



## Extracorporeal therapies in sepsis: a comprehensive review of the Selective Cytopheretic Device, Polymyxin B and Seraph cartridges

Lucas Yessayan<sup>a</sup>, Chris J. Pino<sup>a</sup> and H. David Humes<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Innovative BioTherapies, Ann Arbor, MI, USA; <sup>b</sup>Department of Medicine, Division of Nephrology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

**Экстракорпоральные методы терапии сепсиса: подробный обзор аппарата для селективного цитофереза, картриджа для гемофильтрации с Полимиксином В и аппарата Seraph 100**

• •



## Введение

Сепсис, то есть неконтролируемая реакция организма на инфекцию, - одна из главных причин заболеваемости и смертности по всему миру, несмотря на продвижения в терапии сепсиса [1-3]. Это сложное нарушение идеально сбалансированного иммунного ответа, включающего как провоспалительные, так и противовоспалительные механизмы [4]. Сепсис начинается с момента ответа иммунной системы на проникновение в организм патогена и повреждение клеток организма, что запускает цепь определённых событий: высвобождение цитокинов, активацию системы комплемента и запуск каскада реакций свёртывания крови, которые могут привести к полиорганной недостаточности и потенциально фатальному исходу [5, 6]. Острое почечное повреждение (ОПП) выявляется в примерно 84% случаев среди пациентов с тяжелой формой сепсиса и септического шока [7]. ОПП может усугубить нарушение иммунного статуса пациента, приводя к отдалённому повреждению систем органов [8].

В то время как ранее назначение подходящих антибиотиков и эффективный контроль источника инфекции занимает центральное место в лечении сепсиса, возрастающее количество полирезистентных патогенов вместе с медленным темпом разработки новых антибактериальных препаратов указывают на критическую необходимость дополнительных и новых подходов к лечению [9, 10]. Экстракорпоральные методы очищения крови могут послужить дополнительным подходом в лечении сепсиса и вызванного им острого почечного повреждения путём удаления специфических триггеров и медиаторов, вовлеченных в каскад реакций системного воспалительного ответа, потенциально делая свой вклад в защиту органов [11]. Данный обзор рассматривает патофизиологию сепсиса и наиболее современные клинические доказательства в отношении использования этих методов в лечении сепсиса.

### Иммунный ответ при сепсисе: патофизиология и подходы к лечению

Иммунный ответ на инфекцию начинается в момент распознавания иммунной системой присутствия в организме патогена. Патогены обладают уникальными маркерами, известными как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (ПАМПы, *англ. PAMPs*), такими как эндотоксины, характеризующие грамотрицательные бактерии. Рецепторы опознавания паттерна (образ-распознающие рецепторы, *англ. PRRs*) на поверхности иммунных клеток распознают ПАМПы [12]. Их распознавание активирует лейкоциты и стимулируют высвобождение как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. Когда цитокины производятся в избыточных количествах, может возникнуть феномен, называемый цитокиновым штормом, являющийся важным звеном в развитии органной недостаточности [13].

В дополнение к ПАМПам, повреждённые клетки организма высвобождают ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны (ДАМПы, *англ. DAMPs*), которые также распознаются образ-распознающими рецепторами [14]. Распознавание ДАМПов далее усиливает активацию



иммунных клеток и выработку цитокинов, приводя к порочному кругу неконтролируемых иммунных и воспалительных реакций (рис.1) [11, 15].

Для устранения нарушений иммунной системы на разных этапах были разработаны различные методы очистки крови. Данные методы нацелены на удаление патогенов или эндотоксинов из кровотока, иммуномодуляцию путём влияния на активированные лейкоциты или удаление цитокинов из кровотока [16, 17]. Примерами внедряемых методов могут послужить следующие приспособления: аппарат для селективного цитофереза, картридж для гемоперфузии с Полимиксином В и гемофильтр Seraph 100. Все они показали многообещающие результаты как поддерживающая терапия к стандартным протоколам лечения сепсиса в обзорных и небольших клинических исследованиях. Несмотря на то, что существует серьёзное патофизиологическое обоснование использования этих устройств при сепсисе, убедительные доказательства их эффективности остаются ограниченными, и на данном этапе они еще не рассматриваются как жизненно необходимые. Примечательно, что FDA одобрило применение селективного цитофереза у детей с полиорганной недостаточностью и ОПП, которым требуется ЗПТ из-за сепсиса, в рамках процесса разрешения использования методов без необходимости доказательства его эффективности. В настоящее время проводятся многоцентровые рандомизированные контролируемые испытания каждого из этих устройств с целью определения их потенциала в отношении улучшения работы органов и снижения смертности.

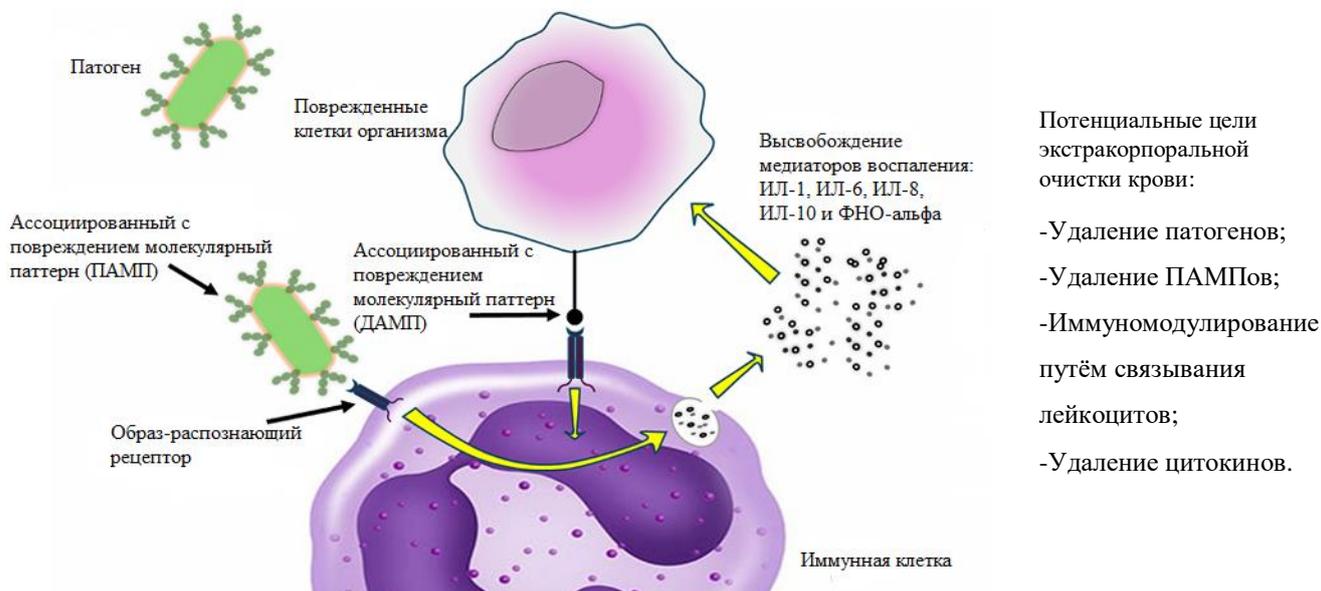


Рис. 1. Иммунный ответ при сепсисе и цели экстракорпоральной очистки крови

## Дискуссия

### Аппарат для селективного цитофереза (Selective Cytopheretic Device, SCD)

Аппарат для селективного цитофереза - это приспособление, направленное на определённые клетки и выполняющее экстракорпоральную иммуномодулирующую функцию, которое фиксирует и выводит из системного кровотока активированные лейкоциты, в частности нейтрофилы и моноциты. Это приспособление интегрировано в аппарат для заместительной



почечной терапии и располагается непосредственно после гемофильтра. Оно требует использования цитратной антикоагуляции и поддержания низкого уровня ионизированного кальция в контуре (менее 0,4 ммоль/л) для осуществления иммуномодулирующего эффекта (рис. 2) [18]. Клинические исследования показали многообещающие результаты в отношении вклада в лечение ОПП у пациентов с полиорганной недостаточностью, имеющих потребность в ЗПТ.

Безопасность селективного цитофереза была подтверждена множественными клиническими исследованиями, включающими в себя 157 пациентов, не содержащими данных об осложнениях, вызванных применением данного метода [19-24]. Большинство осложнений были связаны непосредственно с самой процедурой ЗПТ, такие как образование сгустков в контуре или фильтре. Более того, с момента внедрения протоколов цитратной антикоагуляции, не было данных о клинически значимой гипокалиемии у пациентов. В связи с полученными данными предполагается, что при правильном применении этот метод безопасен для терапии критически больных пациентов. Селективный цитоферез – это потенциально ценный инструмент для иммуномодуляции, добавляющий преимущество терапии пациентов с сепсисом, ОПП и других патологий, сопровождающихся воспалением.

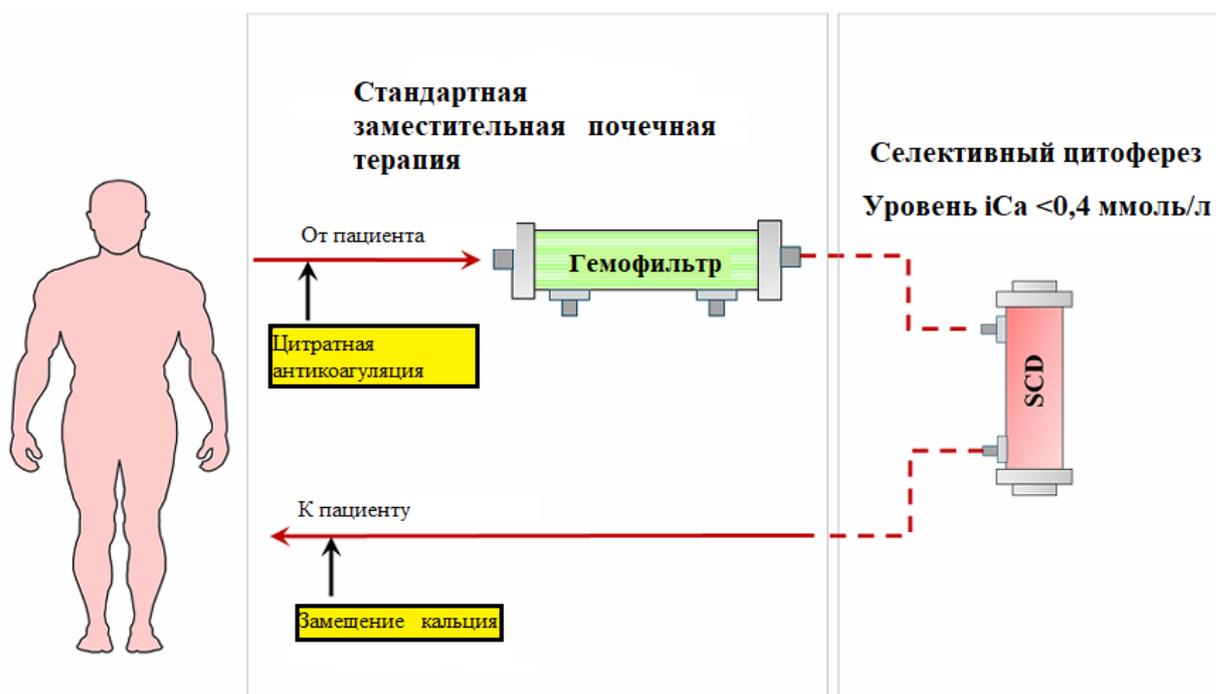


Рис.2. Контур ЗПТ при применении селективного цитофереза

Пояснения:

SCD – устройство для селективного цитофереза

$iCa$  – ионизированный кальций

### Механизм действия

Устройство состоит из картриджа, изготовленного из полых полисульфоновых волокон, которые создают среду с низким коэффициентом трения, напоминающую капиллярное кровообращение, что необходимо для



эффективного связывания активированных лейкоцитов с мембраной устройства. После прохождения через гемофильтр кровь проходит через эти волокна, где большинство активированных нейтрофилов и моноцитов, экспрессирующих CD-11b, адгезируется на поверхности волокон. Иммуномодулирующий эффект приспособления поддерживается цитратной антикоагуляцией, создающей среду с низким содержанием ионизированного кальция, важной для связывания лейкоцитов и индукции функциональных изменений в них. Связанные активированные нейтрофилы дегранулируются, подвергаются апоптозу и высвобождаются обратно в системный кровоток, и постепенно удаляются костным мозгом и другими тканеспецифичными макрофагами [25]. В отношении моноцитов, селективная секвестрация наиболее провоспалительных подтипов (классических и промежуточных (воспалительных)) приводит к увеличению количества репаративных патрулирующих моноцитов (неклассических), которые путём дифференцировки в макрофаги M2 в тканях способствуют их восстановлению [26].

## Клинические исследования

### *Клинические исследования в педиатрии*

Селективный цитоферез показал многообещающие клинические результаты как среди взрослых пациентов, так и среди пациентов детского возраста (табл. 1). Среди пациентов детского возраста с ОПП и полиорганной недостаточностью селективный цитоферез показал достаточную безопасность и многообещающую эффективность. Одно из ключевых исследований SCD-PED 1, являющееся открытым однокрупным исследованием, показало безопасность и эффективность применения у критически больных пациентов детского возраста с весом не менее 15 кг, ОПП и дисфункцией как минимум одной системы органов, требующих постоянной ЗПТ. Исследование, включавшее 16 пациентов, показала выживаемость 94% пациентов к концу терапии селективным цитоферезом и 75%-ю выживаемость пациентов к 60-му дню. Среди выживших пациентов все были сняты с диализа к 60-му дню и 11 из 12 выживших пациентов имели абсолютно нормальную почечную функцию. Осложнений, вызванных применением аппарата селективного цитофереза, выявлено не было [24].

Последующее мультицентровое открытое однокрупное исследование SCD-PED 2, было сфокусировано на пациентах меньшего веса (10-20 кг) и показало аналогичный результат, демонстрируя положительное влияние на выживаемость и улучшение почечной функции без осложнений, вызванных непосредственно применением данной терапии. В этом исследовании, включавшем 6 пациентов, была показана 83%-я выживаемость к концу терапии селективным цитоферезом, и 83% пациентов также были живы к 60-му дню от начала исследования. Среди выживших пациентов все были сняты с диализа к 60-му дню и все выжившие имели нормальную функцию почек [23].



Важно отметить, что данные исследования продемонстрировали уровень выживаемости, составляющий 77%, что является важным продвижением в сравнении с историческим значением выживаемости, равным 50%, для пациентов детского возраста, нуждающихся в ЗПТ. Кроме того, степень выживаемости была значительно выше, чем значение в 55%, показанное в рpCRRT – самом крупном педиатрическом реестре, имеющем данные о детях, проходящих ЗПТ в США [27]. Более того, соотношение пациентов, восстановившихся после повреждения почек и успешно снятых с диализа, было также выше в сравнении с пациентами с такими же характеристиками в предыдущем исследовании: 100% против 51% [23]. Важно заметить, что применение ЭКМО не было критерием внесения в рpCRRT, следовательно, потенциально более релевантным сравнением является совокупная выживаемость пациентов, получающих терапию методом селективного цитофереза, составляющая 16/17 (94,1%, исключая 5 пациентов на ЭКМО в группе CRRT-SCD) против 51,7% пациентов, включенных в рpCRRT.

Информация, полученная из этих исследований, позволила получить одобрение FDA через процедуру одобрения без необходимых данных об эффективности для применения у детей весом 10 кг и более с острым почечным повреждением и сепсисом или иной септической патологией, требующей лечения с применением ЗПТ [23].

#### *Клинические исследования на взрослых пациентах*

Аппарат для селективного цитофереза был рассмотрен в ряде клинических исследований как дополнение к терапии критически больных пациентов с ОПП. Среди наиболее важных недавних исследований SCD-003 и SCD-005 предоставили ценные данные о потенциале селективного цитофереза в отношении улучшения выживаемости и восстановления функции почек [21, 22].

SCD-003 на данный момент является самым крупным мультицентровым рандомизированным контролируемым исследованием, проведённым с целью сравнения выживаемости и восстановления функции почек у пациентов, находящихся на ЗПТ с дополнительным селективным цитоферезом и без него. В исследование планировалось включить 344 пациента с ОПП и повреждением по крайней мере ещё одной системы органов или предполагаемым сепсисом, однако, исследование пришлось остановить после набора в него 134 пациентов ввиду дефицита препаратов кальция, что привело к сложностям в поддержании безопасного уровня кальция при применении цитратной антикоагуляции, а также к проблемам в поддержании подходящего уровня ионизированного кальция в контуре, необходимого для правильного функционирования аппарата для селективного цитофереза. Таким образом, различий в показателях смертности между группой пациентов, для которых был применён селективный цитоферез, и контрольной группой выявлено не было. Тем не менее, среди пациентов, получавших терапию в соответствии с



протоколом, при котором в контуре поддерживался должный уровень ионизированного кальция в контуре, наблюдалась тенденция к улучшению показателей 60-дневной смертности (16% против 41% в контрольной группе) и снижению зависимости от диализа (0% против 25% в контрольной группе,  $R_{\text{хаст}} = 0,10$ ) [22]. Важно отметить, что комбинированная конечная точка исследования в отношении показателей смертности и зависимости от диализа к 60-му дню составляла 16% для пациентов, получавших лечение с использованием селективного цитофереза, против 58% в контрольной группе ( $p=0,01$ ). Данные результаты подчеркнули важность поддержания уровня ионизированного кальция ниже 0,4 ммоль/л для оптимальной эффективности работы аппарата селективного цитофереза. Следуя этим выводам, последующие исследования на взрослых и пациентах детского возраста сформировали строгие протоколы цитратной антикоагуляции, подтверждающие безопасность и эффективность использования селективного цитофереза среди различных по исходным характеристикам пациентов, включая пациентов с септическим шоком и высоким уровнем лактата, которым иммуномодуляция принесёт наибольшую пользу.

В исследовании SCD-005, последующем одногрупповом клиническом исследовании, рассматривалось использование селективного цитофереза среди пациентов с COVID-19, острым почечным повреждением и острым респираторным дистресс-синдромом. В исследовании сравнивались показатели смертности среди пациентов, получавших терапию и использованием селективного цитофереза, и контрольной группой пациентов с одинаковыми исходными характеристиками, чьи данные были получены из базы данных пациентов, находящихся на ЗПТ [28]. Группа пациентов, в лечении которых был использован селективный цитоферез в течение как минимум 4 суток, продемонстрировала значительное снижение показателей смертности (31% против 80% в контрольной группе,  $p=0,102$ ). Кроме того, использование селективного цитофереза было ассоциировано с выраженным снижением уровня лейкоцитов в сравнении с показателями пациентов в контрольной группе, а также со значительным снижением уровня ключевых цитокинов – интерлейкинов 6, 2, 15 и 10 [21].

Исследование NEUTRALIZE-AKI является самым крупным продолжающимся исследованием эффективности селективного цитофереза у взрослых пациентов. Это мультицентровое рандомизированное открытое исследование планирует включить 200 пациентов с ОПП, находящихся на ЗПТ и имеющих повреждение как минимум ещё одной системы органов. Предполагается, что начальные результаты исследования позволят лучше понять потенциал селективного цитофереза в отношении снижения показателей смертности и улучшения функции почек критически больных пациентов с полиорганной недостаточностью и ОПП [29].



Таблица 1. Ключевые исследования применения SCD у пациентов с сепсисом: результаты в отношении смертности и зависимости от диализа

| Исследование   | Дизайн исследования  | Популяции пациентов   | Проведённое лечение  | Выводы  |
|----------------|--|---|--|---|
| SCD-003 [22]   | РКИ (n=131)<br>21 учреждение<br>Прервано преждевременно ввиду дефицита препаратов кальция. | Критически больные взрослые пациенты с ОПП из-за ОТН, находящиеся на ЗПТ и имеющие повреждение как минимум еще одной системы органов или диагностированный сепсис<br>% пациентов с сепсисом: 67%    | ЗПТ с использованием SCD до 7 дней или до снятия пациента с диализа  | 60-дневная смертность (первичная): SCD 39% (27/69) против 36% (21/59) в контрольной группе; p = 0,23<br>По протоколу (концентрация кальция в крови <0,4 ммоль/л)<br>60-дневная смертность: SCD 16% (3/19) против 41% (11/27) в контрольной группе; p = 0,11   |
| SCD-005 [21]   | Одногрупповое клиническое исследование (n=22)<br>2 учреждения                              | Критически больные взрослые пациенты с ОПП или ОРДС в связи с COVID-19<br>% пациентов с сепсисом: 100%  | ЗПТ с использованием SCD до 10 дней или до снятия пациента с диализа | 60-дневная смертность (вторичная): SCD 50% по сравнению с контрольной группой 81%; p = 0,1<br>60-дневная смертность среди пациентов, получавших лечение в течение ≥ 96 часов: SCD 31% по сравнению с контрольной группой 81% (p = 0,01)<br>Контрольная группа (n = 16) из реестра CRRTnet   |
| SCD-PED 1 [24] | Одногрупповое клиническое исследование (n=16)<br>4 учреждения                              | Критически больные пациенты детского возраста весом от 15 кг, возрастом до 22 лет с ОПП и поражением как минимум ещё одной системы органов<br>%пациентов с сепсисом: 63%                            | ЗПТ с использованием SCD до 7 дней или до снятия пациента с диализа  | 60-дневная выживаемость (вторичная): SCD 12/16 (75%)<br>60-дневная независимость от диализа: 12/12 (100%)<br>Комбинированная 60-дневная выживаемость в педиатрических исследованиях SCD-PED 1 и SCD-PED 2: SCD 77,3% против 54,8% в контрольной группе; p = 0,04<br>Контрольная группа (n = 210) из педиатрического реестра ppCRRT, с аналогичными критериями включения |
| SCD-PED 2 [23] | Одногрупповое клиническое исследование (n=6)<br>4 учреждения                               | Критически больные пациенты детского возраста весом 10-20 кг, возрастом до 17 лет с ОПП, находящиеся на ЗПТ и имеющие поражение как минимум ещё одной системы органов<br>%пациентов с сепсисом: 83% | ЗПТ с использованием SCD до 10 дней или до снятия пациента с диализа | 60-дневная выживаемость (вторичная): SCD 5/6 (83%)<br>60-дневная независимость от диализа: SCD 5/5 (100%)<br>Комбинированная 60-дневная выживаемость в педиатрических исследованиях SCD-PED 1 и SCD-PED 2: SCD 77,3% против 54,8% в контрольной группе; p = 0,04<br>Контрольная группа (n = 210) из педиатрического реестра ppCRRT, с аналогичными критериями включения |



## **Картридж для гемоперфузии с Полимиксином В (РМХ-НР)**

Картридж для гемоперфузии с Полимиксином В (РМХ-НР) – это приспособление для экстракорпоральной гемоперфузии, созданный для селективного удаления эндотоксинов или липополисахаридов из системного кровотока [30]. Липополисахариды являются основным компонентом наружной мембраны грамотрицательных бактерий, способных попадать в кровоток из-за инвазивной инфекции или из просвета кишечника. При попадании в системный кровоток эндотоксины активируют Toll-подобные рецепторы 4 (TLR4), запуская высвобождение медиаторов воспаления, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли альфа, усугубляя таким образом системные эффекты сепсиса [31]. Благодаря своей способности снижать уровень эндотоксинов, РМХ-НР имеет потенциал в отношении улучшения клинических исходов среди пациентов, страдающих от сепсиса, вызванного грамотрицательными бактериями.

Использование РМХ-НР получило одобрение Национального медицинского страхования Японии (НИ) для лечения эндотоксемии и септического шока в 1994 году и было одобрено в Европе в 1999 году [30]. Спустя более 30 лет использования за пределами США, РМХ-НР был применён в лечении более чем 200 тысяч пациентов, подтверждая свою клиническую эффективность и безопасность [30, 32].

Терапия РМХ-НР представляет собой гемоперфузию без использования диализатора или гемофильтра. Средняя продолжительность одной процедуры составляет 1,5-2 часа для одного картриджа с повтором через 24 часа. Рекомендованная скорость потока крови зависит от размера картриджа и составляет 100 мл/мин ( $\pm 20$  мл/мин) для картриджа РМХ-20R, используемого для лечения взрослых пациентов с септическим шоком [33]. В соответствии с инструкцией, введение гепарина должно выполняться непосредственно в линию гемоперфузии для предотвращения образования сгустков в контуре и в картридже. Дозирование гепарина выполняется в соответствии с поддержанием уровня АЧТВ на уровне 50-60с, зафиксированное при заборе крови из порта до введения гепарина [34].

### **Механизм действия**

Полимиксиновый картридж состоит из полистироловых волокон, с которыми связан Полимиксин В [33]. Сильные ковалентные связи предотвращают отсоединение Полимиксина В и попадание его в кровоток, и таким образом защищают пациентов от нефротоксических и нейротоксических эффектов препарата [35]. Кровь проходит через колонку, в это время Полимиксин В связывается с липидом А эндотоксина, нейтрализуя его токсическое воздействие [33]. Механизм связывания Полимиксина В с липополисахаридами включает сильные гидрофобные взаимодействия между гидрофобными компонентами Полимиксина В (метилоктановая кислота, D-фенилаланин, D-лейцин) и цепочками жирных кислот липида А эндотоксина. Кроме того, существуют более слабые взаимодействия между положительно

заряженной диаминомасляной кислотой Полимиксина и отрицательно заряженными фосфатными группами липополисахарида (рис.3) [36].



Рис.3. Механизм связывания Полимиксина В с липидом А в составе липополисахарида

### Клинические доказательства

Клинические доказательства в пользу использования РМХ-НР увеличивались посредством проведения исследований его эффективности и безопасности. Множество обзорных исследований и 3 рандомизированных клинических исследования применения РМХ-НР для лечения пациентов с сепсисом и септическим шоком продемонстрировали значительное улучшение гемодинамических показателей, органной функции и выживаемости. Более того, мета-анализ Cruz et al., включавшее 28 публикаций между 1998 и 2006 годами с общей выборкой, составившей 1425 пациентов, показал значительное снижение смертности среди пациентов, получавших лечение РМХ-НР (относительный риск 0,53, 95% ДИ 0,43-0,65) [37]. Последующий мета-анализ Chang et al., исследовавший применение РМХ-НР у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком до 2016 года, включавший 17 публикаций, также продемонстрировал снижение смертности (относительный риск 0,81, 95% ДИ 0,70-0,95) [38].

Таблица 2 объединяет данные ключевых рандомизированных контролируемых исследований применения РМХ-НР у пациентов с тяжёлым сепсисом и септическим шоком [39-44]. Два одноцентровых рандомизированных контролируемых исследования из Японии и мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование из Италии показало снижение летальности при использовании в терапии РМХ-НР [39, 40, 42].



Таблица 2. Ключевые РКИ применения РМХ-НР у пациентов с тяжёлым сепсисом и септическим шоком и их результаты в отношении 28-дневной смертности

| РКИ, год, страна                        | N   | Патология участвовавших пациентов                                    | Терапия РМХ-НР                                | 28-дневная смертность  |
|---|-----|--|---|--|
| Nemoto et al., 2001, Япония [39]        | 98  | Сепсис, тяжёлый сепсис, септический шок                              | Одна 4-часовая процедура                      | РМХ-НР 59% vs 89% в контрольной группе; p = 0.002  |
| Suzuki et al., 2002, Япония [40]        | 48  | Септический шок с ОПП  | Одна 4-часовая процедура                      | РМХ-НР 25% vs 75% в контрольной группе; p < 0.01   |
| Vincent et al., 2005, Европа [41]       | 36  | Тяжёлый сепсис из-за абдоминальной инфекции                          | Одна 2-часовая процедура                      | РМХ-НР 29% vs 28% в контрольной группе; p = NS   |
| Cruz et al., 2009, Италия [42]          | 64  | Тяжёлый сепсис или септический шок, требующий хирургического лечения | Две 2-часовые процедуры с промежутком 24 часа | РМХ-НР 32% vs 53% в контрольной группе; p = 0.03   |
| Rayen et al., 2015, Франция [43]        | 232 | Септический шок из-за перитонита, требующий хирургического лечения   | Две 2-часовые процедуры с промежутком 24 часа | РМХ-НР 28% vs 29% в контрольной группе; p = NS   |
| Dellinger et al 2018, США и Канада [44] | 450 | Септический шок и уровень активности эндотоксина $\geq 0,60$         | Две 2-часовые процедуры с промежутком 24 часа | РМХ-НР 38% vs 35% в контрольной группе; p = NS<br>Среди пациентов с MODS > 9: РМХ-НР 45% против 44% в контрольной группе; p = NS |

Исследование Nemoto et al. продемонстрировало значительное снижение смертности среди пациентов с сепсисом, тяжёлым сепсисом и септическим шоком при применении приспособления в терапии (59% против 89% в контрольной группе). Улучшение показателей выживаемости было наиболее выраженным среди пациентов с менее тяжёлыми формами сепсиса (до 20 баллов по шкале APACHE II) и среднетяжёлым сепсисом (20-29 баллов по шкале APACHE II). Использование РМХ-НР оказалось неэффективным среди пациентов с тяжёлым сепсисом (30 баллов и более по шкале APACHE II) [39]. Исследование Suzuki et al. продемонстрировало улучшение показателей 28-дневной смертности у пациентов с септическим шоком и ОПП, получавших терапию с использованием РМХ-НР параллельно с постоянной вено-венозной гемодиализацией на протяжении как минимум 24 часов, в сравнении с пациентами, которым проводилась исключительно постоянная вено-венозная гемодиализация (25% против 75% в контрольной группе) [40].

Cruz et al. провели мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование в Италии, включавшее пациентов с септическим шоком при абдоминальном сепсисе, вызванном грамотрицательной микрофлорой. Пациенты были распределены по двум



группам случайным образом: пациенты в одной группе получали стандартную терапию вместе с РМХ-НР длительностью 2 часа каждые сутки, вторая группа получала только стандартное лечение. Исследование было остановлено раньше срока ( $n=64$ ) в связи с нарушениями, выявленными этическим комитетом, и продемонстрировало быстрое снижение 28-дневной смертности на 21% в группе пациентов, получавших комбинированную терапию с использованием РМХ-НР (скорректированное отношение рисков 0,36; 95% ДИ 0,16–0,80) [42].

На контрасте с данными, предоставленными Cruz et al., более крупное мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование, проведённое во Франции среди пациентов с абдоминальным сепсисом и септическим шоком, не смогло продемонстрировать улучшение показателей летальности в сравнении с контрольной группой (отношение шансов 1,59, 95% ДИ 0,86–2,94). Стоит отметить, что 31% пациентов не завершили и двух процедур гемофильтрации в силу различных обстоятельств: технических неполадок, гемодинамическая нестабильность, тромбоз контура; это объясняет противоречивые результаты данного исследования.

Исследование EUPHRATES – самое свежее завершённое мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование РМХ-НР. Несмотря на то, что исследование не смогло достичь планируемой основной конечной точки, последующий анализ его данных помог определить популяцию пациентов, способную получить наибольшую пользу от использования РМХ-НР. Исследование включало 450 пациентов с септическим шоком и зафиксированной эндотоксемией, что является уникальным в данном исследовании, оценённой по шкале оценки активности эндотоксина (Endotoxin Activity Assay, EAA) в 0,6 и более баллов. Пациенты были разделены на две группы случайным образом: в одной пациенты получали терапию РМХ-НР, в другой – контрольной – стандартное лечение. Результаты не продемонстрировали существенных различий в показателях 28-дневной смертности между двумя группами, включая подгруппу с полиорганной недостаточностью, оцененной в 9 баллов и более [44].

После завершения исследования EUPHRATES эксперимент *in vitro* показал, что при активности эндотоксина по шкале EAA  $\geq 0,90$  нагрузка эндотоксинами превышает адсорбционную способность одного картриджа [45]. Это привело к постфактурному анализу, проведённому среди пациентов с показателями по шкале EAA от 0,6 до 0,89 и с показателем по шкале MODS более 9. В этой подгруппе у пациентов, получавших терапию с использованием РМХ-НР показатель 28-дневной смертности был значительно ниже (26% при лечении РМХ-НР против 37% в контрольной группе,  $p = 0,04$ ), что позволяет предположить, что РМХ-НР может быть особенно полезной для пациентов с умеренным уровнем эндотоксина и тяжелой полиорганной недостаточностью [46].

Воодушевляющие результаты исследования EUPHRATES проложили путь для проведения исследования Tigris, мультицентрового рандомизированного контролируемого клинического исследования,



включавшего пациентов с септическим шоком и активностью эндотоксина от 0,60 до 0,90 и оценке по шкале MODS более 9 баллов [47].

Реестр EUPHAS2, международный реестр с добровольной регистрацией, был создан для оценки применения PMX-HP в реальной клинической практике. Обзорные исследования, основанные на данных реестра, предполагают, что у данного метода есть клинический потенциал в терапии сепсиса без серьезных осложнений, ассоциированных непосредственно с применением данного устройства [48-51]. В одном недавнем исследовании, основанном на реестре EUPHAS2, пациенты с тяжёлой патологией (SAPS II 67, APACHE 26), септическим шоком и уровнем активности эндотоксина более 0,60, получавшие терапию с использованием PMX-HP, имели показатели смертности ниже предварительно рассчитанных по SAPS (36% против 75%). Также исследование показало, что пациенты, которым было начато лечение с применением данного метода в течение 48 часов, имели меньшую вероятность появления необходимости в ЗПТ, а также более быстрое снижение потребности в вазопрессорах и инотропной поддержке [52]. Интересно отметить, что зарегистрированная смертность была сопоставима с наблюдаемой 28-дневной смертностью, составившей 36,7% в подгруппе пациентов, находящихся на терапии PMX-HP в исследовании EUPHRATES, у которых была выраженная полиорганная недостаточность (MODS >9) и уровень активности эндотоксина от 0,6 до 0,89 [52]. Это наблюдение ещё больше подтверждает гипотезу о том, что польза PMX-HP может быть связана с уровнем активности эндотоксина в крови в пределах адсорбирующей способности устройства.

### **Гемофильтр Seraph 100**

Seraph 100 – это сорбирующее приспособление для гемоперфузии, связывающее широкий спектр патогенов, в том числе вирусы, бактерии и грибки [53, 54]. Он состоит из микрогранул диаметром 300 мкм, химически связанных с гепаринсульфатом и имеющих большую площадь поверхности, доступную для адсорбции патогенов (~40 квадратных метров) [53]. Рекомендованная скорость потока крови в соответствии с инструкцией варьирует от 100 до 350 мл/мин. Чтобы обработать достаточное количество крови пациента для достижения должного эффекта, производитель рекомендует обработку порядка 100 литров крови за каждую процедуру [55]. Длительность лечения определяется целевым количеством обработанной крови и скоростью потока крови во время терапии, что рассчитывается по следующей формуле: количество обработанной крови (л)=скорость потока крови (л/ч)\*длительность терапии (ч). В настоящее время не существует утверждённых клинических рекомендаций в отношении периодичности процедур. Seraph 100 может быть использован как самостоятельно, так и в комбинации с диализатором во время процедуры диализа или с гемофильтром при ЗПТ. Рекомендована антикоагуляция гепарином, однако, решение об использовании цитратной коагуляции остаётся за лечащим врачом в случае применения с гемофильтром при ЗПТ [56]. Seraph 100 получил одобрение в



Европе для удаления патогенов из кровотока при инфицировании крови в 2019 году [56].

### Механизм действия

Seraph 100 состоит из полиэтиленовых гранул, химически связанных с гепаринсульфатом, молекулой, структурно схожей с гепарансульфатом [57]. Гранулы, покрытые гепаринсульфатом, имитируют защитный эндотелиальный гликокаликс [53]. Гепарансульфат – это углеводный остаток протеогликанов, обнаруженных на поверхности практически всех клеток млекопитающих и широко представлены в эндотелиальном гликокаликсе клеток эндотелия сосудов [58]. Связывание патогенов происходит посредством электростатических взаимодействий между отрицательно заряженным гепаринсульфатом и положительно заряженными аминоклассами на поверхности белков патогенов (рис. 4) [53].

Эксперименты *in vitro* значительное снижение количество патогенов при первом прохождении крови через устройство, связывающего 50% большинства патогенов непосредственно при их попадании в картридж. Такая связывающая способность позволяет удалить более 99% большей части патогенов, характерных для инфекций крови, при одной 4-часовой процедуре со скоростью потока крови 300 мл/мин [53].

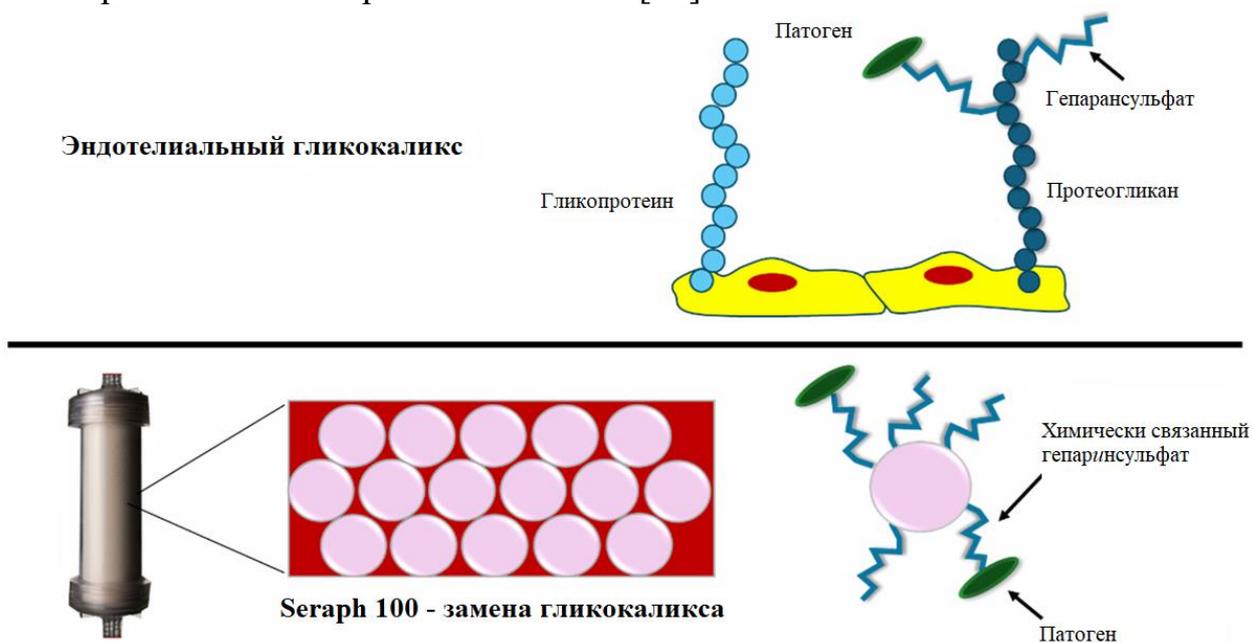


Рис. 4. Структурная схожесть гепарансульфата на поверхности клеток и гепаринсульфата на поверхности полиэтиленовых гранул Seraph 100, позволяющая связывать патоген по мере прохождения крови через фильтр

### Клинические доказательства

Информация в отношении клинического использования Seraph 100 у пациентов с сепсисом ограничена отдельными клиническими случаями и тремя ретроспективными обзорными исследованиями. Все три исследования включали пациентов с COVID-19. Краткое описание исследований и их результатов представлено в таблице 3. В одном из исследований была



проанализирована информация из регистра COSA, включавшего 78 пациентов, получавших терапию с использованием Seraph 100 в шести странах. Большинство пациентов (81%) прошли только одну процедуру Seraph 100. 36 из 78 пациентов (46,2%) скончались к 30-му дню. В исследовании отсутствовала контрольная группа, что ограничивает возможность вынести заключение об эффективности, однако, оно подчеркнуло важность раннего применения Seraph 100 для улучшения выживаемости. Выживаемость была связана с более ранним началом применения Seraph 100 после появления симптомов [выжившие — 9,56, IQR (6,6–14,6) против умерших — 13,0, IQR (11,0–19,5) дней;  $p = 0,021$ ] и после госпитализации в отделение интенсивной терапии [выжившие 1,73, IQR (1,5–3,24) по сравнению с теми, кто не выжил, 4,58, IQR (2,05-11,4) дней;  $p = 0,0023$ ] [59].

Другое мультицентровое ретроспективное когортное исследование, включавшее критически больных пациентов с COVID-19, включала группу из 53 пациентов, получавших терапию Seraph 100, и 53 пациента в контрольной группе, находящихся в тех же учреждениях. Среди пациентов, получавших терапию Seraph 100, отмечалась значительно более низкая смертность в сравнении с контрольной группой (32% против 64%,  $p=0,001$ ). Улучшение показателей смертности оставалось значительным в различных многофакторных моделях, но не при сравнении с контрольной группой пациентов со схожими характеристиками, находящихся в других центрах. Пациенты, получавшие терапию Seraph 100, провели больше дней без назначения вазопрессоров в течение первых 28 дней в сравнении с контрольной группой [Seraph 24.5, IQR [11, 13–27] против контрольной группы 14.5, IQR [6–27] дней;  $p = 0.022$ ] [60].

Наконец, в одноцентровом обзорном исследовании, включавшем 11 пациентов с COVID-19 и септическим шоком, имеющих потребность в нескольких вазопрессорах, 5 из которых находились на ЭКМО, и при этом все 11 пациентов получали антибиотики широкого спектра и высокими баллами по шкале SOFA ( $13 \pm 2,3$ ), использование Seraph 100 показало значимое улучшение ряда показателей, включая среднее артериальное давление, фракцию кислорода во вдыхаемом воздухе и уровень лактата крови, а также снижение потребности в вазопрессорах в течение первых 24 часов. Такое быстро улучшение воодушевляет, однако, отсутствие контрольной группы ограничивает возможность установить причинно-следственные связи [61].

Несколько клинических случаев также обратили внимание на удачное лечение вирусных и бактериальных инфекций с использованием Seraph 100, в том числе при тяжёлых патологиях, таких как диссеминированная аденовирусная инфекция и синдром стрептококкового токсического шока [62, 63]. Исследование PURIFY-RCT на данный момент продолжается и рассматривает безопасность и эффективность Seraph 100 в отношении лечения септического шока.

Таблица 3. Обзорные исследования использования Seraph 100 у пациентов с сепсисом

| Исследование        | Параметры исследования   | Результаты  |
|---------------------|--|---|
| Schmidt et al. [59] | Ретроспективное обзорное исследование данных реестра COSA 12 учреждений в 6 странах 78 пациентов старше 18 лет с пневмонией, вызванной COVID-19, получавших терапию Seraph   | -Смертность: 36/78 (46,2%)<br>-Смертность в ОРИТ при начале терапии Seraph в течение 60 ч от госпитализации в ОРИТ: 34,5%; при начале терапии после 60 ч: 62,5%; $p=0,04$<br>-30-дневная смертность, ассоциированная с бактериальной суперинфекцией: [ОШ 2,36, 95% ДИ (1,18–4,7)]<br>-Дни от поступления в ОРИТ до начала терапии Seraph связанные с 30-дневной смертностью [ОШ 1,1, 95% ДИ (1,04–1,15)]<br>-Дни (медиана, IQR) от поступления в ОРИТ до начала терапии Seraph: выжившие 1,73 (1,5–3,24) против не выживших пациентов 4,58 (2,05–11,4) дня; $p = 0,0023$<br>-Дни (медиана, IQR) от начала симптомов до начала терапии Seraph: выжившие 9,56 (6,6–14,6) в сравнении с не выжившими пациентами 13,0 (11,0–19,5) дней; $p = 0,021$ .<br>-Серьезных побочных эффектов не выявлено |
| Chitty et al. [60]  | Ретроспективное когортное исследование Отделения интенсивной терапии в 9 учреждениях 106 пациентов (53 пациента на терапии Seraph, 53 пациента в контрольной группе) старше 18 лет, с тяжёлым течением инфекции COVID-19 и показаниями к экстренному началу терапии Seraph | - Смертность: при применении терапии Seraph 32% против 64% в контрольной группе; $p = 0,001$ .<br>-Терапия Seraph, ассоциированная со снижением смертности в однофакторной и многофакторной моделях: [однофакторная модель: ОР 0,26, 95% ДИ (0,12–0,59), $p = 0,001$ ] и [Многофакторное ОР, 0,27; 95% ДИ (0,10–0,73); $p = 0,010$ ]<br>-Нет разницы в выживаемости вне ОРИТ в течение 28 дней, без ИВЛ в течение 28 дней или продолжительности пребывания в стационаре<br>-У пациентов, получавших терапию Seraph, было больше дней без вазопрессоров (медиана, IQR) в первые 28 дней по сравнению с контрольной группой: Seraph 24,5, (13-28) по сравнению с контрольной группой 14,5 (6–28) дней; $p = 0,022$  |
| Stoffel et al. [61] | Ретроспективное обзорное исследование Медицинское учреждение 3 уровня 9 пациентов с COVID-19 и септическим шоком, требующим использования в терапии нескольких вазопрессоров, получавших терапию Seraph  | -Смертность: 5/9 (56%)<br>-Терапия Seraph продемонстрировала статистически значимое снижение потребности в вазопрессорах и улучшение других параметров в течение 24 ч:<br>Среднее артериальное давление (мм рт.ст.): $64,2 \pm 2,4$ против $76,2 \pm 2,7$ ; $p < 0,0001$<br>Частота сердечных сокращений (ударов в минуту): $128 \pm 6,6$ против $100,3 \pm 6,07$ ; $p < 0,0001$<br>FiO2 (%): $74,4 \pm 10,6$ против $60,3 \pm 10,4$ ; $p = 0,001$ –<br>Уровень лактата в сыворотке крови (ммоль/л): $6,14 \pm 1,25$ против $2,8 \pm 1,1$ ; $p = 0,009$ .<br>рН крови: $7,29 \pm 0,03$ против $7,39 \pm 0,04$ ; $p = 0,02$  |

Текущие клинические испытания: ожидаемые результаты, особенности разработки и будущие направления

Текущие многоцентровые рандомизированные клинические исследования с использованием устройств для селективного цитофереза и картриджа РМХ-НР учитывают ключевые выводы проведённых ранее исследований, в то время как исследование устройства Seraph 100 является первым рандомизированным клиническим исследованием этого устройства и



представляет собой исследование его практического применения, в котором основное внимание уделяется безопасности и ранней эффективности. В таблице 4 приведены основные характеристики текущих испытаний этих трех устройств.

Исследование NEUTRALIZE-AKI, в котором планируется участие 200 человек, станет крупнейшим на сегодняшний день опорным исследованием, оценивающим безопасность и эффективность применения селективного цитофереза с целью снижения показателей смертности и зависимости от диализа у взрослых пациентов с ОПП и полиорганной недостаточностью, требующей ЗПТ. Оно было частично основано на выводах предыдущих исследований. Во-первых, протокол требует строгого соблюдения поддержания уровня ионизированного кальция в контуре ниже 0,4 ммоль/л, так как именно в этом диапазоне высокоактивные лейкоциты, в особенности нейтрофилы и моноциты, модулируются посредством применения селективного цитофереза с целью снизить степень выраженности воспаления [29]. Во-вторых, использование селективного цитофереза в учреждениях должно составлять не менее 96 часов в рамках лечения одного пациента, чтобы гарантировать получение им максимальной клинической пользы от непрерывной иммуномодуляции лейкоцитов, обеспечиваемой применением данного метода [29]. В-третьих, зависимость от диализа включена в качестве компонента первичной конечной точки исследования, которая представляет собой совокупность показателей смертности и зависимости от диализа, оцениваемых через 90 дней после распределения пациентов по группам. Предыдущие исследования предоставили убедительные доказательства того, что применение селективного цитофереза способствует восстановлению функции органов, и этот эффект может сохраняться и после перевода пациента из отделения интенсивной терапии [19–24]. В-четвертых, С-реактивный белок (СРБ) используется в качестве маркера для выявления потенциально «гиповоспалительных» подтипов пациентов, у которых может быть меньше шансов на положительный ответ на терапию с использованием селективного цитофереза. У подходящих для участия в исследовании пациентов уровень СРБ должен составлять не менее 3,5 мг/дл.

Исследование Tigris сосредоточено на подгруппе пациентов с сепсисом, у которых смертность превышает 50%, имеющих высокую потребность в вазопрессорной поддержке, с тяжёлой полиорганной недостаточностью (более 9 баллов по шкале MODS) и уровень активности эндотоксина от 0,60 до 0,89, находящийся в пределах адсорбирующей способности устройства. Исследование близится к завершению, и ожидается, что к 2025 году в нём примут участие 150 пациентов. Важно отметить, что в плане статистического анализа будут использоваться байесовские методы и данные 150 пациентов из Tigris будут объединены с данными 179 пациентов из исследования EURHRATES, у которых наблюдалась тяжёлая полиорганная недостаточность с высоким количеством баллов по шкале MODS и допустимый диапазон активности эндотоксина от 0,6 до 0,89 для более эффективной оценки потенциальной пользы для этих пациентов [47]. Если результаты будут



положительными, компания может получить одобрение FDA к концу 2025 года, что позволит PMX-HP выйти на рынок США.

В рамках рандомизированного клинического исследования PURIFY, в котором планируется участие 60 пациентов, проводится оценка начальной безопасности и эффективности Seraph у критически больных пациентов с шоком, ассоциированным с патогенами. Если результаты будут обнадеживающими, компания ExThera Medical планирует перейти к проведению ключевого исследования. В исследовании уже приняли участие 45 пациентов, и ожидается, что к концу 2025 года число участников достигнет целевого уровня. Данные о фармакокинетике противомикробных препаратов у первых 10 пациентов, получавших терапию с использованием Seraph, были доложены FDA, и предложенная дозировка противомикробных препаратов была признана приемлемой, что позволило продолжить включение в исследование остальных пациентов.

Все три испытания разработаны таким образом, чтобы повысить вероятность отбора подходящих пациентов путём измерения молекулярной мишени устройства и включения в качестве критериев включения признаков органной дисфункции. Однако сепсис — это гетерогенный синдром с различными клиническими фенотипами, которые могут сопровождаться разными реакциями организма и клиническими исходами. Seymour et al. выделили четыре различных фенотипа сепсиса, которые не соответствуют традиционному группированию пациентов, например, основанном на локализации инфекции, характере органной дисфункции или тяжести заболевания [64]. Таким образом, даже среди пациентов с одинаковыми характеристиками органной дисфункции ожидается неоднородность в эффектах и реакции на лечение. Учитывая неоднородность пациентов с сепсисом, поиск положительного эффекта от лечения в клинических исследованиях может оказаться затруднительным, если не удастся собрать однородную группу пациентов, которые, вероятно, отреагируют на терапию. Для выявления подгрупп, которым может быть полезно каждое из устройств, требуется анализ больших массивов данных. В отсутствие разрешения регулирующих органов на клиническое применение, доступные данные для такого анализа ограничены пациентами, участвовавшими в клинических испытаниях, в которых может быть недостаточно участников для выявления устойчивых закономерностей. PMX-HP, более 20 лет доступный на рынке в Японии и Европе и имеющий большое количество представленных данных об использовании, обладает уникальными возможностями для выявления потенциальных целей лечения при наборе пациентов. Например, недавнее исследование оценило влияние PMX-HP на 28-дневную выживаемость и выявило пациентов с показателем МНО > 1,4 или уровнем лактата > 3 ммоль/л в качестве оптимальных кандидатов для терапии с использованием PMX-HP в исследовании JSEPTIC-DIC. Затем эти критерии были подтверждены в исследовании EUPHRATES [65]. Интересно, что эти признаки соответствуют  $\delta$ -фенотипу сепсиса, описанному Seymour et al., который характеризуется



Таблица 4. Краткие характеристики текущих РКИ в отношении применения селективного цитофереза, PMX-HP и гемофильтра Seraph 100

| Характеристики исследования     | NEUTRALIZE-AKI  | Tigris  | PURIFY-RCT  |
|---------------------------------|---|---|---|
| Популяции пациентов             | Пациенты ОРИТ с ОПП (2 ст. и тяжелее) и с потребностью в ЗПТ (в течение 12-48ч от момента включения в исследование)   | Пациенты ОРИТ с септическим шоком и эндотоксемией   | Пациенты ОРИТ с патоген-ассоциированным шоком и потребностью в вазопрессорах  |
| Количество учреждений           | 20  | 20  | 15  |
| Целевое количество пациентов    | 200   | 150   | 60  |
| Ключевые критерии включения     | Госпитализация в ОРИТ:<br>1. Потребность в ЗПТ в течение минимум 12 ч, но не более 48 ч от момента включения<br>2. ОПП 2 ст. и тяжелее на момент начала ЗПТ<br>3. Жизнеугрожающее повреждение ещё одной системы органов<br>4. Получение текущего уровня лечения в течение как минимум 96 ч<br>5. СРБ >3,5 мг/дл | Госпитализация в ОРИТ:<br>1. Гипотензия, требующая терапии вазопрессорами<br>2. ПОН (MODS>9 баллов)<br>3. Уровень активности эндотоксина 0,60-0,90<br>4. Диагностированная или предполагаемая инфекция, при которой внутривенное введение антибиотиков является обязательным<br>5. Внутривенное введение жидкости в количестве минимум 30 мл/кг, назначенное в течение 24 ч | Госпитализация в ОРИТ с патоген-ассоциированным шоком:<br>1. Потребность в вазопрессорах для поддержания уровня САД $\geq$ 65 мм рт. ст., несмотря на адекватную инфузионную терапию<br>2. Обнаружение патогенов в кровотоке в течение 72 ч скрининговых обследований in vitro                |
| Терапия                         | Терапия ЗПТ с селективным цитоферезом длительностью до 10 дней. Длительность лечения определяется прекращением ЗПТ ввиду улучшения состояния почек или общим клиническим улучшением, приводящим к переводу на гемодиализ  | Две процедуры с применением PMX-HP с разницей в 24 ч. Предполагаемая продолжительность процедуры – 2 ч (минимум 1,5 ч) со скоростью потока крови 100 мл/мин (допускается 80-120 мл/мин)   | Терапия Seraph продолжительностью до 4-х дней вплоть до отмены вазопрессоров более чем на 24 ч и поддержания САД>65 мм рт. ст. Длительность терапии зависит от используемой скорости потока крови.  |
| Соотношение пациентов в группах | 1:1   | 2:1   | 2:1   |
| Первичные результаты            | Комбинированная конечная точка включает смертность или зависимость от гемодиализа к 90-му дню   | 28-дневная смертность   | 1. Эффективность: дни вне ОРИТ в течение первых 28 дней<br>2. Безопасность: серьёзные осложнения и осложнения уровней 3 и 4 в соответствии с общими терминологическими критериями осложнений  |
| Вторичные результаты            | 1. Серьёзные почечные осложнения к 90-му дню<br>2. Зависимость от гемодиализа в течение года<br>3. Дни вне ОРИТ в течение 28 дней<br>4. 28-дневная смертность от любых причин   | 1. Изменение САД в течение 3-х дней<br>2. Изменение потребности в вазопрессорах в течение 3-х дней<br>3. 28-дневная выживаемость<br>4. 28-дневная смертность у пациентов со стартовой дозой норэпинефрина > 0.1 мкг/кг/мин<br>5. Использование вазопрессоров в течение 3-х дней   | 1. 28-дневная смертность<br>2. Внутрибольничная смертность<br>3. Дни без ИВЛ в течение первых 28 дней<br>4. Дни без вазопрессоров в течение первых 28 дней<br>5. Дни без ЗПТ в течение первых 28 дней<br>6. Длительность госпитализации<br>7. Жизненные показатели и выживаемость к 90-му дню |



## **Заключение**

Лечение сепсиса в первую очередь включает в себя раннее назначение соответствующей противомикробной терапии, эффективный контроль источника инфекции и поддержку органов. Растущее количество данных, полученных в основном в ходе обзорных и небольших клинических исследований, подтверждает эффективность методов очистки крови для удаления эндотоксинов и патогенов, а также для перепрограммирования некоторых иммунных клеток организма. Однако убедительных доказательств, подтверждающих их эффективность, по-прежнему недостаточно, и приведённые методы пока не считаются жизненно необходимыми. Продолжающиеся многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования могут дать более полное представление об их эффективности и, возможно, определить их роль в улучшении результатов лечения пациентов. Необходимы дополнительные исследования для определения оптимальных протоколов их применения, прекращения использования и интеграции в стандартную терапию сепсиса.



## Источники

- [1] Rhee C, Dantes R, Epstein L, et al. Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009–2014. *JAMA*. 2017;318(13):1241–1249. doi: 10.1001/jama.2017.13836.
- [2] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200–211. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [3] 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. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- [4] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(12):862–874. doi: 10.1038/nri3552.
- [5] Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, et al. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2(1):16045. doi: 10.1038/nrdp.2016.45.
- [6] Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013;369(9):840–851. doi: 10.1056/NEJMra1208623.
- [7] Pereira M, Rodrigues N, Godinho I, et al. Acute kidney injury in patients with severe sepsis or septic shock: a comparison between the ‘Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease’ (RIFLE), Acute Kidney Injury Network (AKIN) and Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO) classifications. *Clin Kidney J*. 2017;10(3):332–340. doi: 10.1093/ckj/sfw107.
- [8] Li X, Yuan F, Zhou L. Organ Crosstalk in acute kidney injury: evidence and mechanisms. *J Clin Med*. 2022;11(22):6637. doi: 10.3390/jcm11226637.
- [9] Salam MA, Al-Amin MY, Salam MT, et al. Antimicrobial resistance: a growing serious threat for global public health. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(13):1946. doi: 10.3390/healthcare11131946.
- [10] Silver LL. Challenges of antibacterial discovery. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(1):71–109. doi: 10.1128/CMR.00030-10.
- [11] De Rosa S, Marengo M, Fiorentino M, et al. Extracorporeal blood purification therapies for sepsis-associated acute kidney injury in critically ill patients: expert opinion from the SIAARTI-SIN joint commission. *J Nephrol*. 2023;36(7):1731–1742. doi: 10.1007/s40620-023-01637-5.
- [12] Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and Innate Immunity. *Cell*. 2006;124(4):783–801. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.015.
- [13] Karki R, Kanneganti TD. The ‘cytokine storm’: molecular mechanisms and therapeutic prospects. *Trends Immunol*. 2021;42(8):681–705. doi: 10.1016/j.it.2021.06.001.
- [14] Denning NL, Aziz M, Gurien SD, et al. DAMPs and NETs in sepsis. *Front Immunol*. 2019;10:2536. doi: 10.3389/fimmu.2019.02536.
- [15] Gomez H, Ince C, De Backer D, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock*. 2014;41(1):3–11. doi: 10.1097/SHK.0000000000000052.
- [16] Monard C, Abraham P, Schneider A, et al. New targets for extracorporeal blood purification therapies in sepsis. *Blood Purif*. 2023;52(1):1–7. doi: 10.1159/000524973.
- [17] Monard C, Rimmelé T, Ronco C. Introduction. *Blood Purif*. 2019;47 Suppl 3:1–2. doi: 10.1159/000499786.
- [18] Pino CJ, Westover AJ, Johnston KA, et al. Regenerative medicine and immunomodulatory therapy: insights from the kidney, heart, brain, and lung. *Kidney Int Rep*. 2018;3(4):771–783. doi: 10.1016/j.ekir.2017.12.012.
- [19] Ding F, Yevzlin AS, Xu ZY, et al. The effects of a novel therapeutic device on acute kidney injury outcomes in the intensive care unit: a pilot study. *Asaio J*. 2011;57(5):426–432. doi: 10.1097/MAT.0b013e31820a1494.



- [20] Tumlin JA, Chawla L, Tolwani AJ, et al. The effect of the selective cytopheretic device on acute kidney injury outcomes in the intensive care unit: a multicenter pilot study. *Semin Dial.* 2013;26(5):616–623. doi: 10.1111/sdi.12032.
- [21] Yessayan LT, Neyra JA, Westover AJ, et al. Extracorporeal immunomodulation treatment and clinical outcomes in ICU COVID-19 patients. *Crit Care Explor.* 2022;4(5):e0694. doi: 10.1097/CCE.0000000000000694.
- [22] Tumlin JA, Galphin CM, Tolwani AJ, et al. A multi-center, randomized, controlled, pivotal study to assess the safety and efficacy of a selective cytopheretic device in patients with acute kidney injury. *PLoS One.* 2015;10(8):e0132482. doi: 10.1371/journal.pone.0132482.
- [23] Goldstein SL, Ollberding NJ, Askenazi DJ, et al. Selective cytopheretic device use in continuous kidney replacement therapy in children: a cohort study with a historical comparator. *Kidney Med.* 2024;6(4):100792. doi: 10.1016/j.xkme.2024.100792.
- [24] Goldstein SL, Askenazi DJ, Basu RK, et al. use of the selective cytopheretic device in critically ill children. *Kidney Int Rep.* 2021;6(3):775–784. doi: 10.1016/j.ekir.2020.12.010.
- [25] Westover AJ, Humes HD, Pino CJ. Immunomodulatory effects of a cell processing device to ameliorate dysregulated hyperinflammatory disease states. *Sci Rep.* 2024;14(1):12747. doi: 10.1038/s41598-024-63121-9.
- [26] Szamosfalvi B, Westover A, Buffington D, et al. Immunomodulatory device promotes a shift of circulating monocytes to a less inflammatory phenotype in chronic hemodialysis patients. *Asaio J.* 2016;62(5):623630. doi:10.1097/MAT.0000000000000400.
- [27] Symons JM, Chua AN, Somers MJG, et al. Demographic characteristics of pediatric continuous renal replacement therapy: a report of the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(4):732–738. doi: 10.2215/CJN.03200906.
- [28] Heung M, Bagshaw SM, House AA, et al. CRRTnet: a prospective, multi-national, observational study of continuous renal replacement therapy practices. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):222. doi: 10.1186/s12882-017-0650-2.
- [29] Yessayan L, Humes HD, Scribe EC, et al. Rationale and design of NEuTRALIZE-AKI: a multicenter, randomized, controlled, pivotal study to assess the safety and efficacy of a selective cytopheretic device in patients with acute kidney injury requiring continuous kidney replacement therapy. *Nephron.* 2024;148(1):43–53. doi: 10.1159/000531880.
- [30] Shimizu T, Miyake T, Tani M. History and current status of polymyxin B-immobilized fiber column for treatment of severe sepsis and septic shock. *Ann Gastroenterol Surg.* 2017;1(2):105–113. doi: 10.1002/ags3.12015.
- [31] Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003;348(2):138–150. doi: 10.1056/NEJMra021333.
- [32] Fujimori K, Tarasawa K, Fushimi K. Effects of polymyxin B hemoperfusion on septic shock patients requiring noradrenaline: analysis of a Nationwide Administrative Database in Japan. *Blood Purif.* 2021;50(4-5):560–565. doi: 10.1159/000513213.
- [33] Shimizu T, Miyake T, Kitamura N, et al. Endotoxin adsorption: direct hemoperfusion with the polymyxin B-immobilized fiber column (PMX). *Transfus Apher Sci.* 2017;56(5):682–688. doi: 10.1016/j.transci.2017.08.015.
- [34] TORAYMYXIN PMX-20R. [Instructions For use]. Chuo-ku, Tokyo Toray Industries; 2019.
- [35] Ronco C, Klein DJ. Polymyxin B hemoperfusion: a mechanistic perspective. *Crit Care.* 2014;18(3):309. doi: 10.1186/cc13912.
- [36] Vesentini S, Soncini M, Zaupa A, et al. Multi-scale analysis of the toraymyxin adsorption cartridge. Part I: molecular interaction of polymyxin B with endotoxins. *Int J Artif Organs.* 2006;29(2):239–250. doi: 10.1177/039139880602900210.
- [37] Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit Care.* 2007;11(2):R47. doi: 10.1186/cc5780.



- [38] Chang T, Tu Y-K, Lee C-T, et al. Effects of polymyxin B hemoperfusion on mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a systemic review, meta-analysis update, and disease severity subgroup meta-analysis. *Crit Care Med.* 2017;45(8):e858–e64. doi: 10.1097/CCM.0000000000002362.
- [39] Nemoto H, Nakamoto H, Okada H, et al. Newly developed immobilized polymyxin B fibers improve the survival of patients with sepsis. *Blood Purif.* 2001;19(4):361369. doi: 10.1159/000046966.
- [40] Suzuki H, Nemoto H, Nakamoto H, et al. Continuous hemodiafiltration with polymyxin-B immobilized fiber is effective in patients with sepsis syndrome and acute renal failure. *Ther Apher.* 2002;6(3):234–240. doi:10.1046/j.1526-0968.2002.00416.x.
- [41] Vincent J-L, Laterre P-F, Cohen J, et al. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock.* 2005;23(5):400–405. doi: 10.1097/01.shk.0000159930.87737.8a.
- [42] Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(23):2445–2452. doi: 10.1001/jama.2009.856.
- [43] Payen DM, Guilhot J, Launey Y, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *YESSAYAN ET AL.* *Intensive Care Med.* 2015;41(6):975–984. doi: 10.1007/s00134-015-3751-z.
- [44] 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.
- [45] Romaschin AD, Obiezu-Forster CV, Shoji H, et al. Novel insights into the direct removal of endotoxin by polymyxin B hemoperfusion. *Blood Purif.* 2017;44(3):193197. doi: 10.1159/000475982.
- [46] 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):22052212. doi: 10.1007/s00134-018-5463-7.
- [47] Tomlinson G, Al-Khafaji A, Conrad SA, et al. Bayesian methods: a potential path forward for sepsis trials. *CritCare.* 2023;27(1):432. doi: 10.1186/s13054-023-04717-x.of
- [48] Cutuli SL, Carelli S, Cascarano L, et al. Clinical implications endotoxin activity and Polymyxin-B hemoperfusion in critically ill patients with septic cardiomyopathy: a single-center, retrospective, observational study. *Artif Organs.* 2023;47(12):1865–1873. doi: 10.1111/aor.14645.
- [49] De Rosa S, Cutuli SL, Ferrer R, et al. Polymyxin B hemoperfusion in coronavirus disease 2019 patients with endotoxic shock: case series from EuPHAS2 registry. *Artif Organs.* 2021;45(6):E187–e94. doi: 10.1111/aor.13900.
- [50] Cutuli SL, Artigas A, Fumagalli R, et al. Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1):77. doi: 10.1186/s13613-016-0178-9.
- [51] Polymyxin B hemoperfusion in clinical practice: the picture from an unbound collaborative registry. *Blood Purif.* 2014;37 Suppl 1:22–25.
- [52] Cutuli SL, De Rosa S, Ferrer R, et al. Endotoxin activity trend and multi-organ dysfunction in critically ill patients with septic shock, who received polymyxin-B hemadsorption: a multicenter, prospective, observational study. *Artif Organs.* 2023;47(8):1361–1370. doi: 10.1111/aor.14534.
- [53] Seffer MT, Cottam D, Forni LG, et al. Heparin 2.0: a new approach to the infection crisis. *Blood Purif.* 2021;50(1):28–34. doi: 10.1159/000508647.
- [54] Mattsby-Baltzer I, Bergstrom T, McCrea K, et al. Affinity apheresis for treatment of bacteremia caused by *Staphylococcus aureus* and/or methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). *J Microbiol Biotechnol.* 2011;21(6):659–664. doi: 10.4014/jmb.1102.02016.
- [55] Seraph 100 Microbind Affinity Blood Filter Instructions For use. CP021 Rev A FDA EuA200165; 2020.



- [56] Seffer M-T, Weinert M, Molinari G, et al. Staphylococcus aureus binding to Seraph® 100 Microbind® Affinity Filter: effects of surface protein expression and treatment duration. *PLoS One*. 2023;18(3):e0283304. doi: 10.1371/journal.pone.0283304.
- [57] Shriver Z, Capila I, Venkataraman G, et al. Heparin and heparan sulfate: analyzing structure and microheterogeneity. In: Lever R, Mulloy B, Page CP, editor. *Heparin – a century of progress*. Berlin, Heidelberg:Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 159–176.
- [58] Bartlett AH, Park PW. Heparan sulfate proteoglycans in infection. In: Pavão MSG, editor. *Glycans in diseases and therapeutics*. Berlin, Heidelberg: Heidelberg; 2011. p. 31–62. Springer Berlin
- [59] 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.
- [60] Chitty SA, Mobbs S, Rifkin BS, et al. A multicenter evaluation of the Seraph 100 Microbind affinity blood filter for the treatment of severe COVID-19. *Crit Care Explor*. 2022;4(4):e0662. doi: 10.1097/CCE.0000000000000662.
- [61] Stoffel S, Boster J, Jarrett Z, et al. Single-center experience with the Seraph-100® Microbind® affinity blood filter in patients with SARS-CoV-2 infection and septic shock at a military treatment facility. *Mil Med*. 2023;188(7–8):e2670–e4. doi: 10.1093/milmed/usad063.
- [62] Li DS, Burke TM, Smith JM, et al. use of the Seraph® 100 Microbind® affinity blood filter in an adolescent patient with disseminated adenoviral disease. *Pediatr Nephrol*. 2024;39(1):331–335. doi: 10.1007/s00467-023-06097-4.
- [63] Andrade LR, Hernandez FA, J. Maselli Caceres D, et al. streptococcal toxic shock syndrome treated with Seraph-100 Microbind affinity blood filter in-parallel with an extracorporeal membrane oxygenation circuit. *CHEST*. 2023;164(4):A2117–A2118. doi: 10.1016/j.chest.2023.07.1441.
- [64] Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA*. 2019;321(20):20032017. doi: 10.1001/jama.2019.5791.
- [65] Osawa I, Goto T, Kudo D, et al. Targeted therapy using polymyxin B hemadsorption in patients with sepsis: a post-hoc analysis of the JSEPTIC-DIC study and the EUPHRATES trial. *Crit Care*. 2023;27(1):245. doi: 10.1186/s13054-023-04533-3