ч с точкой 0 — знаковый критерий Вилкоксона. Время пребывания в ОРИТ анализировали с помощью кривых Каплана-Майера и log-rank теста. При оценке статистической значимости различий и изменений в качестве порогового приняли значение  $p < 0,05$ . Исследование носило пилотный характер, поправку на множественность не выполняли.

## Результаты и обсуждение

При поступлении в ОРИТ у пациентов обеих групп в анализах крови отметили повышение

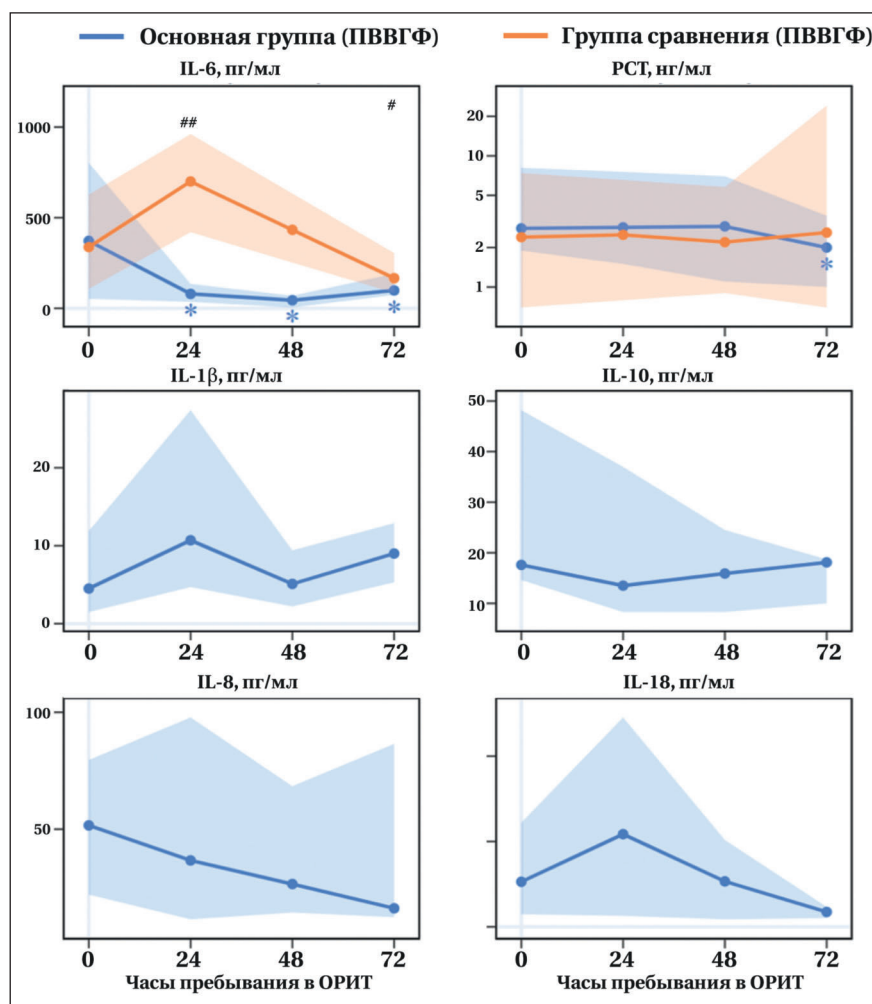


Рис. 2. Динамика концентрации интерлейкинов и прокальцитонина.

Примечание. \* —  $p < 0,05$  — внутригрупповой тест Вилкоксона различий с 1 сут пребывания в ОРИТ; # —  $p < 0,05$ ; ## —  $p < 0,001$  — межгрупповой тест Манна-Уитни; закрашенная область (коридор) соответствует интерквартильному диапазону ( $Q1$ ;  $Q3$ ). Для рис. 2, 3: ПВВГФ — продленная вено-венозная гемофильтрация; ГС — гемосорбция.



**Таблица 2. Лабораторные показатели пациентов исследуемых групп,  $Me (Q1; Q3)$ .**

| Показатель                 | Пребывания в ОРИТ, ч | Основная группа   | $P_1$ | Группа сравнения  | $P_1$  | $P_c$  |
|----------------------------|----------------------|-------------------|-------|-------------------|--------|--------|
| Лейкоциты, $10^9/\text{л}$ | 0                    | 14,7 (13,0; 18,5) |       | 12,6 (10,2; 16,6) |        | 0,335  |
|                            | 24                   | 10,4 (7,6; 11,8)  | 0,039 | 11,8 (9,8; 15,0)  | 0,470  | 0,441  |
|                            | 72                   | 8,3 (6,8; 8,5)    | 0,027 | 10,2 (6,7; 15,7)  | 0,131  | 0,187  |
| Нейтрофилы, %              | 0                    | 89,8 (84,9; 90,8) |       | 86,7 (82,9; 88,1) |        | 0,162  |
|                            | 24                   | 80,9 (79,7; 84,9) | 0,031 | 81,6 (74,9; 87,5) | 0,152  | 0,969  |
|                            | 72                   | 75,6 (73,6; 85,3) | 0,039 | 80,3 (74,0; 84,7) | 0,005  | 0,938  |
| Лимфоциты, %               | 0                    | 6 (5,4; 7,3)      |       | 8,1 (6,2; 9,5)    |        | 0,175  |
|                            | 24                   | 13 (6,5; 14,0)    | 0,308 | 8,0 (5,2; 11,7)   | 0,617  | 0,441  |
|                            | 72                   | 11 (8,6; 14,7)    | 0,024 | 9 (5,9; 12,6)     | 0,429  | 0,419  |
| Лактат, ммоль/л            | 0                    | 1,9 (1,0; 2,6)    |       | 2,2 (1,6; 3,4)    |        | 0,117  |
|                            | 24                   | 1,3 (0,9; 2,3)    | 0,863 | 2,3 (1,7; 2,6)    | 0,787  | 0,045  |
|                            | 72                   | 0,9 (0,8; 1,3)    | 0,135 | 1,9 (1,3; 2,1)    | 0,080  | <0,001 |
| Глюкоза, ммоль/л           | 0                    | 8,1 (6,9; 9,7)    |       | 7,9 (6,7; 8,7)    |        | 0,513  |
|                            | 24                   | 6,6 (5,0; 7,7)    | 0,093 | 8,1 (7,1; 9,0)    | 0,429  | 0,093  |
|                            | 72                   | 7,6 (6,1; 10,7)   | 0,796 | 7,4 (6,2; 9,9)    | 0,938  | 0,908  |
| Липаза, Ед/л               | 0                    | 731 (320; 1337)   |       | 592 (407; 966)    |        | 0,877  |
|                            | 24                   | 256 (113; 410)    | 0,257 | 438 (304; 885)    | 0,246  | 0,218  |
|                            | 72                   | 79 (34; 121)      | 0,064 | 202 (110; 400)    | <0,001 | 0,053  |
| Триглицериды, г/л          | 0                    | 2,2 (1,3; 5,4)    |       | 2,4 (1,3; 4,0)    |        | 1,000  |
|                            | 24                   | 1,5 (1,4; 1,9)    | 0,755 | 2,6 (1,9; 4,2)    | 0,441  | 0,222  |
|                            | 72                   | 1,8 (1,7; 2,6)    | 0,833 | 3,2 (1,8; 4,5)    | 0,599  | 0,291  |
| Креатинин, мкмоль/л        | 0                    | 80 (70; 102)      |       | 98 (78; 123)      |        | 0,369  |
|                            | 24                   | 82 (60; 93)       | 0,604 | 79 (67; 122)      | 0,246  | 0,369  |
|                            | 72                   | 90 (62; 104)      | 0,730 | 74 (61; 87)       | 0,007  | 0,796  |
| Мочевина, ммоль/л          | 0                    | 5,8 (4,7; 6,3)    |       | 5,3 (4,6; 6,9)    |        | 0,889  |
|                            | 24                   | 4,1 (2,7; 9,8)    | 0,340 | 5,4 (3,9; 10,6)   | 0,926  | 0,289  |
|                            | 72                   | 5,7 (4,7; 8,3)    | 0,730 | 5,3 (4,3; 8,3)    | 0,616  | 0,920  |
| Билирубин общий, мкмоль/л  | 0                    | 22,1 (18,2; 38,7) |       | 17,9 (9,7; 29,8)  |        | 0,369  |
|                            | 24                   | 18,6 (10,7; 31,1) | 0,666 | 20,9 (13,6; 25,1) | 0,991  | 1,000  |
|                            | 72                   | 12,3 (9,3; 15,5)  | 0,007 | 19,4 (11,6; 23,8) | 0,924  | 0,064  |
| АЧТВ, с                    | 0                    | 27,2 (26,6; 34)   |       | 23,4 (21,1; 30,8) |        | 0,052  |
|                            | 24                   | 28,6 (27,1; 34,4) | 0,888 | 30,1 (26,2; 31,8) | 0,047  | 0,740  |
|                            | 72                   | 26,1 (25,5; 26,9) | 0,002 | 29,8 (27,5; 35,0) | 0,004  | 0,052  |
| ТВ, с                      | 0                    | 15,5 (14,9; 20,2) |       | 17,0 (16,4; 18,3) |        | 0,519  |
|                            | 24                   | 14,3 (14,1; 16,9) | 0,276 | 17,6 (16,1; 18,9) | 0,957  | 0,159  |
|                            | 72                   | 20,1 (17,1; 60,8) | 0,235 | 16,7 (15,7; 19,6) | 0,789  | 0,090  |
| МНО                        | 0                    | 1,3 (1,1; 1,3)    |       | 1,3 (1,1; 1,4)    |        | 0,591  |
|                            | 24                   | 1,2 (1,1; 1,2)    | 0,297 | 1,3 (1,2; 1,6)    | 0,441  | 0,054  |
|                            | 72                   | 1,3 (1,1; 1,4)    | 0,814 | 1,3 (1,3; 1,5)    | 0,056  | 0,135  |
| Д-димер, мг/л              | 0                    | 3,9 (2,6; 5,5)    |       | 3,8 (3,0; 5,1)    |        | 0,955  |
|                            | 24                   | 2,8 (2,3; 8,9)    | 1,000 | 4,8 (3,2; 6,6)    | 0,301  | 0,437  |
|                            | 72                   | 3,3 (3,0; 4,9)    | 1,000 | 5,1 (4,0; 6,5)    | 0,161  | 0,210  |
| СРБ, мг/л                  | 0                    | 185 (144; 256)    |       | 209 (159; 282)    |        | 0,455  |
|                            | 24                   | 168 (135; 249)    | 0,910 | 259 (147; 314)    | 0,499  | 0,174  |
|                            | 72                   | 150 (138; 167)    | 0,034 | 168 (54; 252)     | 0,087  | 0,888  |

**Примечание.**  $p_1$  — уровень значимости различий с 1 сут пребывания в ОРИТ;  $p_c$  — с группой сравнения; АЧТВ — активированное частично тромбиновое время; ТВ — тромбиновое время; МНО — международное нормализованное отношение; СРБ — С-реактивный белок.

лейкоцитов, липазы, триглицеридов, лактата, СРБ, Д-димера (табл. 2), прокальцитонина и IL-6 (рис. 1).

В результате проведения комплексной консервативной терапии, включавшей применение ПВВГФ, у пациентов группы сравнения через 24 ч от момента госпитализации в ОРИТ отметили снижение АЧТВ ( $p=0,047$ ), через 72 ч — регистрировали снижение нейтрофилов ( $p=0,005$ ), липазы ( $p<0,001$ ), креатинина ( $p=0,007$ ), АЧТВ ( $p=0,004$ ). При этом у пациентов основной группы, где в качестве метода экстракорпоральной гемокоррекции использовали неселективную адсорбцию цитокинов, через 24 ч от начала исследования фиксировали снижение

лейкоцитов ( $p=0,039$ ), нейтрофилов ( $p=0,031$ ), IL-6 ( $p=0,032$ ) (рис. 2). Через 72 ч у пациентов данной группы отмечали дальнейшее снижение количества лейкоцитов ( $p=0,027$ ), нейтрофилов ( $p=0,039$ ), повышение лимфоцитов ( $p=0,024$ ), уменьшение концентрации общего билирубина ( $p=0,007$ ), СРБ ( $p=0,034$ ) (табл. 2), IL-6 ( $p=0,035$ ) и прокальцитонина ( $p=0,015$ ) (рис. 2).

Статистически значимые различия между группами отметили через 24 ч от момента поступления пациентов в ОРИТ. Они выражались в степени снижения концентрации лактата ( $p=0,045$ ), IL-6 ( $p<0,001$ ). Подобную динамику прослеживали и через 72 ч от начала исследования, о чем свидетельствует дальнейшее сни-

жение представленных показателей (табл. 2). Также стоит отметить тенденцию к различию между группами по концентрации липазы ( $p=0,053$ ) и общего билирубина ( $p=0,064$ ) через 72 ч лечения (табл. 2).

Дополнительно у пациентов основной группы оценивали динамику концентрации IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10, IL-18 (рис. 2).

Наибольшей специфичностью адсорбция цитокинов с использованием сорбента «Efferon СТ» обладает, по-видимому, в отношении IL-6, поскольку статистически значимых результатов при оценке изменения концентраций других провоспалительных маркеров не выявили. При этом, стоит отметить, что концентрация противовоспалительного IL-10 также значимо не изменилась.

При анализе длительности пребывания пациентов в ОРИТ отметили тенденцию сокращения сроков для пациентов основной группы. Медиана времени до перевода из ОРИТ пациентов основной группы составила 6 [95% ДИ: 4–25] сут, в то время как в группе сравнения — 37 сут [95% ДИ: 22–73],  $p=0,078$  (рис. 3). Летальность в основной группе была в 3,2 раза ниже (рис. 3), что свидетельствует о том, что включение методики адсорбции цитокинов улучшает результаты лечения.

## Заключение

В ходе проведенного исследования установили, что проведение ПВВГФ при лечении

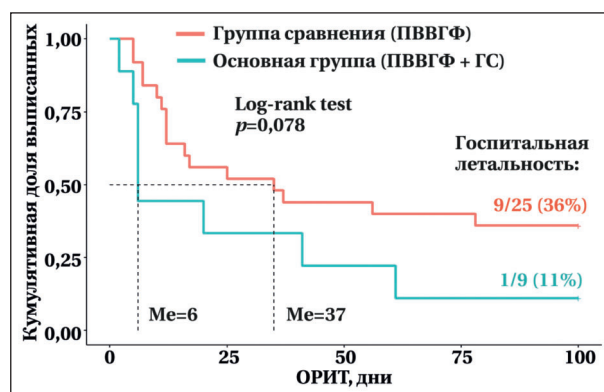


Рис. 3. Кумулятивные кривые длительности пребывания в ОРИТ и летальность.

пациентов с ТОП является эффективным методом экстракорпоральной детоксикации, однако, является менее специфичным относительно элиминации провоспалительных маркеров, чем применение сорбции цитокинов.

Использование гемосорбции цитокинов ассоциировано с быстрой элиминацией IL-6, что отражается значимым снижением его концентрации уже через 24 ч лечения, а также тенденцией сокращения сроков пребывания пациентов в ОРИТ, снижением летальности.

Учитывая полученные данные, можно полагать, что наибольшая эффективность будет достигнута в результате комбинации двух описанных методов при проведении терапии у пациентов с ТОП.

## Литература

1. Ревишвили А.Ш., Кубышкин В.А., Затевахин И.И., Багненко С.Ф., Полушин Ю.С., Майстренко Н.А., с соавт. (рабочая группа). Острый панкреатит. Клинические рекомендации. Версия Сентябрь 2020. Дата обращения 02 апреля 2024. Revishvili A.Sh., Kubyshev V.A., Zatevakhin I.I., Bagnenko S.F., Polushin Yu.S., Maystrenko N.A., et al. (working group). Acute pancreatitis. Clinical Guidelines. September 2020 version. (In Russ.). Accessed April 2, 2024. URL: <https://xn--9sbd-bejx7bdduahou3a5d.xn--p1ai/stranica-pravleniya/klinicheskie-rekomendacii/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/ostryi-pankreatit-versiya-sentjabr-2020.html>.
2. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62 (1): 102–111. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779. PMID: 23100216.
3. Harrison D.A., D'Amico G., Singer M. The pancreatitis outcome prediction (POP) score: a new prognostic index for patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med*. 2007; 35 (7): 1703–1708. DOI: 10.1097/01.CCM.0000269031.13283.C8. PMID: 17522578.
4. Zhang H., Neuhofer P., Song L., Rabe B., Lesina M., Kurkowski M.U., Treiber M., et al. IL-6 trans-signaling promotes pancreatitis-associated lung injury and lethality. *J Clin Invest*. 2013; 123 (3): 1019–1031. DOI: 10.1172/JCI64931. PMID: 23426178.
5. Phillip V., Steiner J.M., Algul H. Early phase of acute pancreatitis: assessment and management. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014; 5 (3): 158–168. DOI: 10.4291/wjgp.v5.i3.158. PMID: 25133018.

6. Марухов А.В., Хорошилов С.Е., Захаров М.В., Никулин А.В., Чубченко Н.В. Применение экстракорпоральной детоксикации в комплексном лечении тяжелого острого панкреатита. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; (5): 23–29. Marukhov A.V., Khoroshilov S.E., Zakharov M.V., Nikulin A.V., Chubchenko N.V. Extracorporeal detoxification in complex treatment of severe acute pancreatitis. *Russ J Anesthesiol. Reanimatol = Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2020; (5): 23–29. (In Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology202005123.
7. Писарев В.М., Чумаченко А.Г., Филев А.Д., Еришова Е.С., Костюк С.В., Вейко Н.Н., с соавт. Комбинация молекулярных биомаркеров ДНК в прогнозе исхода критических состояний. *Общая реаниматология*. 2019; 15 (3): 31–47. Pisarev V.M., Chumachenko A.G., Filev A.D., Ershova E.S., Kostyuk S.V., Veiko N.N., et al. Combination of DNA molecular biomarkers in the prediction of critical illness outcome. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2019; 15 (3): 31–47. (In Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2019-3-31-47.
8. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Эфферентное лечение критических состояний. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 30. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V. Efferent treatment for critical conditions. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (4): 30. (In Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2012-4-30.
9. Johnson C.D., Kingsnorth A.N., Imrie C.W., McMahon M.J., Neoptolemos J.P., McKay C., Toh S.K., et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. *Gut*. 2001; 48 (1): 62–69. DOI: 10.1136/gut.48.1.62. PMID: 11115824.
10. Siriwardena A.K., Mason J.M., Balachandra S., Bagul A., Gallows S., Formela L., Hardman J.G., et al. Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant

- (n-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis. *Gut*. 2007; 56 (10): 1439–1444. DOI: 10.1136/gut.2006.115873. PMID: 17356040.
11. Kade G., Lubas A., Rzeszotarska A., Korsak J., Niemczyk S. Effectiveness of high cut-off hemofilters in the removal of selected cytokines in patients during septic shock accompanied by acute kidney injury-preliminary study. *Med Sci Monit*. 2016; 22: 4338–4344. DOI: 10.12659/MSM.896819. PMID: 27840404.
  12. Kade G., Literacki S., Rzeszotarska A., Niemczyk S., Lubas A. Removal of procalcitonin and selected cytokines during continuous veno-venous hemodialysis using high cutoff hemofilters in patients with sepsis and acute kidney injury. *Blood Purif*. 2018; 46 (2): 153–159. DOI: 10.1159/000488929. PMID: 29705804.
  13. Villa G., Chelazzi C., Morettini E., Zamidei L., Valente S., Caldini A.L., Zagli G., et al. Organ dysfunction during continuous veno-venous high cut-off hemodialysis in patients with septic acute kidney injury: a prospective observational study. *PLoS One*. 2017; 12 (2): e0172039. DOI: 10.1371/journal.pone.0172039. PMID: 28207795.
  14. Kade G., Literacki S., Rzeszotarska A., Niemczyk S., Lubas A. Inflammatory markers during continuous high cutoff hemodialysis in patients with septic shock and acute kidney injury. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1251: 71–80. DOI: 10.1007/5584\_2019\_458. PMID: 31919709.
  15. Chelazzi C., Villa G., D'Alfonso M.G., Mancinelli P., Consales G., Berardi M., De Gaudio A.R., et al. Hemodialysis with high cut-off hemodialyzers in patients with multi-drug resistant gram-negative sepsis and acute kidney injury: a retrospective, case-control study. *Blood Purif*. 2016; 42 (3): 186–193. DOI: 10.1159/000446978. PMID: 27352068.
  16. Kamei J., Kanamoto M., Igarashi Y., Suzuki K., Fujita K., Kuwana T., Ogura T., et al. J-Stat Japan Sepsis Treatment And Diagnosis Study Group. Blood purification in patients with sepsis associated with acute kidney injury: a narrative review. *J Clin Med*. 2023; 12 (19): 6388. DOI: 10.3390/jcm12196388. PMID: 37835031.
  17. Yin F., Zhang F., Liu S., Ning B. The therapeutic effect of high-volume hemofiltration on sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2020; 8 (7): 488. DOI: 10.21037/atm.2020.03.48. PMID: 32395532.
  18. Kellum J.A., Venkataraman R., Powner D., Elder M., Hergenroeder G., Carter M. Feasibility study of cytokine removal by hemoadsorption in brain-dead humans. *Crit Care Med*. 2008; 36 (1): 268–272. DOI: 10.1097/01.CCM.0000291646.34815.BB. PMID: 18090355.
  19. Trager K., Fritzler D., Fischer G., Schroder J., Skrabal C., Liebold A., Reinelt H. Treatment of post-cardiopulmonary bypass SIRS by hemoadsorption: a case series. *Int J Artif Organs*. 2016; 39 (3): 141–146. DOI: 10.5301/ijao.5000492. PMID: 27140295.
  20. Friesecke 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.
  21. Houschyar K.S., Pyles M.N., Rein S., Nietzschmann I., Düscher D., Maan Z.N., Weissenberg K., et al. Continuous hemoadsorption 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.
  22. Kogelmann K., Jarczak D., Scheller M., Druner M. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Crit Care*. 2017; 21 (1): 74. DOI: 10.1186/s13054-017-1662-9. PMID: 28343448.
  23. Ковзель В.А., Давыдова Л.А., Карзин А.В., Царенко С.В., Батунова В.Ю., Полупан А.А., Гутников А.И. Методы экстракорпоральной гемокоррекции при сепсисе (обзор). *Общая реаниматология*. 2023; 19 (2): 68–82. Kovzel V.A., Davydova L.A., Karzin A.V., Tsarenko S.V., Baturova V.Yu., Polupan A.A., Gutnikov A.I. Methods of extracorporeal hemocorrection in sepsis (Review). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (2): 68–82. (In Russ&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-2-2282.
  24. Rasch S., Sancak S., Erber J., Wiefner J., Schulz D., Huberle C., Algül H., et al. Influence of extracorporeal cytokine adsorption on hemodynamics in severe acute pancreatitis: results of the matched cohort pancreatitis cytosorbents inflammatory cytokine removal (PACIFIC) study. *Artif Organs*. 2022; 46 (6): 1019–1026. DOI: 10.1111/aor.14195. PMID: 35182395.
  25. Huber W., Algül H., Lahmer T., Mayr U., Lehmann M., Schmid R.M., Faltilhauser A. Pancreatitis cytosorbents (CytoSorb) inflammatory cytokine removal: a prospective study (PACIFIC). *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (4): e13044. DOI: 10.1097/MD.00000000000013044. PMID: 30681551.
  26. Lindstedt S., Silverborn M., Lannemyr L., Pierre L., Larsson H., Grins E., Hyllen S., et al. Design and rationale of cytokine filtration in lung transplantation (GLUSorb): protocol for a multicenter clinical randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc*. 2023; 12: e52553. DOI: 10.2196/52553. PMID: 37855706.
  27. Becker S., Lang H., Barbosa C.V., Tian Z., Melk A., Schmidt B.M.W. Efficacy of CytoSorb®: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2023; 27 (1): 215. DOI: 10.1186/s13054-023-04492-9. PMID: 37259160.
  28. Stockmann H., Keller T., Büttner S., Jörres A., Kindgen-Milles D., Kunz J.V., Leebmann J., et al; CytoResc Trial Investigators. CytoResc — «CytoSorb» rescue for critically ill patients undergoing the COVID-19 cytokine storm: a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020; 21 (1): 577. DOI: 10.1186/s13063-020-04501-0. PMID: 32586396.
  29. 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. Khoroshilov S.Ye., 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. (In Russ&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2009-6-83.
  30. Ушакова Н.Д., Тихонова С.Н., Розенко Д.А. Гемосорбция с использованием колонки на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом в комплексе интенсивного лечения острого повреждения легких при хирургическом лечении рака легкого (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (4): 14–20. Ushakova N.D., Tikhonova S.N., Rozenko D.A. Hemosorption by a column adsorber based on hyper-cross-linked styrene-divinylbenzene copolymer with immobilized lipopolysaccharide-selective ligand in combined intensive care of lung cancer-related postoperative acute lung injury (Case Report). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2020; 16 (4): 14–20. (In Russ&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-14-20.
  31. Ратников В.А., Щеглов А.Н., Абрамовский С.В., Симутис И.С., Данилов М.С., Иванова Г.Г., Сыроватский А.А. Предикторы клинической эффективности гемосорбции цитокинов при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (1): 20–26. Ratnikov V.A., Sheglov A.N., Abramovskiy S.V., Simutis I.S., Danilov M.S., Ivanova G.G., Syrovatskii A.A. Predictors of clinical efficacy of cytokine hemoadsorption in COVID-19 (Clinical Trial). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (1): 20–26. (In Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-1-2224.
  32. Якубцевич Р.Э., Ракашевич Д.Н. Гемосорбция у пациентов с различными видами респираторной поддержки при тяжелом течении COVID-19. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (5): 10–17. Yakubtsevich R.E., Rakashevich D.N. Hemoadsorption in patients with various types of respiratory support for severe COVID-19. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2022; 18 (5): 10–17. (In Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-5-10-17.
  33. Киселев В.В., Жигалова М.С., Клычникова Е.В., Ярцев П.А. Ранние предикторы тяжелого течения острого панкреатита. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2023; 12 (1): 45–50. Kiselev V.V., Zhigalova M.S., Klychnikova E.V., Yartsev P.A. Early predictors of severe acute pancreatitis. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care»=Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch»*. 2023; 12 (1): 45–50. (In Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2023-12-1-45-50.

Поступила 17.04.2024  
Принята 31.05.2024