



Место экстракорпоральной гемокоррекции в комбинированной терапии в критическом состоянии



ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Научно-клинический Центр Анестезиологии и
Реаниматологии

2024 г.



АССОЦИАЦИЯ

анестезиологов-реаниматологов

ОПП у пациентов в критическом состоянии

Table 2. Medical and Surgical Intensive Care Unit Admissions and Contributing Factors to Acute Renal Failure

	No. (%)
Medical admission (n = 1736)	1023 (58.9)
Respiratory tract	225 (13.0)
Cardiovascular	197 (11.3)
Gastrointestinal tract	175 (10.1)
Sepsis	174 (10.0)
Hematologic	77 (4.4)
Metabolic	65 (3.7)
Renal	39 (2.2)
Neurological	37 (2.1)
Trauma	34 (2.0)
Surgical admission (n = 1736)	713 (41.1)
Cardiovascular	402 (23.2)
Gastrointestinal tract	198 (11.4)
Trauma	39 (2.2)
Respiratory tract	31 (1.8)
Renal	17 (1.0)
Orthopedic	11 (0.6)
Neurological	9 (0.5)
Gynecologic	6 (0.3)
Contributing factors (n = 1726)	
Septic shock	820 (47.5)
Major surgery	592 (34.3)
Cardiogenic shock	465 (26.9)
Hypovolemia	442 (25.6)
Drug-induced	328 (19.0)
Hepatorenal syndrome	99 (5.7)
Obstructive uropathy	45 (2.6)
Other	211 (12.2)

Table 2 Variables at the time of acute kidney injury (n = 666)

Etiology of AKI	
Sepsis	271 (40.7 %)
Hypovolemia	227 (34.1 %)
Drug related	96 (14.4 %)
Cardiogenic shock	88 (13.2 %)
Hepatorenal syndrome	21 (3.2 %)
Obstruction of the urine outflow tract	9 (1.4 %)

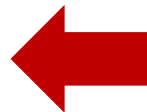
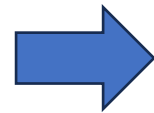


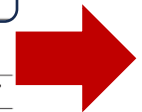
Table 4. Multivariable Logistic Regression Analysis for Hospital Mortality in Critically Ill Patients With Acute Renal Failure*

Independent Variables	OR (95% CI)	P Value
Demographics		
Age in 1-year increments	1.02 (1.01-1.03)	<.001
Duration between hospital admission and inclusion to study in 1-day increments	1.02 (1.01-1.03)	<.001
SAPS II in 1-point increments	1.02 (1.01-1.03)	<.001
Mechanical ventilation	2.11 (1.58-2.82)	<.001
Vasopressors/inotropes	1.95 (1.50-2.55)	<.001
Diagnostic medical groupings		
Cardiovascular	1.00	
Metabolic	0.37 (0.18-0.76)	.007
Hematologic	2.70 (1.32-5.50)	.006
Contributing factors to ARF		
Sepsis/septic shock	1.36 (1.03-1.79)	.03
Cardiogenic shock	1.41 (1.05-1.90)	.02
Hepatorenal syndrome	1.87 (1.07-3.28)	.03
Features of intensive care unit		
Type		
General	1.00	
Specific	1.64 (1.07-2.52)	.02
No. of beds		
≥30	1.00	
10-29	0.81 (0.63-1.03)	.08
<10	0.57 (0.37-0.86)	.008

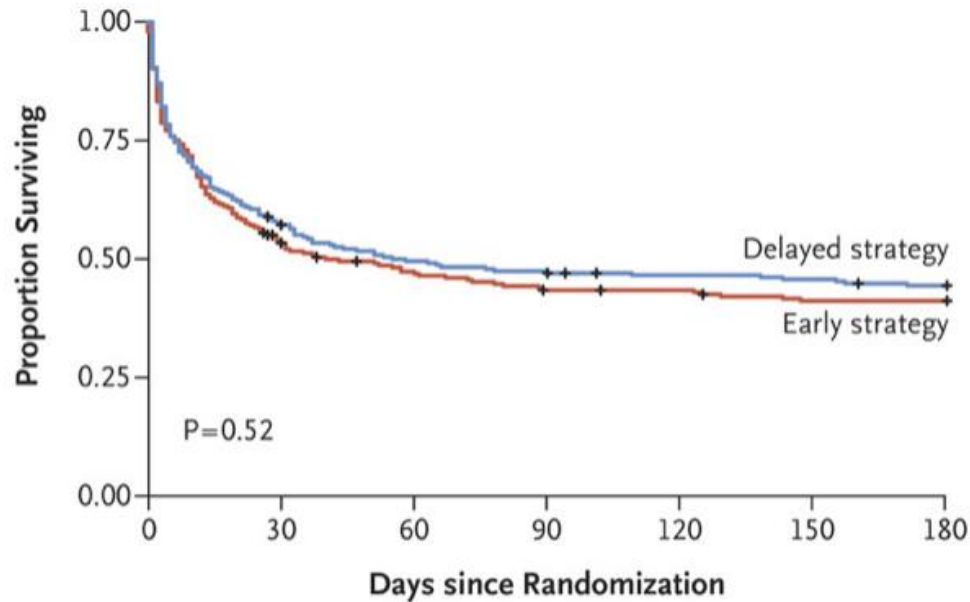
Abbreviations: ARF, acute renal failure; CI, confidence interval; OR, odds ratio; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score.
*Model fit was good (Hosmer-Lemeshow c test, 20.01; P = .33).

Table 1 Baseline characteristics, outcomes, and adjusted odds ratios for acute kidney injury

	All patients	No AKI	AKI	p
Reason for ICU admission (n = 1799)				
Unplanned ICU admission	1282 (71.3 %)	517 (67.2 %)	765 (74.3 %)	0.001
Cardiovascular	624 (34.6 %)	193 (25.1 %)	431 (41.8 %)	<0.001
Hypovolemic shock	152 (8.4 %)	46 (6.0 %)	106 (10.3 %)	0.001
Septic shock	279 (15.5 %)	62 (8.1 %)	217 (21.0 %)	<0.001
History				
ICU admission value	1171 (65 %)	439 (57.0 %)	732 (70.9 %)	
MDRD recalculated value	461 (25.6 %)	283 (36.8 %)	178 (17.2 %)	
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	169 (9.4 %)	48 (6.2 %)	121 (11.7 %)	
eGFR <60 mL/min/1.73 m ²	81 (60, 96)	85 (70, 101)	76 (53, 93)	<0.001
Vasoactive drugs before ICU admission	446 (24.8 %)	118 (15.3 %)	328 (31.8 %)	<0.001
Infection	318 (17.6 %)	100 (13.0 %)	218 (21.1 %)	<0.001
Outcomes				
ICU outcomes				
Length of stay ICU (days)	5 (3, 9)	4 (3, 6)	6 (4, 12)	<0.001
Creatinine _{discharge} (mg/dL) (n = 1165)	0.9 (0.7, 1.4)	0.8 (0.6, 1.0)	1.2 (0.8, 2.0)	<0.001
RRT at discharge (n = 1693)	118 (7.0 %)	1 (0.1 %)	117 (12.1 %)	<0.001
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	80 (46, 104)	95 (75, 110)	57 (29, 89)	<0.001
eGFR <60 mL/min/1.73 m ²	400 (34.3 %)	70 (13.2 %)	330 (52.0 %)	<0.001
Death	266 (15.7 %)	34 (4.7 %)	232 (24.0 %)	<0.001
Hospital outcomes				
Length of stay (days)	14 (8, 26)	12 (7, 22)	15 (9, 29)	<0.001
Creatinine _{discharge} (mg/dL) (n = 1057)	0.9 (0.7, 1.3)	0.8 (0.7, 1.0)	1.1 (0.8, 1.8)	<0.001
RRT at discharge (n = 1694)	44 (2.6 %)	0 (0 %)	44 (4.5 %)	<0.001
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	79 (50, 103)	94 (72, 110)	61 (33.5, 90)	<0.001
eGFR <60 mL/min/1.73 m ²	346 (32.7 %)	71 (14.8 %)	275 (47.7 %)	<0.001
Death	312 (18.4 %)	52 (7.2 %)	260 (26.9 %)	<0.001



Старт ЗПТ у пациентов с септическим шоком



No. at Risk

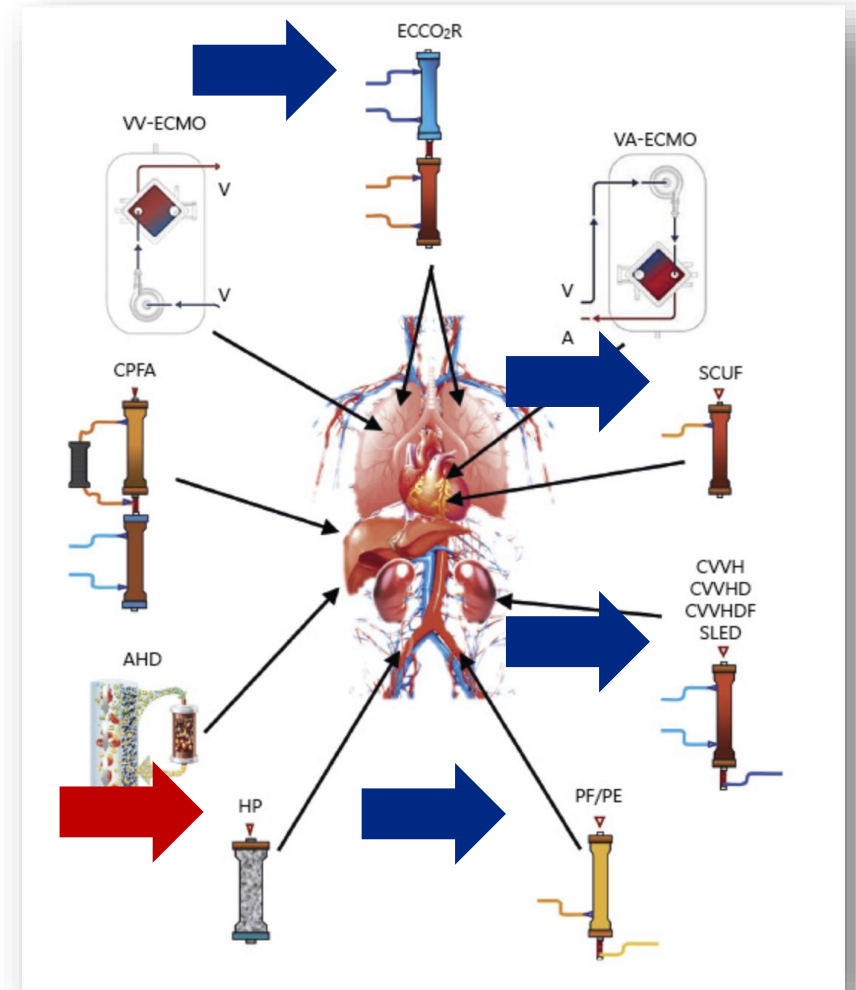
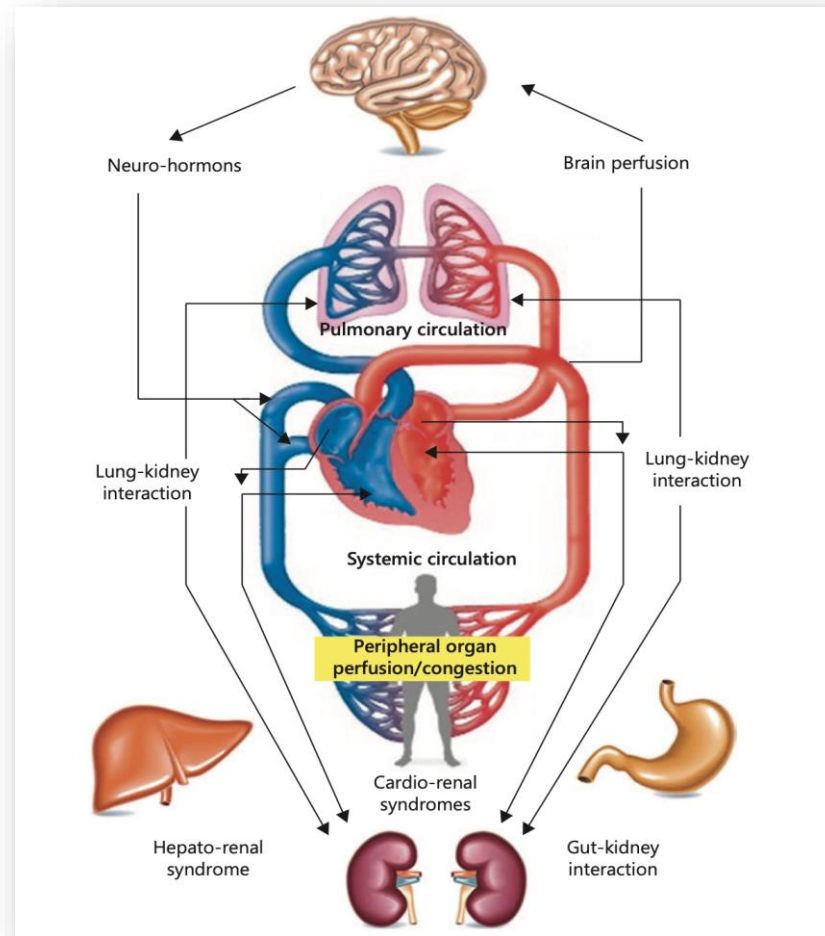
Delayed strategy	242	137	117	112	107	105	101
Early strategy	246	127	109	99	98	92	92

Fluid balance (ml)			
Cumulative fluid balance after Day 2	3737 (\pm 3925)	3437 (\pm 3371)	0.40
Cumulative fluid balance at Day 7	5570 (\pm 8761)	5878 (\pm 7472)	0.75

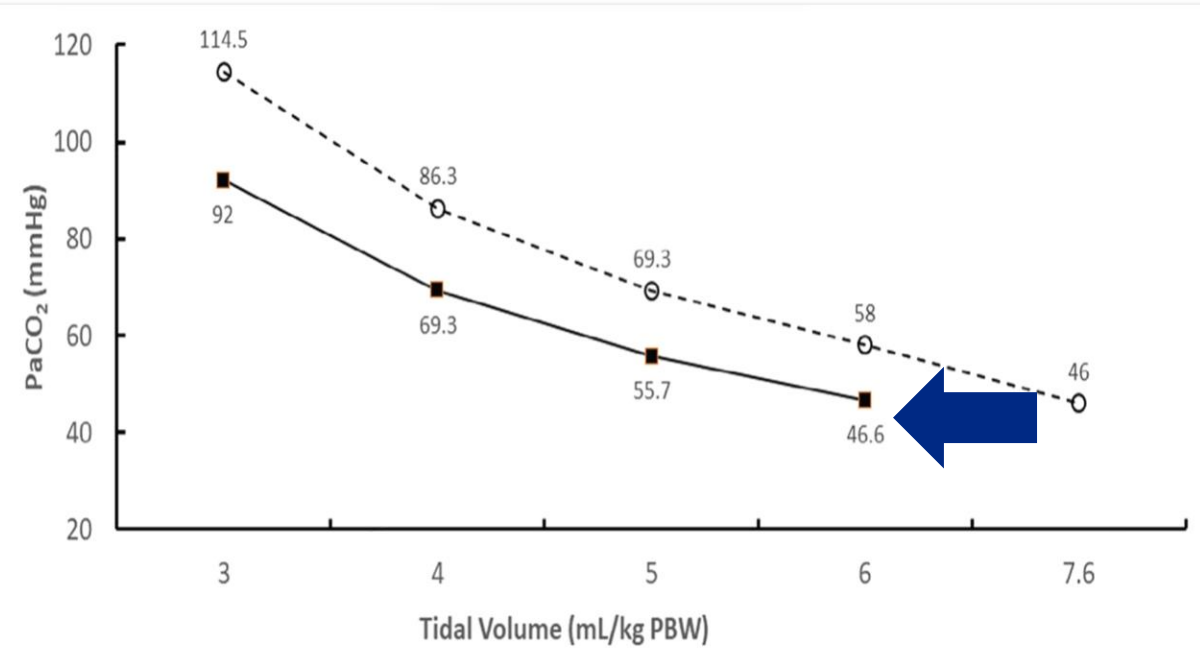
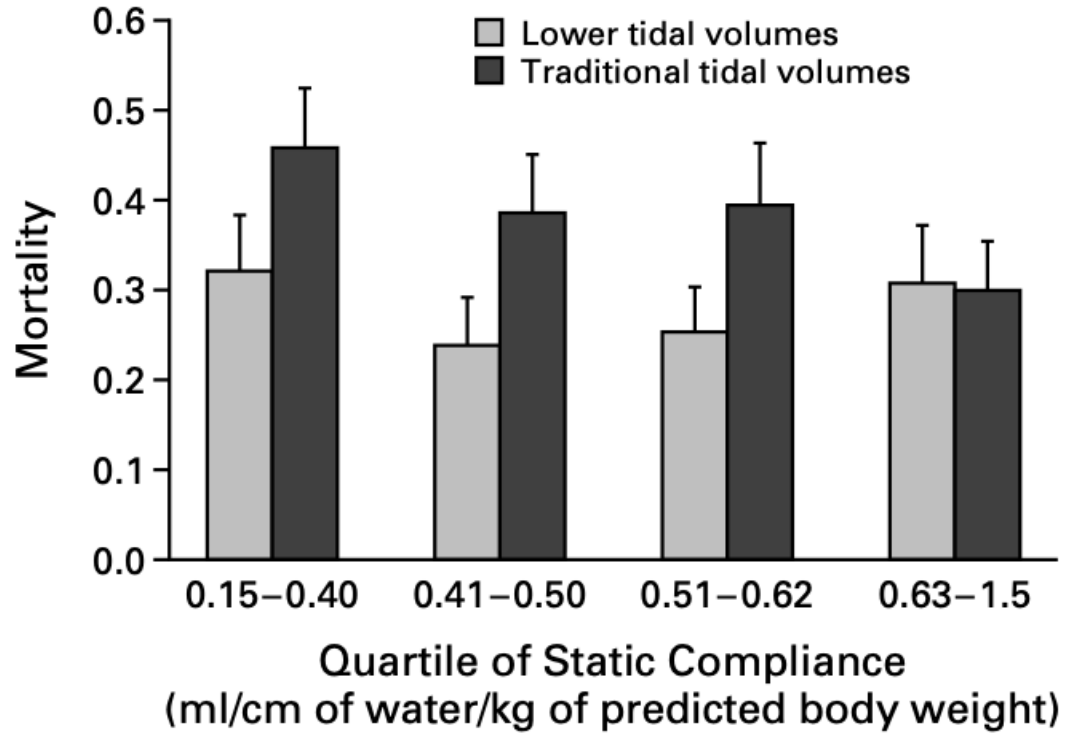
From Multiple Organ Support Therapy to Extracorporeal Organ Support in Critically Ill Patients

Claudio Ronco^{a,b} Zaccaria Ricci^c Faeq Husain-Syed^d

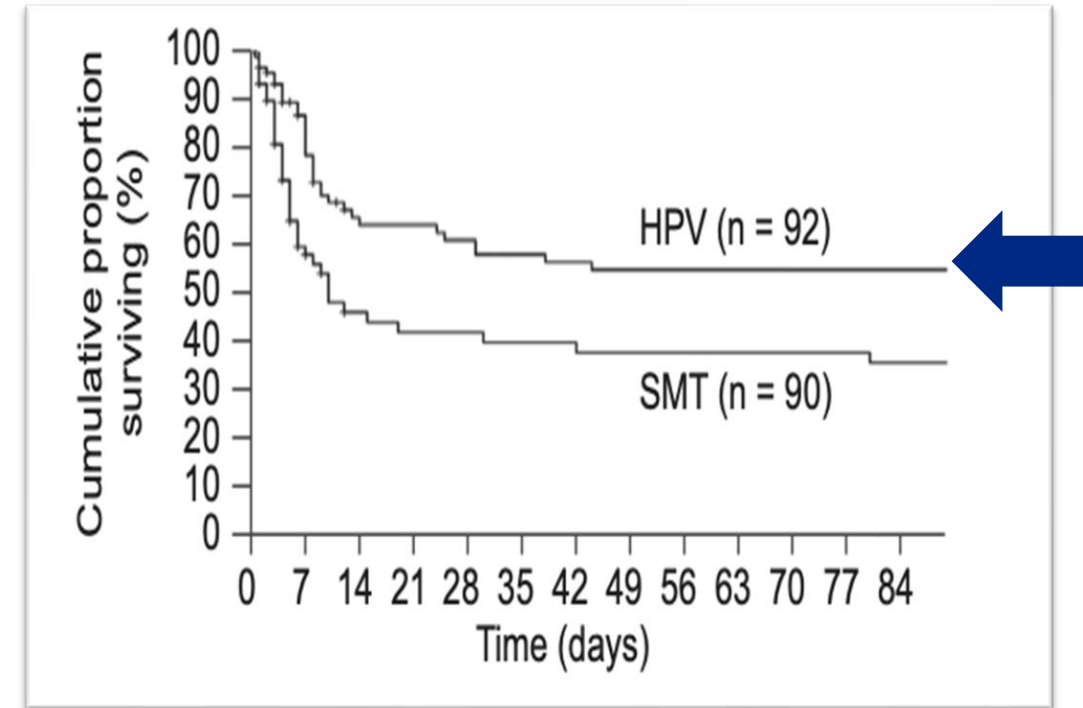
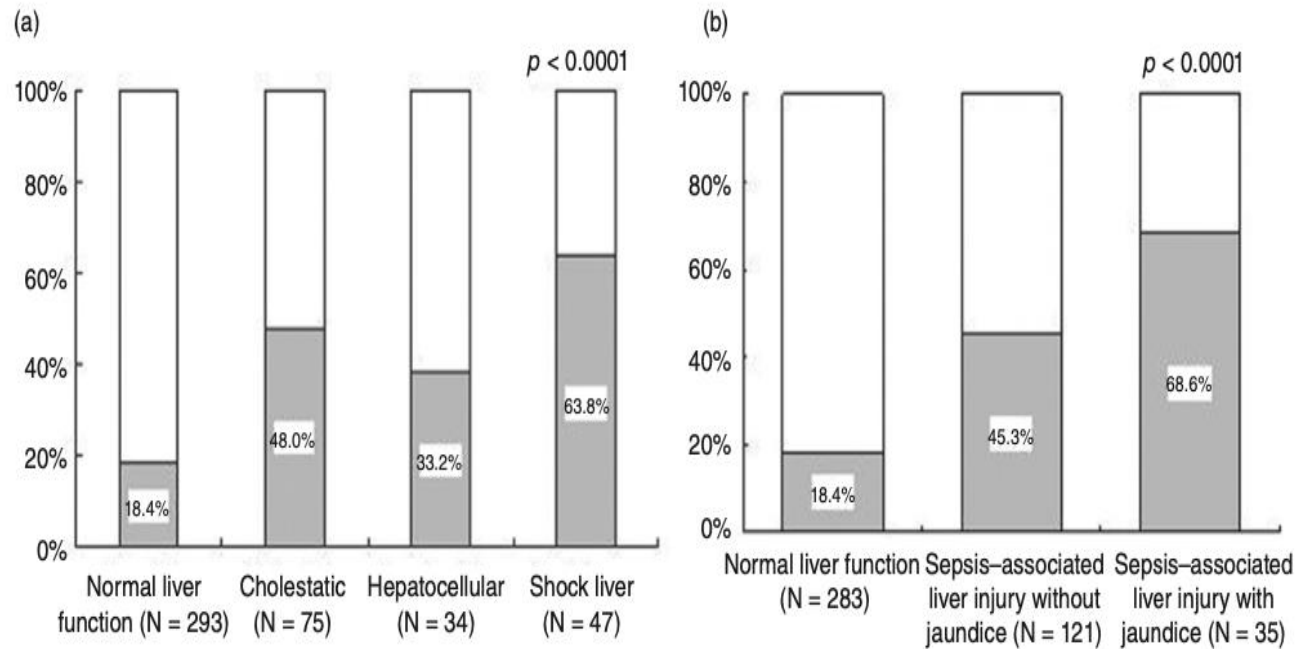
Концепция экстракорпоральной мультиорганной поддержки



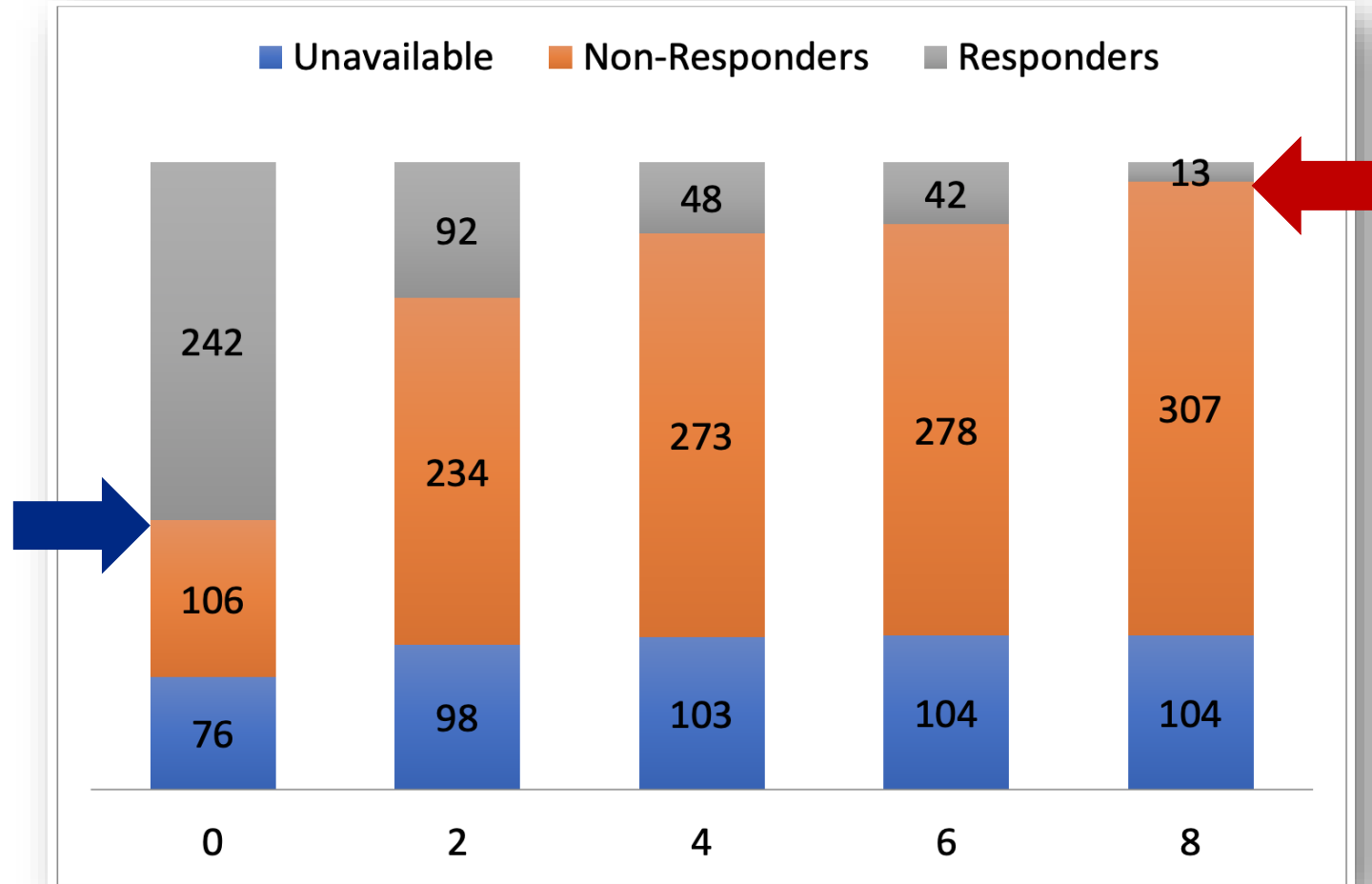
ЭТ в терапии СМОД



ЭТ в терапии СМОД



Волемия у пациентов в критическом состоянии



Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis

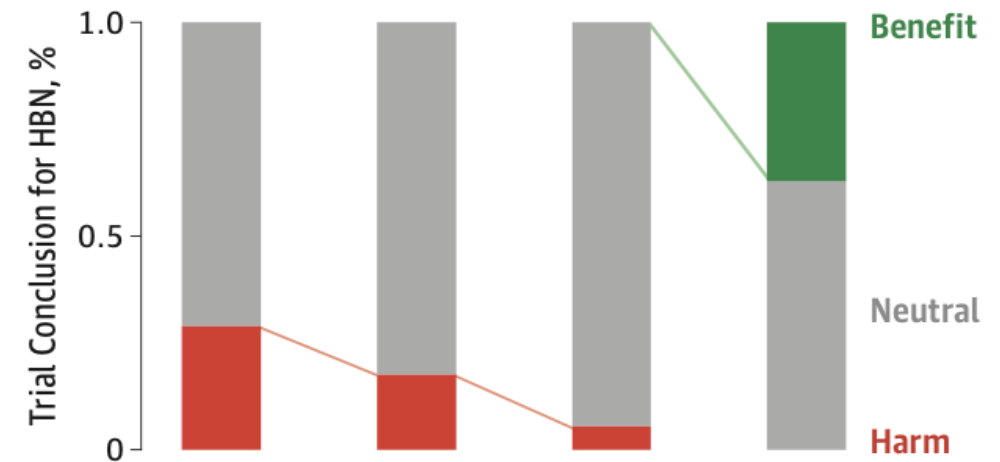
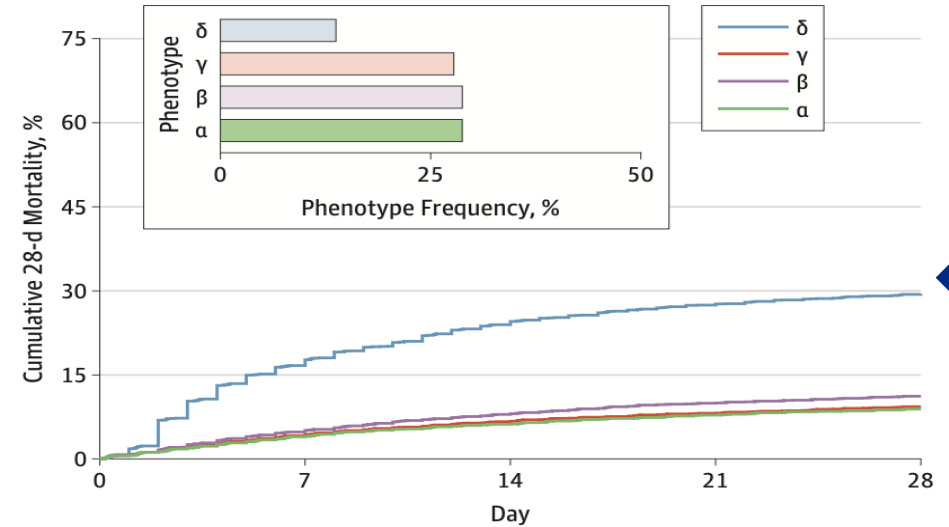
Christopher W. Seymour, MD, MSc; Jason N. Kennedy, MS; Shu Wang, MS; Chung-Chou H. Chang, PhD; Corrine F. Elliott, MS; Zhongying Xu, MS; Scott Berry, PhD; Gilles Clermont, MD, MSc; Gregory Cooper, MD, PhD; Hernando Gomez, MD, MPH; David T. Huang, MD, MPH; John A. Kellum, MD, FACP, MCCM; Qi Mi, PhD; Steven M. Opal, MD; Victor Talisa, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Shyam Visweswaran, MD, PhD; Yoram Vodovotz, PhD; Jeremy C. Weiss, MD, PhD; Donald M. Yealy, MD, FACEP; Sachin Yende, MD, MS; Derek C. Angus, MD, MPH

The study found **FOUR** types of sepsis:

- α** **ALPHA:** most common type (33%), patients with the fewest abnormal laboratory test results, least organ dysfunction and lowest in-hospital death rate at 2%.
- β** **BETA:** older patients, comprising 27% of sepsis, with the most chronic illnesses and kidney dysfunction
- γ** **GAMMA:** similar frequency as beta, but with elevated measures of inflammation and primarily pulmonary dysfunction
- δ** **DELTA:** least common (13%), but most deadly type, often with liver dysfunction and shock, and the highest in-hospital death rate at 32%.

...and more could be identified in the future

B SENECA validation cohort (n = 31 160)^a



30 мл/кг за 3 часа или 4-5 мл/кг за 5-15 минут?

TABLE 1
Clinical characteristics and laboratory data of patients with and without septic shock

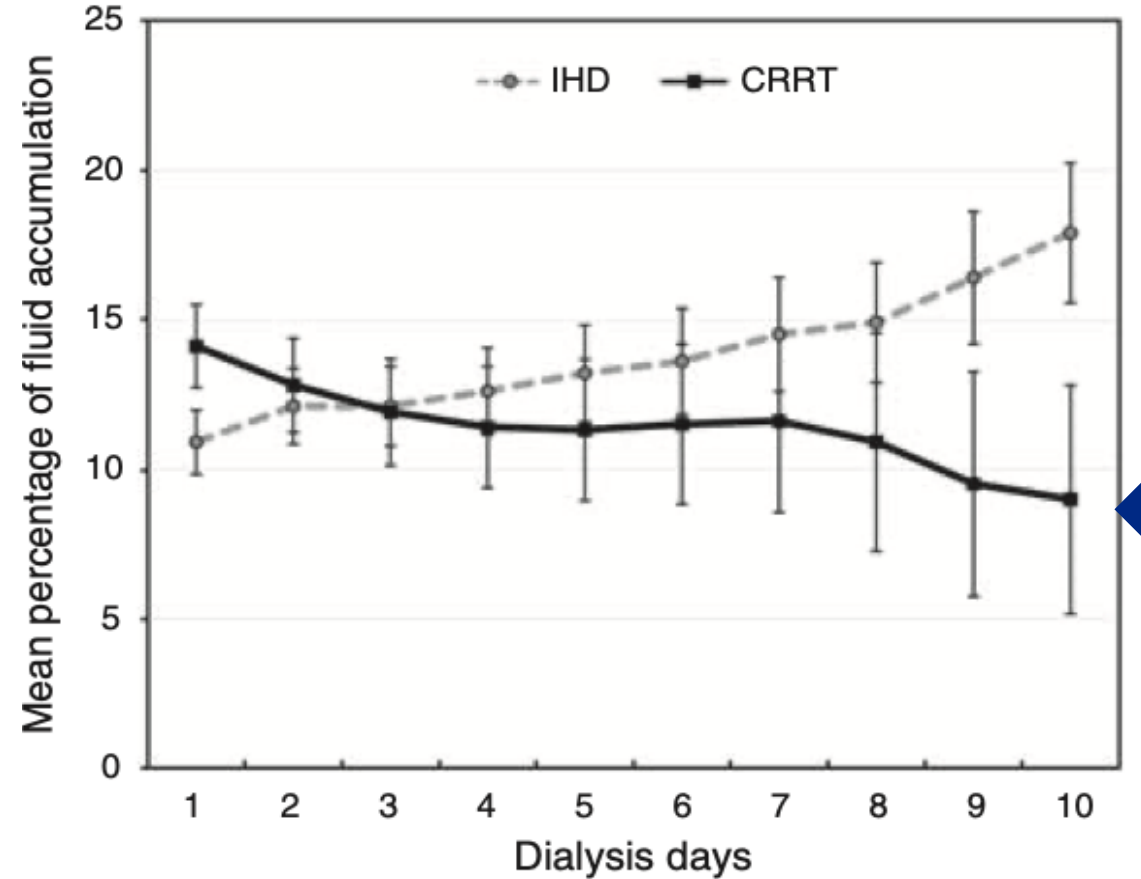
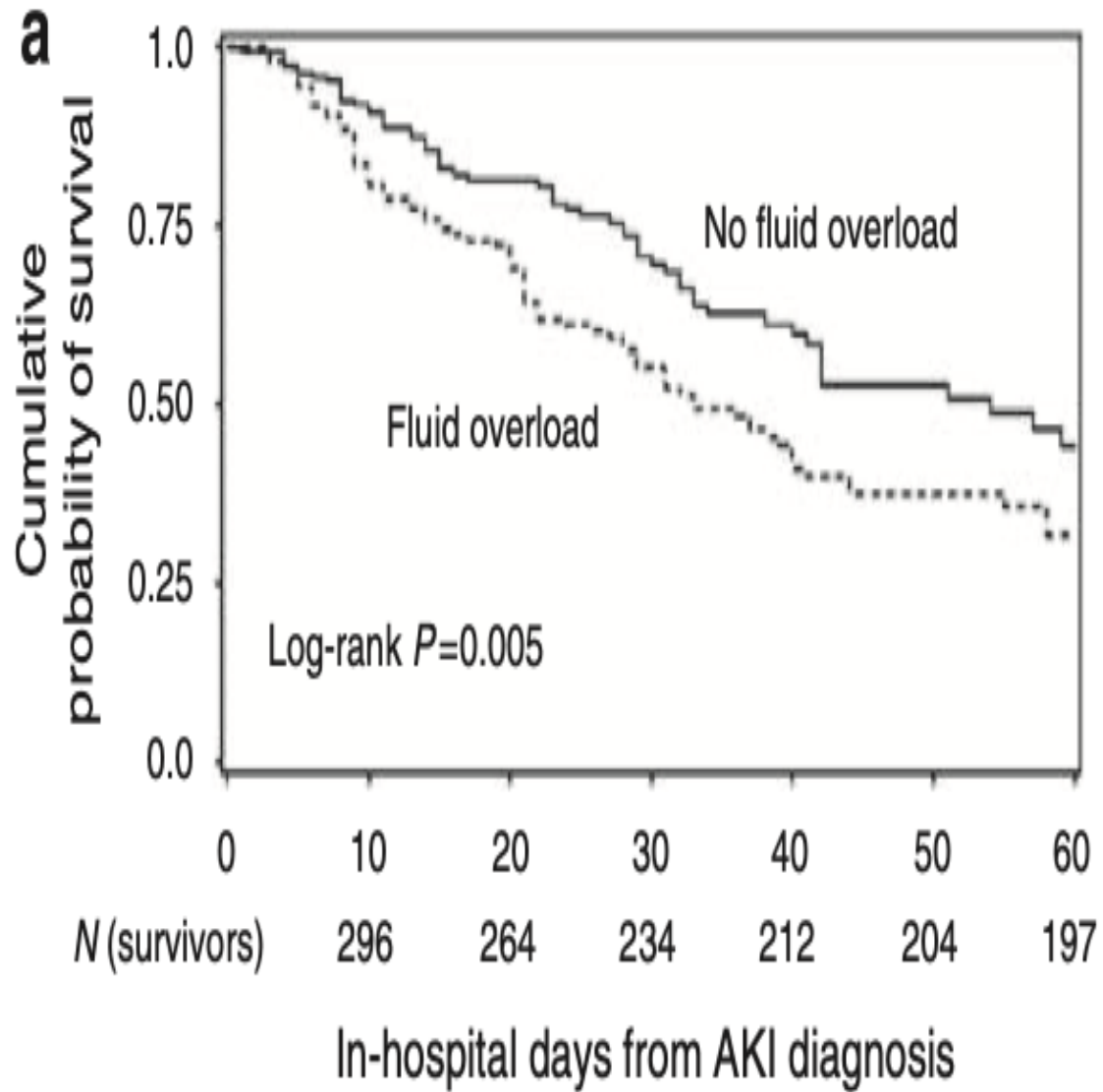
	Septic shock, n=18	Control, n=14	P values
Age, y	53 (39-67)	48 (25-71)	NS
Gender, M/F	7/11	6/8	NS
APACHE II score	16 (13-23)	16 (14-24)	NS
<i>Reasons for admission</i>			
Respiratory	6 (pneumonia)	5 (asthma, COPD)	
Abdominal	7 (5 abdominal septic shock and 2 pancreatitis)	0	
Urology	3	0	
Neurosurgical	0	7	
Burns	2	0	
Drug intoxication	0	2	
Haematocrit, %	33.0 (31.5-34.5)	35.0 (30.1-38.0)	NS
Leukocytes, $\times 10^9/l$	13.5 (4.8-25.2)	11.9 (4.9-15.3)	NS
Total protein, g/l	48 (42-50)	59 (52-63)	<0.001
C-reactive protein, mg/l	1160 (990-2600)	650 (190-850)	<0.01
Heart rate, bpm	105 (66-121)	87 (62-98)	NS
Mean arterial pressure, mmHg	69 (55-87)	76 (70-98)	NS
Noradrenaline, $\mu\text{g/kg/min}$	0.4 \pm 0.4		
Cardiac index, l/min/m ²	4.2 (2.7-4.7)	3.4 (2.8-3.8)	NS
CVP, mmHg	8 (1-10)	10 (4-15)	NS
P _a O ₂ /FiO ₂ , mmHg	255 (110-321)	260 (122-420)	NS
Tidal volume, ml/kg	6.1 (5.1-6.9)	6.4 (5.3-7.2)	NS
Mean peak inspiratory pressure, cmH ₂ O	29 (24-43)	27 (21-36)	NS
Volume expansion, ml	518 (455-581), (n=11)	512 (455-546), (n=11)	NS

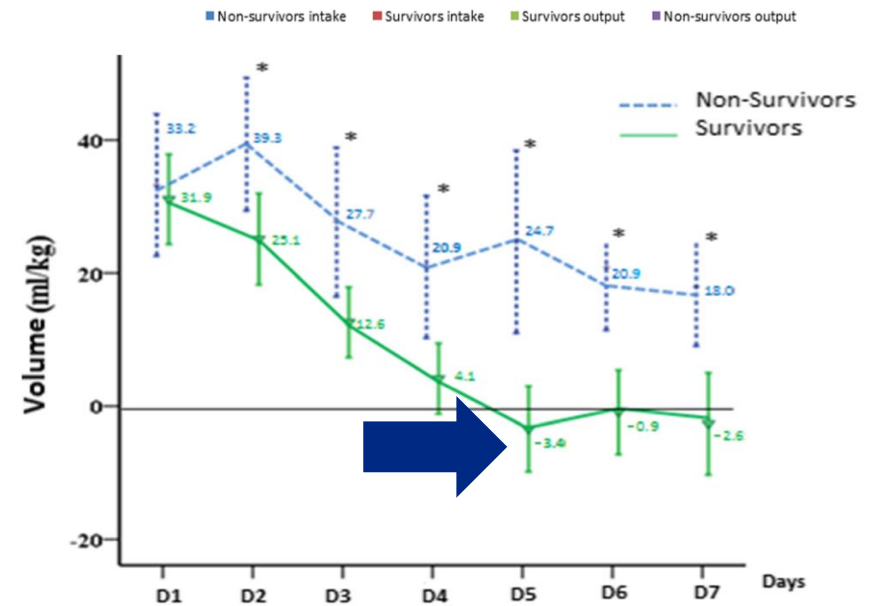
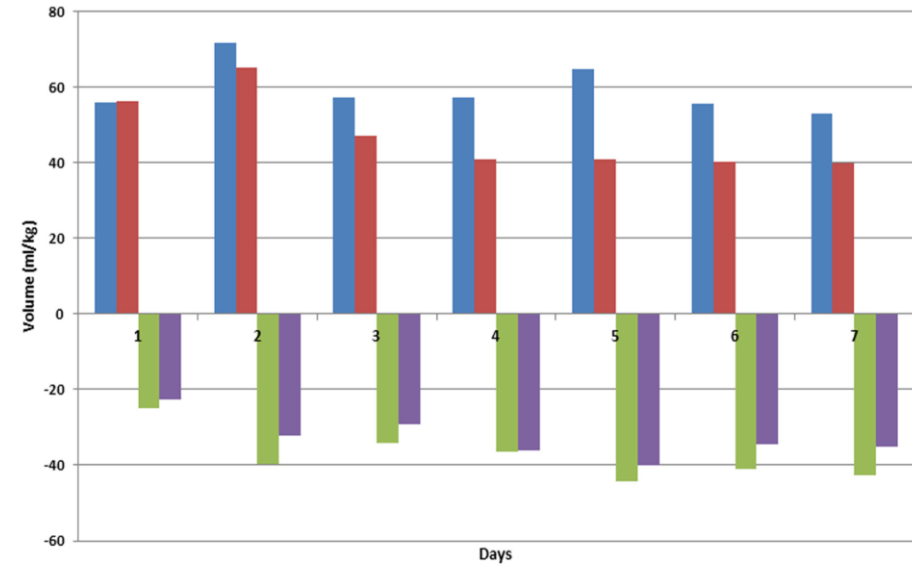
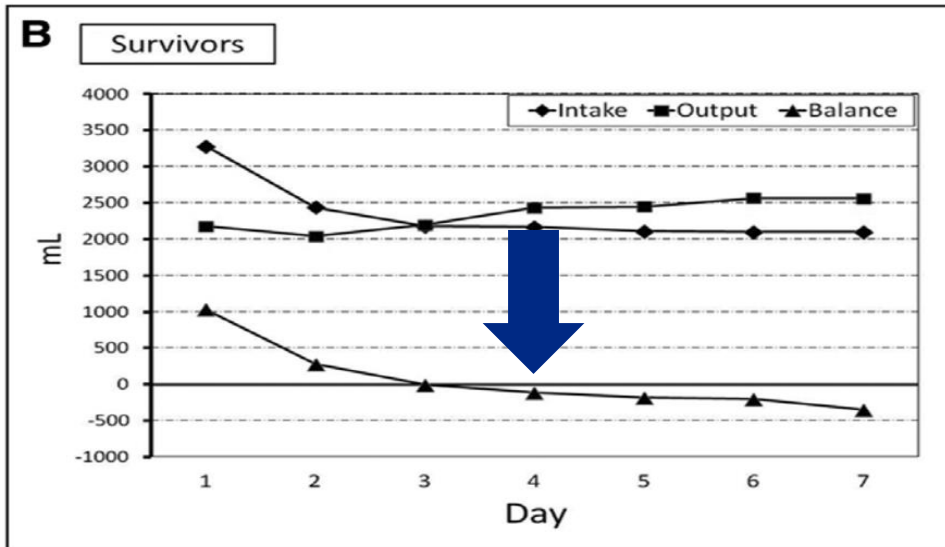
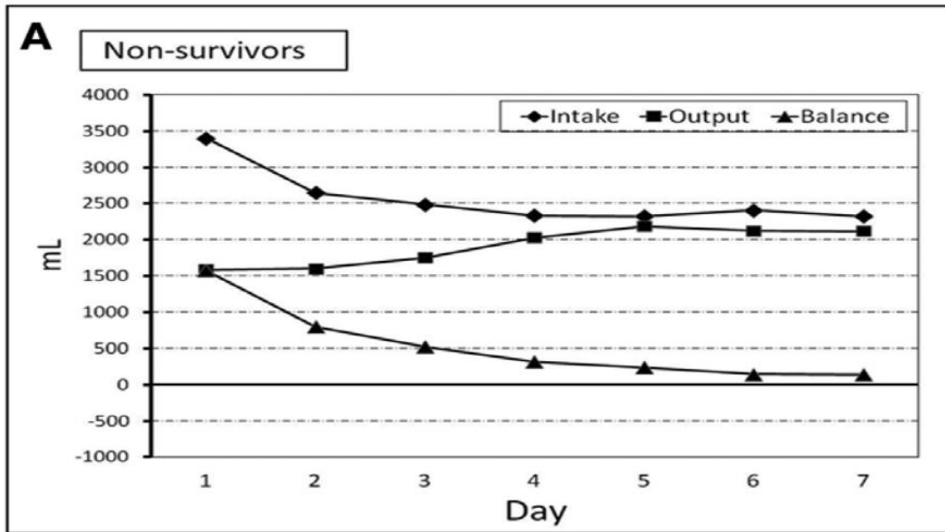
Median (quartile range). NS=non-significant, M=male, F=female, APACHE=Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, COPD=chronic obstructive pulmonary disease, CVP=central venous pressure.

TABLE 3
Ratios between compartments

	Septic shock, n=18	Controls, n=15	P values
EVLW/PBV	1.85 (1.56-2.85)	1.32 (1.12-1.63)	0.003
PV/IDVG	0.29 (0.22-0.34)	0.30 (0.26-0.33)	NS
Interstitial/PV	7.9 (5.9-9.9)*	5.6 (3.9-6.6)	0.04
ITBV-Rp	4 (0-34)†	55 (45-64)†	0.003

Median (quartile range). EVLW=extravascular lung water, PBV=pulmonary blood volume, PV=plasma volume, IDVG=initial distribution volume of glucose, NS=non-significant, ITBV=intrathoracic blood volume, ITBV-Rp=intrathoracic blood volume retention percentage. * n=15. † n=11.



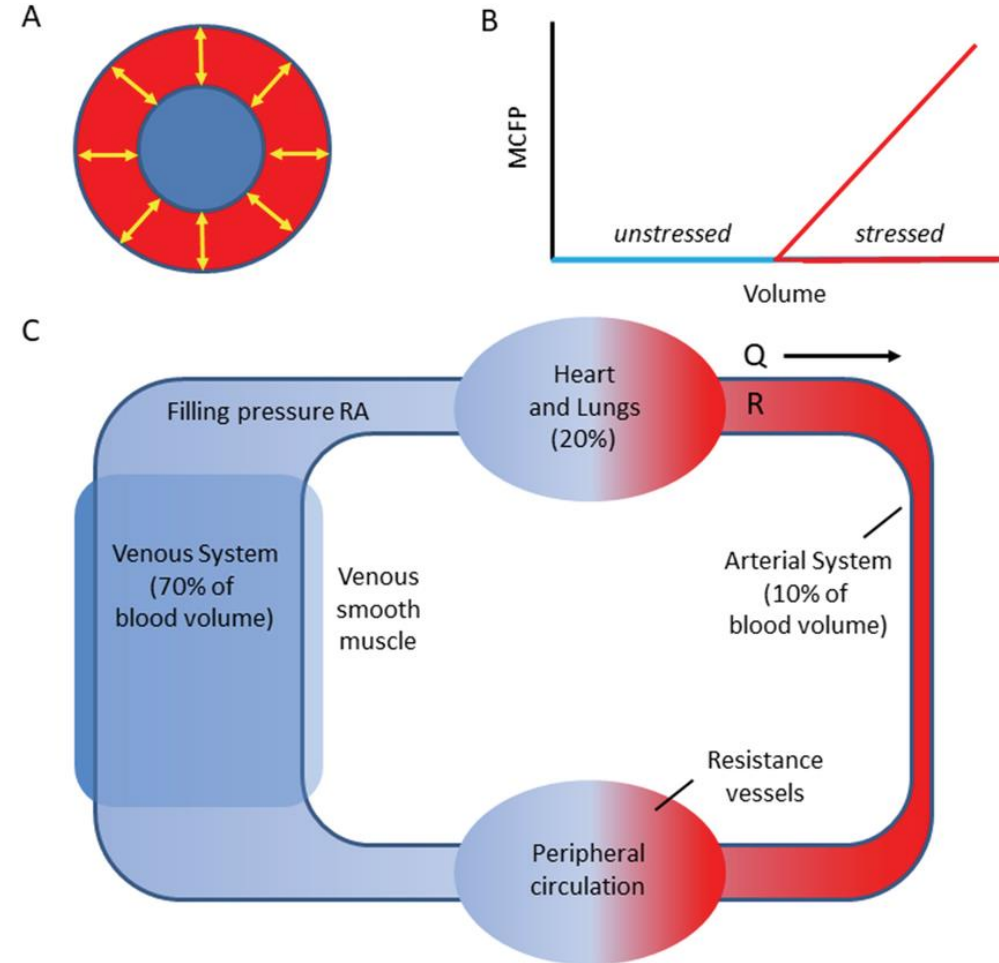


Characteristic	No. (%)				P Value
	All Patients	NUF Rate <1.01 mL/kg/h	NUF Rate 1.01-1.75 mL/kg/h	NUF Rate >1.75 mL/kg/h	
Total, No.	1434	477	479	478	NA
Intensity of RRT					
High	708 (49.4)	244 (51.1)	216 (45.1)	248 (51.8)	.07
Low	726 (50.6)	233 (48.8)	263 (54.9)	230 (48.1)	
Total SOFA score, median (IQR)	8.0 (6.0 to 11.0)	8.0 (6.0 to 11.0)	8.0 (6.0 to 10.0)	8.0 (6.0 to 11.0)	.19
Effluent flow rate, median (IQR), mL/kg/h	25.0 (25.0 to 40.0)	40.0 (25.0 to 40.0)	25.0 (25.0 to 40.0)	40 (25.0 to 40.0)	.07
Fluid balance, median (IQR)					
Daily, mL/d	-39.5 (-812.0 to 721.0)	641.0 (-91.0 to 1793.0)	-55.5 (-678.5 to 490.0)	-658.0 (-1445.0 to 55.0)	<.001
Cumulative, L	-0.1 (-4.1 to 3.1)	2.3 (-0.2 to 5.5)	-0.4 (-3.5 to 2.4)	-3.6 (-7.7 to 0.4)	<.001
NUF rate, median (IQR)					
Hourly, mL/h	104.7 (56.2 to 150.3)	31.8 (0.7 to 62.5)	106.0 (89.5 to 131.0)	167.4 (141.5 to 203.0)	<.001
Cumulative, L	7.0 (2.4 to 17.0)	1.7 (0.1 to 4.0)	8.5 (4.5 to 16.4)	16.5 (8.5 to 28.4)	<.001
Fluid balance excluding NUF, median (IQR) ^a					
Daily, mL/d	1740.3 (971.0 to 2563.0)	1370.0 (561.0 to 2259.0)	1683.0 (989.0 to 2440.5)	2058.5 (1385.0 to 2882.0)	<.001
Cumulative, L	7.4 (3.1 to 15.3)	4.6 (1.3 to 8.7)	8.5 (3.6 to 15.9)	11.1 (5.1 to 22.4)	<.001
Death					
Day 28	534 (37.2)	187 (39.2)	162 (33.6)	186 (38.9)	.13
Day 90	634 (44.2)	214 (44.9)	188 (39.2)	232 (48.6)	.01

Murugan R, Kerti SJ, Chang CH, et al. Association of Net Ultrafiltration Rate With Mortality Among Critically Ill Adults With Acute Kidney Injury Receiving Continuous Venovenous Hemodiafiltration: A Secondary Analysis of the Randomized Evaluation of Normal vs Augmented Level (RENAL) of Renal Replacement Therapy Trial. *JAMA Netw Open*. Published online June 07, 2019

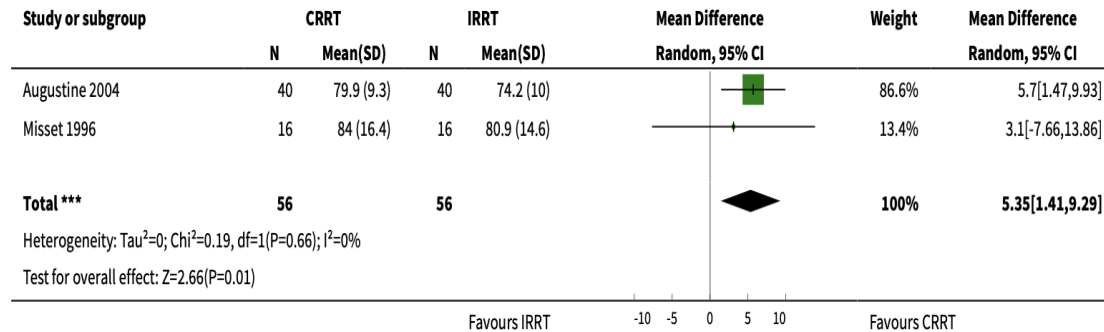
Проблема расчета УФ

- ВБ= +3000 мл.
 - Текущая инфузия= +2000 мл.
- Расчет УФ на ИМТ=75 кг
- NetUF= 1,01-1,75 мл/кг/час- 75 кг=75,75 -131,25 мл/кг/час-1818-3150 мл/сут (для ГД-975 мл/час- 13 мл/кг/час)
 - Доп к NetUF: 2000 мл/24 часа=83,3 мл/час
 - Стратегия SlowUF- 75,75+83,3 =160 мл/час- 3818 мл/сут
 - Стратегия FastUF-131,25+ 83,3 =214 мл/час- 5150 мл/сут
 - Суммарные объемы: - 3818-5150 мл/сут

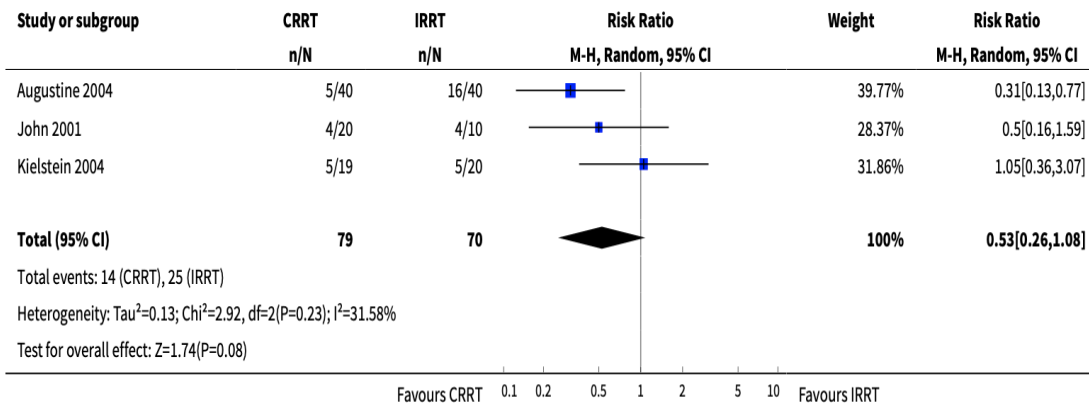


Интермиттирующий vs. Продленный/Продолжительный

Analysis 1.7. Comparison 1 CRRT versus IRRT, Outcome 7 Mean arterial pressure at end of study period.



Analysis 1.9. Comparison 1 CRRT versus IRRT, Outcome 9 Patients requiring escalation of pressor therapy.



Primary Analysis for Renal Recovery Rate

Comparison	Direct Estimate (95% CI); Certainty of Evidence	Indirect Estimate (95% CI); Certainty of Evidence	Network Estimate (95% CI); Certainty of Evidence ^a	Plain Text Summary
CRRT vs IHD	1.15 (0.91–1.44); moderate ^b ; 7 studies	NA	1.15 (0.91–1.45); low ^{b,c}	CRRT may increase RRR compared with IHD
CRRT vs PD	0.97 (0.60–1.55); moderate ^a ; 2 studies	0.71 (0.38–1.35); moderate ^a	0.87 (0.60–1.27); low ^{a,c}	CRRT may reduce RRR compared with PD
CRRT vs SLED	0.84 (0.60–1.16); moderate ^a ; 4 studies	1.13 (0.55–2.34); moderate ^a	0.88 (0.65–1.19); low ^{a,c}	CRRT may reduce RRR compared with SLED
IHD vs PD	NA	0.76 (0.49–1.18); moderate ^a	0.76 (0.49–1.18); low ^{a,c}	IHD may reduce RRR compared with PD
IHD vs SLED	NA	0.77 (0.53–1.12); moderate ^a	0.77 (0.53–1.12); low ^{a,c}	IHD may reduce RRR compared with SLED
PD vs SLED	1.18 (0.68–2.04); moderate ^b ; 2 studies	0.87 (0.49–1.54); moderate ^a	1.02 (0.68–1.51); low ^{b,c}	There may be no important difference

Rabindranath KS, Adams J, MacLeod AM, Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD003773. DOI: 10.1002/14651858.CD003773.pub3. Accessed 08 November 2022.

Ye Z, Wang Y, Ge L, Guyatt GH, Collister D, Alhazzani W, Bagshaw SM, Belley-Cote EP, Fang F, Hou L, Kolb P, Lamontagne F, Oczkowski S, Pyne L, Rabbat C, Scaum M, Najafabadi BT, Tangamornsuksan W, Wald R, Wang Q, Walsh M, Yao L, Zeng L, Algarni AM, Couban RJ, Alexander PE, Rochweg B. Comparing Renal Replacement Therapy Modalities in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Crit Care Explor. 2021 May

Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup

Nature Reviews Nephrology | Volume 19 | June 2023 | 401–417

Box 1

Definition and epidemiology of SA-AKI

Consensus statement 1a

We propose that sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI) be characterized by the presence of both consensus sepsis criteria (as defined by Sepsis-3 recommendations) and AKI criteria (as defined by Kidney Disease: Improving Global Outcomes recommendations) when AKI occurs within 7 days from diagnosis of sepsis (not graded).

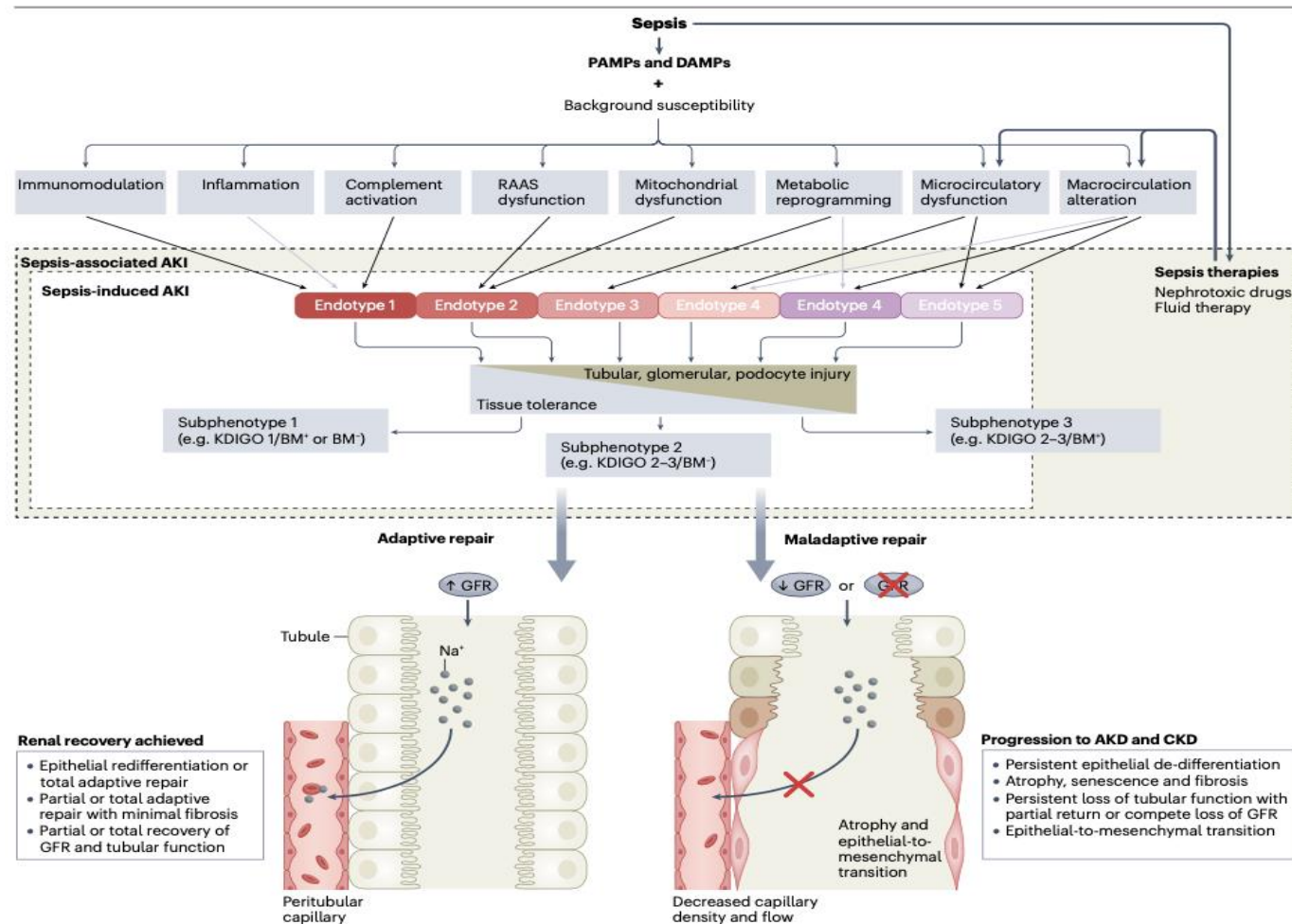
Box 2

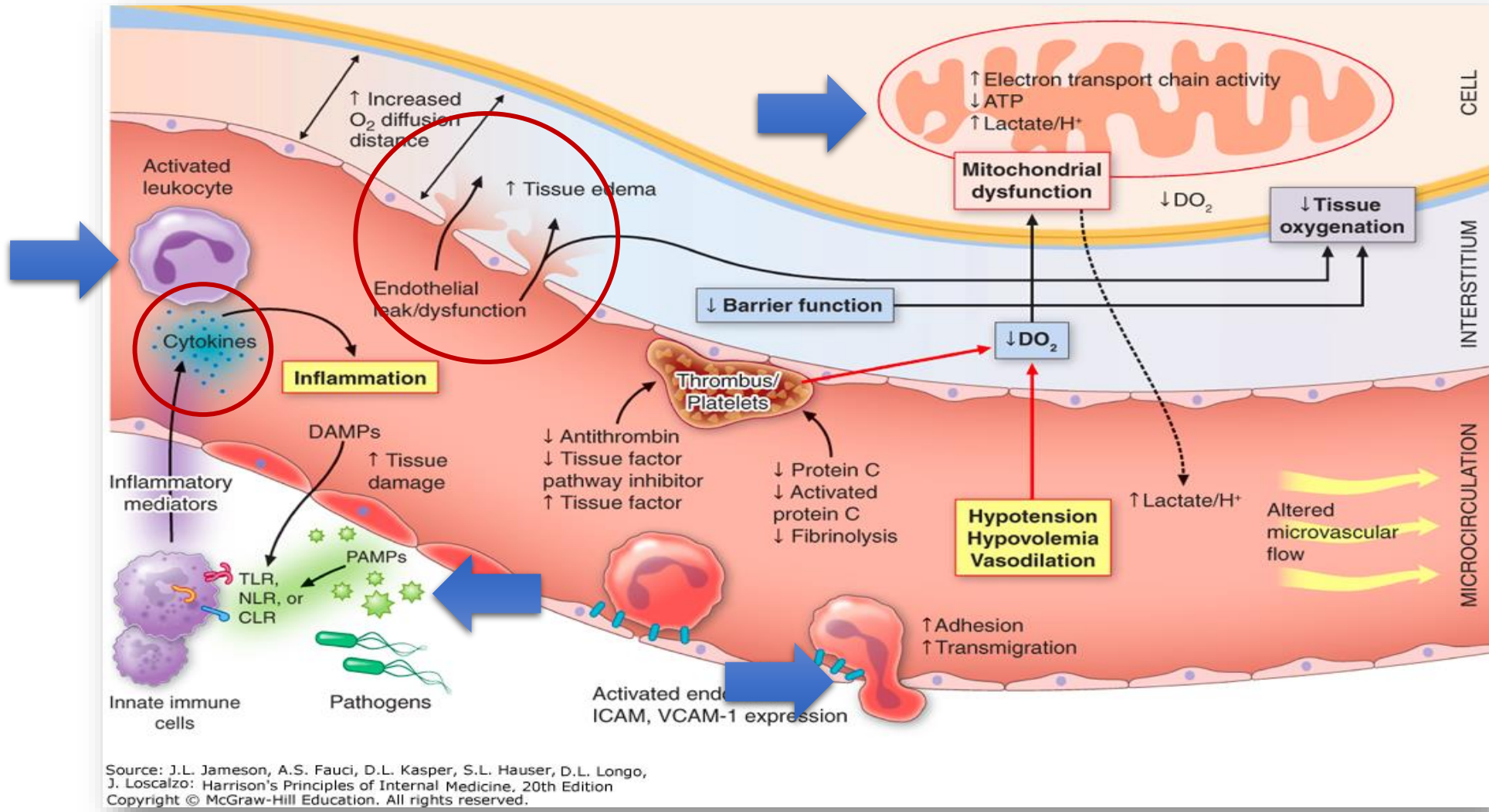
Pathophysiology of SA-AKI

Consensus statement 2a

Sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI) is a heterogeneous syndrome as multiple mechanisms contribute to injury with varying intensity between and within patients across the course of sepsis (not graded).

Отдельная дефиниция СА-ОПП как результат прямого повреждения медиаторами воспаления





Удаление патогенов

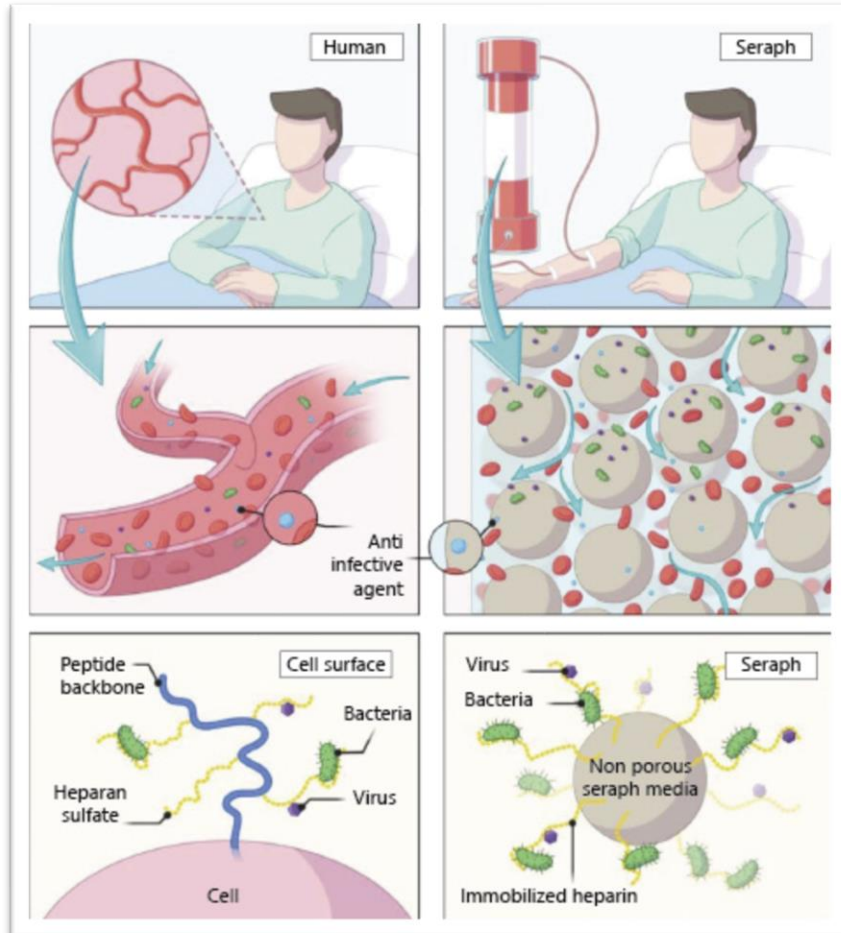


Table 2 Heparan sulphate proteoglycan–pathogen interactions in infection

Pathogen	Pathogen protein	Heparan sulphate proteoglycan	Function/interaction
<i>Bacteria</i>			
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	OmcB	Unknown	Attachment
<i>Haemophilus influenzae</i>	High molecular weight protein	Unknown	Attachment
<i>Listeria monocytogenes</i>	ActA	Syndecan-1	Attachment, invasion
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	LasA	Syndecan-1	Shedding
<i>Staphylococcus aureus</i>	α -toxin, β -toxin	Syndecan-1	Shedding
<i>Streptococcus pyogenes</i>	M protein	Unknown	Attachment
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ZmpC	Syndecan-1	Shedding
<i>Viruses</i>			
Adenovirus	Ad3 Fibre knob	Unknown	Attachment
Coronavirus	Spike protein	Unknown	Attachment
Cytomegalovirus	gB	Unknown	Attachment
Dengue virus	Envelope protein	Unknown	Attachment, internalisation
Herpes simplex virus-1 and -2	gB, gC, gD	Syndecan-2	Attachment
<i>Parasites</i>			
<i>Plasmodium</i> spp.	Circumsporozoite protein	Multiple	<i>Plasmodium</i> circumsporozoite protein cleavage, productive invasion
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Cruzipain	Heparan sulphate proteoglycan	Enhanced enzymatic activity
	Heparin-binding protein	Unknown	Attachment

Adapted from Barlett et al. [21]. The table summarises some of the many bacterial, viral, and parasitic infections that subvert cell surface heparan sulphate proteoglycans during infection

Fractions of Lipopolysaccharide from *Escherichia coli* O111:B4 Prepared by Two Extraction Procedures

(Received for publication, October 1, 1973, and in revised form, August 16, 1974)

DAVID C. MORRISON* AND LORETTA LEIVE

From the Laboratory of Biochemical Pharmacology, National Institute of Arthritis, Metabolism and Digestive Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20014

Physical properties of LPS fractions

	LPS I extracted by		LPS II extracted by	
	Phenol	Butanol	Phenol	Butanol
$s_{25,w}^0$	8.3	8.3	16.8 ^a	13.2 ^a
$D_{95,w}^0$	0.46×10^{-7}	0.54×10^{-7}	1.5×10^{-7}	1.6×10^{-7}
\bar{M}_0 (from s^0/D^0)	1.3×10^6	1.5×10^6	9×10^5	7×10^5
\bar{M}_0 (0.1% SDS) on Sephadex G-200)	Unchanged	Unchanged	$\sim 9 \times 10^4$	$\sim 9 \times 10^4$
\bar{v}	0.74	0.75	0.69	0.69
f/f_0	6.8	5.5	2.1	2.2
ρ_0 (from \bar{v})	1.35	1.33	1.45	1.44
ρ_0 (from CsCl)	1.36	1.36	1.44 ^a	1.40 ^a

^a Values for phenol-LPS and butanol-LPS are significantly different from each other. See text.

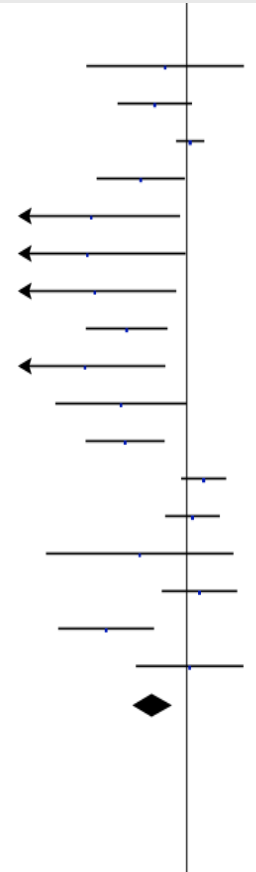
^b SDS, sodium dodecyl sulfate.

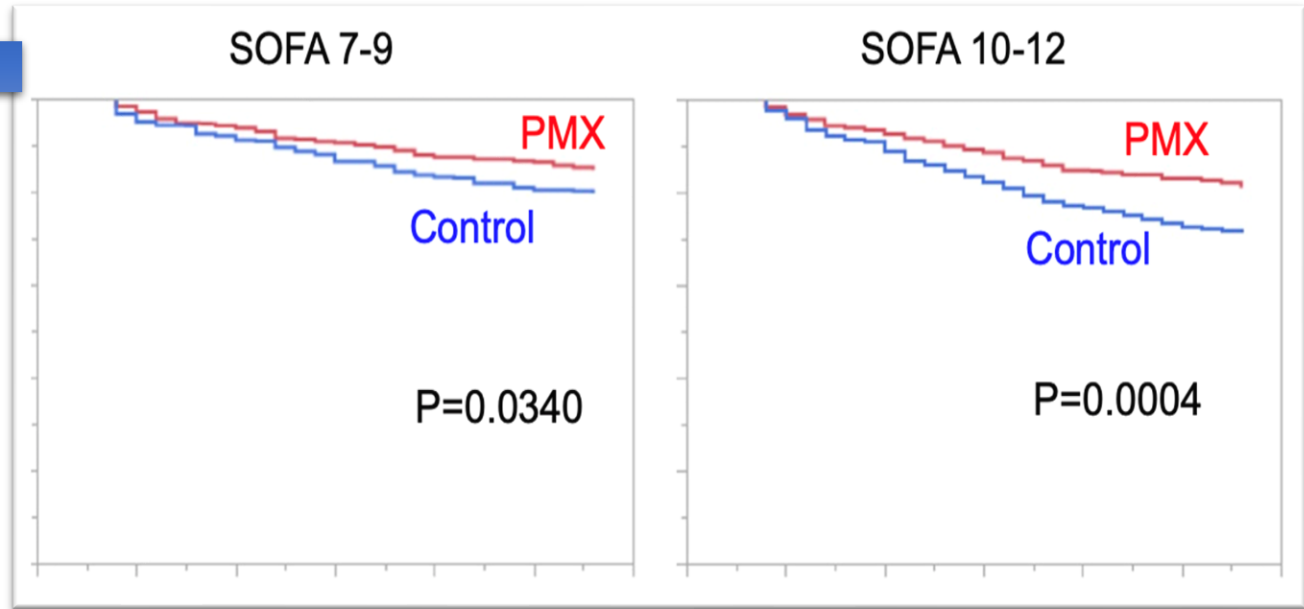
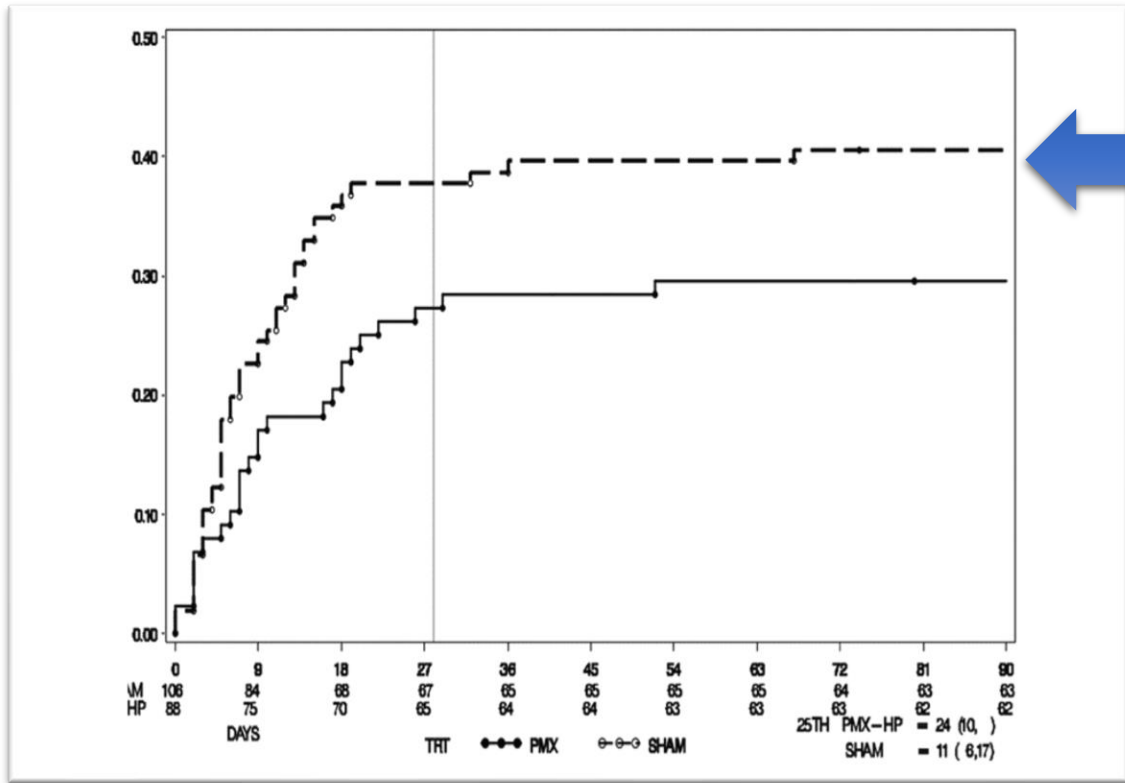
Удаление ЛПС

1.1.2 Endotoxin removal

Cantalupi, 2008	2	8	3	8	1.4	0.56 [0.06, 4.76]
Cruz, 2009	11	34	16	30	3.3	0.42 [0.15, 1.16]
Dellinger, 2018	84	226	78	223	5.2	1.10 [0.75, 1.62]
Nakamura, 1999	12	30	14	20	2.9	0.29 [0.09, 0.95]
Nakamura, 2001	4	10	9	10	1.1	0.07 [0.01, 0.84]
Nakamura, 2002 ASAI0 2	2	7	6	7	1.0	0.07 [0.00, 0.97]
Nakamura, 2002 ASAI01	2	9	7	9	1.3	0.08 [0.01, 0.75]
Nakamura, 2003 J Hosp Inf	9	35	16	25	3.1	0.19 [0.06, 0.59]
Nakamura, 2003 Neph Clin	2	10	8	10	1.3	0.06 [0.01, 0.56]
Nakamura, 2004	3	15	6	10	1.8	0.17 [0.03, 1.00]
Nemoto, 2001	32	54	39	44	3.2	0.19 [0.06, 0.55]
Payen, 2015	33	119	22	113	4.5	1.59 [0.86, 2.94]
Reinhart, 2004	19	66	19	74	4.1	1.17 [0.56, 2.47]
Shum, 2014	1	7	3	8	1.0	0.28 [0.02, 3.58]
Srisawat, 2018	17	29	15	30	3.3	1.42 [0.51, 3.96]
Suzuki, 2002	6	24	18	24	2.6	0.11 [0.03, 0.41]
Vincent, 2005	5	17	5	18	2.3	1.08 [0.25, 4.70]
Subtotal (95% CI)		700		663	43.3	0.40 [0.23, 0.67]

Total events 244 284
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.70$, $\chi^2 = 55.31$, $df = 16$ ($p < 0.00001$); $I^2 = 71\%$
Test for overall effect: $Z = 3.45$ ($p = 0.0006$)





Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients With Septic Shock and Elevated Endotoxin Level

The EUPHRATES Randomized Clinical Trial

R. Phillip Dellinger, MD, MSc; Sean M. Bagshaw, MD, MSc; Massimo Antonelli, MD; Debra M. Foster, BSc; David J. Klein, MD, MBA; John C. Marshall, MD; Paul M. Palevsky, MD; Lawrence S. Weisberg, MD; Christa A. Schorr, DNP, MSN, RN; Stephen Trzeciak, MD, MPH; Paul M. Walker, MD, PhD; for the EUPHRATES Trial Investigators

Table 1. Baseline Characteristics of All Participants and Those With a MODS of More Than 9^a

Variables	All Participants, No. (%)		MODS >9 Population, No. (%)	
	Polymyxin-B Hemoperfusion (n = 224)	Sham (n = 226)	Polymyxin-B Hemoperfusion (n = 147)	Sham (n = 148)
Age, mean (SD), y	60.9 (15.1)	58.8 (14.7)	59.5 (15.1)	59.2 (14.0)
Sex				
Women	84 (37.5)	93 (41.2)	51 (34.7)	57 (38.5)
Men	140 (62.5)	133 (58.8)	93 (65.3)	91 (61.5)
Race/ethnicity				
White	183 (81.7)	187 (82.7)	119 (81.0)	112 (75.7)
Black	22 (9.8)	13 (5.8)	13 (8.8)	13 (8.8)
Hispanic	10 (4.5)	12 (5.3)	7 (4.8)	10 (6.8)
Asian	3 (1.3)	9 (4.0)	2 (1.4)	8 (5.4)
Other ^b	6 (2.7)	5 (2.2)	6 (4.1)	5 (3.4)
Arterial pressure, mean (SD), mm Hg	71.8 (9.9)	73.3 (10.5)	71.0 (9.7)	72.9 (10.6)
APACHE II score, mean (SD) ^c	29.4 (9.0)	28.1 (8.5)	32.0 (8.8)	30.5 (8.1)
MODS score, mean (SD)	10.0 (3.3)	10.0 (3.3)	11.9 (2.0)	11.9 (1.8)
Mechanical ventilation	208 (93.0)	217 (96.0)	142 (97.9)	147 (99.3)
Microorganisms ^d				
No growth	73 (32.9)	78 (34.7)	49 (33.3)	44 (29.7)
Gram negative	53 (23.9)	30 (13.3)	36 (24.5)	21 (14.2)
Gram positive	49 (22.1)	51 (22.7)	31 (21.1)	41 (27.7)
Other	15 (6.8)	15 (6.7)	10 (6.8)	9 (6.1)
Mixed	32 (14.4)	51 (22.7)	21 (14.3)	33 (22.3)
Bacteremia ^e	72 (33.0)	62 (28.1)	48 (33.1)	45 (30.8)
Site of infection				
Intra-abdominal	71 (32.4)	80 (35.7)	48 (33.6)	56 (37.8)
Lung	75 (34.3)	87 (38.8)	50 (35.0)	56 (37.8)
Mixed	10 (4.6)	13 (5.8)	7 (4.9)	7 (4.7)
Other ^f	63 (28.8)	44 (19.6)	38 (26.6)	29 (19.6)

Structure/function relationships of lipoteichoic acids

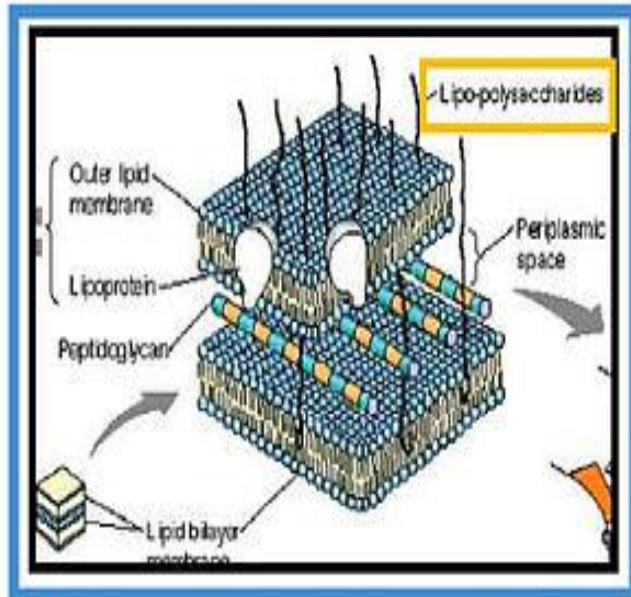
Siegfried Morath^{1,2}, Sonja von Aulock¹, Thomas Hartung^{1,2}

¹Department of Biochemical Pharmacology, University of Konstanz, Konstanz, Germany

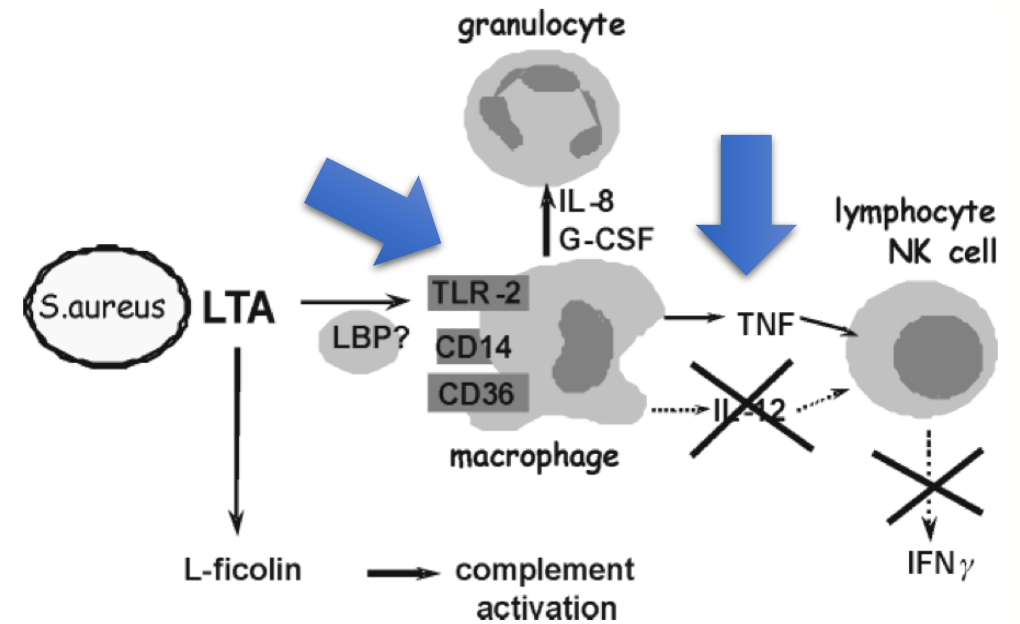
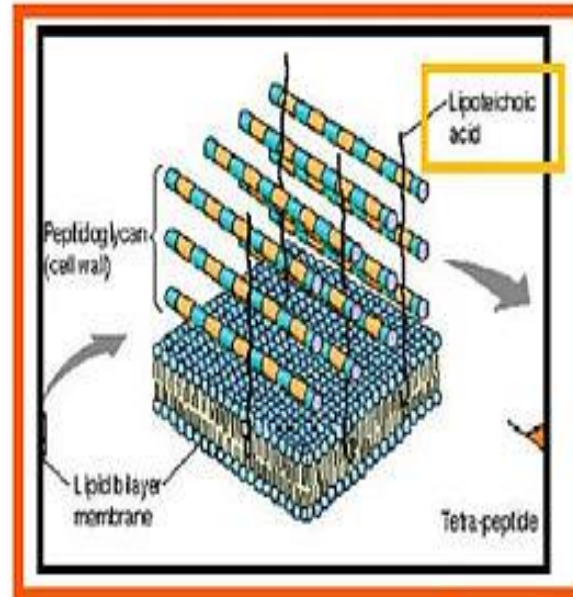
²European Center for the Validation of Alternative Methods (ECVAM), Joint Research Center, Ispra, Italy

Липотейхоевая кислота также воздействует на TLR как и ЛПС

Gram-negative bacteria



Gram-positive bacteria



Удаление цитокинов

Mediator	CVVH		CVVHD	
	Time 0	Median	Time 0	Median
TNF- α (pg/mL)	27 \pm 11.8	18 \pm 12 ^a	16 \pm 12.5	15.5 \pm 10.8
IL-6 (pg/mL)	2375 \pm 628	1625 \pm 713	656 \pm 380	619 \pm 342
IL-10 (pg/mL)	638 \pm 201	537 \pm 301	227 \pm 118	224 \pm 98
sL-selectin (ng/mL)	1147 \pm 774	1003 \pm 647	1069 \pm 684	1001 \pm 814
Endotoxin (IU)	1.2 \pm 0.9	1.3 \pm 0.7	0.9 \pm 0.4	1.1 \pm 0.4

CVVH, continuous venovenous hemofiltration; CVVHD, continuous venovenous hemodialysis; TNF- α , tumor necrosis factor-alpha; IL, interleukin; sL-selectin, soluble L-selectin.

Values are shown as median \pm interquartile range.

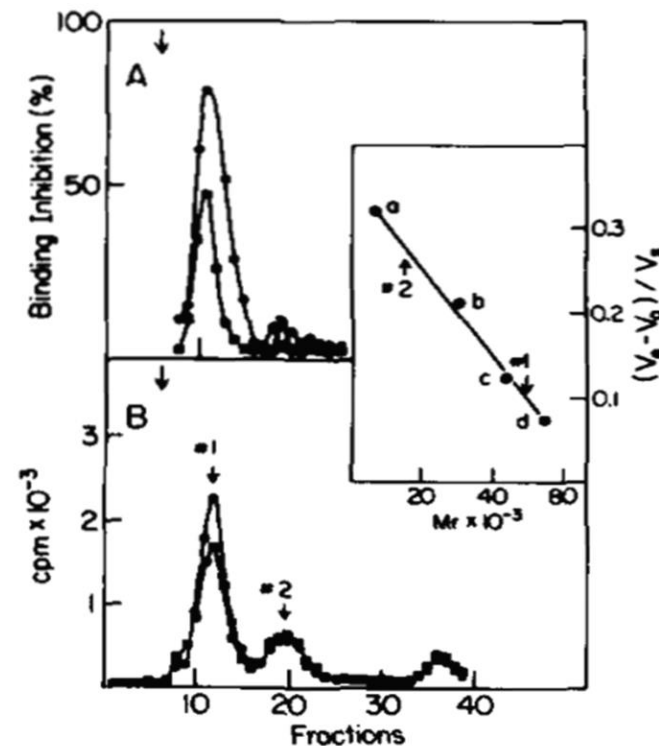
^a $p < .05$ for the difference from time zero within groups, paired t -test.

The Active Form of Tumor Necrosis Factor Is a Trimer*

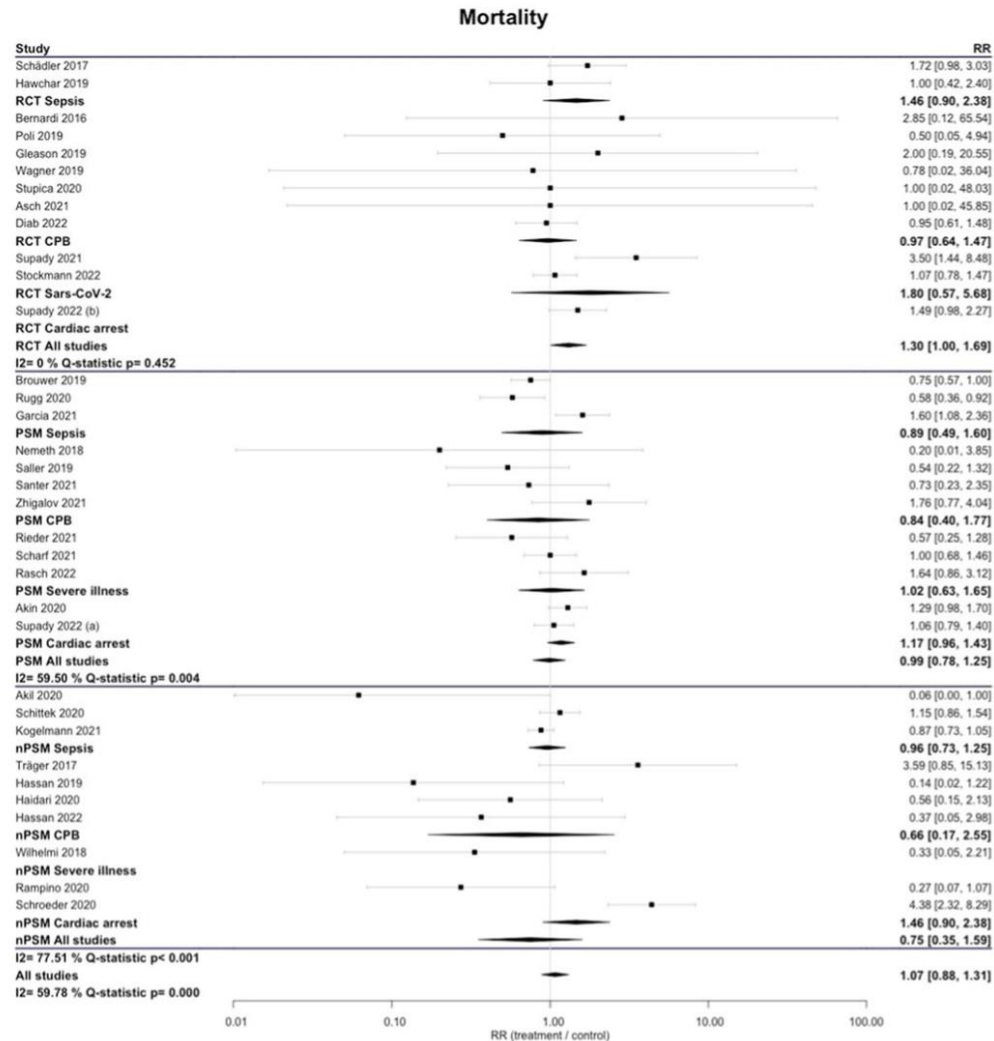
(Received for publication, December 1, 1986)

Richard A. Smith[‡] and Corrado Baglioni

From the Department of Biological Sciences, State University of New York at Albany, Albany, New York 12222

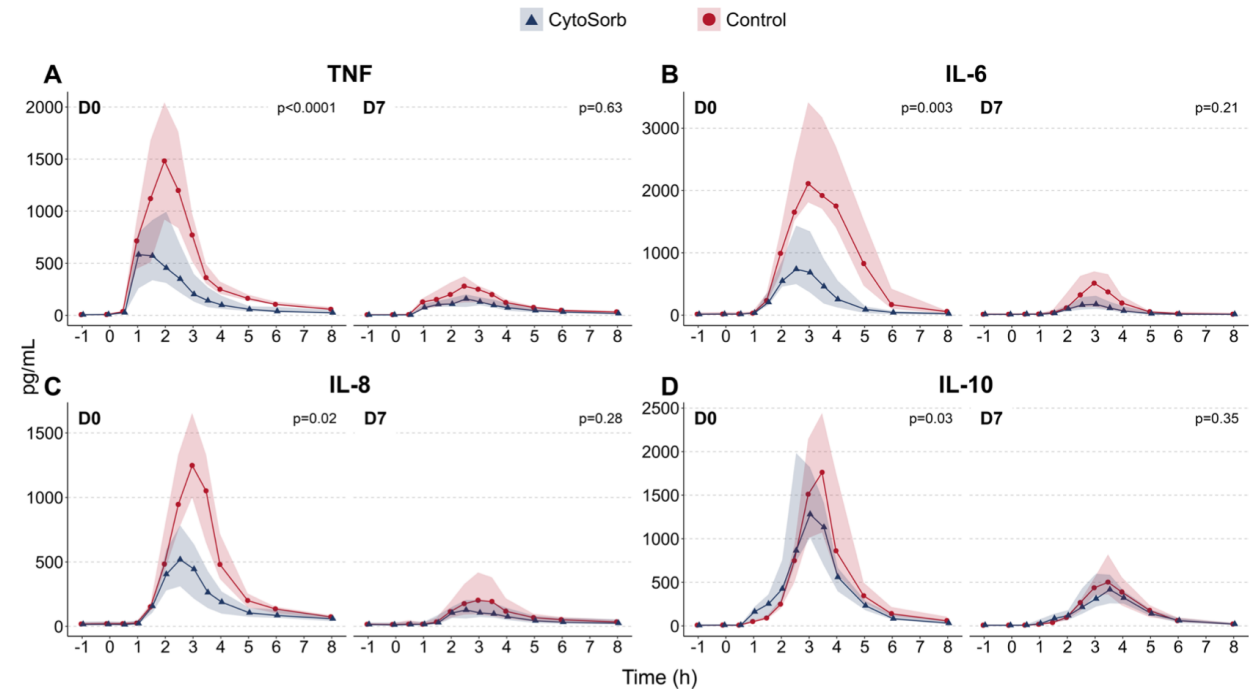
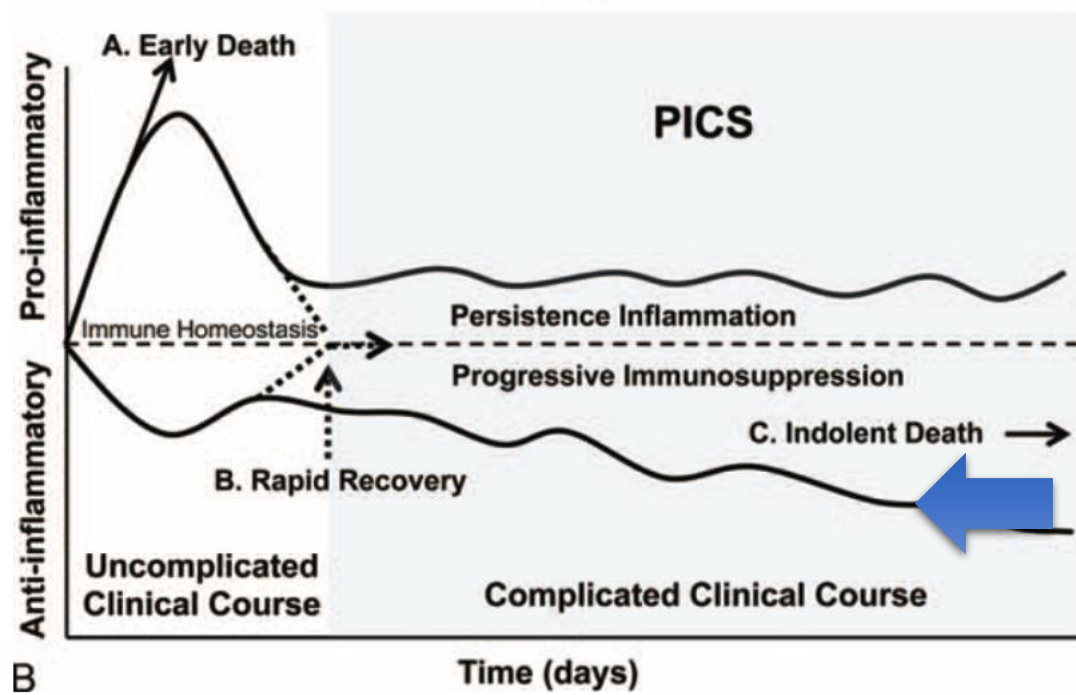


Yumoto, M., Nishida, O., Moriyama, K., Shimomura, Y., Nakamura, T., Kuriyama, N., ... Yamada, S. (2011). *In Vitro Evaluation of High Mobility Group Box 1 Protein Removal with Various Membranes for Continuous Hemofiltration. Therapeutic Apheresis and Dialysis*

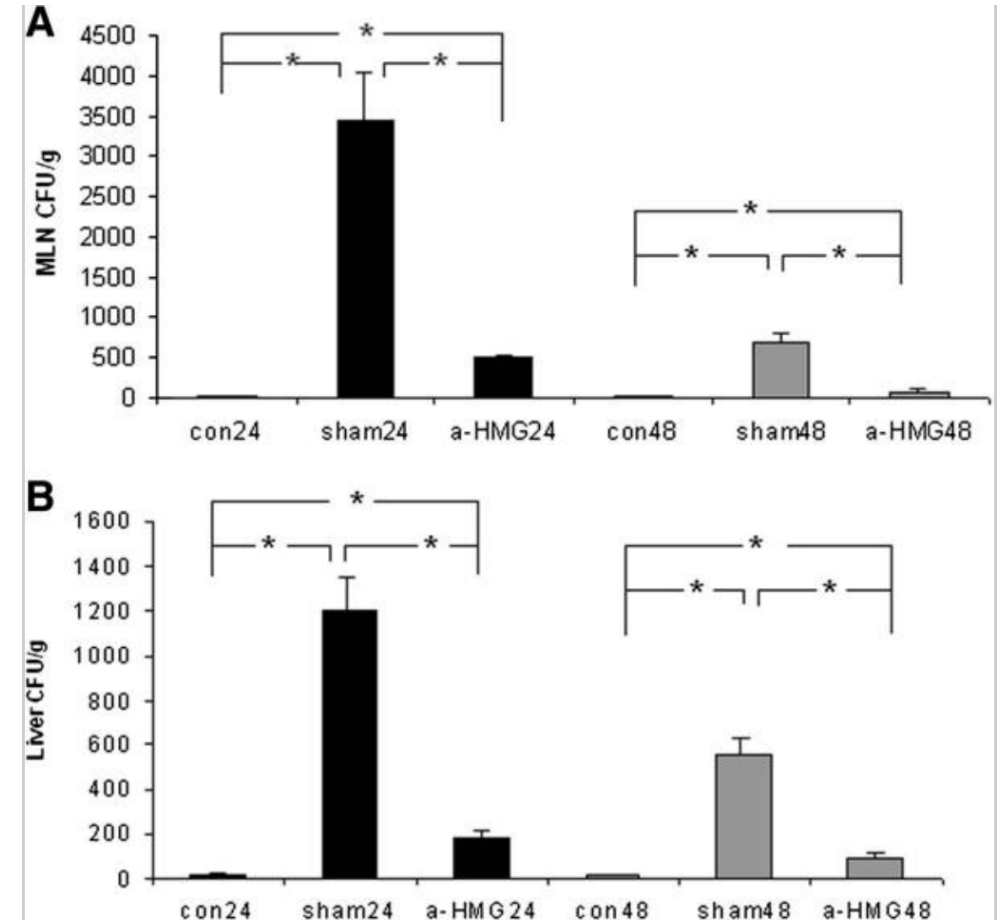
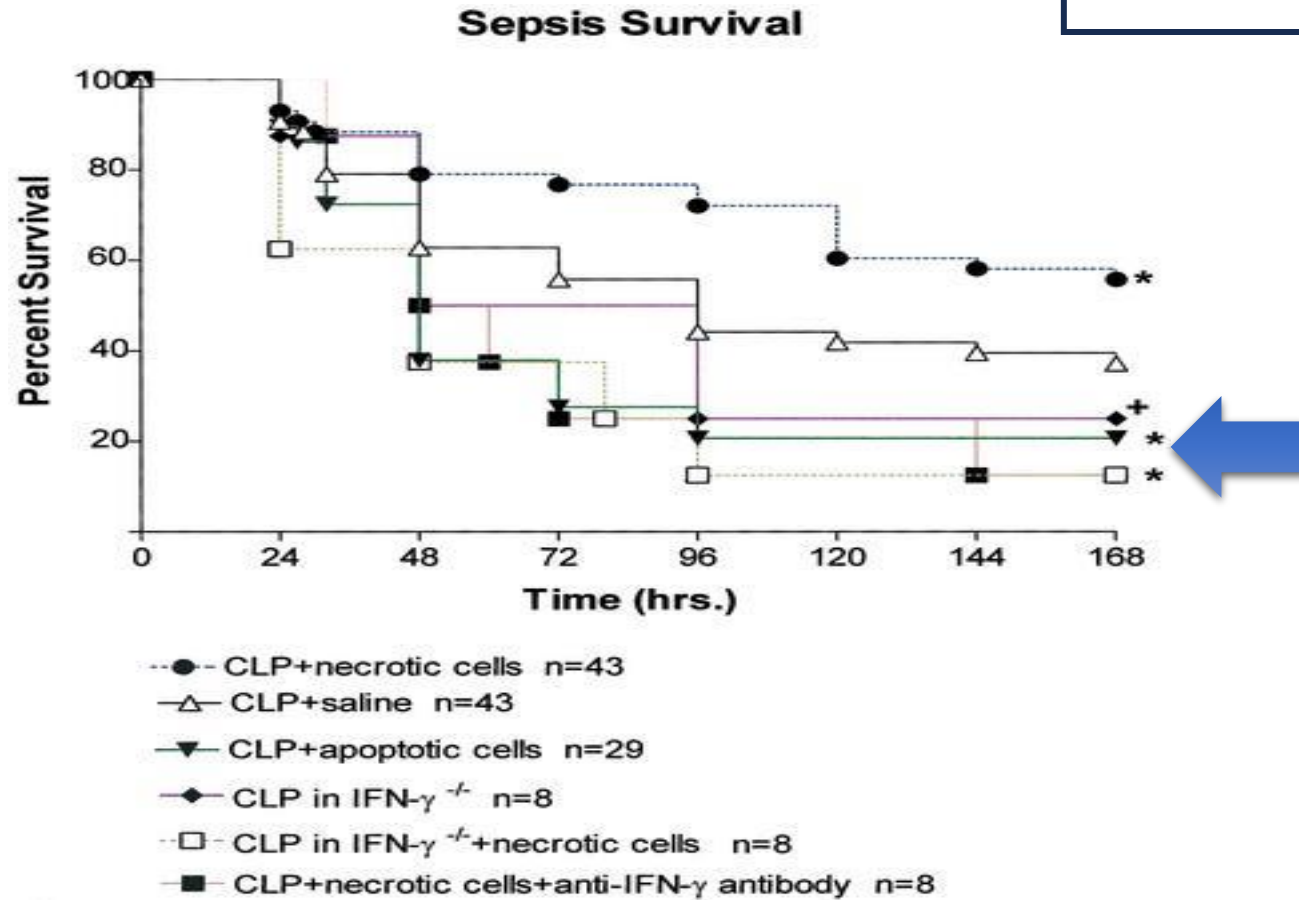


Conclusion

In conclusion, there is no evidence of a reduction in mortality by treatment with CytoSorb[®] in any of the examined conditions. Therefore, we cannot recommend the use of CytoSorb[®] in intensive care patients unless clear evidence is generated. We need adequately designed RCTs in specific medical conditions targeting the right patients. Hence, ground work needs to be undertaken to identify patients likely to respond to the therapy, e.g. very high cytokine levels, and the optimal time point for therapy of the respective condition.



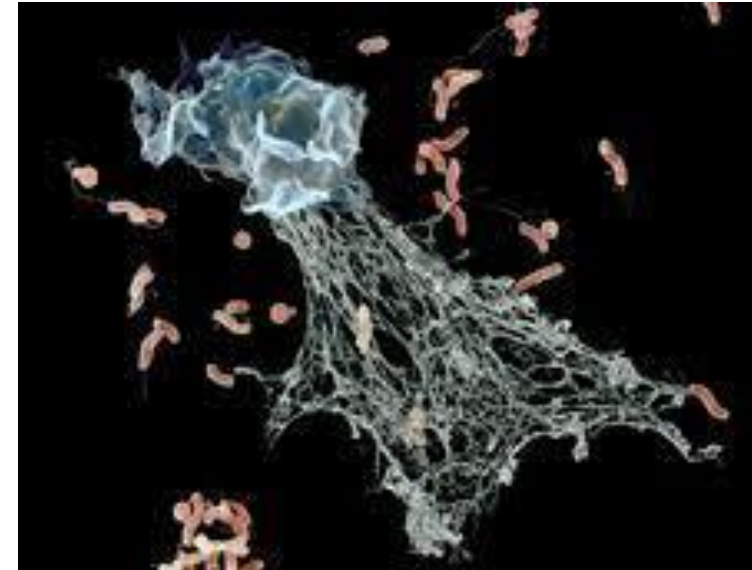
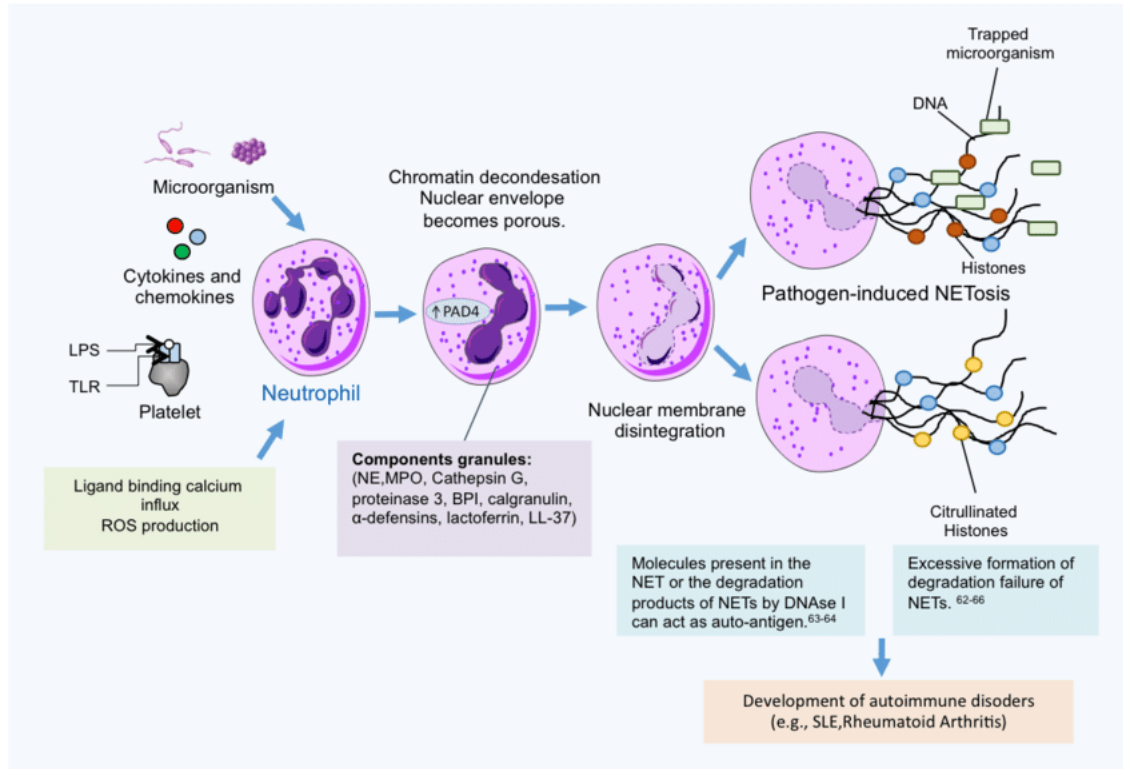
Удаление DAMP



Hotchkiss RS, Chang KC, Grayson MH, Tinsley KW, Dunne BS, Davis CG, Osborne DF, Karl IE. Adoptive transfer of apoptotic splenocytes worsens survival, whereas adoptive transfer of necrotic splenocytes improves survival in sepsis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 May 27;100(11):6724-9. doi: 10.1073/pnas.1031788100. Epub 2003 May 7. PMID: 12736377; PMCID: PMC164514.

Yang R, Zou X, Tenhunen J, et al. HMGB1 neutralization is associated with bacterial translocation during acetaminophen hepatotoxicity. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:66. Published 2014 Apr 5. doi:10.1186/1471-230X-14-66

Удаление NET



Therapeutic removal of NETs from blood in a pig model of sepsis

A. Aswani^{3,2}, D. Genkin², P. Skorup⁴, J. Micallef¹, M. Wagnies¹, R. Varsebroucq¹, M. Lipcsey⁵

¹ Belgian Volition SRL, Isnes, Belgium

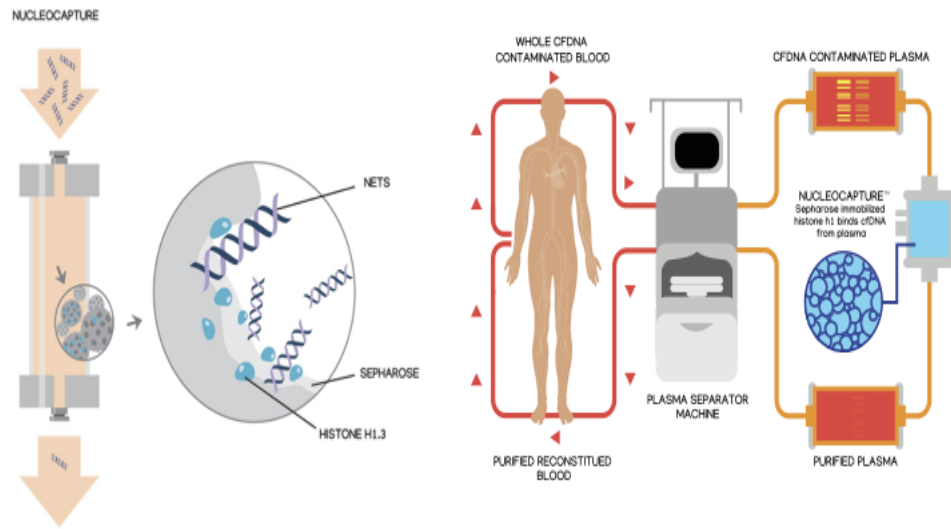
² Santersus AG, Kusnacht, Switzerland

³ Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Department of Critical Care Medicine, London, United Kingdom

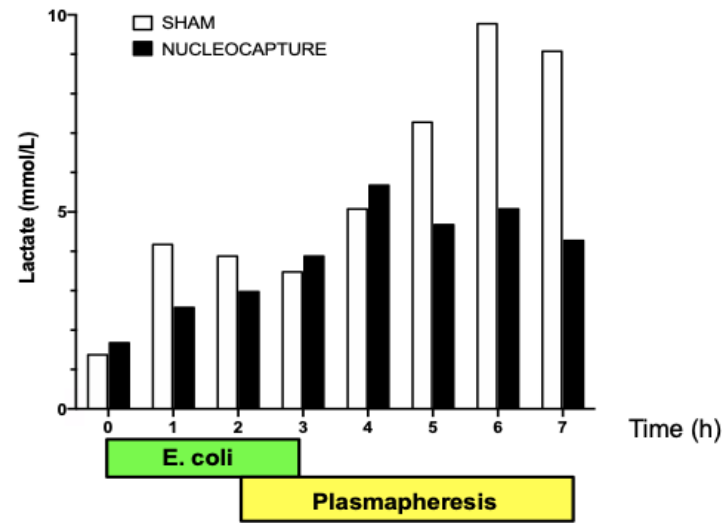
⁴ Uppsala University, Department of Medical Sciences, Uppsala, Sweden

⁵ Uppsala University, Department of Surgical Sciences, Uppsala, Sweden

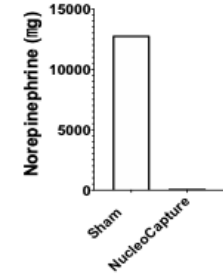
SELECTIVE CAPTURE OF NETs WITH NUCLEOCAPTURE



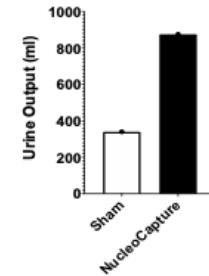
Lactate 50% lower



Vasopressor Use 100-fold lower



Urine Output 2-fold higher



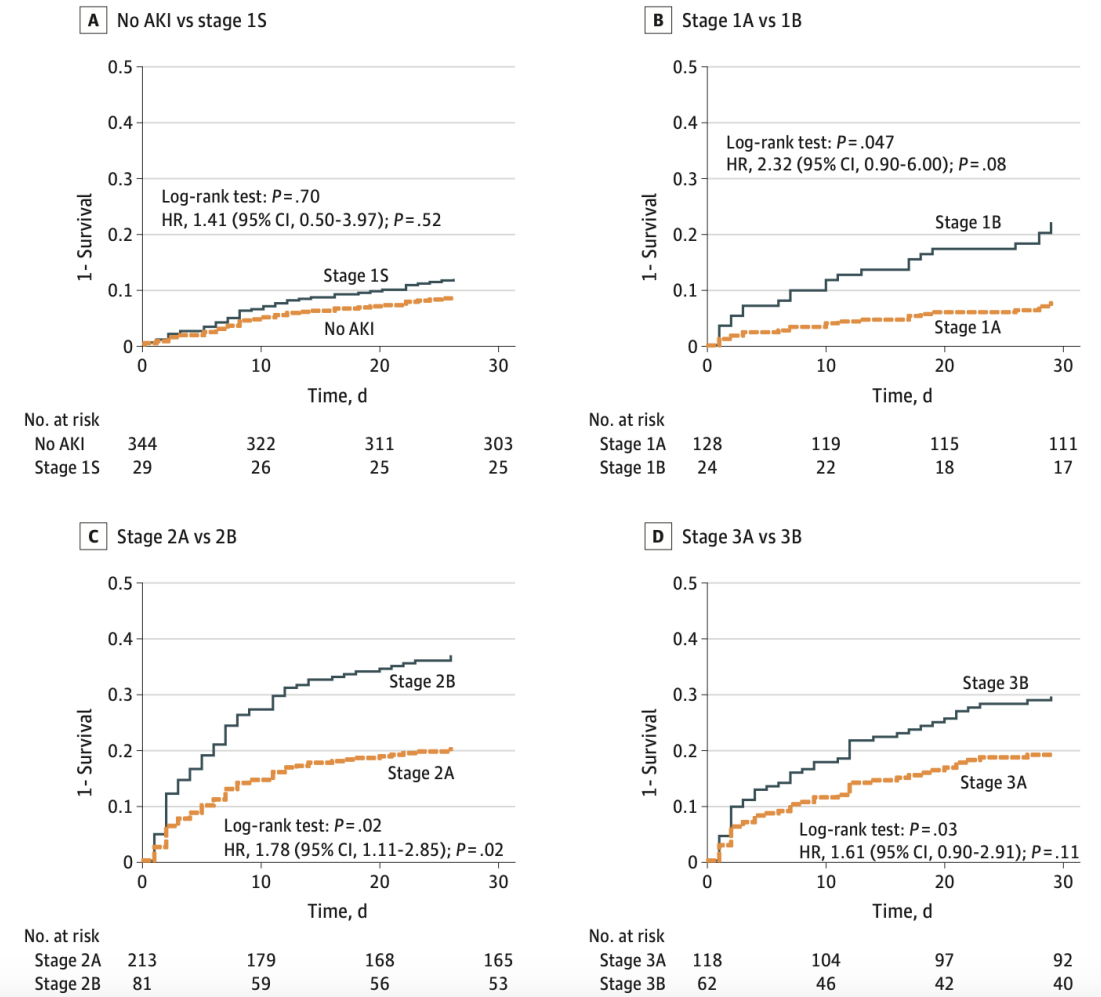
Box 4

Biomarkers for diagnosis and guiding treatment in SA-AKI

Consensus statement 4a

We suggest the complementary use of validated measures — including functional, stress and tissue damage-related biomarkers — be considered in combination with the consensus Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) definition to diagnose sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI) (grade 2C).

Figure 2. Covariate-Adjusted Survival Among Patients at Each Functional Acute Kidney Injury (AKI) Stage



Box 5

Extracorporeal and novel therapies for SA-AKI

Consensus statement 5a

Extracorporeal blood purification (EBP) techniques can be used to remove pathogens, microbial toxins, inflammatory mediators and toxic metabolites from the blood as well as replenish solutes (grade 1A).

Consensus statement 5c

Emergent indications for initiating kidney replacement therapy do not differ between SA-AKI and other types of acute kidney injury (grade 1A).

Consensus statement 5d

Initiation of EBP in sepsis might be considered for immunomodulatory support in patients who meet explicit and timely clinical and/or

biological criteria, such as high concentrations of damage-associated molecular patterns and pathogen-associated molecular patterns, as well as other targets of systemic inflammation (not graded).

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021

59. For adults with sepsis or septic shock we suggest against using polymyxin B hemoperfusion. **Weak, low quality of evidence**

60. There is insufficient evidence to make a recommendation on the use of other blood purification techniques. **No recommendation**



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СЕПСИС (У ВЗРОСЛЫХ)

МКБ 10:

R57.2 – Септический шок

R65.20 – Сепсис

R65.21 – Септический шок

Год утверждения (частота пересмотра): 202_ (пересмотр каждые 3 года)

3.6. Экстракорпоральные методы гемокоррекции

Почки при сепсисе представляют собой весьма уязвимые органы, функция которых, помимо основной патологии, может быть дополнительно усугублена действием контрастных препаратов, некоторых антибиотиков, декстранов, фуросемида и др. лекарственных средств. Экстракорпоральные технологии гемокоррекции при сепсисе могут быть применены не только для замещения утраченной почечной функции, но и для уменьшения выраженности системного воспалительного ответа и интоксикации.

Терапия, направленная на уменьшение системного воспалительного ответа и интоксикации.

Рекомендация.

Рекомендуется предусматривать возможность применения методов экстракорпоральной гемокоррекции крови у пациентов с сепсисом и септическим шоком.

Уровень достоверности доказательств – 4, уровень убедительности рекомендации – С.

Септический шок у взрослых

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **R 57.2**

Возрастная группа: **Взрослые**

Год утверждения: **2023**

Разработчик клинической рекомендации:

Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Рекомендация 52. У пациентов с СШ, прогрессирующей полиорганной дисфункцией (SOFA 5 и более баллов), нарастанием уровней маркеров ССВО, медиаторов воспаления, СРБ и прокальцитонина при наличии возможности рекомендуется раннее применение гемосорбции (селективной сорбции цитокинов). При применении гемосорбции необходимо учитывать риски потери антибиотиков, гормонов, нутриентов, противовоспалительных медиаторов и ряда других субстанций. (УДД – 3, УУР – С)

Комментарии. Результаты проведенного рандомизированного контролируемого исследования свидетельствуют, что экстракорпоральная элиминация цитокинов у больных с СШ с помощью гемосорбции позволяет снизить потребности в норэпинефрине, уменьшить значения прокальцитонина и эндотелина-1 [297]. В исследовании Kogelmann K et al. отмечена необходимость раннего начала гемоперфузии, при этом каждый час задержки начала экстракорпоральной терапии повышал риск смертности на 1.5% ($p = 0.034$) [298]. В ряде исследований показана эффективность применения при СШ экстракорпоральной сорбции цитокинов. В проведенных работах было выявлено значимое снижение на фоне гемоперфузии потребности в вазопрессорах и инотропных средствах, концентрации С-реактивного белка, прокальцитонина и других маркеров воспаления [299, 300].

Рекомендация 53. У пациентов с СШ и высокой вероятностью граммотрицательного сепсиса, признаками прогрессирующей полиорганной дисфункции (SOFA более 7 баллов) и уровнем активности эндотоксина (ЕАА) более 0,6 (при доступности метода в медицинской организации), после санации/дренирования очага инфекции рекомендуется рассмотреть вопрос об использовании селективной гемосорбции липополисахаридов. (УДД – 2, УУР – В)

Комментарии. Полимиксиновая (PMX) гемоперфузия в настоящее время является наиболее широко исследуемой и применяемой терапией с целью элиминации эндотоксинов при лечении сепсиса и СШ. В 2018 году были опубликованы результаты исследования EUPHRATES у пациентов с СШ, у которых ЕАА был выше 0,6 у.е. [301]. При первичном анализе 28-дневная летальность не различалась в основной и контрольной группах и составила 37,7% и 34,5%, соответственно. Однако, последующий ретроспективный анализ, в котором были исключены пациенты с высокими значениями ЕАА - более 0,9 у.е., выявил статистически значимое снижение 28-дневной летальности в группе PMX [302].

В настоящий момент идентифицирована группа больных, для которых селективная PMX гемосорбция может быть наиболее показана. Так, у пациентов с оценкой по шкале SOFA 7–12 баллов, получавших PMX гемоперфузию, 28-дневная летальность была достоверно ниже, чем в контрольной группе [303]. В мета-анализе Snow TAC et al., элиминация эндотоксина с помощью селективных гемосорбентов сопровождалась снижением летальности по сравнению с контрольной группой (OR=0,40 [0,23; 0,67], $p < 0.05$) [286].

В рандомизированном, контролируемом исследовании ЛАССО применение мультимодального LPS гемосорбента сопровождалось статистически значимым улучшением показателей гемодинамики и газообмена, снижением тяжести органной дисфункции и маркеров системного воспаления, более быстрым разрешением СШ, уменьшением потребности в ЗПТ и длительности нахождения в стационаре. В то же время не было достоверных отличий в 28-дневной летальности: 47,4% по сравнению с 55,0% в контрольной группе [304].

Рекомендация 54. При СШ у пациентов с признаками острого повреждения печени (нарастание концентрации билирубина и цитолиза, возникновение нарушений белково-синтетической функции печени и коагуляции) рекомендуется использование плазмообмена с замещением донорской плазмой в объеме не менее одного–полутора объемов циркулирующей плазмы (ОЦП). При отсутствии достаточного количества донорской плазмы, а также для повышения

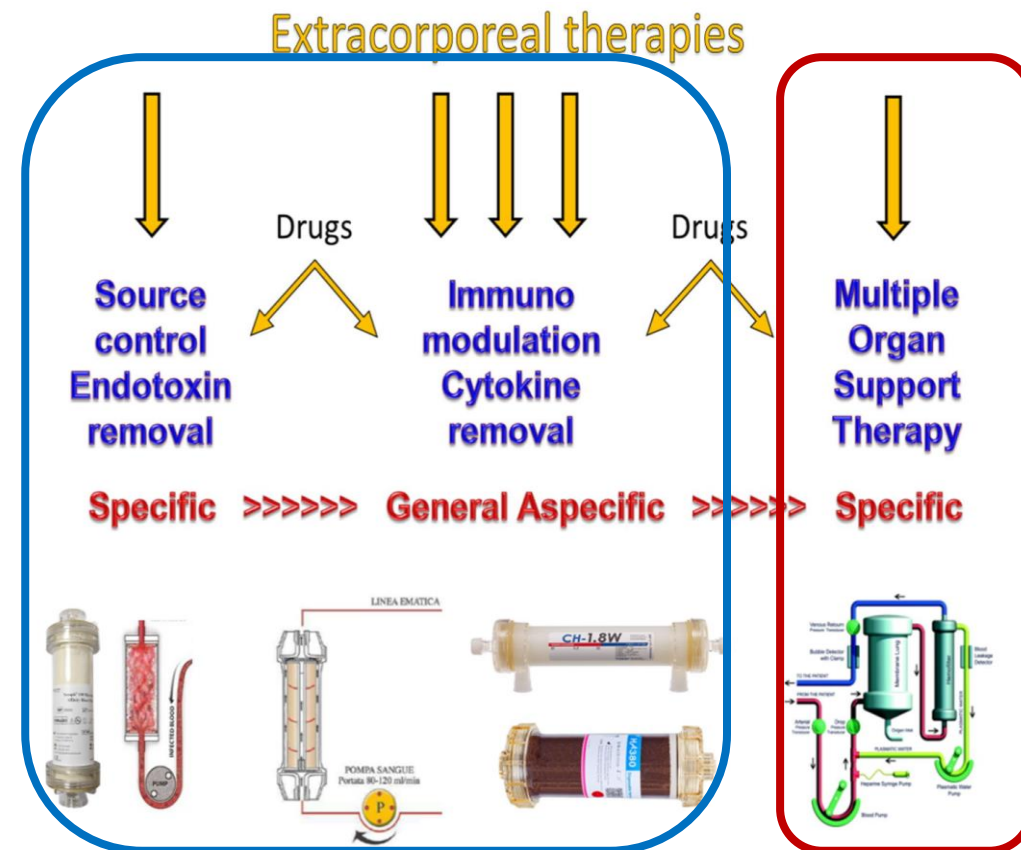
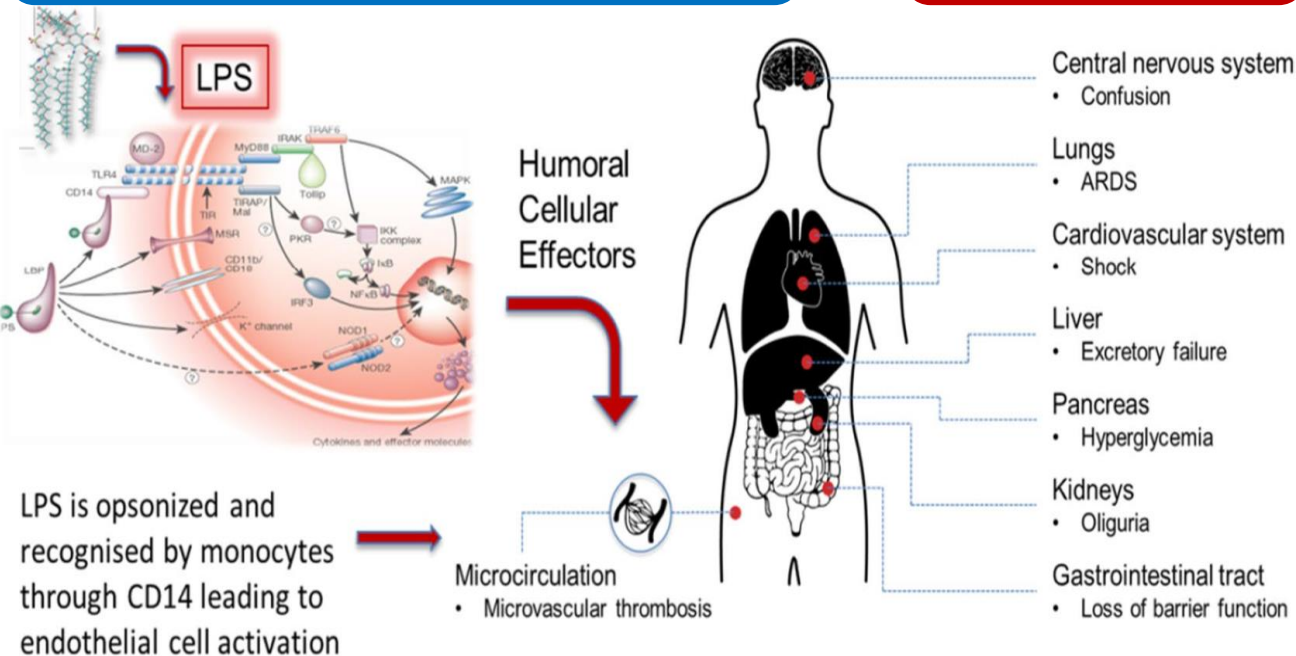
эффективности процедуры рекомендуется выполнение плазмосорбции или проведение селективной плазмофильтрации (селективного плазмообмена). (УДД – 2, УУР – В)

Комментарии. Результаты проспективного РКИ показали, что у пациентов с сепсисом и/или СШ 28-дневная летальность от всех причин была меньше в группе с плазмообменом – 33,3% по сравнению с контрольной группой, где она составила 53,8% [305]. Систематический обзор и мета-анализ от 2014 года, включающий 128 пациентов, показал, что применение плазмообмена при сепсисе ассоциировано со снижением летальности (RR 0.63, 95% CI 0.42 to 0.96; I2 0%) [306, 307]. Группа из 18 экспертов сформулировала сильные стороны этого метода, а также задачи для будущих исследований, основываясь на убеждении, что плазмообмен может быть полезен для использования при коррекции нарушений гомеостаза при СШ [308].



Rationale for sequential extracorporeal therapy (SET) in sepsis

Claudio Ronco^{1,2*}, Lakhmir Chawla³, Faeq Husain-Syed^{4,5} and John A. Kellum^{6,7}



В итоге:

- ЭМП- эффективная поддержка органной дисфункции.
- ПЗПТ- контроль гемодинамики, интерстициального водного компартмента и ассоциирована с лучшим восстановлением функции почек.
- Сорбция патогенов, PAMP/DAMP/NET молекул позволяет разорвать «порочный круг» системного воспалительного ответа.
- SET включает в себя ЭМП- важная концепция, выделяющая важность сорбции как воздействие на патофизиологическую цепь сепсиса и СА-ОПП, но нужны более четкие критерии.

Спасибо за внимание!

Контакты:

Тел./WhatsApp: +7 (911) 719-33-33

Email: sokolovdv82@gmail.com