

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab626652>

# Эфферентные методы терапии критических состояний: обзор литературы

А.М. Сарана<sup>1, 2</sup>, С.Г. Щербак<sup>1, 3</sup>, Д.А. Вологжанин<sup>1, 3</sup>, А.С. Голота<sup>3</sup>, Т.А. Камилова<sup>3</sup>, С.В. Макаренко<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> Городская больница № 40 Курортного административного района, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

Экстракорпоральное очищение крови призвано устранить нарушение регуляции иммунной системы. Концепция экстракорпоральной терапии основана на неспецифическом клиренсе медиаторов и триггеров воспаления, который ослабляет системную экспрессию медиаторов воспаления. Основные виды экстракорпоральной терапии — гемосорбция и плазмообмен. Гемосорбцию применяют главным образом в качестве вспомогательного лечения при септическом шоке и других тяжёлых воспалительных состояниях, включая тяжёлые формы COVID-19 с цитокиновым штормом.

Надёжных данных, свидетельствующих о пользе гемосорбции у пациентов в критическом состоянии, недостаточно. Рекомендации, поощряющие использование гемосорбционных устройств, часто основаны на неполных данных или сомнительных интерпретациях имеющихся данных. Учитывая отсутствие доказательств пользы гемосорбции для лечения тяжёлого воспаления, сепсиса, печёночной недостаточности и рабдомиолиза, её рутинное использование в клинической практике не рекомендовано до полного выяснения механизмов, лежащих в основе этих результатов.

Плазмозамещение — потенциально спасительная инвазивная процедура экстракорпорального очищения крови с заменой плазмы жидкостью-заменителем (физиологический раствор, раствор альбумина, свежезамороженная плазма или их комбинация), риском побочных эффектов и осложнений. Всё ещё существует неопределённость относительно сроков, типа плазмообмена, объёма и частоты фильтрации плазмы. Хотя считается, что плазмозамещение является относительно безопасным, до сих пор недостаточно доказательств для его включения в протоколы лечения сепсиса.

В сообщениях о применении экстракорпоральных методов в лечении пациентов с тяжёлым рефрактерным системным воспалением приводятся данные о снижении уровней биомаркеров воспаления, улучшении гемодинамических показателей и уменьшении органной недостаточности. Однако по результатам рандомизированных клинических исследований экстракорпоральная терапия не влияет на клинические исходы, а в некоторых случаях даже увеличивает летальность. Для уточнения эффективности экстракорпоральной терапии необходимо изучить механизмы взаимодействия используемых устройств с целевыми и нецелевыми компонентами крови и крупномасштабные рандомизированные клинические исследования, оценивающие способность этой терапии улучшать клинические исходы.

**Ключевые слова:** экстракорпоральная терапия; экстракорпоральное очищение крови; медиаторы воспаления; гемосорбция; плазмообмен; плазмозамещение; тяжёлые формы COVID-19; сепсис; септический шок.

## Как цитировать:

Сарана А.М., Щербак С.Г., Вологжанин Д.А., Голота А.С., Камилова Т.А., Макаренко С.В. Эфферентные методы терапии критических состояний: обзор литературы // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2024. Т. 6, № 1. С. 49–72. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab626652>

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab626652>

# Efferent methods of therapy for critical illness

Andrey M. Sarana<sup>1, 2</sup>, Sergey G. Scherbak<sup>1, 3</sup>, Dmitry A. Vologzhanin<sup>1, 3</sup>, Aleksandr S. Golota<sup>3</sup>, Tatyana A. Kamilova<sup>3</sup>, Stanislav V. Makarenko<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Health Committee of the Administration of St. Petersburg, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Saint-Petersburg City Hospital № 40 of Kurortny District, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

Extracorporeal blood purification is intended to eliminate dysregulation of the immune system. The concept of extracorporeal therapy is based on the nonspecific clearance of inflammatory mediators and triggers, which attenuates the systemic expression of inflammatory mediators. The main types of extracorporeal therapy are hemoadsorption and plasma exchange. Hemoadsorption is used primarily as an adjuvant treatment for septic shock and other severe inflammatory conditions, including severe forms of COVID-19 with cytokine storm.

Reliable data demonstrating the benefit of hemoadsorption in critically ill patients is limited. Recommendations for the use of hemoadsorption devices are often based on incomplete data or questionable interpretations of available data. Given the lack of evidence for the benefit of hemoadsorption in the treatment of severe inflammation, sepsis, liver failure and rhabdomyolysis, its routine use in clinical practice is not justified until the mechanisms underlying these findings are fully elucidated.

Plasma replacement is a potentially life-saving invasive extracorporeal blood purification procedure that replaces plasma with a substitute fluid (saline, albumin solution, fresh frozen plasma, or a combination of these) with the risk of side effects and complications. There is still uncertainty regarding the timing, type of plasma exchange, volume and frequency of plasma filtration. Although plasma replacement is considered to be relatively safe, there is still insufficient evidence to support its inclusion in sepsis treatment protocols.

Reports of the use of extracorporeal methods in the treatment of patients with severe refractory systemic inflammation provide evidence of decreased levels of inflammatory biomarkers, improved hemodynamic parameters, and decreased organ failure. However, according to the results of randomized clinical trials, extracorporeal therapy does not affect clinical outcomes, and in some even increases mortality. To clarify the effectiveness of extracorporeal therapy, it is necessary to study the mechanisms of interaction of the devices used with target and non-target blood components and large-scale randomized controlled trials assessing the ability of this therapy to improve clinical outcomes.

**Keywords:** extracorporeal therapy; extracorporeal blood purification; inflammatory mediators; hemoadsorption; plasma exchange; plasma replacement; severe forms of COVID-19; sepsis; septic shock.

## To cite this article:

Sarana AM, Scherbak SG, Vologzhanin DA, Golota AS, Kamilova TA., Makarenko S.V. Efferent methods of therapy for critical illness. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2024;6(1):49–72. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab626652>

Submitted: 08.01.2024

Accepted: 08.02.2024

Published online: 13.03.2024

### Список сокращений

ДВС — синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания  
 НВВГ — непрерывная вено-венозная гемофильтрация  
 РКИ — рандомизированное клиническое исследование  
 ТПЗ — терапевтическое плазмозамещение  
 ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация  
 ЭОК — экстракорпоральная очистка крови  
 ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloprotease domain with thrombospondin type 1 motifs) — протеаза, расщепляющая фактор Виллебранда (дезинтегриноподобный и металлопротеиназный домен с мотивом тромбоспондина типа 1, член 13)  
 CPFA (coupled plasma filtration and adsorption) — комбинированная фильтрация и адсорбция плазмы

DAMP (damage-associated molecular patterns) — молекулярная структура, ассоциированная с повреждениями  
 HLA-DR — один из антигенов главного комплекса гистосовместимости класса II  
 HVHF (high volume hemofiltration) — высокообъемная гемофильтрация  
 IFN- $\gamma$  (interferon-gamma) — интерферон гамма  
 IL (interleukin) — интерлейкин  
 PAMP (pathogen-associated molecular patterns) — патогенассоциированная молекулярная структура  
 SCD (selective cytopheretic device) — устройство для селективного цитафереза  
 SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) — шкала динамической оценки органной недостаточности  
 TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor-alpha) — фактор некроза опухоли альфа

## ВВЕДЕНИЕ

Сепсис — это многоуровневое нарушение иммунного баланса. Его патофизиология включает в себя сложное взаимодействие между хозяином и инфекционным агентом. Первым шагом в этом процессе является активация врожденной иммунной системы (макрофагов, моноцитов, нейтрофилов и естественных клеток-киллеров), которая происходит в результате распознавания мембранными и внутриклеточными рецепторами, присутствующими на иммунных клетках, патогенассоциированных молекулярных структур (pathogen-associated molecular patterns, PAMP), таких как липополисахарид, и высвобождаемых поврежденными клетками молекулярных паттернов типа DAMP (damage-associated molecular patterns), таких как аденозинтрифосфат и митохондриальная ДНК. Это индуцирует усиленную секрецию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 1 и 6 (IL-1, IL6), фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), которые в свою очередь активируют лейкоциты, системы комплемента и коагуляции, экспрессию тканевых факторов, хемокинов и молекул эндотелиальной адгезии. Производство медиаторов воспаления обычно помогает защитить организм от инфекции, однако чрезмерная реакция на воспаление может вызвать проблемы коагуляции, повреждение эндотелия сосудов и гипоперфузию органов. Нарушенный иммунный баланс с плохо регулируемой активацией про- и противовоспалительных цитокинов на ранней стадии сепсиса может привести к прогрессирующему повреждению тканей и полиорганной недостаточности. Синдром полиорганной недостаточности, вызванный чрезмерным выбросом цитокинов и других медиаторов воспаления, является основной

причиной тяжёлого состояния и летальности при сепсисе. Полиорганная недостаточность развивается как следствие коагулопатии, которая возникает при сепсисе в результате одновременной активации воспалительного и гемостатического пути. Системная активация каскада коагуляции, продукции тромбина и образования сгустков фибрина приводит, в конечном итоге, к гипоперфузии органов. Проконгулянтные эффекты дополнительно усиливаются за счёт подавления естественных антикоагулянтов, таких как протеин С, антитромбин и тромбомодулин, а также тканевого активатора плазминогена [1].

## ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ОЧИСТКА КРОВИ КАК ОТВЕТВЛЕНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ

Как подчёркивается в последнем международном консенсусном определении сепсиса и септического шока («Сепсис-3»), сепсис возникает в результате сложных взаимоотношений между патогеном и нерегулируемой реакцией организма хозяина [2]. На сегодня лечение сепсиса основано на антимикробной и инфузионной терапии, контроле источника инфекции и поддержке органов. Растущая распространённость патогенов с широкой лекарственной устойчивостью и нехватка новых противомикробных препаратов оставили мало фармакологических вариантов лечения пациентов, инфицированных устойчивыми к лекарствам патогенами. Поэтому в настоящее время учёные разрабатывают и тестируют другие терапевтические подходы, в том числе новые методы очистки крови. Экстракорпоральная

терапия как терапия очистки крови направлена на ослабление иммунного ответа за счёт снижения уровня циркулирующих цитокинов и триггеров, которые усиливают иммунный ответ (эндотоксины, PAMP, DAMP и лейкоциты), чтобы восстановить иммунный гомеостаз. Устранение пиковой концентрации цитокинов на ранней стадии сепсиса может остановить воспалительный каскад, снижая тем самым частоту развития синдрома полиорганной недостаточности и ограничивая повреждение органов. Учитывая, что преимущества блокады отдельных цитокинов не подтверждены, экстракорпоральная очистка крови (ЭОК), возникшая как ответвление заместительной почечной терапии, может стать решением, позволяющим разорвать порочный круг за счёт неспецифического удаления избыточных цитокинов и смягчения эндотоксемии. Различные виды экстракорпоральной терапии включают в себя плазмообмен, гемодиализацию, гемодиализ, гемоперфузию, периодическую или непрерывную высокообъёмную гемофильтрацию, гемосорбцию и плазмаферез.

ЭОК сочетает в себе этап отделения плазмы и адсорбции цитокинов, медиаторов воспаления и/или токсинов, за которым следует этап гемофильтрации для контроля объёма и удаления низкомолекулярных водорастворимых медиаторов [3]. Экстракорпоральное лечение сепсиса/септического шока является, по своей сути, методом вычитания. Кровь выводится из организма через фильтр и/или гемоадсорбер, где удаляются возбудитель, продукты, связанные с патогеном, и/или цитокины, которые организм не может эффективно вывести, что ускоряет восстановление. Хотя клиренс патогена и PAMP обычно устраняет реакцию хозяина, токсическое воспаление и другие нарушения могут сохраняться. Стратегия лечения должна охватывать широкий спектр мишеней. Кроме того, экстракорпоральная терапия способствует поддержке органов, особенно при лечении почечной, сердечно-лёгочной и печёночной недостаточности [4].

ЭОК предложена в качестве адъювантной терапии для модуляции дисрегулируемого иммунного ответа, однако при оценке в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) не удалось продемонстрировать увеличение выживаемости. Подводными камнями на пути к успеху ЭОК могут быть неподходящие сроки начала лечения, неадекватный отбор пациентов из-за отсутствия эффективных методов иммуномониторинга, а также неверный выбор мишени для удаления [5].

## Удаление индукторов и медиаторов воспаления

Существуют различные коммерчески доступные адсорбционные устройства для экстракорпоральной очистки крови с разными свойствами (табл. 1) [6].

### Гемосорбция

Гемосорбция представляет собой метод, при котором сорбенты, содержащиеся в картриджах, приводятся

в непосредственный контакт с кровью, удаляя токсины и медиаторы воспаления. Обоснованием к использованию адсорбционной терапии является восстановление (противовоспалительного и противовоспалительного) иммунного баланса [7]. При гемосорбции кровь проходит через сорбенты, которые адсорбируют растворённые вещества посредством гидрофобных и ионных взаимодействий. Клиренс растворённого вещества путём диффузии зависит от молекулярной массы и проницаемости мембраны. Гемосорбционный фильтр CytoSorb (CytoSorbent, США) применяется в адъювантной терапии с целью достижения гемодинамической стабильности путём удаления избытка воспалительных цитокинов из крови. После одобрения Европейским союзом в 2011 году терапия с фильтром CytoSorb использовалась в лечении более 130 000 пациентов по всему миру для снижения повышенных уровней цитокинов и других медиаторов воспаления в крови. Устройство CytoSorb можно легко интегрировать в экстракорпоральные схемы, включая непрерывную заместительную почечную терапию и вено-венозную экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО). CytoSorb также подходит для лечения пациентов с почечной дисфункцией или сердечно-лёгочной недостаточностью в качестве адъювантной терапии. На сегодня отсутствует стандартный протокол использования CytoSorb, а фармакологическое лечение и процедуры применения CytoSorb различаются в разных странах и медицинских центрах [8]. Имеются опубликованные сообщения об использовании CytoSorb при септическом шоке с улучшением показателей выживаемости и снижением уровней лактата, IL-6, IL-10, TNF и показателей органной недостаточности, уменьшением количества тромбоцитов и общего количества лейкоцитов. Однако клиническое признание по-прежнему ограничено из-за отсутствия крупных РКИ [1].

Гемоадсорбер CytoSorb изготовлен из гемосовместимых гранул высокопористого полимерного адсорбента (полистирола), который неселективно адсорбирует гидрофобные вещества размером <60 кДа, и предназначен для удаления избыточных воспалительных цитокинов из крови (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$ , мономеров и тримеров TNF- $\alpha$ ) [9]. Помимо цитокинов, фильтр CytoSorb удаляет вещества, связанные с альбумином, и лекарства. Фильтр CytoSorb можно использовать для гемоперфузии или последовательно с гемодиализом, непрерывной заместительной почечной терапией и вено-венозной ЭКМО [10]. CytoSorb совместим как с цитратными антикоагулянтами, так и с системным гепарином. Продолжительность терапии составляет до 24 часов/сеанс/сутки со скоростью кровотока 150–700 мл/мин в течение 2–7 дней подряд в зависимости от клинической ситуации. CytoSorb также элиминирует белки (миоглобин, свободные димеры и тетрамеры гемоглобина, ферритин), метаболиты (билирубин и желчные кислоты), PAMP (афлатоксин, гемолизин *Staphylococcus aureus*, токсины *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Clostridium perfringens*),

**Таблица 1.** Гемосорбционные устройства, применяемые в отделениях интенсивной терапии [6]

**Table 1.** Haemosorption devices used in the intensive care unit [6]

Устройство	Свойства	Адсорбционная мишень	Применение
CytoSorb (CytoSorbents Corporation, Monmouth Junction, США)	Неселективная адсорбция гидрофобных молекул в диапазоне 5–60 кДа	Цитокины, билирубин, миоглобин, токсины, терапевтические препараты	Септический шок и другие тяжёлые воспалительные состояния, печёночная недостаточность, рабдомиолиз, интоксикации
HA-330, HA-3804 (Jafron Biomedical, Zhuhai City, Китай)	Неселективная адсорбция гидрофобных молекул в диапазоне 10–60 кДа	Цитокины, билирубин, миоглобин, токсины, терапевтические препараты	Септический шок и другие тяжёлые воспалительные состояния, печёночная недостаточность, рабдомиолиз, интоксикации
Oxiris (Baxter, Deerfield, IL, США)	Удаление цитокинов и эндотоксинов путём мембранного связывания; устройство также работает как обычный фильтр для гемодиализа	Эндотоксин, про- и противовоспалительные цитокины	Септический шок и другие тяжёлые воспалительные состояния, эндотоксинемия, сопутствующая почечная недостаточность
PentraSorb (Pentracor, Hennigsdorf, Германия)	Селективная адсорбция С-реактивного белка	С-реактивный белок	Клинические состояния с повышенными концентрациями С-реактивного белка в крови (например, системная инфекция)
Seraph (Exthera Medical, Martinez, CA, США)	Адсорбция токсинов, воспалительных цитокинов, бактерий, вирусов, токсинов и медиаторов сепсиса	Бактерии и вирусы ( <i>Staphylococcus aureus</i> , метициллинрезистентный <i>S. aureus</i> (MRSA), <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , метициллинрезистентный <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Serratia marcescens</i> , цитомегаловирус и SARS-CoV-2), цитокины IL-6 и TNF	Тяжёлые бактериальные и вирусные инфекции
Toraymyxin (Toray Industries, Токуо, Япония)	Селективная адсорбция эндотоксина полимиксином В, ковалентно связанным с полистироловыми волокнами в картридже адсорбера	Эндотоксин; цитокины адсорбируются в небольшой степени	Сепсис или септический шок, вызванный грамотрицательной бактерией или эндотоксинемией

*Примечание.* Рекомендации производителей основаны на теоретических соображениях, а надёжные данные, свидетельствующие о пользе гемосорбции для пациентов в критическом состоянии, недостаточны, именно поэтому использование этих устройств в рутинной клинической практике в настоящее время не может быть рекомендовано.

*Note.* Manufacturers' recommendations are based on theoretical considerations and there is insufficient reliable data demonstrating the benefit of haemosorption for critical patients, which is why the use of these devices in routine clinical practice cannot be recommended at this time.

некоторые DAMP (белки С5А, S100 и HMGB-1). Эндотоксины, иммуноглобулины, альбумин и факторы коагуляции CytoSorb не адсорбирует из-за их размеров [1].

Клинические данные поддерживают использование CytoSorb у пациентов с септическим шоком. W.P. Brouwer и соавт. [11] в своём ретроспективном анализе пациентов с септическим шоком, нуждающихся в экстракорпоральной непрерывной заместительной почечной терапии,

наблюдали значительное снижение 28-дневной и однолетней летальности за счёт использования CytoSorb в качестве дополнительной терапии. Y. Mehta и соавт. [1] также сообщили о благоприятном исходе у пациентов с сепсисом или септическим шоком при использовании терапии CytoSorb. Ретроспективное обсервационное исследование выявило уменьшение общего количества лейкоцитов, снижение уровней прокальцитонина,

C-реактивного белка, сывороточного лактата, билирубина, IL-6, IL-10 и TNF, а также показателей по шкале органной недостаточности SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) после терапии [12].

Хотя эффективность методов ЭОК строго не доказана, они обычно считаются безопасными. Однако в клинических исследованиях ЭОК при воспалительных заболеваниях с использованием адсорбирующих устройств, в частности CytoSorb, сообщалось о значительном увеличении летальности у пациентов с рефрактерной дыхательной недостаточностью, вызванной COVID-19 и требующей ЭКМО (30-дневная летальность 82% против 24%) [13]; циркуляторным шоком после внебольничной остановки сердца (30-дневная летальность 83% против 65%;  $p=0,01$ ) [14] и тяжёлым рефрактерным септическим шоком (летальность в отделении интенсивной терапии 67% против 42%) [15].

Комбинированную плазменную фильтрацию и адсорбцию (CPFA, Bellco, Италия) с использованием смоляного адсорбента изучали при септическом шоке. Госпитальная летальность достоверно превысила летальность в контрольной группе (55,6% против 46,2%;  $p=0,35$ ), особенно среди пациентов без тяжёлой почечной недостаточности ( $p=0,025$ ) [16]. В каждом исследовании группа, получавшая адсорбент, демонстрировала значительно повышенный риск смерти. Критический анализ дизайна не выявил существенных недостатков в проведении исследования [17, 18]. Но в критических статьях не рассматривались возможные токсические эффекты самих адсорбентов. Критики сосредоточились на дизайне исследования, отборе пациентов и балансе групп, а также на возможности удаления полезных растворённых в крови веществ (например, антибиотиков, иммуносупрессоров, противоэпилептических средств, ремдесивира). В специальном исследовании *in vitro* [19] установлено, что ремдесивир полностью выводится фильтром CytoSorb за 60 минут. Вывод авторов: при ЭОК с фильтром CytoSorb следует тщательно контролировать уровни терапевтических препаратов в плазме. Однако ремдесивир не влияет на летальность пациентов с COVID-19, нуждающихся в искусственной вентиляции лёгких или ЭКМО, поэтому его отмена вряд ли может объяснить повышенную летальность, наблюдаемую у таких пациентов, получающих лечение гемосорбцией на аппарате CytoSorb. Какими бы важными ни были эти факторы, они не включают в себя ключевой общий элемент — сами адсорбирующие устройства. При лечении системных воспалительных заболеваний адсорбционной ЭОК адсорбирующие среды вводятся в поток крови или плазмы пациента с целью неспецифического адсорбционного удаления широкого спектра медиаторов воспаления. Имобилизация воспалительных белков на твёрдых каркасах или молекулярных носителях может стабилизировать структуру и сохранить или даже усилить функцию белка. Неизвестно, действуют ли эти механизмы при адсорбционной ЭОК. Если эти

механизмы действуют, то адсорбирующая среда может способствовать воспалительной активности, что приведёт к негативным последствиям, противоречащим терапевтическим целям ЭОК [20].

### **Высокообъёмная гемофильтрация**

Высокообъёмная гемофильтрация (high volume hemofiltration, HVHF) определяется как непрерывная гемофильтрация в течение 4–8 часов с последующей стандартной почечной гемофильтрацией. Циркулирующие медиаторы воспаления с молекулярной массой <60 кДа нерастворимы в воде и, следовательно, могут эффективно удаляться из плазмы. Адсорбционные свойства мембраны ещё больше увеличивают молекулярный клиренс. В метаанализе исследований по применению HVHF в лечении пациентов, находящихся в крайне тяжёлом состоянии, технология показала противоречивые результаты без снижения летальности или улучшения гемодинамических показателей [21]. Потенциальными недостатками HVHF являются потеря малых молекул (витаминов, нутриентов, антибиотиков) и замена большого объёма плазмы, что увеличивает риск электролитного дисбаланса [22]. Чтобы избежать недостатков HVHF, введена концепция каскадной гемофильтрации, позволяющая избирательно удалять молекулы средней массы двумя гемофильтрами с разными пороговыми значениями, объединёнными в единый блок, через которые фильтруются только молекулы со средней молекулярной массой, а молекулы с более низкой молекулярной массой реинфузируются в кровоток. Однако каскадная гемофильтрация не дала каких-либо положительных эффектов по сравнению со стандартным медикаментозным лечением [1].

### **Комбинированная фильтрация и адсорбция плазмы**

В технологии комбинированной фильтрации и адсорбции плазмы (coupled plasma filtration and adsorption, CPFA) плазма отделяется от крови с помощью фильтра с высокой отсечкой фильтрации (позволяющего фильтровать высокомолекулярные соединения массой до 60 кДа) и затем проходит через картридж с сорбентом для адсорбции цитокинов и эндотоксинов. Фильтрат плазмы перенаправляется в диализатор для соединения с кровью; этот объединённый поток плазмы и крови подвергается гемофильтрации и затем возвращается пациенту (используется при заместительной почечной терапии) [23]. У пациентов с сепсисом и септическим шоком CPFA улучшает гемодинамику по сравнению с непрерывной вено-венозной гемофильтрацией (HVVГ). Однако строгих доказательств преимущества нет [1].

Первичный результат метаанализа 6 исследований CPFA с участием 537 пациентов с сепсисом или септическим шоком показал, что лечение CPFA быстро повышает гемодинамическую стабильность, снижает потребность в инотропной поддержке и улучшает иммунный ответ

у пациентов с сепсисом, однако не влияет на летальность от всех причин у этих пациентов [3]. Потенциальным недостатком CPFA является непреднамеренное удаление антибиотиков. Любая задержка в получении адекватной антибактериальной терапии у пациентов с тяжёлым сепсисом или септическим шоком связана с повышением летальности [24]. В многоцентровом РКИ летальность в группе CPFA составила 54%, в группе контроля — 29%. CPFA удаляет на 50% больше антибиотиков, чем стандартная непрерывная заместительная почечная терапия, что может привести к недостаточной дозировке антибиотиков [16]. Во избежание этого необходим мониторинг концентрации антибиотиков в сыворотке. Авторы не рекомендуют использование CPFA для лечения пациентов с септическим шоком до полного выяснения механизмов, лежащих в основе этих результатов.

### ***Spectra Optia***

Система афереза Spectra Optia с адсорбционным картриджем Derigo D2000 представляет собой устройство для терапевтического афереза посредством центрифугирования. Адсорбционный картридж Derigo D2000 состоит из активированного угля из скорлупы кокосового ореха без покрытия и неионогенных смол Amberlite XAD-7HP и Amberchrom GC300C. Этот фильтр адсорбирует провоспалительные цитокины, включая IL-6, IL-8 и TNF-α. Фильтр располагается в контуре афереза после отделения афереза, что позволяет удалить цитокины из плазмы. Очищенная плазма возвращается пациенту [25].

### ***Seraph 100 Microbind***

Аффинный фильтр для крови Seraph 100 Microbind (ExThera Medical, США) представляет собой картридж для гемоперфузии и адсорбции патогенов. Устройство можно поместить в контур заместительной почечной терапии, между насосом крови и гемофильтром, или использовать в качестве автономного средства гемоперфузии [25]. Seraph содержит полиэтиленовые шарики, на которых ковалентно иммобилизован гепарин. Многие патогены используют эндогенный гепарансульфат, присутствующий в гликокаликсе клеточной поверхности, в качестве рецептора для связывания с клеточной поверхностью. Отрицательно заряженные гепарин и гепарансульфат обладают схожими структурами и свойствами, т.е. гепарин также способен связывать микроорганизмы, такие как устойчивые к лекарствам грамотрицательные и грамположительные бактерии, вирусы, включая SARS-CoV-2, а также положительно заряженные цитокины, что приводит к ограниченной системной абсорбции. Исследования подтвердили, что гепаринизированные шарики, которые содержатся в картридже Seraph, способны связывать различные патогены, в том числе метициллинрезистентный *S. aureus*, ванкомицинрезистентные *Enterococcus* и карбапенемрезистентный *Enterobacteriaceae*. У пациентов с септическим шоком во время гемоперфузии с фильтром

Seraph и в течение 14 дней после неё не возникло никаких нежелательных явлений. У пациентов с бактериемией продемонстрировано значительное снижение патогенной нагрузки [26].

Фильтр Seraph 100 был протестирован во время пандемии COVID-19. Поскольку вирулентность влияет на тяжесть и летальность COVID-19, для наиболее тяжёлых пациентов предложено удаление SARS-CoV-2 с помощью гемоперфузии с помощью Seraph. Результаты свидетельствуют об уменьшении органных дисфункций и улучшении показателей оксигенации [27]. Анализ данных международного реестра о пациентах с COVID-19, получавших лечение с Seraph, предполагает снижение летальности, когда лечение пациентов начинается вскоре после поступления в отделение интенсивной терапии (до 60 часов). Гемоперфузия с использованием Seraph не влияла на плазменные концентрации противоинфекционных агентов и иммунодепрессантов. Общая 30-дневная летальность пациентов с COVID-19 и бактериальной суперинфекцией, получавших гемоперфузионную терапию с фильтром Seraph, составила 46%. Летальность пациентов, которые начали лечение Seraph в течение 60 часов после поступления в отделение интенсивной терапии, составила 34,5% — почти вдвое ниже, чем у тех пациентов, у которых гемоперфузия была начата после 60 часов пребывания в отделении интенсивной терапии. В 8,8% случаев наблюдался тромбоз экстракорпорального контура. Эти данные ограничены отсутствием контрольной группы, но низкий уровень побочных эффектов обнадеживает [28].

### ***Адсорберы Jafron***

Адсорберы Jafron HA-330 и HA-380 (Jafron Biomedical Co., Китай) представляют собой набор биосовместимых сорбентных шариков для молекулярной адсорбции при различных заболеваниях (почечная и печёночная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, COVID-19) [29]. Адсорбер HA-330 (HA-380 на 15% больше HA-330) — одноразовый гемоперфузионный картридж с адсорбентом, состоящим из нейтральной микропористой смолы и коллодиевого покрытия, для удаления из крови средних и крупных эндогенных или экзогенных патогенных молекул, таких как остаточные лекарства, токсины и метаболиты. Он используется либо отдельно, либо в сочетании с устройствами гемодиализа и гемоперфузии. Подтверждена эффективность HA-330 и HA-380 у септических педиатрических пациентов с раком и гематологическими заболеваниями [30]. В литературе описан случай спасения жизни 84-летнему пациенту с септическим шоком, вызванным пневмонией, застойной сердечной недостаточностью и обострением хронического заболевания почек, которому антибиотикотерапия не смогла снизить потребность в вазопрессорах. Лечение было продолжено гемоперфузией с использованием картриджа HA330, соединённого с диализным аппаратом, и болюсным введением гепарина. После последовательного

прохождения гемодиализа и гемоперфузии наблюдалось постепенное и значительное клиническое улучшение [31].

Сравнение аппаратов HA330 и Cytosorb не выявило различий между ними по уровню летальности и частоте острого повреждения почек при использовании в вено-артериальной ЭКМО. В контрольной группе пациентов летальность была достоверно выше, чем у пациентов обеих групп адсорбции цитокинов (60% против 20%). Использование обоих адсорберов связано с удалением воспалительных цитокинов из крови и улучшением клинических результатов при введении в контур экстракорпорального искусственного кровообращения [32].

В отличие от многих других устройств очистительной терапии, нацеленных на иммуномодуляцию, картридж HA330 расширяет возможности применения этого метода в качестве дополнения к антимикробной терапии и реанимации пациентов в критическом состоянии. Исследование показало, что HA330 снижает циркулирующую бактериальную нагрузку (*S. aureus*) путём адсорбции. Адсорбционные способности картриджа по отношению к бактериям сохраняются даже в присутствии предварительно адсорбированного ванкомицина [33].

#### Полимиксин-В

Эндотоксин липополисахарид является основным компонентом грамотрицательных бактерий, вызывающим воспалительную реакцию. Нарушение регуляции реакции организма на липополисахарид может привести к полиорганной недостаточности или фатальному септическому шоку. Более 80% пациентов с септическим шоком имеют средние или высокие уровни эндотоксина, что указывает на эндотоксин как на активатор септического каскада [1]. Для удаления эндотоксина используется колонка с иммобилизованными волокнами полимиксина-В (Toraymyxin: Toray Industries, Япония). Сравнение гемоперфузии полимиксином-В дополнительно к традиционной медикаментозной терапии у 146 взрослых пациентов с эндотоксемией и септическим шоком с комбинацией имитации гемоперфузии и стандартной терапии (148 пациентов) в РКИ EUPHRATES (Safety and Efficacy of Polymyxin B Hemoperfusion (PMX) for Septic Shock; идентификатор NCT01046669 на сайте Clinicaltrials.gov) не обнаружило отличий по 28-дневной летальности. В этом исследовании гемосорбция не улучшила функцию органов и не снизила летальность [34]. Однако апостериорный анализ данных исследования EUPHRATES показал значительное снижение 28-дневной летальности пациентов с высоким (0,6–0,9 ед.) уровнем активности эндотоксина [35]. Тем не менее имеющиеся в настоящее время данные не подтверждают рутинное использование экстракорпоральной гемосорбции. В другом РКИ с участием 34 пациентов с тяжёлой формой COVID-19, получавших вено-венозную ЭКМО, гемосорбция в течение 72 часов, начатая одновременно с ЭКМО, увеличила 30- и 90-дневную летальность [13].

Сетевой метаанализ 60 РКИ (4595 пациентов с сепсисом/септическим шоком) выполнен для сравнения 16 методов очистки крови, в том числе трёх комбинированных режимов:

- 1) адсорбер Alteco LPS (Alteco Medical AB, Швеция);
- 2) сопряжённая плазмофильтрация и адсорбционная гемофильтрация (плазмофильтр Micropes™ и полифениленовый гемодиализатор, Lynda, Bellco, Mirandola, Италия);
- 3) гемосорбционное устройство CytoSorb (CytoSorbents Europe GmbH, Германия);
- 4) гемоперфузия HA330 (Jafron Biomedical Co., Ltd., Китай);
- 5) иммобилизованный сывороточный альбумин человека (Fresenius HemoCare Adsorber Technology GmbH, Германия);
- 6) oXiris (Baxter, Deerfield, США);
- 7) плазмообмен;
- 8) гемоперфузия полимиксином-В (TORAYMYXIN PMX, Toray Industries, Токио, Япония);
- 9) НВВГ стандартного объёма;
- 10) НВВГ большого объёма;
- 11) НВВГ очень большого объёма;
- 12) импульсная НВВГ большого объёма;
- 13) совмещённая плазмофильтрация и адсорбционная гемофильтрация стандартного объёма (CPFA+НВВГ);
- 14) HA330+НВВГ большого объёма;
- 15) HA330 + импульсная НВВГ большого объёма;
- 16) устройство для селективного цитафереза со стандартной помощью при сепсисе [36].

Из-за наличия высокой клинической гетерогенности потенциальная польза гемоперфузии полимиксином-В осталась неубедительной. Ни одно из вмешательств не продемонстрировало значимого снижения частоты острого повреждения почек или необходимости заместительной почечной терапии. Хотя исследование [36] показало, что гемоперфузия с полимиксином-В может снизить летальность, всё же рекомендовано не использовать её, что объясняется тремя причинами, а именно: недостаточной надёжностью результатов при анализе чувствительности, низким качеством доказательств и опасениями по поводу возможных неблагоприятных последствий. Ограничением значимости данного метаанализа является то, что в большинстве исследований методы ЭОК можно было напрямую сравнить только со стандартной медицинской помощью, поэтому сравнение их между собой в значительной степени основывалось на косвенных доказательствах.

Таким образом, терапевтический эффект гемоперфузии полимиксином-В остаётся неопределённым. Не исключено, что причина неопределённости кроется в том, что в клинической практике сроки начала экстракорпоральной терапии часто откладываются, поскольку врачи рассматривают её как резервную терапию спасения. В руководствах [37, 38] и систематическом обзоре [39]



предложено отказаться от рутинного использования гемоперфузии полимиксином-В. Необходимы новые перспективные РКИ для выявления специфических групп пациентов, которым может помочь ЭОК, и подробные рекомендации по выбору пациентов, времени и длительности экстракорпоральной терапии. Доказательства эффективности ЭОК при сепсисе должны быть пересмотрены по результатам новых РКИ, в том числе с использованием новых стратегий.

### Гемофильтр GARNET

Гемофильтр GARNET (BOAT<sup>TM</sup>Biomedical, Cambridge, США) содержит полые полисульфоновые волокна, покрытые FcMBL. FcMBL представляет собой генно-инженерный рекомбинантный белок, полученный из мандозосвязывающего лектина, сшитого с Fc-фрагментом иммуноглобулина человека. Гемофильтр для гемоперфузии GARNET способен удалять PAMP из крови инфицированных пациентов, обеспечивая одновременно заместительную почечную терапию и очистку крови при сепсисе. Известно, что PAMP запускают иммунный каскад у пациентов с сепсисом. Следовательно, удаление PAMP из крови на ранней стадии сепсиса может ограничить развитие цитокинового шторма [5].

### Устройства для гемоперфузии, направленные на удаление возбудителей из крови

В настоящее время разрабатываются различные устройства для гемоперфузии, направленные на удаление возбудителей из крови. Устройство *Hemopurifier* (Aethlon Medical, США) сочетает в себе механизм плазмафереза и адсорбции для удаления вирусов из крови. Адсорбентом служит лектин подснежника *Galanthus nivalis*, который имеет сильное сродство к гликопротеинам вирусов с оболочкой, таких как коронавирусы. Устройство *Hemopurifier*, состоящее из плазмофильтра с размером пор 200 нм, может связывать эти гликопротеины. Когда кровь проходит через плазмофильтр, градиент давления фильтрует плазму, вирусы и растворимые гликопротеины во внекапиллярное пространство, где вирус и гликопротеины захватываются с помощью иммобилизованного адсорбента. По окончании фильтрации очищенная плазма возвращается в цельную кровь. *Hemopurifier* применялся в качестве дополнительного лечения во время сеансов гемодиализа у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, перенёсших вирус гепатита С. Комбинация *Hemopurifier* и диализа за одну неделю снизила нагрузку вируса гепатита С на 57%. Описан опыт лечения двух пациентов с крайне тяжёлым COVID-19, получавших гемаферез с *Hemopurifier*. Оба пациента перенесли сеансы гемоочистки без побочных эффектов. У первого пациента удаление экзосом и экзосомальных микроРНК было связано с уменьшением коагулопатии, улучшением оксигенации и клиническим выздоровлением, тогда как у второго пациента наблюдалось удаление

вируса [40]. Эффективность улавливания вируса составляет 53–89% для семи клинически значимых вариантов коронавируса SARS-CoV-2. Наблюдалась некоторая изменчивость: наибольшее связывание отмечено у бразильского варианта P.1 и варианта Omicron, наименьшее — у варианта Delta AY.1 (Delta Plus). 53% удаление вируса соответствует удалению более 90 миллионов копий вируса на 1 г аффинной смолы из агглютина *Galanthus nivalis*. Картридж *Hemopurifier* для взрослых содержит 40 г аффинной смолы, что даёт общую способность связывания  $3,62 \times 10^9$  вирусных копий. Средняя вирусная нагрузка в крови тяжёлобольного пациента с COVID-19 обычно составляет  $2,5 \times 10^7$  копий, что указывает на более чем достаточную способность связывания *Hemopurifier* [41].

В устройстве *oXiris* используется уникальное покрытие гемодиализного фильтра AN69 (сополимер акрилонитрила и метилсульфоната натрия) для фильтрации цитокинов и удаления эндотоксинов, которое обладает антитромбогенными свойствами. Благодаря модификации положительно заряженным полииминэтиленовым слоем, мембрана AN69 адсорбирует отрицательно заряженные молекулы эндотоксина и цитокинов. Однако взаимодействие фильтра AN69 с кровью приводит к образованию брадикинина, что может вызвать анафилактическую реакцию, особенно у пациентов, получающих терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Чтобы преодолеть это ограничение, поверхность фильтра обработана полиэтиленмином, препятствующим образованию брадикинина и адсорбции гепарина, что придаёт биосовместимость и позволяет заполнить фильтр гепарином для предотвращения тромбогенности. Рекомендуется использование в течение 24 (максимум 72) часов [25].

### Селективный цитаферез

Поскольку иммунные клетки продуцируют цитокины и играют ключевые роли в патогенезе сепсиса, другой подход заключается в модуляции активности или удалении из крови активированных лейкоцитов. Чтобы заместить функцию почек у пациентов с острым повреждением почек или терминальной стадией почечной недостаточности, разработано устройство для селективного цитафереза SCD (SeaStar Medical Inc, США). SCD (selective cytopheretic device) состоит из картриджа, содержащего полисульфоновые полые волокна, подобные тем, которые используются в гемофильтрах для заместительной почечной терапии. Предполагается, что активированные лейкоциты адсорбируются вдоль внешних стенок полисульфоновых волокон, где напряжение сдвига аналогично напряжению в капиллярной системе. У детей в крайне тяжёлом состоянии с острым повреждением почек и полиорганной дисфункцией терапия SCD была безопасной с 75% выживаемостью и 100% восстановлением функции почек у выживших [42].

## Иммунные клетки как побочные мишени устройств для адсорбции цитокинов и/или эндотоксинов

Предполагается, что устройства для очистки крови, предназначенные для удаления цитокинов и/или эндотоксинов, могут иметь и другие мишени. Удаление или перепрограммирование определённых иммунных клеток хозяина может быть способом лечения иммунной дисрегуляции, связанной с сепсисом. Гемосорбционное устройство CytoSorb и колонки с полимиксином-В продемонстрировали неожиданные свойства адсорбции иммунных клеток. Это означает, что в этих устройствах могут быть задействованы различные механизмы, которые требуют дальнейшего изучения [5].

Колонка с полимиксином-В — устройство для очистки крови с иммобилизованным внутри гемоперфузионного картриджа антибиотиком. Целью устройства является адсорбция эндотоксинов на ранней стадии септического шока, вызванного грамотрицательными бактериями. Полимиксин-В может также действовать на клеточном уровне иммунной модуляции, повышая экспрессию моноцитарного антигена HLA-DR у септических пациентов. Моноцитарный HLA-DR обеспечивает презентацию антигена Т-клеткам и имеет решающее значение для инициации каскада иммунного ответа во время сепсиса. Следовательно, снижение экспрессии mHLA-DR может представлять собой состояние иммунопаралича и увеличивать риск вторичной инфекции. Поскольку низкий уровень HLA-DR связан с иммуносупрессивным состоянием, гемосорбция может оказывать влияние не только на провоспалительную фазу септического шока, но и на позднюю иммуносупрессивную фазу. В рандомизированном исследовании N. Srisawat и соавт. [43] пациенты с тяжёлым сепсисом наряду с двухчасовым лечением полимиксином-В получали стандартное лечение в течение 2 дней подряд, пациенты контрольной группы — только стандартное лечение. Группы были сопоставимыми по исходному уровню экспрессии HLA-DR. В ходе исследования не зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с кровотечением или гипотензией, а также нейро- или нефротоксичности. Медиана экспрессии mHLA-DR на 3-й день была значительно выше в группе гемосорбции, чем в контрольной группе. Однако исследование не продемонстрировало различий между группами по уровню эндотоксина на 3-й день после лечения, восстановлению функций почек, 7- и 28-дневной летальности, чему есть несколько возможных объяснений. Во-первых, скорость продукции эндотоксина могла превышать скорость удаления с помощью полимиксина-В. Во-вторых, доза гемосорбции (2 часа за сеанс, 2 дня) могла оказаться недостаточной для пациентов с сепсисом и высокой эндотоксиновой нагрузкой. Как упоминалось выше, РКИ продемонстрировали противоречивые результаты относительно снижения летальности, связанной с применением полимиксина-В у пациентов с септическим шоком [34, 35].

Все эти методы лечения в настоящее время проходят оценку в клинических испытаниях, но по каждому из них ещё предстоит ответить на многие вопросы, в частности, каким пациентам лучше назначить терапию, в какое время лучше её начинать, как долго следует использовать устройство для гемосорбции, адсорбируют ли эти устройства активные молекулы (антибиотики, витамины), каково их точное влияние на воспаление и иммунные медиаторы?

Следует также подвергнуть сомнению применение антикоагулянтов во время сеанса заместительной почечной терапии, поскольку они могут помешать очистке крови. Например, цитаферез требует низкого уровня ионизированного кальция, тогда как Hemopurifier не следует использовать с регионарной цитратной антикоагуляцией, поскольку процесс связывания вируса требует достаточного количества кальция. Большинство этих методов лечения можно использовать в качестве адъювантной терапии во время сеанса заместительной почечной терапии, а в отсутствие её необходимости устройство для гемоперфузии как самостоятельной терапии можно использовать внутри экстракорпорального контура. В конкретной ситуации ожидаемая польза должна быть сбалансирована с осложнениями экстракорпорального кровообращения, связанными с установкой катетера, тромбозом контура и воспалением, вызванным циркуляцией крови в экстракорпоральном контуре [5].

## Терапевтическое плазмозамещение (плазмообмен)

Терапевтическое плазмозамещение (ТПЗ) — признанный метод лечения в современной интенсивной терапии, при котором плазма очищается с помощью экстракорпоральной системы и заменяется жидкостью-заменителем, такой как физиологический раствор, раствор альбумина, свежемороженая плазма или их комбинация. Путём балансирования про- и противовоспалительных веществ ТПЗ останавливает опасный цитокиновый шторм при тяжёлом сепсисе или септическом шоке. Оно включает в себя центрифужные и мембранные методы и требует замены жидкости плазмой или раствором альбумина. Теоретически центрифужный плазмообмен эффективнее удаляет плазму по сравнению с мембранной плазмофильтрацией. Это приводит к более эффективному удалению иммунных комплексов, но со спорным эффектом на иммуномодуляцию при сепсисе. Прямые исследования, сравнивающие мембранные и центрифужные процедуры ТПЗ у пациентов с тяжёлым сепсисом, не проводились. Метаанализ не выявил существенной разницы в результатах между центрифужным и мембранным ТПЗ. Хотя в современной литературе недостаточно доказательств, увеличение циклов плазмообмена потенциально улучшает исходы септического шока [44].

РКИ EXCHANGE (Therapeutic Plasmaexchange in Early Septic Shock; идентификатор NCT04231994 на сайте Clinicaltrials.gov), проведённое с участием пациентов

с септическим шоком, в котором сравнивали дополнительное ТПЗ со стандартной терапией, показало, что мембранное ТПЗ быстро улучшает гемодинамику, удаляет молекулярные DAMP, уменьшает сосудистую проницаемость и нарушения коагуляции, но не может улучшить функции органов и уменьшить летальность [45].

Теоретическая концепция ТПЗ при сепсисе объединяет два основных аспекта в одном вмешательстве: во-первых, удаление из кровотока молекул, которые непосредственно способствуют проявлению заболевания (провоспалительные цитокины, факторы, индуцирующие проницаемость сосудов и прокоагулянтные факторы); во-вторых, замену защитных белков плазмы, которые компенсируют связанную с сепсисом потерю факторов, важных для регуляции коагуляции (например, активированного протеина С, антитромбина), фибринолиза (например, протеаз, расщепляющих фактор фон Виллебранда — vWF), а также противодействуют воспалению и транссудации (например, ангиопоэтин-1, иммуноглобулинов). Однако остаётся неясным, обеспечивает ли ТПЗ преимущество в выживаемости у пациентов с септическим шоком [46]. Апостериорный анализ РКИ не обнаружил убедительных доказательств эффективности и безопасности ТПЗ при сепсисе и существенных различий по шкале SOFA и 28-дневной летальности между группами ТПЗ и контроля [47].

Метаанализ исследований по изучению эффективности плазмозамещения при лечении 390 пациентов с сепсисом показал, что применение плазмафереза ассоциируется со снижением летальности взрослых пациентов (OR=0,3), в том числе летальности от всех причин (OR=0,5); результаты у пациентов детского возраста несколько отличались (OR=0,8). Для подтверждения этого вывода необходимы дополнительные РКИ [48].

В исследовании по изучению эффективности ТПЗ пациенты с сепсисом ассоциированным ДВС-синдромом (диссеминированное внутрисосудистое свёртывание) были рандомизированы в группу стандартного лечения + ТПЗ и группу стандартного лечения + гепарин. Контрольная группа получила только стандартное лечение. Эффективность адьювантного ТПЗ достоверно превосходит стандартное лечение + гепарин в сокращении продолжительности госпитализации в отделении интенсивной терапии и 28-дневной летальности, а также снижении частоты кровотечений, острого повреждения почек и острого респираторного дистресс-синдрома и уровней биомаркеров повреждения эндотелия. Таким образом, ТПЗ эффективнее стандартного лечения с гепарином пациентов с сепсисом ассоциированным ДВС-синдромом, возможно, именно по причине улучшения функции эндотелия [49].

Учитывая отсутствие рекомендаций по использованию ТПЗ у пациентов в крайне тяжёлом состоянии с сепсисом и септическим шоком, O.P. Lee и соавт. [44] выполнили систематический обзор и метаанализ с основной целью изучить влияние ТПЗ на летальность у взрослых и детей в крайне тяжёлом состоянии. Вторичной целью было

обобщить ассоциации между ТПЗ и другими клиническими исходами, такими как улучшение показателей тяжести заболевания, продолжительность пребывания в больнице и продолжительность искусственной вентиляции лёгких. В метаанализ включили РКИ (в том числе апостериорный анализ), проспективные и ретроспективные исследования, в которых изучалось использование ТПЗ (только ТПЗ или ТПЗ в сочетании с гемофильтрацией, гемосорбцией или стандартным лечением сепсиса) у взрослых и детей с тяжёлым сепсисом или септическим шоком. Все пациенты с сепсисом получали базовую терапию (антибиотики, инфузионная терапия, искусственная вентиляция лёгких и инотропная поддержка). Ни в одном из исследований не сообщалось о каких-либо серьёзных нежелательных явлениях во время ТПЗ. Смертельных случаев от ТПЗ не зарегистрировано. ТПЗ с использованием свежемороженой плазмы увеличило выживаемость взрослых пациентов с тяжёлым сепсисом по сравнению с теми, кто не получал ТПЗ. У детей связь ТПЗ с летальностью не обнаружена, однако анализ подгрупп показывает, что ТПЗ приносит больше вреда детям с сепсисом без ассоциированной с тромбопенией полиорганной недостаточностью (OR=2,2). Патофизиология тяжёлого сепсиса у взрослых и детей может быть различной, что приводит к разным эффектам ТПЗ. Остаются вопросы относительно отбора пациентов и оптимального режима лечения, позволяющего сбалансировать удаление вредной септической жидкости с потерей полезных иммуномодуляторов. Единый протокол проведения ТПЗ отсутствует, поэтому необходимо выработать консенсус относительно оптимального назначения ТПЗ [44].

Показания к ТПЗ можно разделить на абсолютные — общепризнанные и научно обоснованные, при которых ТПЗ признаётся терапией первой линии; относительные, при которых ТПЗ является терапией второй линии (отдельно или в комбинации), и терапию спасения, когда ТПЗ используется с ограниченными доказательствами пользы, но имеет правдоподобное теоретическое обоснование. Показания к ТПЗ со временем уточняются. Официальные рекомендации по мониторингу/контролю гемостаза во время ТПЗ отсутствуют, но необходимо учитывать экстракорпоральные потери как про-, так и антикоагулянтных факторов. Чаще всего выбор определяет потенциальный риск кровотечения. Ожидаемая польза и потенциально вредные эффекты ТПЗ зависят от времени проведения процедуры относительно начала заболевания, объёма обмениваемой жидкости, типа замещающего раствора и используемых добавок (например, антигистаминных препаратов, глюкокортикоидов, кристаллоидов) [50].

ТПЗ считается относительно безопасной процедурой и обычно хорошо переносится. Частота нежелательных явлений колеблется от 5 до 36% в зависимости от сосудистого доступа, типа замещающей жидкости и используемых антикоагулянтов. У пациентов в крайне тяжёлом состоянии наиболее частым осложнением была дисфункция

катетера (32%); нарушения коагуляции встречались реже (<10%). Частота осложнений была одинаковой при использовании центрифужного и мембранного ТПЗ. Потенциально опасные для жизни осложнения, среди которых преобладают анафилактические реакции и тяжёлая гипотония, наблюдались в 1–2% сеансов ТПЗ у пациентов в критическом состоянии. Удаление лекарств с высокой степенью связывания с белками и низким объёмом распределения, а также химерных антител происходит очень эффективно. К факторам, связанным с клинически значимым выведением препарата, относятся характеристики препарата (сродство к белкам, скорость эндогенного клиренса, фармакодинамика) и характеристики ТПЗ (объём удалённой плазмы, интервал между сеансами, интервал между первым и последним сеансом). Назначение антибиотика до или после ТПЗ зависит от его фармакодинамических характеристик. Аминогликозиды лучше вводить перед процедурой, чтобы получить преимущества как от бактерицидного действия, так и от снижения токсичности за счёт экстракорпорального удаления. Уровни бета-лактамов в плазме следует поддерживать выше минимальной ингибирующей концентрации, которая часто требует введения дополнительной дозы после процедуры. В целом у пациентов в критическом состоянии терапевтический лекарственный мониторинг следует применять, когда это возможно, особенно если препарат имеет узкий терапевтический индекс [50].

Маркерами мониторинга эффективности ТПЗ могут служить биомаркеры активации эндотелия и первичного гемостаза. ТПЗ со свежемороженой плазмой может нормализовать уровни биомаркеров отслоения гликокаликса, которые ассоциированы с плохими исходами у пациентов с септическим шоком [51]. Кроме того, при сепсисе обнаруживается изменение соотношения уровней фактора vWF и дезинтегриноподобной металлопротеиназы ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 13), расщепляющей фактор vWF [50].

## РОЛЬ ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ COVID-19

Пандемия COVID-19 привела к экстремному одобрению необычных для вирусов методов лечения, таких как терапевтическая гемосорбция цитокинов. Несмотря на наличие разрешения на экстремное использование гемосорбции в качестве терапии спасения пациентов с тяжёлой формой COVID-19, которые не ответили на стандартное лечение, не существует руководящих рекомендаций по гемосорбционной терапии при COVID-19.

Одной из основных патофизиологических характеристик опасной для жизни тяжёлой формы COVID-19 является синдром цитокинового шторма, патогенез которого объясняется нарушением регуляции иммунной системы и гипервоспалением. Обоснованием добавления ТПЗ

к эмпирическому лечению при тяжёлом течении COVID-19 является подавление цитокинового шторма и тромбовоспаления, а также уменьшение микроангиопатии с целью предотвращения развития мультисистемной органной недостаточности. Z.A. Memish и соавт. [52] применили ТПЗ у пациентов в критическом состоянии с COVID-19 и связанным с ним синдромом выброса цитокинов, который может появиться на ранних стадиях тяжёлого течения коронавируса. Авторы стремились применить ТПЗ в течение 24–48 часов с момента развития жизнеугрожающих симптомов. Процедуру выполняли с помощью системы афереза Spectra Optia (Terumo ВСТ, США), работающей с кислотно-цитратно-декстрозным антикоагулянтом. После плазмообмена показатель шкалы SOFA, индекс оксигенации  $PaO_2/FiO_2$ , количество лимфоцитов и уровни общего билирубина, лактатдегидрогеназы, ферритина, С-реактивного белка и IL-6 значительно нормализовались по сравнению с исходным уровнем. Не зарегистрировано никаких побочных эффектов, таких как аллергия, инфекции, коагулопатия или ухудшение функции почек или сердца, а 28-дневная летальность составила 10%. Авторы пришли к выводу, что ТПЗ смягчает гипервоспаление, вызванное опасными для жизни тяжёлыми формами COVID-19, улучшает течение COVID-19-ассоциированных острого респираторного дистресс-синдрома, сепсиса и полиорганной недостаточности.

В исследовании S. Uysal и соавт. [53] 55 пациентов с жизнеугрожающим COVID-19 в качестве терапии спасения получили по три сеанса гемосорбции с использованием одноразовых гемосорбционных картриджей HA330 в дополнение к стандартному лечению. На момент начала гемосорбции у 44% пациентов уже применялись антибиотики; антибиотикотерапия была начата одновременно с гемосорбцией у 40% пациентов, на фоне гемосорбции антибиотики получали 16% пациентов. Концентрации фибриногена, лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка и тромбоцитов значительно снизились при воздействии гемосорбции. На количество лейкоцитов и лимфоцитов, уровни прокальцитонина, ферритина и D-димера процедура не влияла. Все пациенты хорошо переносили гемосорбцию, ни у одного не возникло нежелательных явлений, связанных с ней; 16% пациентов с крайне тяжёлым COVID-19 выжили. Несмотря на отсутствие контрольной группы, фактом является то, что без гемосорбции уровень летальности составил бы 100% [53].

У пациентов с клиническими состояниями средней тяжести летальность после гемосорбции составляла 20–50% [54, 55]. В случаях начала гемосорбции при  $PaO_2/FiO_2 < 200$  и до искусственной вентиляции лёгких уровень летальности составлял от 13% до 37% [56–58], и был ниже, чем у пациентов, получивших позднюю гемосорбцию (60–90%), особенно у больных с тяжёлым острым респираторным дистресс-синдромом и у пациентов, получивших искусственную вентиляцию лёгких или вазопрессоры [59, 60]. Авторы этих сообщений полагают,

что у пациентов с ухудшением клинического состояния более эффективно раннее применение гемосорбции.

J. Fernandez и соавт. [61] описали серию случаев COVID-19-ассоциированной пневмонии. Пациентов в критическом состоянии, которым не помогли традиционные вмешательства, лечили с помощью плазмафереза (от 2 до 6 сеансов). В качестве основной замещающей жидкости использовали 5% раствор альбумина. Свежезамороженную плазму и иммуноглобулины вводили после каждого сеанса во избежание коагулопатии и гипогаммаглобулинемии. Все пациенты были выписаны из отделения интенсивной терапии на 31–43-и сутки. Эта серия случаев показывает, что ТПЗ является безопасной и эффективной терапией спасения пациентов в критическом состоянии с инфекцией COVID-19, устраняющей цитокиновый шторм, органную недостаточность и улучшающей выживаемость очень тяжёлых пациентов с COVID-19.

В РКИ по оценке эффективности ТПЗ в лечении крайне тяжёлых форм COVID-19 (гипервоспаление, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, органная недостаточность) 87 пациентов были рандомизированы в группу ТПЗ + стандартное эмпирическое лечение (рибавирин 400 мг каждые 12 часов в течение 14 дней, антибактериальные препараты, дексаметазон 6 мг/день в течение 7 дней и антикоагулянты) и контрольную группу (только стандартное лечение). Риск тромбовоспаления определяли по активности ADAMTS13 (протеазы, расщепляющей фактор vWF). В группе ТПЗ отмечалось меньшее число дней на искусственной вентиляции лёгких ( $p=0,007$ ) и в отделении интенсивной терапии ( $p=0,02$ ). ТПЗ может корректировать увеличение количества фактора vWF и снижение активности ADAMTS13 (дисбаланс между уровнями фактора vWF и ADAMTS13 является предиктором тромбоза) у пациентов с COVID-19, что подтверждают и другие авторы [62]. Низкая активность ADAMTS13 указывает на более быстрое прогрессирование в сторону полиорганной недостаточности и ухудшает прогноз. ТПЗ было ассоциировано с увеличением количества лимфоцитов и активности ADAMTS13 и снижением уровней сывороточного лактата, лактатдегидрогеназы, ферритина, vWF, D-димеров и IL-6. Апостериорный анализ выявил значительное снижение показателя SOFA у пациентов группы ТПЗ, что свидетельствует об улучшении функции органов. Ни у одного пациента не было зарегистрировано нежелательных явлений (аллергических реакций, лихорадки, коагулопатий, сердечной и/или почечной недостаточности). Это РКИ подтверждает, что ТПЗ является безопасной дополнительной терапией спасения пациентов с COVID-19 в критическом состоянии. Хотя добавление ТПЗ к стандартному лечению в отделении интенсивной терапии связано с уменьшением концентраций биомаркеров воспаления, улучшением оксигенации и клинического течения тяжёлого COVID-19, а также более низкой 35-дневной летальностью (21% против 34%), разница по летальности не достигла статистической значимости. Добавление

натуральных и искусственных продуктов плазмы в схему ТПЗ может смягчить возможный иммунопаралич (который часто усугубляет имеющиеся или является причиной приобретённых вирусных и бактериальных инфекций) за счёт пополнения запасов иммуноглобулинов [63].

Патофизиология COVID-19, особенно крайне тяжёлой формы (которая в настоящее время считается вирусным сепсисом), характеризуется гипервоспалительной реакцией, способной привести к полисистемной органной недостаточности и смерти. На основании доказанной безопасности Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило четыре устройства для ЗОК при COVID-19 [64]: фильтр oXiris; фильтр CytoSorb; фильтр Seraph 100 и систему афереза Spectra Optia.

Метаанализ 14 исследований с участием 241 пациента с COVID-19, получавших гемосорбцию CytoSorb, показал, что внутрибольничная летальность среди пациентов, получавших лечение с CytoSorb, составила 42% (18–77%). Уровни С-реактивного белка и IL-6 снизились после лечения CytoSorb со 148 до 92 мг/л, а уровни IL-6 — с 340 до 170 пг/мл. Показанием к началу терапии CytoSorb у взрослых пациентов с COVID-19 были раннее острое повреждение лёгких, ранний острый респираторный дистресс-синдром, септический шок и полиорганная дисфункция. Однако точные критерии гипервоспаления не определены, решение о начале терапии CytoSorb остаётся на усмотрение лечащего врача. Кроме того, большинство пациентов с COVID-19, получавших лечение CytoSorb (73%), также получали поддержку ЭКМО. Авторы пришли к выводу, что терапию CytoSorb следует рассматривать в качестве дополнительной, когда традиционное лечение не может обеспечить клиническую стабильность пациента [8].

В многоцентровом РКИ [65] изучалась эффективность гемосорбции в снижении тяжести послеоперационной органной дисфункции у пациентов, перенёвших операцию по поводу инфекционного эндокардита. Гемосорбцию проводили на аппарате CytoSorb только при искусственном кровообращении; первичной конечной точкой был индекс SOFA, вторичными — 30-дневная летальность, послеоперационный инсульт, продолжительность искусственной вентиляции лёгких, лечение вазопрессорами и заместительной почечной терапией. Не было различий между группами пациентов ни по одному показателю, а также по частоте 15 нежелательных явлений. Аналогичные результаты получены в рандомизированном РКИ по изучению влияния снижения уровня цитокинов с помощью гемосорбционного устройства CytoSorb на связанный с COVID-19 вазоплегический шок у взрослых пациентов [66]. Разрешение вазоплегического шока наблюдалось в 56,5% случаев в группе CytoSorb и у 46% пациентов контрольной группы, летальность составила 78% и 73% соответственно. Влияние на маркеры воспаления, потребность в катехоламинах, тип и частота нежелательных явлений в группах были одинаковыми.

Таким образом, в этом исследовании CytoSorb не улучшил разрешения вазоплегического шока и выживаемости тяжёлых пациентов с COVID-19.

В одноцентровое проспективное РКИ, оценивающее эффективность и результаты гемосорбции у пациентов с COVID-19 в критически тяжёлом состоянии с глубокой гиперцитокинемией, тяжёлым системным воспалением и полиорганной дисфункцией, были включены пациенты с COVID-19, рефрактерным шоком, уровнями IL-6  $\geq 500$  нг/л и показанием к заместительной почечной терапии или ЭКМО. Устройство CytoSorb было вставлено в контур заместительной почечной терапии или в систему ЭКМО у 92% и 8% пациентов соответственно. Первичной конечной точкой было стойкое улучшение гемодинамики в течение не менее 24 часов. Разрешение шока было достигнуто у 33% против 17% в группах гемосорбции и стандартной терапии (контроль) соответственно ( $p=0,6$ ); 28-дневная летальность составила 58% в группе гемосорбции по сравнению с 67% в контрольной группе ( $p=1,0$ ). За период лечения умерли 50% больных контрольной группы и 8% в группе гемосорбции [67]. Авторы сообщения утверждают, что гемосорбция ассоциирована с тенденцией к клиническому улучшению. Устраняя различные медиаторы воспаления, бактериальные токсины и DAMP, гемосорбция способствует стабилизации гемодинамики у пациентов с септическим шоком. У отдельных пациентов с гиперцитокинемией гемосорбция может быть вариантом стабилизации перед переходом к дальнейшим терапевтическим решениям. Этот вывод требует дальнейшего изучения в более масштабных исследованиях.

В моноцентровом исследовании 55 пациентам с тяжёлой и крайне тяжёлой формой COVID-19 проведена ЭОК методом гемоперфузии на фоне стандартного лечения. В контрольную группу включены 73 пациента, сопоставимые по возрасту, полу и уровню сатурации ( $SpO_2$ ). В этом исследовании использовались два типа гемоперфузионных картриджей (Jafron HA330 в течение 4 часов или CytoSorb 300 в течение 8–12 часов). Медианная продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии различалась в исследуемых группах: 12 дней в группе гемоперфузии и 8 дней в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Медиана конечного  $SpO_2$  была статистически выше в группе гемоперфузии, чем в контроле, а медиана  $PaCO_2$  — ниже. Летальность была значительно ниже в группе гемоперфузии по сравнению с контролем (67% против 89%;  $p=0,002$ ). Основным преимуществом данного исследования является большой размер выборки в группе гемоперфузии, который превышает выборки в большинстве сообщений и позволяет сделать уверенный вывод об эффективности ЭОК как варианта терапии спасения пациентов с тяжёлыми формами COVID-19 [68].

М. Rieder и соавт. [69] опубликовали результаты использования гемоперфузионной терапии у пациентов в критическом состоянии с COVID-19, нуждающихся во внутривенной ЭКМО. Эти авторы показали снижение

уровня IL-6 у пациентов после 72-часовой гемоперфузии с фильтром CytoSorb. Однако более крупное катамнестическое исследование той же группы не выявило снижения уровня IL-6 через 72 часа от начала гемоперфузии. Исследование также показало статистически значимое снижение 30-дневной выживаемости в группе гемоперфузии: 18% (3/17) с гемоперфузией и 76% (13/17) без неё. Пациенты имели схожие исходные характеристики тяжести заболевания, маркеров воспаления, сопутствующих заболеваний и времени от поступления до начала ЭКМО. Причиной смерти были дыхательная недостаточность, лёгочное кровотечение, септический шок, полиорганная недостаточность и внутричерепное кровоизлияние. Авторы предположили, что это может быть связано с удалением защитных факторов или изменением каскада коагуляции [13].

В ретроспективном одноцентровом исследовании 50 пациентов с COVID-19 в крайне тяжёлом состоянии с острым повреждением почек, требовавшим непрерывной заместительной почечной терапии, поступили в отделение интенсивной терапии для проведения адьювантной гемоперфузии [70]. Пациенты получали стандартную протокольную терапию, включая искусственную вентиляцию лёгких, прон-позицию, противовирусную терапию рибавирином и IFN- $\beta 1b$  (интерферон бета-1b), эмпирические антибиотики, гидрокортизон и профилактическую антикоагулянтную терапию. Гемоперфузия с CytoSorb была начата в течение 24 часов после развития острого респираторного дистресс-синдрома или септического шока и продолжалась до тех пор, пока не было достигнуто клиническое улучшение (нормализация оксигенации и разрешение шока). Общая летальность составила 30%. Выжившие пациенты получили в среднем по два 24-часовых сеанса гемоперфузии, тогда как невыжившие — в среднем по 6 процедур. У выживших пациентов наблюдалось уменьшение органной дисфункции по шкале SOFA, снижение уровней маркеров воспаления (IL-6 и С-реактивный белок) и улучшение оксигенации, тогда как у невыживших улучшений на фоне лечения не наблюдалось.

Опубликовано только одно сообщение об использовании системы афереза Spectra Optia с адсорбционным картриджем Depuro D2000 при COVID-19. F. Faqih и соавт. [71] описали в 2020 году случай использования ТПЗ с адсорбционным картриджем D2000 у пациента с тяжёлой формой COVID-19, осложнённой кардиомиопатией такоцубо. Пациенту вводили дозу, равную 1,5 объёма плазмы в первой дозе, а затем один объём плазмы в последующих 4 дозах. В качестве замещающей жидкости использовали альбумин. У пациента наблюдалось улучшение функции левого желудочка на 2-й день лечения в отделении интенсивной терапии, на 7-й день он был экстубирован и, в конечном итоге, благополучно выписан домой.

Рассмотренные выше устройства для гемоперфузии действуют преимущественно путём удаления цитокинов или патогенов. Другой мишенью для модуляции иммунного

ответа при COVID-19 являются активированные воспалительные клетки. Устройство для селективного цитафереза (SCD; SeaStar Medical, США) представляет собой мембрану, которая связывает активированные нейтрофилы и моноциты. Устройство устанавливается после фильтра в схему непрерывной заместительной почечной терапии и требует цитратной антикоагуляции для облегчения связывания лейкоцитов с фильтром. L. Yessayan и соавт. [72] описали использование SCD у пациентов с крайне тяжёлым COVID-19 и повышенным уровнем IL-6. У пациентов наблюдалось улучшение оксигенации и снижение концентрации IL-6, и, в конечном итоге, они выжили.

Хотя эфферентная терапия — не новая технология, её использование в лечении пациентов с COVID-19 является новым применением. Существующая совокупность доказательств имеет ряд ограничений, в том числе небольшой размер исследований, гетерогенность групп пациентов, отсутствие РКИ и использование суррогатных конечных точек. На данный момент преимущества эфферентной терапии в качестве дополнения к стандарту лечения пациентов с COVID-19 в крайне тяжёлом состоянии не доказаны, однако технология требует дальнейшего изучения. Существует необходимость в крупных проспективных исследованиях со строгими протоколами лечения для оценки потенциальных преимуществ ТПЗ в лечении COVID-19 [25].

Врачи, исследователи и представители производителей гемосорбционных устройств пропагандируют экстракорпоральную гемосорбцию для пациентов с тяжёлыми проявлениями заболевания. Предполагается, что гемосорбция восстанавливает нарушенный физиологический баланс между про- и противовоспалительными цитокинами и более комплексно смягчает чрезмерно активированные воспалительные реакции, чем блокирование отдельных путей (например, рецептора IL-6 тоцилизумабом или самого IL-6 силтуксимабом). Кроме того, гемосорбцию легче контролировать, чем иммунотерапию, которую нелегко прекратить из-за её пролонгированного эффекта. Учитывая растущую популярность и использование гемосорбции для лечения ряда заболеваний, специалисты из Германии и США оценили имеющиеся доказательства клинической пользы и потенциального вреда, связанного с использованием адсорбционных устройств [6]. По мнению этих авторов, использование гемосорбционных устройств основано на неполных данных или спорных интерпретациях имеющихся данных. Немногочисленные РКИ не предоставили надёжных доказательств полезности гемосорбции для рутинного использования в клинической практике. Ни одно РКИ не показало достоверного увеличения выживаемости, хотя несколько исследований продемонстрировали значительное влияние на концентрацию цитокинов и эндотоксинов в крови пациентов. Нежелательная адсорбция веществ, необходимых пациентам, таких как терапевтические препараты (или противовоспалительные цитокины), может легко свести на нет потенциальную пользу или даже привести

к негативным последствиям [19, 73]. Для комплексной оценки гемосорбции необходимо также учитывать технические различия между различными устройствами, особенно в отношении селективности адсорбируемых веществ. В настоящее время не представляется возможным определить, как соотносятся селективная адсорбция отдельных веществ и неселективная адсорбция большого числа медиаторов.

## БИОХИМИЧЕСКИЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПЛАЗМОЗАМЕЩЕНИЯ

Неубедительные результаты ранних исследований ТПЗ как адьювантного метода лечения сепсиса не позволяли рекомендовать его рутинное использование [74]. В отличие от предыдущих исследований, информативность которых была ограничена гетерогенностью критериев включения и нерандомизированным характером исследований, основным преимуществом исследования K. Stahl и соавт. (2022) [46] является гомогенизация исследуемой когорты путём включения в неё только пациентов с тяжёлым и ранним (< 24 часов с момента начала) септическим шоком. Повышенные уровни прокальцитонина снизились в группе ТПЗ и ещё больше повысились в группе стандартной терапии. Уровни антитромбина и протеина С повышались в группе ТПЗ, но не в группе стандартной терапии. При ТПЗ концентрация лактата в сыворотке постоянно снижалась в течение первых 24 часов, тогда как в группе стандартной терапии — повышалась. Активность ADAMTS13 не изменилась в группе стандартной терапии, а в группе ТПЗ она значимо возросла. Напротив, уровень vWF был значительно снижен в группе ТПЗ, чего не наблюдалось при стандартной терапии. Следовательно, соотношение активности vWF и ADAMTS13 не изменилось в группе стандартной терапии, но значительно снизилось в группе ТПЗ (vWF/ADAMTS13 — 6 против 2). В многомерной модели смешанных эффектов повышенные исходные уровни лактата ассоциировались с меньшей потребностью в норадреналине при использовании ТПЗ по сравнению со стандартной терапией ( $p=0,004$ ). Когда несколько исходных переменных были исследованы в качестве потенциальных предикторов влияния ТПЗ на дозу норадреналина, только исходные сывороточные уровни лактата оказались значимым предиктором снижения доз норадреналина в течение первых 24 часов и, следовательно, позднего гемодинамического ответа на ТПЗ. У пациентов с повышенным исходным уровнем лактата, получавших стандартную терапию, дозы норадреналина почти не снижались, тогда как у пациентов, получивших дополнительно ТПЗ, наблюдалось стойкое снижение дозы норадреналина

при любых уровнях лактата. В целом это может указывать на уменьшение как макро-, так и микроциркуляторной дисфункции, связанное с ТПЗ. Это важное наблюдение, так как и абсолютное количество лактата, и клиренс лактата тесно связаны с выживаемостью пациентов с септическим шоком. ТПЗ с использованием свежезамороженной плазмы в качестве замещающей жидкости имеет несколько инфекционных и неинфекционных (аллергические реакции, трансфузионное повреждение лёгких, цитратная токсичность, гипотония) побочных эффектов. Следует отметить, что в данной когорте пациентов не наблюдалось никаких нежелательных явлений. Таким образом, РКИ продемонстрировало гемодинамическую стабилизацию и улучшение клиренса лактата после адьювантной ТПЗ у пациентов с ранним септическим шоком [46].

При сепсисе выявляется тяжёлый дефицит протеазы ADAMTS13. В то же время активированный септический эндотелий секретирует большие количества vWF, что приводит к усилению агрегации тромбоцитов [75]. Повышенное соотношение vWF/ADAMTS13 ассоциировано с тяжестью шока, полиорганной недостаточностью и повышенной летальностью пациентов с сепсисом. Активность ADAMTS13 ниже 45% связана с сильным системным воспалением и ДВС-синдромом, активность ниже 30% — с повышенной летальностью при сепсисе. Концентрация vWF, которая была более чем втрое выше нормы, нормализовалась после однократного лечения ТПЗ. Хотя в группе ТПЗ наблюдались тенденции в сторону более низких показателей SOFA и 28-дневной летальности, статистически значимых различий не отмечено. Это согласуется с результатами многоцентрового ретроспективного исследования, показавшего меньшую степень органной дисфункции у пациентов с септическим шоком абдоминального происхождения после лечения дополнительным ТПЗ. Общая 28-дневная летальность составила 61%, а при оценке по данным процедур афереза — 11% и 88% у больных, перенёсших ТПЗ и иммуноабсорбцию соответственно. Наиболее частой причиной смерти была полиорганная недостаточность [76].

## ГИПОТЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ АДОРБЕНТА ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ СИСТЕМНОМ ВОСПАЛЕНИИ

В биомедицинской инженерии устоявшейся практикой является адсорбция целевых белков на твёрдых или пористых матрицах-носителях в промышленных биореакторах. В этом применении иммобилизация интерфейсных белков на твёрдой подложке стабилизирует молекулярную структуру и функцию белка, продлевает период его полураспада, позволяет извлекать и повторно использовать ценные белки и может усиливать функцию. Эта технология

применяется в химическом синтезе фармацевтических препаратов и других тонких химикатов [77].

Считается, что адсорбирующие устройства при воспалительных заболеваниях изолируют и нейтрализуют медиаторы воспаления, тем самым инактивируя их. Некоторые химические и физические процессы происходят на поверхности или границе раздела двух фаз, например, между циркулирующей кровью или плазмой и адсорбирующей поверхностью. При этом могут происходить стабилизация и усиление функций иммобилизованных медиаторов воспаления, что является актуальной проблемой, поскольку они не удаляются из кровообращения. Большинство адсорбированных белков, вероятно, секвестрируются и инактивируются, но некоторые из них остаются на интерфейсе между адсорбентом и кровотоком и соприкасаются с плазмой в течение всей процедуры [20].

Наиболее распространёнными белками, иммобилизованными в каталитических биореакторах, являются ферменты. Некоторые циркулирующие ферментные системы являются активными медиаторами токсического системного воспаления. Например, кислая сфингомиелиназа высвобождается в кровообращение в результате лизосомального экзоцитоза из макрофагов, эндотелиальных и других клеток в ответ на патогены. В плазме она катализирует распад сфингомиелина до церамида, а церамид усиливает провоспалительную цитокиновую реакцию и способствует образованию супероксида. Высокая активность сфингомиелиназы в плазме коррелирует с биомаркерами тяжёлого клинического фенотипа и летальностью COVID-19 [78]. У пациентов с сепсисом активность сфингомиелиназы, измеренная в плазме в день поступления в отделение интенсивной терапии и в день выписки/смерти, значительно увеличивалась у невыживших и снижалась у выживших. Гранзимы (серинпротеазы, действующие в синергии с эндотоксином) усиливают секрецию провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-18, участвуют в созревании предшественников цитокинов в активные цитотоксические молекулы. Уровни гранзимов в плазме повышаются при сепсисе. Адсорбентная стабилизация сфингомиелиназы и/или гранзимов способствует их провоспалительной активности и противоречит терапевтическому предназначению лечения адсорбентами. Учитывая неспецифическую адсорбцию в гемосорбционных фильтрах, также возможно удаление защитных белков, например, ингибиторов протеаз. Истощение антипротеаз может ингибировать механизмы контроля повреждений при септическом воспалении и таким образом способствовать микрососудистому повреждению, полиорганной недостаточности и смерти [20].

Третий предполагаемый механизм — усиление эффектов цитокинов. Короткий период полураспада цитокинов в плазме (от секунд до минут) является необходимым ограничением активности этих мощных молекул. Некоторые терапевтические моноклональные антитела успешно нейтрализуют ключевые цитокины, эффективно контролируя



воспаление. Однако отдельные комбинации цитокин-антитело обладают суперагонистической цитокиновой активностью, которая в 50–100 раз превышает активность свободного цитокина. Связывание цитокина с моноклональным антителом приводит к образованию комплекса, который «спасает» цитокин от быстрого клиренса и продлевает период его полураспада. Описано повышение агонистической активности комплексов моноклональных антител с цитокинами IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-15, TNF $\alpha$  и G-CSF [79]. Аналогичный эффект может иметь связывание цитокинов с адсорбером.

Сообщения о неблагоприятных клинических исходах при использовании адсорбционной ЭОК с увеличением летальности на 28–242% означают, что этот список механизмов не является исчерпывающим и что срочно необходима переоценка адсорбционной ЭОК с целью повышения её безопасности и эффективности. Эндотипы сепсиса определяют тяжесть заболевания и фенотипы органной дисфункции [80]. Если эндотип сепсиса проявляется тяжёлым заболеванием и включает в себя потенциально токсичные белки, поддающиеся матриксной адсорбции и стабилизации, и если пациента лечат адсорбентной ЭОК, то воспаление и повреждение органов могут усилиться, а риск смерти — увеличиться. Если эндотип не включает в себя такие белки, то при матриксной адсорбции не произойдёт усиления воспаления [20]. Таким образом, важнейшим аспектом исследований в области экстракорпоральной терапии становится выяснение механизмов взаимодействия различных систем ЭОК, фильтров и адсорбентов не только с целевыми, но и нецелевыми компонентами крови (плазмы) пациента.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патофизиология тяжёлых форм COVID-19, сепсиса и септического шока понятна лишь частично, циркулирующие про- и противовоспалительные медиаторы участвуют в сложном каскаде событий, который приводит к дисфункции клеток и органов и во многих случаях к смерти. Системная воспалительная реакция с массивным высвобождением цитокинов и других медиаторов воспаления, а также активацией систем коагуляции и комплемента может быть индуцирована как коронавирусом SARS-CoV-2, возбудителем COVID-19, так и эндотоксином грамотрицательных бактерий, который является одним из ключевых триггеров сепсиса. Перепроизводство и чрезмерная секреция медиаторов воспаления приводят к диффузному повреждению тканей и синдрому полиорганной дисфункции. С целью улучшения исходов у пациентов с тяжёлыми воспалительными состояниями используются методы экстракорпоральной очистки крови, которые могут изменить воспалительную реакцию человека за счёт неселективного удаления медиаторов воспаления, патогенов и/или бактериальных продуктов. Ограниченное количество рандомизированных клинических

исследований с небольшим числом описанных случаев привело к статистически незначимым различиям по летальности между группой вмешательства и контрольной группой во многих исследованиях ЭОК.

Прежде чем можно будет дать надёжные рекомендации по рутинному использованию гемосорбции в условиях интенсивной терапии, для уточнения эффективности ЭОК необходимы хорошо спланированные крупномасштабные РКИ, оценивающие способность этой терапии улучшать клинические результаты, включая как краткосрочную, так и долгосрочную летальность и качество жизни. Одна из основных проблем прецизионной терапии сепсиса/септического шока будет заключаться в правильном подборе пациентов, которые могут получить наибольшую пользу от определённого метода аддитивной терапии в соответствии с различными биологическими и клиническими фенотипами сепсиса, по-разному отвечающих на специфические терапевтические меры. Необходимо также определить параметры этих вмешательств, такие как выбор адсорбера, сроки, дозировки, продолжительность и число сеансов. Это означает, что необходимо продолжать изучение патогенеза этих жизнеугрожающих состояний и механизмов действия терапевтических вмешательств, включая эфферентные методы терапии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** С.Г. Щербак, А.С. Голота, С.В. Макаренко — написание текста статьи; Д.А. Вологжанин, А.М. Сарана — написание и редактирование текста статьи; Т.А. Камилова — поисково-аналитическая работа, написание, обсуждение и редактирование текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Author contribution.** S.G. Shcherbak, A.S. Golota, S.V. Makarenko — manuscript writing; D.A. Vologzhanin, A.M. Sarana — revision and manuscript writing; T.A. Kamilova — search and analytical work, revision and manuscript writing. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mehta Y., Paul R., Ansari A.S., et al. Extracorporeal blood purification strategies in sepsis and septic shock: An insight into recent advancements // *World J Crit Care Med.* 2023. Vol. 12, N 2. P. 71-88. doi: 10.5492/wjccm.v12.i2.71
2. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *JAMA.* 2016. Vol. 315, N 8. P. 801-810. EDN: EYMIC doi: 10.1001/jama.2016.0287
3. Li Y., Li H., Guo J., et al. Coupled plasma filtration adsorption for the treatment of sepsis or septic shock: A systematic review and meta-analysis // *BMC Infect Dis.* 2022. Vol. 22, N 1. P. 714. doi: 10.1186/s12879-022-07689-5
4. Ronco C., Chawla L., Husain-Syed F., Kellum J.A. Rationale for sequential extracorporeal therapy (SET) in sepsis // *Crit Care.* 2023. Vol. 27, N 1. P. 50. doi: 10.1186/s13054-023-04310-2
5. Monard C., Abraham P., Schneider A., Rimmelé T. New targets for extracorporeal blood purification therapies in sepsis // *Blood Purif.* 2023. Vol. 52, N 1. P. 1-7. EDN: VWGANS doi: 10.1159/000524973
6. Supady A., Brodie D., Wengenmayer T. Extracorporeal haemoadsorption: Does the evidence support its routine use in critical care? // *Lancet Respir Med.* 2022. Vol. 10, N 3. P. 307-312. EDN: EPSLWL doi: 10.1016/S2213-2600(21)00451-3
7. Friesecke S., Träger K., Schittek G.A., et al. International registry on the use of the CytoSorb adsorber in ICU patients: Study protocol and preliminary results // *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2019. Vol. 114, N 8. P. 699-707. doi: 10.1007/s00063-017-0342-5
8. Wei S., Zhang Y., Zhai K., et al. CytoSorb in patients with coronavirus disease 2019: A rapid evidence review and meta-analysis // *Front Immunol.* 2023. N 14. P. 1067214. doi: 10.3389/fimmu.2023.1067214
9. CytoSorb [Интернет]. The Adsorber-CytoSorbents Europe GmbH. Режим доступа: <https://CytoSorb-therapy.com/en/the-adsorber/>. Дата обращения: 15.01.2024.
10. CytoSorb [Интернет]. Authorized by FDA for Emergency Treatment of COVID-19. Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/136866/download>. Дата обращения: 15.01.2024.
11. Brouwer W.P., Duran S., Ince C. Improved survival beyond 28 days up to 1 year after CytoSorb treatment for refractory septic shock: A propensity-weighted retrospective survival analysis // *Blood Purif.* 2021. Vol. 50, N 4-5. P. 539-545. EDN: DAOTJR doi: 10.1159/000512309
12. Paul R., Sathe P., Kumar S., et al. Multicentered prospective investigator initiated study to evaluate the clinical outcomes with extracorporeal cytokine adsorption device (CytoSorb) in patients with sepsis and septic shock // *World J Crit Care Med.* 2021. Vol. 10, N 1. P. 22-34. doi: 10.5492/wjccm.v10.i1.22
13. Supady A., Weber E., Rieder M., et al. Cytokine adsorption in patients with severe COVID-19 pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation (CYCOV): A single centre, open-label, randomised, controlled trial // *Lancet Respir Med.* 2021. Vol. 9, N 7. P. 755-762. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00177-6
14. Akin M., Garcheva V., Sieweke J.T., et al. Early use of hemoadsorption in patients after out-of hospital cardiac arrest--a matched pair analysis // *PLoS ONE.* 2020. Vol. 15, N 11. P. e0241709. doi: 10.1371/journal.pone.0241709
15. Garcia P.D., Hilty M.P., Held U., et al. Cytokine adsorption in severe, refractory septic shock // *Intensive Care Med.* 2021. Vol. 47, N 11. P. 1334-1336. EDN: EOSRJT doi: 10.1007/s00134-021-06512-0
16. Garbero E., Livigni S., Ferrari F., 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. Vol. 47, N 11. P. 1303-1311. doi: 10.1007/s00134-021-06501-3
17. Kohler T. Does adjunctive hemoadsorption with CytoSorb affect survival of COVID-19 patients on ECMO? A critical statement // *J Crit Care.* 2021. N 66. P. 187-188. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.07.011
18. Putzu A., Schorer R. Hemoadsorption in critically ill patients with or without COVID-19: A word of caution // *J Crit Care.* 2021. N 65. P. 140-141. EDN: KOFDJV doi: 10.1016/j.jcrc.2021.06.007
19. Biever P., Staudacher D.L., Sommer M.J., et al. Hemoadsorption eliminates remdesivir from the circulation: Implications for the treatment of COVID-19 // *Pharmacol Res Perspect.* 2021. Vol. 9, N 2. P. e00743. doi: 10.1002/prp2.743
20. Matson J., Lange P., Honore P.M., Chung K.K. Adverse outcomes with extracorporeal adsorbent blood treatments in toxic systemic inflammation: A perspective on possible mechanisms // *Ann Intensive Care.* 2022. Vol. 12, N 1. P. 105. EDN: RKCQRL doi: 10.1186/s13613-022-01078-6
21. 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. N 25. P. 3964-3975. doi: 10.12659/MSM.916767
22. Monard C., Rimmelé T., Ronco C. Extracorporeal blood purification therapies for sepsis // *Blood Purif.* 2019. Vol. 47, Suppl. 3. P. 1-14. EDN: TCYTNP doi: 10.1159/000499520
23. Zhang L., Feng Y., Fu P. Blood purification for sepsis: An overview // *Precis Clin Med.* 2021. Vol. 4, N 1. P. 45-55. EDN: NNTGNV doi: 10.1093/pcmedi/pbab005
24. Andersson M., Östholm-Balkhed Å., Fredrikson M., et al. Delay of appropriate antibiotic treatment is associated with high mortality in patients with community-onset sepsis in a Swedish setting // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019. Vol. 38, N 7. P. 1223-1234. EDN: GFSAUN doi: 10.1007/s10096-019-03529-8
25. Niaz N.S., Nassar T.I., Stewart I.J., et al. A review of extracorporeal blood purification techniques for the treatment of critically ill Coronavirus Disease 2019 Patients // *ASAIO J.* 2022. Vol. 68, N 10. P. 1219-1227. EDN: VJCVSQ doi: 10.1097/MAT.0000000000001761
26. Seffer M.T., Cottam D., Forni L.G., Kielstein J.T. Heparin 2.0: A new approach to the infection crisis // *Blood Purif.* 2021. Vol. 50, N 1. P. 28-34. doi: 10.1159/000508647
27. Rifkin B.S., Stewart I.J. Seraph-100 hemoperfusion in SARS-CoV-2-infected patients early in critical illness: A case series // *Blood Purif.* 2022. Vol. 51, N 4. P. 317-320. doi: 10.1159/000517430
28. Schmidt J.J., Borchina D.N., van't Klooster M., et al. Interim analysis of the COSA (COVID-19 patients treated with the Seraph® 100 Microbind® Affinity filter) registry // *Nephrol Dial Transplant.* 2022. Vol. 37, N 4. P. 673-680. doi: 10.1093/ndt/gfab347

29. Bellomo R., Ronco C. Clinical applications of adsorption: The new era of Jafron sorbents // *Contrib Nephrol.* 2023. N 200. P. 25-31. doi: 10.1159/000529845
30. Sazonov V., Abylkassov R., Tobylbayeva Z., et al. Case series: efficacy and safety of hemoadsorption with HA-330 adsorber in septic pediatric patients with cancer // *Front Pediatr.* 2021. N 9. P. 672260. EDN: RTASRO doi: 10.3389/fped.2021.672260
31. Hartomuljono A., Sugiarto A., Jennefer. Hemoperfusion techniques using Jafron HA330 cartridge combined with BBraun Dialog+ dialysis machine in patient with coronavirus disease 2019 pneumonia and septic shock: A case report // *J Med Case Rep.* 2023. Vol. 17, N 1. P. 156. doi: 10.1186/s13256-023-03851-y
32. Lesbekov T., Nurmykhametova Z., Kaliyev R., et al. Hemadsorption in patients requiring V-A ECMO support: Comparison of Cytosorb versus Jafron HA330 // *Artif Organs.* 2023. Vol. 47, N 4. P. 721-730. EDN: PJVCJS doi: 10.1111/aor.14457
33. De Cal M., Lorenzin A., Risino B., et al. Extracorporeal therapy in the treatment of sepsis: In vitro assessment of the effect of an absorbent cartridge on the circulating bacterial concentration and its interaction with the antibiotic therapy // *Int J Artif Organs.* 2023. Vol. 46, N 6. P. 344-350. doi: 10.1177/03913988231168155
34. Dellinger R.P., Bagshaw S.M., Antonelli M., et al. Effect of targeted polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level: The EUPHRATES randomized clinical trial // *JAMA.* 2018. Vol. 320, N 14. P. 1455-1463. doi: 10.1001/jama.2018.14618
35. Klein D.J., Foster D., Walker P.M., et al. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: A post hoc analysis of the EUPHRATES trial // *Intensive Care Med.* 2018. Vol. 44, N 12. P. 2205-2212. EDN: WKWROP doi: 10.1007/s00134-018-5463-7
36. Chen J.J., Lai P.C., Lee T.H., et al. Blood purification for adult patients with severe infection or sepsis/septic shock: A network meta-analysis of randomized controlled trials // *Crit Care Med.* 2023. Vol. 51, N 12. P. 1777-1789 doi: 10.1097/CCM.0000000000005991
37. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 // *Crit Care Med.* 2021. Vol. 49, N 11. P. e1063-e1143. EDN: FIHTGK doi: 10.1097/CCM.0000000000005337
38. Egi M., Ogura H., Yatabe T., et al. The Japanese clinical practice guidelines for management of sepsis and septic shock 2020 (J-SSCG 2020) // *J Intensive Care.* 2021. Vol. 9, N 1. P. 53. EDN: LVBDXC doi: 10.1186/s40560-021-00555-7
39. Li X., Liu C., Mao Z., et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized hemoperfusion against sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis // *J Crit Care.* 2021. N 63. P. 187-195. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.09.007
40. Amundson D.E., Shah U.S., de Necochea-Campion R., et al. Removal of COVID-19 spike protein, whole virus, exosomes, and exosomal microRNAs by the Hemopurifier Lectin-Affinity Cartridge in critically ill patients with COVID-19 infection // *Front Med (Lausanne).* 2021. N 8. P. 744141. doi: 10.3389/fmed.2021.744141
41. Gooldy M., Roux C.M., LaRosa S.P., et al. Removal of clinically relevant SARS-CoV-2 variants by an affinity resin containing Galanthus nivalis agglutinin // *PLoS One.* 2022. Vol. 17, N 7. P. e0272377. EDN: KZFWPP doi: 10.1371/journal.pone.0272377
42. Goldstein S.L., Askenazi D.J., Basu R.K., et al. Use of the selective cytopheretic device in critically ill children // *Kidney Int Rep.* 2020. Vol. 6, N 3. P. 775-784. doi: 10.1016/j.ekir.2020.12.010
43. Srisawat N., Tungsanga S., Lumlertgul N., et al. The effect of polymyxin B hemoperfusion on modulation of human leukocyte antigen DR in severe sepsis patients // *Crit Care.* 2018. Vol. 22, N 1. P. 279. EDN: KGYLAF doi: 10.1186/s13054-018-2077-y
44. Lee O.P., Kanesan N., Leow E.H., et al. Survival benefits of therapeutic plasma exchange in severe sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis // *J Intensive Care Med.* 2023. Vol. 38, N 7. P. 598-611. doi: 10.1177/08850666231170775
45. David S., Bode C., Putensen C., et al.; EXCHANGE Study Group. Adjuvant therapeutic plasma exchange in septic shock // *Intensive Care Med.* 2021. Vol. 47, N 3. P. 352-354. EDN: HDUYAR doi: 10.1007/s00134-020-06339-1
46. Stahl K., Wand P., Seeliger B., et al. Clinical and biochemical endpoints and predictors of response to plasma exchange in septic shock: Results from a randomized controlled trial // *Crit Care.* 2022. Vol. 26, N 1. P. 134. EDN: SRJZAX doi: 10.1186/s13054-022-04003-2
47. Luo X., Li X., Lai X., et al.; Chinese Critical Care Nutrition Trials Group (CCCNTG). Therapeutic plasma exchange in patients with sepsis: Secondary analysis of a cluster-randomized controlled trial // *J Clin Apher.* 2023. Vol. 38, N 1. P. 55-62. EDN: CWYOVA doi: 10.1002/jca.22027
48. Zhang L., Zhao X.Y., Guo S.Y., et al. An inquiry into the treatment of sepsis using plasma exchange therapy: A systematic review and meta-analysis // *Int Wound J.* 2023. Vol. 20, N 6. P. 1979-1986. doi: 10.1111/iwj.14059
49. Weng J., Chen M., Fang D., et al. Therapeutic plasma exchange protects patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation by improving endothelial function // *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021. N 27. P. 10760296211053313. doi: 10.1177/10760296211053313
50. Bauer P.R., Ostermann M., Russell L., et al. Plasma exchange in the intensive care unit: A narrative review // *Intensive Care Med.* 2022. Vol. 48, N 10. P. 1382-1396. EDN: SLLKZN doi: 10.1007/s00134-022-06793-z
51. Stahl K., Hillebrand U.C., Kiyani Y., et al. Effects of therapeutic plasma exchange on the endothelial glycocalyx in septic shock // *Intensive Care Med Exp.* 2021. Vol. 9, N 1. P. 57. EDN: BMEMXO doi: 10.1186/s40635-021-00417-4
52. Memish Z.A., Faqih F., Alharthy A., et al. Plasma exchange in the treatment of complex COVID-19-related critical illness: Controversies and perspectives // *Int J Antimicrob Agents.* 2021. Vol. 57, N 2. P. 106273. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106273
53. Uysal S., Merter M., Uysal A., Akbulut A. Effects of cytokine hemadsorption as salvage therapy on common laboratory parameters in patients with life-threatening COVID-19 // *Transfus Apher Sci.* 2023. Vol. 62, N 3. P. 103701. doi: 10.1016/j.transci.2023.103701
54. Darban M., Yarmohamadi M., Mohammadkhani M.M., Jazaeri S.M. Outcome and complications of hemoperfusion in patients with COVID-19 in intensive care unit: A cross-sectional study // *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2023. Vol. 21, N 1. P. 60-66. doi: 10.2174/187152572066220514164855

- 55.** Nassiri A.A., Hakemi M.S., Miri M.M., et al. Blood purification with CytoSorb in critically ill COVID-19 patients: A case series of 26 patients // *Artif Organs*. 2021. Vol. 45, N 11. P. 1338-1347. EDN: WJENRE doi: 10.1111/aor.14024
- 56.** Erkurt M.A., Sarici A., Özer A.B., et al. The effect of HA330 hemoperfusion adsorbent method on inflammatory markers and end-organ damage levels in sepsis: A retrospective single center study // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022. Vol. 26, N 21. P. 8112-8117. doi: 10.26355/eurrev\_202211\_30165
- 57.** Mikaeili H., Taghizadieh A., Nazemiyeh M., et al. The early start of hemoperfusion decreases the mortality rate among severe COVID-19 patients: A preliminary study // *Hemodial Int*. 2022. Vol. 26, N 2. P. 176-182. EDN: ZLKWHS doi: 10.1111/hdi.12982
- 58.** Surasit K., Srisawat N. The efficacy of early additional hemoperfusion therapy for severe COVID-19 patients: A prospective cohort study // *Blood Purif*. 2022. Vol. 51, N 11. P. 879-888. EDN: BEVIEW doi: 10.1159/000521713
- 59.** Akil A., Ziegeler S., Rehers S., et al. Blood purification therapy in patients with severe COVID-19 requiring veno-venous ECMO therapy: A retrospective study // *Int J Artif Organs*. 2022. Vol. 45, N 7. P. 615-622. EDN: AGBZOM doi: 10.1177/03913988221103287
- 60.** Peng J.Y., Li L., Zhao X., Ding F., et al. Hemoperfusion with CytoSorb in Critically Ill COVID-19 Patients // *Blood Purif*. 2022. Vol. 51, N 5. P. 410-416. doi: 10.1159/000517721
- 61.** Fernandez J., Gratacos-Ginès J., Olivás P., et al. Plasma exchange: An effective rescue therapy in critically ill patients with coronavirus disease 2019 infection // *Crit Care Med*. 2020. Vol. 48, N 12. P. e1350-e1355. doi: 10.1097/CCM.0000000000004613
- 62.** Doevelaar A.A., Bachmann M., Hölzer B., et al. von Willebrand factor multimer formation contributes to immunothrombosis in coronavirus disease 2019 // *Crit Care Med*. 2021. Vol. 49, N 5. P. e512-e520. doi: 10.1097/CCM.0000000000004918
- 63.** Faqih F., Alharthy A., Abdulaziz S., et al. Therapeutic plasma exchange in patients with life-threatening COVID-19: A randomised controlled clinical trial // *Int J Antimicrob Agents*. 2021. Vol. 57, N 5. P. 106334. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106334
- 64.** Food and Drug Administration [Интернет]. COVID-19 emergency use authorizations for medical devices. Режим доступа: <https://www.fda.gov/search?s=Coronavirus+disease+2019+%28COVID-19%29+emergency+use+authorizations+for+medical+devices>. Дата обращения: 15.01.2024.
- 65.** Diab M., Lehmann T., Bothe W., et al. Cytokine hemoabsorption during cardiac surgery versus standard surgical care for infective endocarditis (REMOVE): Results from a multicenter randomized controlled trial // *Circulation*. 2022. Vol. 145, N 13. P. 959-968. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056940
- 66.** Stockmann H., Thelen P., Stroben F., et al. CytoSorb rescue for COVID-19 patients with vasoplegic shock and multiple organ failure: a prospective, open-label, randomized controlled pilot study // *Crit Care Med*. 2022. Vol. 50, N 6. P. 964-976. EDN: OXTWDL doi: 10.1097/CCM.00000000000005493
- 67.** Jarczak D., Roedl K., Fischer M., et al. Effect of hemadsorption therapy in critically ill patients with COVID-19 (CYTOCOV-19): A prospective randomized controlled pilot trial // *Blood Purif*. 2022. Vol. 52, N 2. P. 183-192. doi: 10.1159/000526446
- 68.** Darazam A.I., Kazempour M., Pourhoseingholi M.A., et al. Efficacy of hemoperfusion in severe and critical cases of COVID-19 // *Blood Purif*. 2022. Vol. 52, N 1. P. 8-16. EDN: HDWDKN doi: 10.1159/000524606
- 69.** Rieder M., Wengenmayer T., Staudacher D., et al. Cytokine adsorption in patients with severe COVID-19 pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation // *Crit Care*. 2020. Vol. 24, N 1. P. 435. EDN: DVYHOM doi: 10.1186/s13054-020-03130-y
- 70.** Alharthy A., Faqih F., Balhamar A., et al. Continuous renal replacement therapy with the addition of CytoSorb cartridge in critically ill patients with COVID-19 plus acute kidney injury: A case-series // *Artif Organs*. 2021. Vol. 45, N 5. P. E101-E112. EDN: MAYYSK doi: 10.1111/aor.13864
- 71.** Faqih F., Alharthy A., Alshaya R., et al. Reverse takotsubo cardiomyopathy in fulminant COVID-19 associated with cytokine release syndrome and resolution following therapeutic plasma exchange: A case-report // *BMC Cardiovasc Disord*. 2020. Vol. 20, N 1. P. 389. EDN: CHHWWN doi: 10.1186/s12872-020-01665-0
- 72.** Yessayan L., Szamosfalvi B., Napolitano L., et al. Treatment of cytokine storm in COVID-19 patients with immunomodulatory therapy // *ASAIO J*. 2020. Vol. 66, N 10. P. 1079-1083. doi: 10.1097/MAT.0000000000001239
- 73.** Schneider A.G., Andre P., Buclin T., et al. Pharmacokinetics of anti-infective agents during CytoSorb hemoabsorption // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11, N 1. P. 10493. EDN: DGKHA doi: 10.1038/s41598-021-89965-z
- 74.** Padmanabhan A., Connelly-Smith L., Aquí N., et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The eighth special issue // *J Clin Apher*. 2019. Vol. 34, N 3. P. 171-354. EDN: PDVXL doi: 10.1002/jca.21705
- 75.** Peetermans M., Meyers S., Liesenborghs L., et al. Von Willebrand factor and ADAMTS13 impact on the outcome of staphylococcus aureus sepsis // *J Thromb Haemost JTH*. 2020. Vol. 18, N 3. P. 722-731. doi: 10.1111/jth.14686
- 76.** Aydin K., Korkmaz S., Erkurt M.A., et al. Apheresis in patients with sepsis: A multicenter retrospective study transfusion and apheresis science // *J Eur Soc Haemapheresis*. 2021. Vol. 60, N 5. P. 103239. EDN: GGQLGS doi: 10.1016/j.transci.2021.103239
- 77.** Devine P.N., Howard R.M., Kumar R., et al. Extending the application of biocatalysis to meet the challenges of drug development // *Nat Rev Chem*. 2018. Vol. 2, N 12. P. 409-421. EDN: PGPOCL doi: 10.1038/s41570-018-0055-1
- 78.** Abusukhun M., Winkler M.S., Pohlmann S., et al. Activation of sphingomyelinase-ceramide-pathway in COVID-19 purposes its inhibition for therapeutic strategies // *Front Immunol*. 2021. N 12. P. 784989. doi: 10.3389/fimmu.2021.784989
- 79.** Shulgin B., Helmlinger G., Kosinsky Y. A generic mechanism for enhanced cytokine signaling via cytokine-neutralizing antibodies // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, N 2. P. e0149154. EDN: WURGZT doi: 10.1371/journal.pone.0149154
- 80.** Baghela A., Pena O.M., Lee A.H., et al. Predicting sepsis severity at first clinical presentation: The role of endotypes and mechanistic signatures // *EBioMedicine*. 2022. N 75. P. 103776. EDN: PCMETS doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103776

## REFERENCES

1. Mehta Y, Paul R, Ansari AS, et al. Extracorporeal blood purification strategies in sepsis and septic shock: An insight into recent advancements. *World J Crit Care Med.* 2023;12(2):71-88. doi: 10.5492/wjccm.v12.i2.71
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810. EDN: EYMIC doi: 10.1001/jama.2016.0287
3. Li Y, Li H, Guo J, et al. Coupled plasma filtration adsorption for the treatment of sepsis or septic shock: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):714. doi: 10.1186/s12879-022-07689-5
4. Ronco C, Chawla L, Husain-Syed F, Kellum JA. Rationale for sequential extracorporeal therapy (SET) in sepsis. *Crit Care.* 2023;27(1):50. doi: 10.1186/s13054-023-04310-2
5. Monard C, Abraham P, Schneider A, Rimmelé T. New targets for extracorporeal blood purification therapies in sepsis. *Blood Purif.* 2023;52(1):1-7. EDN: VWGANS doi: 10.1159/000524973
6. Supady A, Brodie D, Wengenmayer T. Extracorporeal haemoadsorption: Does the evidence support its routine use in critical care? *Lancet Respir Med.* 2022;10(3):307-312. EDN: EPSLWL doi: 10.1016/S2213-2600(21)00451-3
7. Friesecke S, Träger K, Schittek GA, 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
8. Wei S, Zhang Y, Zhai K, et al. CytoSorb in patients with coronavirus disease 2019: A rapid evidence review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2023;(14):1067214. doi: 10.3389/fimmu.2023.1067214
9. CytoSorb [Internet]. The Adsorber-CytoSorbents Europe GmbH. Available from: <https://CytoSorb-therapy.com/en/the-adsorber/>. Accessed: 15.01.2024.
10. CytoSorb [Internet]. Authorized by FDA for Emergency Treatment of COVID-19. Available from: <https://www.fda.gov/media/136866/download>. Accessed: 15.01.2024.
11. Brouwer WP, Duran S, Ince C. Improved survival beyond 28 days up to 1 year after CytoSorb treatment for refractory septic shock: A propensity-weighted retrospective survival analysis. *Blood Purif.* 2021;50(4-5):539-545. EDN: DAOTJR doi: 10.1159/000512309
12. Paul R, Sathe P, Kumar S, et al. Multicentered prospective investigator initiated study to evaluate the clinical outcomes with extracorporeal cytokine adsorption device (CytoSorb) in patients with sepsis and septic shock. *World J Crit Care Med.* 2021;10(1):22-34. doi: 10.5492/wjccm.v10.i1.22
13. Supady A, Weber E, Rieder M, et al. Cytokine adsorption in patients with severe COVID-19 pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation (CYCOV): A single centre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(7):755-762. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00177-6
14. Akin M, Garcheva V, Sieweke JT, et al. Early use of hemoadsorption in patients after out-of hospital cardiac arrest—a matched pair analysis. *PLoS One.* 2020;15(11):e0241709. doi: 10.1371/journal.pone.0241709
15. Garcia PD, Hilty MP, Held U, et al. Cytokine adsorption in severe, refractory septic shock. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1334-1336. EDN: EOSRJT doi: 10.1007/s00134-021-06512-0
16. Garbero E, Livigni S, Ferrari F, 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. doi: 10.1007/s00134-021-06501-3
17. Kohler T. Does adjunctive hemoadsorption with CytoSorb affect survival of COVID-19 patients on ECMO? A critical statement. *J Crit Care.* 2021;(66):187-188. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.07.011
18. Putzu A, Schorer R. Hemoadsorption in critically ill patients with or without COVID-19: A word of caution. *J Crit Care.* 2021;(65):140-141. EDN: KOFDJV doi: 10.1016/j.jcrc.2021.06.007
19. Biever P, Staudacher DL, Sommer MJ, et al. Hemoadsorption eliminates remdesivir from the circulation: Implications for the treatment of COVID-19. *Pharmacol Res Perspect.* 2021;9(2):e00743. doi: 10.1002/prp.2743
20. Matson J, Lange P, Honore PM, Chung KK. Adverse outcomes with extracorporeal adsorbent blood treatments in toxic systemic inflammation: A perspective on possible mechanisms. *Ann Intensive Care.* 2022;12(1):105. EDN: RKCQRL doi: 10.1186/s13613-022-01078-6
21. 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
22. Monard C, Rimmelé T, Ronco C. Extracorporeal blood purification therapies for sepsis. *Blood Purif.* 2019;47(Suppl 3):1-14. EDN: TCYTNP doi: 10.1159/000499520
23. Zhang L, Feng Y, Fu P. Blood purification for sepsis: An overview. *Precis Clin Med.* 2021;4(1):45-55. EDN: NNTGNV doi: 10.1093/pcmedi/pbab005
24. Andersson M, Östholm-Balkhed Å, Fredrikson M, et al. Delay of appropriate antibiotic treatment is associated with high mortality in patients with community-onset sepsis in a Swedish setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(7):1223-1234. EDN: GFSAUN doi: 10.1007/s10096-019-03529-8
25. Niazi NS, Nassar TI, Stewart IJ, et al. A review of extracorporeal blood purification techniques for the treatment of critically ill Coronavirus Disease 2019 Patients. *ASAIO J.* 2022;68(10):1219-1227. EDN: VJCVSQ doi: 10.1097/MAT.0000000000001761
26. Seffer MT, Cottam D, Forni LG, Kielstein JT. Heparin 2.0: A new approach to the infection crisis. *Blood Purif.* 2021;50(1):28-34. doi: 10.1159/000508647
27. Rifkin BS, Stewart IJ. Seraph-100 hemoperfusion in SARS-CoV-2-infected patients early in critical illness: A case series. *Blood Purif.* 2022;51(4):317-320. doi: 10.1159/000517430
28. Schmidt JJ, Borchina DN, van't Klooster M, et al. Interim analysis of the COSA (COVID-19 patients treated with the Seraph 100 Microbind Affinity filter) registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(4):673-680. doi: 10.1093/ndt/gfab347
29. Bellomo R, Ronco C. Clinical applications of adsorption: the new era of Jafron sorbents. *Contrib Nephrol.* 2023;(200):25-31. doi: 10.1159/000529845

- 30.** Sazonov V, Abylkassov R, Tobylbayeva Z, et al. Case series: Efficacy and safety of hemoadsorption with HA-330 adsorber in septic pediatric patients with cancer. *Front Pediatr.* 2021;(9):672260. EDN: RTASRO doi: 10.3389/fped.2021.672260
- 31.** Hartomuljono A, Sugiarto A, Jennefer. Hemoperfusion techniques using Jafron HA330 cartridge combined with BBraun Dialog+ dialysis machine in patient with coronavirus disease 2019 pneumonia and septic shock: A case report. *J Med Case Rep.* 2023;17(1):156. doi: 10.1186/s13256-023-03851-y
- 32.** Lesbekov T, Nurmykhametova Z, Kaliyev R, et al. Hemadsorption in patients requiring V-A ECMO support: Comparison of Cytosorb versus Jafron HA330. *Artif Organs.* 2023;47(4):721-730. EDN: PJVCJS doi: 10.1111/aor.14457
- 33.** De Cal M, Lorenzin A, Risino B, et al. Extracorporeal therapy in the treatment of sepsis: In vitro assessment of the effect of an absorbent cartridge on the circulating bacterial concentration and its interaction with the antibiotic therapy. *Int J Artif Organs.* 2023;46(6):344-350. doi: 10.1177/03913988231168155
- 34.** Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, et al. Effect of targeted polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level: The EUPHRATES randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320(14):1455-1463. doi: 10.1001/jama.2018.14618
- 35.** Klein DJ, Foster D, Walker PM, et al. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: A post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med.* 2018;44(12):2205-2212. EDN: WKWWOP doi: 10.1007/s00134-018-5463-7
- 36.** Chen JJ, Lai PC, Lee TH, et al. Blood purification for adult patients with severe infection or sepsis/septic shock: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med.* 2023;51(12):1777-1789. doi: 10.1097/CCM.0000000000005991
- 37.** Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med.* 2021;49(11):e1063-e1143. EDN: FIHTGK doi: 10.1097/CCM.0000000000005337
- 38.** Egi M, Ogura H, Yatabe T, et al. The Japanese clinical practice guidelines for management of sepsis and septic shock 2020 (J-SSCG 2020). *J Intensive Care.* 2021;9(1):53. EDN: LVBDXC doi: 10.1186/s40560-021-00555-7
- 39.** Li X, Liu C, Mao Z, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized hemoperfusion against sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2021;(63):187-195. doi: 10.1016/j.jcrrc.2020.09.007
- 40.** Amundson DE, Shah US, de Necochea-Campion R, et al. Removal of COVID-19 spike protein, whole virus, exosomes, and exosomal microRNAs by the Hemopurifier Lectin-Affinity Cartridge in critically ill patients with COVID-19 infection. *Front Med (Lausanne).* 2021;(8):744141. doi: 10.3389/fmed.2021.744141
- 41.** Gooldy M, Roux CM, LaRosa SP, et al. Removal of clinically relevant SARS-CoV-2 variants by an affinity resin containing Galanthus nivalis agglutinin. *PLoS One.* 2022;17(7):e0272377. EDN: KZFWPP doi: 10.1371/journal.pone.0272377
- 42.** Goldstein SL, Askenazi DJ, Basu RK, et al. Use of the selective cytopheretic device in critically ill children. *Kidney Int Rep.* 2020;6(3):775-784. doi: 10.1016/j.ekir.2020.12.010
- 43.** Srisawat N, Tungsanga S, Lumlertgul N, et al. The effect of polymyxin B hemoperfusion on modulation of human leukocyte antigen DR in severe sepsis patients. *Crit Care.* 2018;22(1):279. EDN: KGYLAF doi: 10.1186/s13054-018-2077-y
- 44.** Lee OP, Kanesan N, Leow EH, et al. Survival benefits of therapeutic plasma exchange in severe sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Med.* 2023;38(7):598-611. doi: 10.1177/08850666231170775.
- 45.** David S, Bode C, Putensen C, et al.; EXCHANGE Study Group. Adjuvant therapeutic plasma exchange in septic shock. *Intensive Care Med.* 2021;47(3):352-354. EDN: HDUYAR doi: 10.1007/s00134-020-06339-1
- 46.** Stahl K, Wand P, Seeliger B, et al. Clinical and biochemical endpoints and predictors of response to plasma exchange in septic shock: Results from a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2022;26(1):134. EDN: SRJZAX doi: 10.1186/s13054-022-04003-2
- 47.** Luo X, Li X, Lai X, et al.; Chinese Critical Care Nutrition Trials Group (CCCNTG). Therapeutic plasma exchange in patients with sepsis: Secondary analysis of a cluster-randomized controlled trial. *J Clin Apher.* 2023;38(1):55-62. EDN: CWYOVA doi: 10.1002/jca.22027
- 48.** Zhang L, Zhao XY, Guo SY, et al. An inquiry into the treatment of sepsis using plasma exchange therapy: A systematic review and meta-analysis. *Int Wound J.* 2023;20(6):1979-1986. doi: 10.1111/iwj.14059
- 49.** Weng J, Chen M, Fang D, et al. Therapeutic plasma exchange protects patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation by improving endothelial function. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021;(27):10760296211053313. doi: 10.1177/10760296211053313
- 50.** Bauer PR, Ostermann M, Russell L, et al. Plasma exchange in the intensive care unit: A narrative review. *Intensive Care Med.* 2022;48(10):1382-1396. EDN: SLLKZN doi: 10.1007/s00134-022-06793-z
- 51.** Stahl K, Hillebrand UC, Kiyan Y, et al. Effects of therapeutic plasma exchange on the endothelial glycocalyx in septic shock. *Intensive Care Med Exp.* 2021;9(1):57. EDN: BMEMXO doi: 10.1186/s40635-021-00417-4
- 52.** Memish ZA, Faqih F, Alharthy A, et al. Plasma exchange in the treatment of complex COVID-19-related critical illness: Controversies and perspectives. *Int J Antimicrob Agents.* 2021;57(2):106273. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106273
- 53.** Uysal S, Merter M, Uysal A, Akbulut A. Effects of cytokine hemadsorption as salvage therapy on common laboratory parameters in patients with life-threatening COVID-19. *Transfus Apher Sci.* 2023;62(3):103701. doi: 10.1016/j.transci.2023.103701
- 54.** Darban M, Yarmohamadi M, Mohammadkhani MM, Jazaeri SM. Outcome and complications of hemoperfusion in patients with COVID-19 in intensive care unit: A cross-sectional study. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2023;21(1):60-66. doi: 10.2174/1871525720666220514164855
- 55.** Nassiri AA, Hakemi MS, Miri MM, et al. Blood purification with CytoSorb in critically ill COVID-19 patients: A case series of 26 patients. *Artif Organs.* 2021;45(11):1338-1347. EDN: WJENRE doi: 10.1111/aor.14024

- 56.** Erkurt MA, Sarici A, Özer AB, et al. The effect of HA330 hemoperfusion adsorbent method on inflammatory markers and end-organ damage levels in sepsis: A retrospective single center study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(21):8112-8117. doi: 10.26355/eurrev\_202211\_30165
- 57.** Mikaeili H, Taghizadieh A, Nazemiyeh M, et al. The early start of hemoperfusion decreases the mortality rate among severe COVID-19 patients: A preliminary study. *Hemodial Int.* 2022;26(2):176-182. EDN: ZLKWHS doi: 10.1111/hdi.12982
- 58.** Surasit K, Srisawat N. The efficacy of early additional hemoperfusion therapy for severe COVID-19 patients: A prospective cohort study. *Blood Purif.* 2022;51(11):879-888. EDN: BEVIEW doi: 10.1159/000521713
- 59.** Akil A, Ziegeler S, Rehers S, et al. Blood purification therapy in patients with severe COVID-19 requiring veno-venous ECMO therapy: A retrospective study. *Int J Artif Organs.* 2022;45(7):615-622. EDN: AGBZOM doi: 10.1177/03913988221103287
- 60.** Peng JY, Li L, Zhao X, Ding F, et al. Hemoperfusion with CytoSorb in Critically Ill COVID-19 Patients. *Blood Purif.* 2022;51(5):410-416. doi: 10.1159/000517721
- 61.** Fernandez J, Gratacos-Ginès J, Olivás P, et al. Plasma exchange: An effective rescue therapy in critically ill patients with coronavirus disease 2019 infection. *Crit Care Med.* 2020;48(12):e1350-e1355. doi: 10.1097/CCM.0000000000004613
- 62.** Doevelaar AA, Bachmann M, Hölzer B, et al. von Willebrand factor multimer formation contributes to immunothrombosis in coronavirus disease 2019. *Crit Care Med.* 2021;49(5):e512-e520. doi: 10.1097/CCM.0000000000004918
- 63.** Faqih F, Alharthy A, Abdulaziz S, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with life-threatening COVID-19: A randomised controlled clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2021;57(5):106334. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106334
- 64.** Food and Drug Administration [Internet]. COVID-19 emergency use authorizations for medical devices. Available from: <https://www.fda.gov/search?s=Coronavirus+disease+2019+%28COVID-19%29+emergency+use+authorizations+for+medical+devices>. Accessed: 15.01.2024.
- 65.** Diab M, Lehmann T, Bothe W, et al. Cytokine hemoabsorption during cardiac surgery versus standard surgical care for infective endocarditis (REMOVE): Results from a multicenter randomized controlled trial. *Circulation.* 2022;145(13):959-968. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056940
- 66.** Stockmann H, Thelen P, Stroben F, et al. CytoSorb rescue for COVID-19 patients with vasoplegic shock and multiple organ failure: A prospective, open-label, randomized controlled pilot study. *Crit Care Med.* 2022;50(6):964-976. EDN: OXTWDL doi: 10.1097/CCM.0000000000005493
- 67.** Jarczak D, Roedel K, Fischer M, et al. Effect of hemadsorption therapy in critically ill patients with COVID-19 (CYTOCOV-19): A prospective randomized controlled pilot trial. *Blood Purif.* 2022;52(2):183-192. doi: 10.1159/000526446
- 68.** Darazam AI, Kazempour M, Pourhoseingholi MA, et al. Efficacy of hemoperfusion in severe and critical cases of COVID-19. *Blood Purif.* 2022;52(1):8-16. EDN: HDWCKN doi: 10.1159/000524606
- 69.** Rieder M, Wengenmayer T, Staudacher D, et al. Cytokine adsorption in patients with severe COVID-19 pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* 2020;24(1):435. EDN: DVYHOM doi: 10.1186/s13054-020-03130-y
- 70.** Alharthy A, Faqih F, Balhamar A, et al. Continuous renal replacement therapy with the addition of CytoSorb cartridge in critically ill patients with COVID-19 plus acute kidney injury: A case-series. *Artif Organs.* 2021;45(5):E101-E112. EDN: MAYYSK doi: 10.1111/aor.13864
- 71.** Faqih F, Alharthy A, Alshaya R, et al. Reverse takotsubo cardiomyopathy in fulminant COVID-19 associated with cytokine release syndrome and resolution following therapeutic plasma exchange: A case-report. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):389. EDN: CHHWWN doi: 10.1186/s12872-020-01665-0
- 72.** Yessayan L, Szamosfalvi B, Napolitano L, et al. Treatment of cytokine storm in COVID-19 patients with immunomodulatory therapy. *ASAIO J.* 2020;66(10):1079-1083. doi: 10.1097/MAT.0000000000001239
- 73.** Schneider AG, Andre P, Buclin T, et al. Pharmacokinetics of anti-infective agents during CytoSorb hemoabsorption. *Sci Rep.* 2021;11(1):10493. EDN: DGKHA doi: 10.1038/s41598-021-89965-z
- 74.** Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aquilino N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The eighth special issue. *J Clin Apher.* 2019;34(3):171-354. EDN: PDVXL doi: 10.1002/jca.21705
- 75.** Peetermans M, Meyers S, Liesenborghs L, et al. Von Willebrand factor and ADAMTS13 impact on the outcome of staphylococcus aureus sepsis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(3):722-731. doi: 10.1111/jth.14686
- 76.** Aydin K, Korkmaz S, Erkurt MA, et al. Apheresis in patients with sepsis: A multicenter retrospective study transfusion and apheresis science. *J Eur Soc Haemapheresis.* 2021;60(5):103239. EDN: GGQLGS doi: 10.1016/j.transci.2021.103239
- 77.** Devine PN, Howard RM, Kumar R, et al. Extending the application of biocatalysis to meet the challenges of drug development. *Nat Rev Chem.* 2018;2(12):409-421. EDN: PGPOCL doi: 10.1038/s41570-018-0055-1
- 78.** Abusukhun M, Winkler MS, Pohlmann S, et al. Activation of sphingomyelinase-ceramide-pathway in COVID-19 purposes its inhibition for therapeutic strategies. *Front Immunol.* 2021;(12):784989. doi: 10.3389/fimmu.2021.784989
- 79.** Shulgin B, Helmlinger G, Kosinsky Y. A Generic mechanism for enhanced cytokine signaling via cytokine-neutralizing antibodies. *PLoS One.* 2016;11(2):e0149154. EDN: WURGZT doi: 10.1371/journal.pone.0149154
- 80.** Baghela A, Pena OM, Lee AH, et al. Predicting sepsis severity at first clinical presentation: The role of endotypes and mechanistic signatures. *EBioMedicine.* 2022;(75):103776. EDN: PCMETS doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103776

## ОБ АВТОРАХ

**\* Голота Александр Сергеевич,**

канд. мед. наук, доцент;  
адрес: Россия, 197706, Санкт-Петербург,  
г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б;  
ORCID: 0000-0002-5632-3963;  
eLibrary SPIN: 7234-7870;  
e-mail: golotaa@yahoo.com

**Сарана Андрей Михайлович,** канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0003-3198-8990;  
eLibrary SPIN: 7922-2751;  
e-mail: asarana@mail.ru

**Щербак Сергей Григорьевич,** д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-5036-1259;  
eLibrary SPIN: 1537-9822;  
e-mail: b40@zdrav.spb.ru

**Вологжанин Дмитрий Александрович,** д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0002-1176-794X;  
eLibrary SPIN: 7922-7302;  
e-mail: volog@bk.ru

**Камилова Татьяна Аскарвна,** канд. биол. наук;

ORCID: 0000-0001-6360-132X;  
eLibrary SPIN: 2922-4404;  
e-mail: kamilovaspb@mail.ru

**Макаренко Станислав Вячеславович,** ассистент;

ORCID: 0000-0002-1595-6668;  
eLibrary SPIN: 8114-3984;  
e-mail: st.makarenko@gmail.com

## AUTHORS' INFO

**\* Aleksandr S. Golota,** MD, Cand. Sci. (Medicine),

Associate Professor;  
address: 9B Borisova street, 197706 Saint Petersburg,  
Sestroretsk, Russia;  
ORCID: 0000-0002-5632-3963;  
eLibrary SPIN: 7234-7870;  
e-mail: golotaa@yahoo.com

**Andrey M. Sarana,** MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;

ORCID: 0000-0003-3198-8990;  
eLibrary SPIN: 7922-2751;  
e-mail: asarana@mail.ru

**Sergey G. Scherbak,** MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0001-5036-1259;  
eLibrary SPIN: 1537-9822;  
e-mail: b40@zdrav.spb.ru

**Dmitry A. Vologzhanin,** MD, Dr. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-1176-794X;  
eLibrary SPIN: 7922-7302;  
e-mail: volog@bk.ru

**Tatyana A. Kamilova,** Cand. Sci. (Biology);

ORCID: 0000-0001-6360-132X;  
eLibrary SPIN: 2922-4404;  
e-mail: kamilovaspb@mail.ru

**Stanislav V. Makarenko,** Assistant Lecturer;

ORCID: 0000-0002-1595-6668;  
eLibrary SPIN: 8114-3984;  
e-mail: st.makarenko@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author