



Клинико-экономическая оценка использования селективных сорбционных методик экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов ОРИТ

Ю. С. ПОЛУШИН¹, Д. В. СОКОЛОВ¹, Р. О. ДРЕВАЛЬ², А. Н. ЗАБОТИНА²

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² НП «Центр Социальной Экономики», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель: проанализировать клинико-экономическую целесообразность использования селективных методов сорбции липополисахарида (ЛПС) в терапии сепсиса.

Материалы и методы. Использована клинико-экономическая модель оценки целесообразности применения некоторых технологий селективной сорбции липополисахарида. Модель разработана в соответствии с действующим отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования», применяемым в России. Целевая популяция – пациенты 18 лет и старше с сепсисом. Методология предполагала оценку имеющихся рандомизированных клинических исследований, а также исследований, включающих данные сетевых метаанализов и систематических обзоров применения изучаемых технологий. Произведен расчет прямых медицинских и непрямых немедицинских затрат с анализом влияния на бюджет в течение первого года и на временной горизонт в течение пяти лет.

Результаты. Определена величина прямых и косвенных затрат при использовании сорбционных устройств на основе колонок Эфферон ЛПС, Toraymyxin, Alteco LPS Adsorber, Токсипак. Показано, что среди терапевтических альтернатив наименьшую нагрузку на бюджет оказывает использование колонки Эфферон ЛПС.

Выводы. Использование технологий селективной сорбции липополисахарида в программе интенсивной терапии больных сепсисом хотя и сопровождается увеличением прямых и косвенных финансовых затрат, но в среднесрочной перспективе ведет к экономии бюджетных средств. Совершенствование механизма компенсации затрат на использование данной технологии – перспективный путь для улучшения исходов лечения сепсиса.

Ключевые слова: сепсис, септический шок, синдром мультиорганной дисфункции, острое повреждение почек, экстракорпоральная гемокоррекция, фармакоэкономика, клинико-экономическое исследование, эффективность затрат, заместительная почечная терапия

Для цитирования: Полушин Ю. С., Соколов Д. В., Древал Р. О., Заботина А. Н. Клинико-экономическая оценка использования селективных сорбционных методик экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов ОРИТ // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 6–16. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-6-16.

Clinical and Economic Evaluation of the Blood Purification with Selective Sorption Techniques in ICU Patients

Yu. S. POLUSHIN¹, D. V. SOKOLOV¹, R. O. DREVAL², A. N. ZABOTINA²

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² Nonprofit Partnership «Center for Social Economics», Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective was to analyze the clinical and economic feasibility of using selective methods of lipopolysaccharide (LPS) sorption for sepsis treatment.

Materials and methods. A clinical and economic model was used to assess the feasibility of using some technologies of selective lipopolysaccharide sorption. The model was developed in accordance with the current industry standard «Clinical and Economic Research» used in Russia. The target population was patients of 18 years old and older with sepsis. The methodology involved the evaluation of available randomized clinical trials, as well as studies involving data from network meta-analyses and systematic reviews of the use of the studied technologies. The calculation of direct medical and indirect non-medical costs was made with an analysis of the impact on the budget during the first year and on the time horizon for five years.

Results. The value of direct and indirect costs was determined when using sorption devices based on Efferon LPS, Toraymyxin, Alteco LPS Adsorber, Toxipak columns. It was shown that among the therapeutic alternatives, the use of the Efferon LPS column had the least burden on the budget.

Conclusion. The use of selective lipopolysaccharide sorption technologies in the intensive care program for sepsis patients, although accompanied by an increase in direct and indirect financial costs, leads to budget savings in the medium term. Improving the mechanism for compensating the costs of using this technology is a promising way to improve the outcomes of sepsis treatment.

Key words: sepsis, septic shock, multiple organ dysfunction syndrome, acute kidney injury, extracorporeal blood purification, pharmacoeconomics, clinical and economic study, cost effectiveness, replacement renal therapy

For citations: Polushin Yu. S., Sokolov D. V., Dreval R. O., Zabotina A. N. Clinical and economic rationale for access expansion of the ICU patients to the selective blood purification methods. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 1, P. 6–16. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-6-16.

Для корреспонденции:
Юрий Сергеевич Полушин
E-mail: polushin1@gmail.com

Correspondence:
Yury S. Polushin
E-mail: polushin1@gmail.com

Введение

Сепсис – жизнеугрожающее состояние, проявляющееся развитием органной дисфункции в ответ на формирование инфекционного очага. Экономические потери, ассоциированные с сепсисом, огромны. В США стоимость законченного случая варьирует от 18000 \$ при лечении сепсиса [7] до 38000 \$ – септического шока [9]; в Европе – от 11000 € до 16000 € соответственно [10].

Одно из наиболее частых осложнений сепсиса – острое повреждение почек (ОПП), его развитие примерно в $\frac{2}{3}$ случаев требует подключения заместительной почечной терапии (ЗПТ) [13, 17, 19, 23]. Время оптимального старта экстракорпоральной гемокоррекции (ЭГК) является предметом дискуссии, но есть данные, что оно значимо влияет на результат [29]. Предполагается, что исходы лечения септических больных могут быть улучшены при более широком использовании технологий, позволяющих селективно сорбировать липополисахарид. Одна из причин, по которой их медленно внедряют в практику, – экономическая. В какой-то степени этот фактор даже повлиял на содержание раздела по детоксикации в последних международных рекомендациях по лечению пациентов с сепсисом «Surviving Sepsis Campaign – 2021» [16].

Цель работы: проанализировать клинико-экономическую целесообразность использования селективных методов сорбции липополисахарида в терапии сепсиса.

Материалы и методы

Модель клинико-экономической оценки селективных сорбционных методик экстракорпоральной гемокоррекции основана на анализе прямых и непрямых затрат при проведении ЭГК и основной терапии септического шока, затрат на коррекцию и лечение осложнений в рамках российской системы обязательного медицинского страхования. Программная база модели – «Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата» [1]. Временные рамки моделирования – первый год и пять лет после применения сорбционных альтернатив со ставкой дисконтирования 5%.

Разработка модели начиналась с определения спектра терапевтических альтернатив, имеющих действующую российскую сертификацию устройств для селективной сорбции липополисахарида. Далее был определен список устройств с опубликованными данными по клинической эффективности и исключены устройства с недостаточными или противоречивыми данными. После определения перечня сорбционных устройств проведены поиск и анализ результатов исследований о клинической эффективности и безопасности выбранных устройств – результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ), метаанализы и систематиче-

ские обзоры. Поиск проведен в системах e-Library, КиберЛенинка, PubMed, ResearchGate, Karger; использованы запросы: blood purification, random clinical trial, meta-analysis, sepsis, septic shock, ICU treatment, AKI sepsis, renal replacement therapy и др.

Целевая популяция – пациенты старше 18 лет с септическим шоком. Выделены две подгруппы, различающиеся наличием необходимости в ЗПТ: а) септический шок (СШ) без значимого острого повреждения почек: поддерживающая ЗПТ возможна для части пациентов по показаниям в первые сутки, далее ЗПТ не применяется; б) септический шок, осложнившийся тяжелым острым повреждением почек и требующим применения ЗПТ: ЗПТ проводится в ОРИТ до восстановления ренальных функций, далее возможна поддерживающая ЗПТ по показаниям.

В соответствии с выделенными подгруппами при анализе литературы были идентифицированы следующие критерии эффективности применения сорбционных устройств: а) выживаемость (связана с режимом ЭГК) – критерий конечной точки для клинико-экономического анализа; применим для обеих целевых групп пациентов с СШ с ОПП, так и без ОПП; б) независимость от диализа после ЗПТ, применяемой после ЭГК, – критерий для пациентов с СШ с ОПП [8].

В рамках текущего исследования критерием эффективности ЭГК принято сочетание исходов – количество выживших по обоим целевым подгруппам и независимых от диализа пациентов по группе пациентов с ОПП.

Влияние сорбции ЛПС на выживаемость. Результаты практически всех РКИ не обладают достаточной статистической значимостью как по причине т.н. «эффекта выжившего», так и по причине небольших выборок высокой гетерогенности. По мере аккумуляции данных РКИ был получен пул переменных, давших первые выводы о влиянии ЭГК на выживаемость при сепсисе в ОРИТ. Так, два метаанализа (один выполнен в 2013 г. и включал 16 РКИ, второй метаанализ от 2020 г. анализировал уже 39 РКИ) показали, что гемоперфузия для удаления эндотоксина высокой емкости эффективно снижала летальность. В первом случае относительный риск по отношению к консервативной терапии – RR 0,673, во втором же соотношение рисков (OR) составляло 0,40, в то время как чистые цитосорбенты не показали значимой эффективности [33, 38].

С учетом целевой группы исследования нас особенно интересовали РКИ с пациентами с септическим шоком несмотря на то, что объективных исследований, посвященных этому вопросу, очень мало. Проведенное в 2016–2018 гг. РКИ ASSET для колонки с малой сорбционной емкостью Alteco LPS Adsorber не дало значимых результатов в отношении влияния устройства на выживаемость и функциональные показатели [24, 25].

Относительно колонки Toraymyxin, обладающей высокой сорбционной емкостью, в РКИ

EUPHRATES от 2018 г. (450 взрослых пациентов с септическим шоком) не было обнаружено ее влияния на выживаемость [14]. В 2018 г. в post hoc анализе результатов РКИ EUPHRATES был сделан вывод, что адсорбция эндотоксина устройством высокой емкости все же повышает выживаемость пациентов с септическим шоком (преимущество перед традиционной терапией в 10,7% за период 28 дней; OR 0,52, $P=0,05$) [22].

В 2021–2022 гг. было проведено первое в России РКИ, посвященное ЭГК при СШ, ЛАССО – липополисахаридная адсорбция при септическом шоке (протокол: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04827407>) для колонки с высокой сорбционной емкостью Эфферон ЛПС. В качестве первичной конечной точки РКИ выбран факт выведения из состояния септического шока. Приняты во внимание следующие результаты (данные публикуются с разрешения правообладателей на информацию): септический шок успешно разрешался у 68% пациентов в группе Эфферон ЛПС и у 40% пациентов в группе контроля ($P=0,05$); длительность септического шока у выживших пациентов составила 59 часов, а в группе контроля – 101 час ($P=0,026$).

Выживаемость отнесена к вторичным конечным точкам РКИ ЛАССО; при этом был получен классический для РКИ результат: статистически значимые взаимосвязи выявлены на период первых 3 суток, после 3 суток значимость корреляций падала.

Подгруппа СШ, осложнившийся тяжелым ОПП: зависимость от диализа и продолжительность ЭГК/ЗПТ. На сегодня большинство исследователей признают, что экстракорпоральное очищение крови от циркулирующего эндотоксина приводит к торможению развития септического каскада, опосредованного ЛПС, улучшает гемодинамические показатели и клинический исход [5]. В России для медицинского использования зарегистрированы несколько колонок для адсорбирования циркулирующего в крови эндотоксина с использованием прямой гемоперфузионной терапии. Устройства, выпускаемые в виде колонки с сорбентом, по которым получены те или иные данные исследований *in vitro*, описаны отдельные случаи или проведены РКИ: Эфферон ЛПС (Efferon LPS), Toraymixin, Alteco LPS Adsorber, Токсипак (Toxipak).

Необходимо учитывать, что прямое сравнение терапевтических альтернатив сильно осложнено в силу ряда объективных причин. В частности, пациенты с септическим шоком – высоко гетерогенная группа, различающаяся по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям, особенностям питания, потреблению лекарственных препаратов и других субстанций, очага инфекции и патогена, вызвавшего воспаление, а также по времени диагностики сепсиса и началу терапии [2, 18, 26, 27, 28]. Любая характеристика может значимо влиять на исход септического шока и успешность терапии [31]. Поэтому описание медицинских случаев применения колонок с сорбентом может быть интересно с

точки зрения выявления потенциальных побочных эффектов, однако никак не связано с доказательностью клинической эффективности колонки.

Гетерогенность популяции пациентов также затрудняет возможность сравнения результатов РКИ. Так, РКИ EUPHRATES (2018), включившее больных с широким спектром клинических проявлений выраженности септического шока, не получило доказательств эффективности устройств с картрижем PMX-V для снижения смертности. Повышение выживаемости было установлено только в post-hoc анализе для ограниченной подгруппы пациентов с относительно умеренным уровнем эндотоксемии [12, 14, 22]. РКИ ASSET (2015–2017), проведенное для оценки эффективности устройства Alteco LPS, содержало мягкие критерии включения пациентов, не вполне соответствующие септическому шоку, однако и при смягченных условиях за 2 года было набрано всего 15 пациентов, и РКИ прекращено без достижения результатов [24]. В то же время российское РКИ ЛАССО (2021–2022), ставившее целью оценку эффективности колонки Эфферон ЛПС, было проведено на когорте пациентов с тяжелым септическим шоком, что отразилось и на лабораторных показателях, и на высокой смертности в обеих группах. В связи с этим результативность использования у пациентов с выраженным септическим шоком и с умеренным должна быть разной, и колонки могут быть адекватно сопоставимы только с применением коэффициентов дисконтирования. Расчеты по подобным коэффициентам, однако, в научной литературе отсутствуют.

ОПП, требующее подключения ЗПТ, является одним из основных осложнений, увеличивающих затраты. Влияние длительности ЗПТ на выживаемость изучалось, но статистически значимых результатов получено не было. На сегодня продолжают исследования взаимосвязи режима ЗПТ с восстановлением ренальных функций, предотвращением развития хронической болезни почек (ХБП) и зависимости пациентов от диализа.

В 2014 г. проведено ретроспективное когортное исследование, обнаружившее разницу в исходах между продолжительной (ПЗПТ) и интермиттирующей (ИЗПТ) заместительной почечной терапией. Материал был основан на анализе базы данных пациентов в критическом состоянии. Продемонстрирована следующая корреляция зависимости от диализа и применявшегося режима ЗПТ: у пациентов с хроническим диализом с ПЗПТ – 16,4% на 90-й день, 21,7% через 3 года; при ИЗПТ, соответственно, 20,8% и 26,6%. Был сделан вывод о 25% меньшем риске развития зависимости от диализа среди тех, кому проводили ПЗПТ (отношение рисков к пациентам на ИЗПТ – HR 0,75) [36]. В метаанализе 2017 г. [32] был сделан вывод о преимуществе ПЗПТ над ИЗПТ для восстановления ренальных функций у пациентов с ОПП (RR 1,10). В метаанализе 2021 г. также был отмечен потенциал ПЗПТ для снижения инвалидизации пациентов ОРИТ и риска развития

терминальной ХБП с потребностью в хроническом гемодиализе с соответствующим уменьшением влияния на бюджет [37].

Список сорбционных устройств для моделирования: Эфферон ЛПС (АО Эфферон), Toraymixin (Toray Medical Co.), Alteco LPS Adsorber (Alteco Medical AB), Токсипак (НПФ ПОКАРД). Колонки Десепта не рассматривались по причине недостаточного количества публикаций, а также публично размещенной информации о характеристиках колонок и инструкций к ним. Обзор основных характеристик сорбционных устройств приведен в табл. 1.

Для проведения анализа эффективности методов ЭГК создано дерево принятия решений с расчетом вероятностей переходов и конечных результатов (численность живых и независимых от диализа пациентов) для симулируемой группы в 1 000 пациентов для каждого метода ЭГК (рис. 1).

Методика учета затрат в модели. В основе расчета клинко-экономической эффективности заложен метод определения прямых и косвенных затрат на лечение пациентов с септическим шоком, а именно двух подгрупп: СШ без ОПП и СШ с ОПП. Клинко-экономическая эффективность рассчитывается как сумма прямых и косвенных затрат на одного исходного пациента из популяции и популяцию в целом, а также на одного живого и независимого от диализа пациента. Дополнительно определяется удельное экономическое бремя на душу населения. Удельные расходы на одного пациента из симулируемой группы определялись как средневзвешенные расходы по двум подгруппам в соответствии с весами подгрупп.

Прямые затраты. Расчет затрат начинается со стоимости процедур ЭГК, модель ориентирована на раннее проведение ЭГК в терапии СШ – до двух суток от развития сепсиса. Терапия СШ: пациенты получают начальную релевантную медицинскую помощь, санацию очага сепсиса, экстренное создание сосудистого доступа и один из видов ЭГК – 2 процедуры с 12-часовым перерывом. У части пациентов, не получающих процедуры ЭГК, существует риск развития ОПП [19].

Разовые затраты, включенные в расчет только для первого года модели:

1) создание сосудистого доступа для проведения ЭГК и ЗПТ в ОРИТ с учетом вероятности реконструкции;

2) санация очага сепсиса, проведение 2 процедур ЭГК в соответствии с инструкцией производителей – длительностью от 2 до 6 часов (в идеале 6 часов, но зависит от колонки) с 12-часовым перерывом между ними (по показаниям – проведение ЗПТ). Стоимость процедур определялась как стоимость колонок, расходных материалов и работы медицинской бригады;

3) ЗПТ в ОРИТ по показаниям. В случае ОПП – ежедневная на протяжении острого периода (гемофильтрация продолжительная или продленная, в зависимости от типа ЭГК) + поддерживающая

ИЗПТ (гемодиализ) в ОРИТ до восстановления ренальных функций со стандартной частотой – 3 процедуры в неделю;

4) терапия сепсиса в ОРИТ без учета стоимости ЭГК и ЗПТ. Длительность септического шока и длительность пребывания в ОРИТ и в стационаре определена индивидуально для сорбционных устройств на основе РКИ и пост-анализов для РКИ;

5) терапия сепсиса/последствий сепсиса в стационаре после ОРИТ без учета стоимости ЗПТ.

Регулярные затраты, включенные с дисконтированием в расчет на всем временном горизонте модели с пересчетом на каждый недельный цикл.

После выписки из стационара прямые медицинские расходы предполагаются только для пациентов, у которых развилась ХБП-5 и зависимость от диализа: 1) диализ и реконструкция доступа пациентам, у которых развилась ХБП-5 в ОРИТ и/или в стационаре; 2) терапия ХБП-5 и осложнений от ХБП-5. При этом учитывали следующие позиции: 1) процедуры гемодиализа – 3 раза в неделю [8]; 2) реконструкция доступа у 40,2% диализных пациентов в год [7]; 3) лекарственная терапия у пациентов, получающих диализ – КСГ ds18.002; 4) терапия ХБП-5 дополнительно к диализу – КСГ st18.001; 5) терапия осложнений ХБП-5: анемии (КСГ ds 05.001), стенокардии (ds13.001), инфаркта миокарда (ds13.001), инсульта (st15.014), гипертонии (st13.002), вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) (ds35.002), сепсиса (st12.005). Перечень наиболее типичных осложнений и частота их возникновения взяты у Р. И. Ягудиной [7].

Косвенные затраты:

1) недополученный валовый внутренний продукт (ВВП) вследствие:

– смерти пациентов – параметр фиксировали разово на этапе ОРИТ и стационара и учитывали во временном горизонте 5 лет;

– временной утраты трудоспособности во время пребывания в ОРИТ и в стационаре – параметр учитывали разово на первом году модели;

– инвалидизации после СШ с ОПП – параметр пересчитывали по каждому недельному циклу в горизонте 5 лет;

– временной утраты трудоспособности работающей части зависимых от диализа во время терапии осложнений ХБП-5 (параметр пересчитывали по каждому недельному циклу в горизонте 5 лет);

2) оплата листов временной утраты трудоспособности:

– выжившим пациентам на время пребывания в ОРИТ и в стационаре – параметр учитывали разово на первом году модели;

– работающей части зависимых от диализа во время терапии осложнений ХБП-5 (пересчитывали по недельному циклу в горизонте 5 лет);

3) социальные выплаты при инвалидизации:

– социальная пенсия и ежемесячные денежные выплаты зависимым от диализа, получившим степень инвалидности от 3 до 1 (параметр пересчитывали по каждому недельному циклу в горизонте 5 лет).

Таблица 1. Модели картриджей для клинико-экономического сравнения**Table 1. Models of devices used for clinical economic comparison**

Параметр	Toraymyxin	Эфферон LPS	Alteco LPS Adsorber	Токсипак
Сорбционная емкость по ЛПС, тыс. ЕЭ	640	790	7,5	20
Сорбционная емкость по цитокинам	X	XXX	X	X
Рекомендуемый антикоагулянт	Гепарин	Цитрат / гепарин	В инструкции без указаний	Гепарин / цитрат
Состав	Полистирольные волокна с лигандом, аффинным к ЛПС (Полимиксин В)	Макропористый сополимер сверхсшитого типа с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом, суспензия в физрастворе	Полиэтиленовые диски с лигандом, аффинным к ЛПС	Гранулы агарозы с аффинным к ЛПС лигандом
Ориентировочная стоимость на 1-ю половину 2022 г.	750 000 руб.	210 000 руб.	300 000 руб.	230 000 руб.
РКИ	Да, 2 завершенных и 1 текущее. Значимое улучшение ряда лабораторных и функциональных показателей. Значимые результаты по снижению общей смертности получены по подгруппе второго РКИ и только в режиме post hoc анализа	Да, 1. Значимое снижение длительности СШ и смертности для группы с процедурами ЛПС-сорбции; улучшение ряда лабораторных и функциональных показателей	Да, 1, без получения значимых результатов; закрыто по причине малого числа участников	Нет. Только статьи по результатам анализа сорбционной емкости <i>in vitro</i> и кейсы по применению колонки в тех или иных МО на нескольких пациентах того или иного профиля
Длительность процедуры	2 ч	Рекомендуемая 4–6 ч, допустимая – до 12 ч	2 ч	2 ч
Побочные эффекты	Да, примерно в 70% случаев	Да, примерно в 10% случаев	Нет данных, отсутствует нужная выборка	Нет данных, отсутствует нужная выборка
Спектр сорбции	ЛПС	ЛПС, цитокины и миоглобин	ЛПС	ЛПС

Ключевые допущения модели:

1) с учетом отсутствия исследований, в которых рассматриваемые терапевтические альтернативы сравнивались по одинаковым показателям клинической эффективности, либо отдельных РКИ по одинаковым показателям клинической эффективности, имеющих статистическую значимость, показатели клинической эффективности для модели рассчитаны на основе доступных метаанализов, имеющих широкое стратифицирование по группам сорбционных устройств [33, 38];

2) по каждой терапевтической альтернативе рассчитаны индивидуальные отношения шансов к традиционной терапии по критерию выживаемости на основе характеристик, релевантных тому или иному типу сорбционных устройств в метаанализах;

3) в качестве основы для расчета уровней выживаемости по сорбционным устройствам использованы отношения шансов, полученные из обзорных исследований, и уровень выживаемости пациентов после традиционной терапии, показанный в РКИ ЛАССО, как единственного доступного российского РКИ (47%);

4) оценка клинической эффективности выстроена в виде 2 последовательных ступеней – оценка выживаемости, к которой добавлена оценка доли независимых от диализа пациентов;

5) в модели использованы комплексные тарифы для терапии сепсиса в ОРИТ и в стационаре, отдельные расходы рассчитаны только для процедур ЭГК и ЗПТ;

6) колонки разделены на 2 класса по сорбционной емкости – высокой (200 тыс. ЕЭ по плазме человеческой крови и более) и низкой. Это связано, в первую очередь, с зарубежными исследованиями, в которых эффективность сорбции оценивалась на колонках с высокой сорбционной емкостью, в то время как по колонкам с базовыми характеристиками (15–20 тыс. ЕЭ) не было получено статистически обоснованных доказательств эффективности, отличающейся от эффективности большинства видов ЭГК;

7) эффективность колонок оценивали только по сорбционной емкости для эндотоксина;

8) для подгруппы пациентов с ОПП в качестве базовой ЗПТ брали ПЗПТ, так как ИЗПТ не рекомендована для детоксикации у тяжелых пациентов с множественной органной дисфункцией, а также потому, что она дает меньше осложнений в виде зависимости от диализа;

9) смертность учитывали только на этапе ЭГК в ОРИТ, так как долгосрочная выживаемость пациентов преимущественно определяется основным заболеванием, приведшим к септическому шоку и множественной органной дисфункции, и терапией заболевания;

10) модель учитывала только обычное состояние здоровья населения и не была рассчитана на процессы во время пандемии COVID-19 [11];

11) в основе расчета клинико-экономической эффективности заложен метод определения прямых и косвенных затрат пациентов с септическим шоком, а

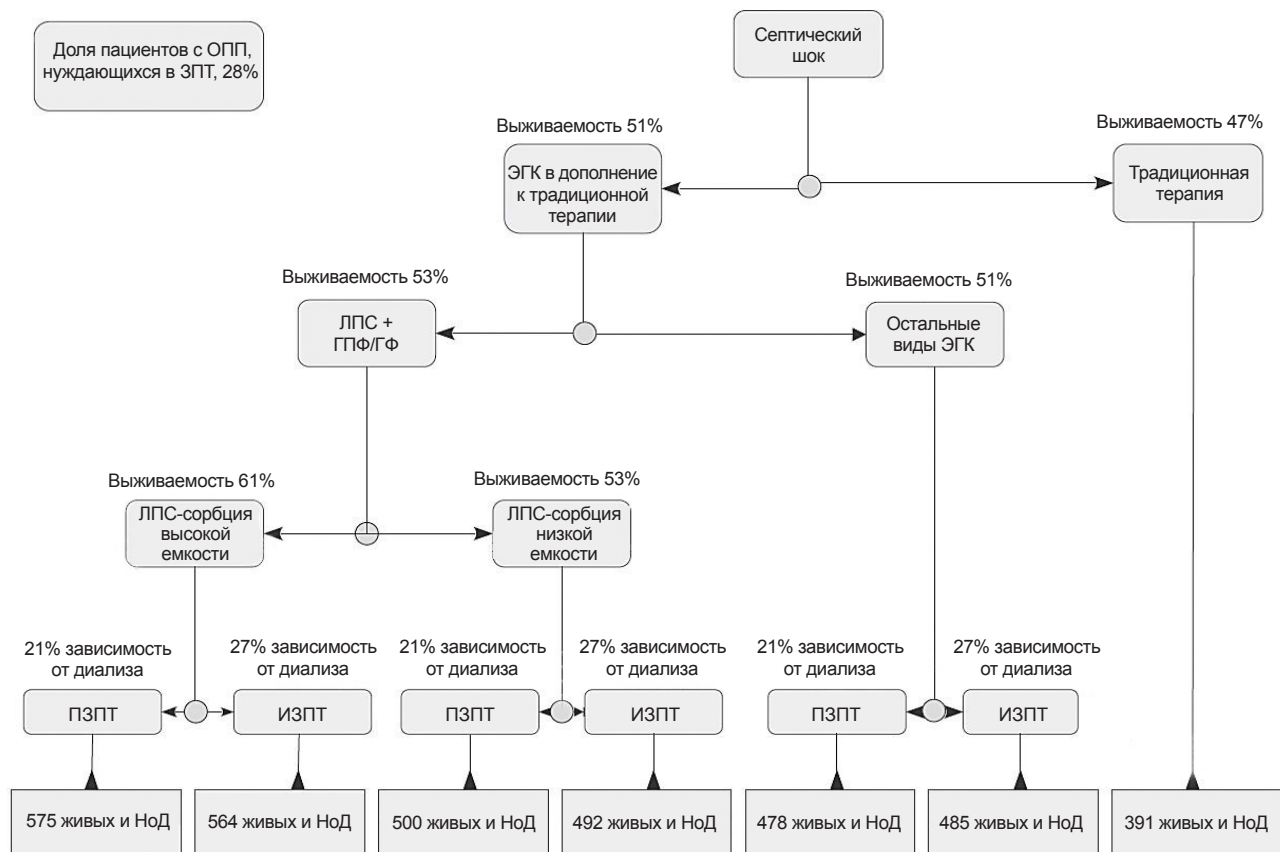


Рис. 1. Дерево принятия решения для пациентов с септическим шоком (*НоД – независимые от диализа)

Fig. 1. Decision tree for patients with septic shock (*IoD – independent of dialysis)

именно двух подгрупп: СШ без ОПП и СШ с ОПП. Клинико-экономическая эффективность рассчитывалась как сумма прямых и косвенных затрат на одного исходного пациента из популяции и популяцию в целом, а также на одного живого и независимого от диализа пациента. Дополнительно определялось удельное экономическое бремя на душу населения. Удельные расходы на одного пациента из симулируемой группы определялись как средневзвешенные расходы по двум подгруппам в соответствие с весами подгрупп. Макроструктура затрат на терапию больных с СШ определялась как средневзвешенные затраты на больных двух подгрупп: больные с СШ без ОПП, и затраты на больных с СШ с ОПП.

Результаты

Все расчеты выполнены в ценах за 2021–2022 гг. в рублях. Результаты клинико-экономического анализа представлены в показателях удельных затрат, эффективности затрат и изменений бюджетного экономического бремени у больных с СШ (как оценка средневзвешенной стоимости по двум подгруппам с и без ОПП и группой с преимущественно консервативным лечением).

Результаты моделирования затрат на одного пациента с СШ «на входе» в первый год (год лечения, табл. 2): в структуре затрат преобладали прямые

затраты – терапия СШ и ЭГК (70–80%). Сумма прямых затрат, необходимых для терапии СШ, была меньше всего при консервативной терапии – около 1,1 млн руб. на человека. Однако с учетом косвенных затрат (недополученного ВВП, выплат при временной утрате трудоспособности и инвалидизации) консервативная терапия уступала по экономичности терапии с ЭГК на основе картриджа Эфферон ЛПС.

По экономичности суммарных затрат (без учета эффективности) на одного пациента «на входе» лидировал картридж Эфферон ЛПС – 1,78 млн руб. за первый год. Протоколы без ЭГК (консервативная терапия) дали затраты больше на 69 тыс. руб. на человека. Протоколы на основе ЭГК с картриджами Токсипак и Alteco предполагали расход около 2,2 млн руб. и 2,3 млн руб. на человека в год соответственно. Наиболее «тяжеловесен» оказался протокол на основе картриджа Toгаму xin – практически 3 млн руб. на пациента в первый год.

Во временном периоде в 5 лет с дисконтированием 5% в структуре затрат преобладали косвенные – до 70%. По суммарным расходам на 1 пациента за 5 лет худшая экономичность, как и за первый год, была у протокола лечения с картриджем Toгаму xin – 5,2 млн руб. за 5 лет. Лечение без ЭГК в рамках традиционной терапии очень близко по сумме затрат – 5,1 млн руб. Наименьший объем затрат – у протокола с картриджем Эфферон ЛПС – 4,0 млн руб.

Таблица 2. Затраты на одного пациента «на входе» с СШ в первый год, тысяч рублей

Table 2. Cost per one patient 'on entry' with septic shock in ICU patients the first year after therapy, thousands of rubles

Затраты на одного пациента с СШ с ОПП в первый год, тысяч рублей	Эфферон ЛПС	Токсипак	Alteco LPS	Toraymixin	Консервативная терапия
Прямые затраты на лечение, в том числе:	1 228	1 559	1 682	2 426	997
Комплекс ЭГК + ЗПТ	849	929	1 052	1 936	119
Терапия в ОРИТ	284	472	472	318	745
Терапия в стационаре	95	158	158	172	133
Остальные затраты в первый год					
Затраты на терапию и осложнений и гемодиализ	47	41	41	47	120
Сумма прямых затрат	1 274	1 600	1 722	2 472	1 117
Косвенные затраты	503	603	603	519	729
Сумма затрат на одного пациента в первый год	1 777	2 202	2 325	2 992	1 846
Разница с наименьшим вариантом на пациента	–	425	548	1 215	69
Остальные затраты за пять лет с дисконтированием					
Затраты на терапию и осложнений и гемодиализ	245	212	212	245	620
Сумма прямых затрат	1 473	1 771	1 894	2 670	1 617
Косвенные затраты	2 561	2 897	2 897	2 577	3 441
Сумма затрат на одного пациента за пять лет с дисконтированием	4 033	4 669	4 791	5 248	5 058
Разница с наименьшим вариантом на пациента	–	636	758	1 215	1 025

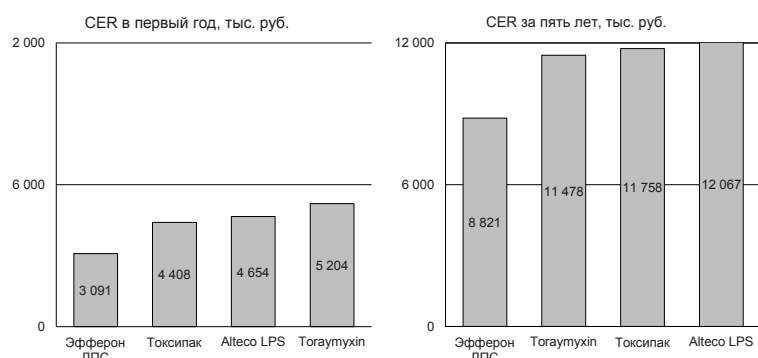
**Рис. 2.** Удельные затраты на одного живого и независимого от диализа пациента с СШ и СМОД в первый год после терапии и за пять лет с дисконтированием, тысяч рублей

Fig. 2. Net costs for one alive and independent from dialysis patient with septic shock and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) within the first year and five years after therapy, with discounting, thousands of rubles

Анализ «затраты – эффективность». Показатель эффективности затрат (CER, cost-effectiveness ratio) отражает удельные затраты бюджета (сумма прямых и косвенных затрат) на достижение состояния эффективности одним пациентом. Предпочтительной считается терапевтическая альтернатива, имеющая наименьший показатель CER.

Рейтинг по этому показателю возглавил Эфферон ЛПС – 3,1 млн. на одного живого и независимого от диализа пациента «на выходе» после терапии СШ (рис. 2). В расчете на временной горизонт 5 лет с дисконтированием лидер рейтинга остался прежним.

Анализ влияния на бюджет. Заключается в расчете стоимости терапевтических альтернатив для реальной когорты пациентов (в отличие от симулируемых групп для анализа затрат и анализа «затраты-эффективность»). Показатель за первый год (табл. 3) показал, что гипотетическое исполь-

зование протокола на основе картриджа Эфферон ЛПС выгоднее Токсипак на 45 млрд руб., Alteco на 58 млрд руб. и Торагмуксин на 129 млрд руб. При этом его применение сочетается с большей выживаемостью по сравнению с другими колонками. При использовании Торагмуксин показатель выживаемости аналогичен, но затраты на лечение больше.

При расчете на временной горизонт 5 лет тенденция сохраняется – технологией с наименьшей нагрузкой на бюджет является протокол на основе картриджа Эфферон ЛПС (427 млрд руб. за 5 лет против 495 млрд руб. при использовании картриджа Токсипак, 508 млрд руб. – картриджа Alteco и 556 млрд руб. – картриджа Торагмуксин.)

Бремя на душу населения – наибольшее в варианте с Торагмуксин (3 819 руб. на человека), далее – консервативная терапия (3 682 руб.) и картридж Alteco (3 489 руб.).

Таблица 3. Анализ влияния на бюджет – расчет затрат на вероятную популяцию на первый год, млн руб.

Table 3. Budget impact analysis – cost calculation for the potential patient population within the first year, million rubles

Затраты на популяцию с СШ и МОД в первый год, миллионов рублей	Эфферон ЛПС	Токсипак	Alteco LPS	Toraymyxin
Прямые затраты на лечение	129 971	165 051	178 040	256 789
Терапия в ОРИТ	30 038	49 978	49 978	33 613
Терапия в стационаре	10 025	16 688	16 688	18 167
Комплекс: сорбция + ЗПТ	89 908	98 385	111 375	205 009
Прямые затраты на осложнения	4 950	4 296	4 296	4 950
Терапия ХБП	158	137	137	158
Гемодиализ	4 519	3 922	3 922	4 519
Осложнения при ХБП	273	237	237	273
Сумма прямых затрат	134 921	169 347	182 337	261 739
Косвенные затраты	53 166	63 889	63 889	54 944
Недополученный ВВП	51 790	62 114	62 114	53 143
Оплата листов временной утраты трудоспособности	913	1 373	1 373	1 339
Выплаты по инвалидизации	463	402	402	463
Сумма затрат на популяцию СШ + ОПП за первый год	188 087	233 236	246 225	316 683
Разница с наименьшим вариантом на популяцию	–	45 148	58 138	128 596
Эффективность – живых и независимых от диализа, чел.	60 911	52 866	52 866	60 911
CER, тыс. руб.	3 088	4 412	4 658	5 199
Бремя на душу населения, руб.	1 293	1 603	1 693	2 177

Обсуждение

Встречаемые в литературе цифры летальности при сепсисе варьируют в широких пределах: от 20% до 30% для сепсиса и от 40% до 60% для септического шока [15, 20, 21, 30]. Количество смертей в мире, ассоциированных с сепсисом, оценивается на уровне 11 млн [29], в России – более 140 тыс. [6], что свидетельствует о масштабности демографических потерь. Поиск эффективных методов снижения смертности и инвалидизации таких пациентов – важная задача современной системы здравоохранения.

Лечение пациентов с сепсисом требует больших финансовых затрат. Европейские исследователи отмечают, что прямые медицинские расходы составляют около 30% в бремени сепсиса [34, 35]. Если учесть еще и косвенные расходы, такие как недополученный ВВП, выплаты по временной утрате трудоспособности и инвалидизации, то можно представить, какие затраты несут государства при организации лечения таких больных.

В среде анестезиологов-реаниматологов экономические аспекты лечения пациентов обсуждаются редко и в основном с позиции оценки растущих прямых затрат. По вполне понятным причинам акцент делается на исключительно медицинской составляющей – способности той или иной технологии переломить неблагоприятное течение патологического процесса. Однако представляется, что это неверно, поскольку адекватность финансирования прямо влияет на содержание интенсивного лечения и на технический прогресс в этой области, а возможность использовать новые дорогостоящие технологии – на результаты лечения и через это на совершенство-

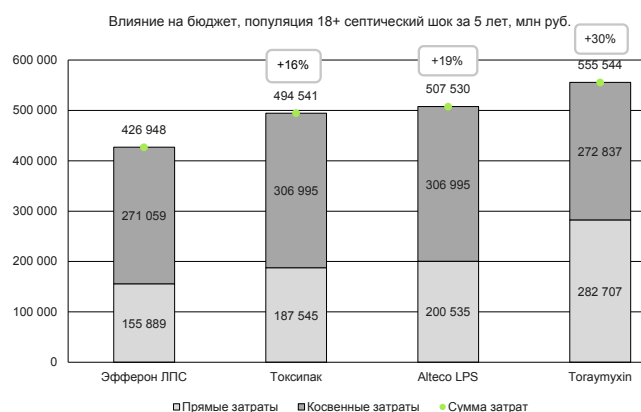


Рис. 3. Анализ влияния на бюджет терапевтических альтернатив во временном горизонте 5 лет с дисконтированием, миллионов рублей

Fig. 3. Budget impact analysis for the therapeutic alternatives within the time horizon of 5 years with discounting, million rubles

вание технологической составляющей интенсивной терапии, для чего требуются дополнительные ассигнования. Например, специалисты обратили внимание на то, что в последних международных рекомендациях по лечению пациентов с сепсисом «Surviving Sepsis Campaign – 2021» [16] появился пункт, не поддерживающий использование сорбционной терапии с помощью колонки с полимиксином В. Объяснение – дороговизна технологии и недостаточность доказательств ее эффективности. Но ведь недостаток информации возможен просто из-за редкого применения технологии как раз вследствие ее дороговизны. Важно понимать, что большие прямые затраты на технологию еще не обязательно означают рост нагрузки на бюджет государства. В частности, выполненные нами ранее

медико-экономические расчеты [3, 4] показали, что грамотное использование заместительной почечной терапии при критических состояниях в долгосрочной перспективе ведет к экономии затрат бюджета на весьма большие суммы. Отсюда, соответственно, *неприменение* таких технологий – *утраченная выгода* для государства и уменьшение его возможностей субсидировать здравоохранение.

Результаты данной работы подводят к аналогичному выводу и в отношении сорбционной терапии. Исследования, посвященные использованию методик экстракорпоральной гемокоррекции на основе ЛПС-сорбции, особенно в протоколах с устройствами ЛПС-сорбции высокой емкости, дают основание рассчитывать на их положительное влияние на выживаемость пациентов и, следовательно, на потенциальное предотвращение демографических потерь, снижение не прямых и косвенных затрат, не говоря уже о снижении напряжения в сопутствующих этому социально значимых вопросах (упрощение

работы нестационарных диализных центров, улучшение отношения населения к системе здравоохранения и т. п.). Хотя проведение текущего исследования было связано с определенными методическими сложностями, его результаты представляются нам важными, показательными и нужными для дискуссий о целесообразности выделения средств на современные технологии терапии септического шока.

Выводы

1. Использование технологий селективной сорбции липополисахарида в программе интенсивной терапии больных сепсисом хотя и сопровождается увеличением прямых и косвенных финансовых затрат, но в среднесрочной перспективе ведет к экономии бюджетных средств.

2. Совершенствование механизма компенсации затрат на использование данной технологии – перспективный путь для улучшения исходов лечения сепсиса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата (новая редакция) / Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29.12.2018 № 242-од, [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/GqdJz> (дата обращения: 28.07.2022).
2. Патерностер Д., Наги А. Иммуномодуляция, иммуностимуляция и экстракорпоральная гемокоррекция при сепсисе: возможности применения данных технологий в кардиохирургии // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 96–106. Doi:10.21292/2078-5658-2019-16-2-96-106.
3. Полушин Ю. С., Древал П. О., Заботина А. Н. Клинико-экономическая оценка терапии острого повреждения почек при сепсисе продолжительными комбинированными методами заместительной почечной терапии // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 5. – С. 7–20. Doi:10.21292/2078-5658-2021-18-5-7-20.
4. Полушин Ю. С., Соколов Д. В., Белоусов Д. Ю., Чеберда А. Е. Фармакоэкономическая оценка интермиттирующей и продолжительной заместительной почечной терапии // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 6. – С. 6–20. Doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-6-6-20.
5. Рубцов М. С., Шукевич Д. Л. Современные экстракорпоральные методы лечения критических состояний, обусловленных системным воспалительным ответом // Анестезиология и реаниматология. – 2019. – № 4. – С. 20–30. Doi: 10.17116/anaesthesiology201904120.
6. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / Под ред. акад. РАН Б. Р. Гельфанда. – 4-е изд. – М.: Медицинское информационное агентство, 2017. – 408 с. ISBN: 978-5-8948-1988-4.
7. Ягудина Р. И., Абдрашитова Г. Т., Серпик В. Г. и др. Экономическое бремя хронической болезни почек в Российской Федерации // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2014. – Т. 2, № 4. – С. 34–39. Doi: 10.30809/phe.4.2014.5.
8. Ягудина Р. И., Абдрашитова Г. Т., Серпик В. Г. Фармакоэкономический анализ оказания медицинской помощи больным с хронической болезнью почек, нуждающимся в проведении заместительной почечной терапии методами перитонеального диализа и гемодиализа в условиях Российского здравоохранения // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2015. – Т. 3, № 3. – С. 103–110. Doi: 10.30809/phe.3.2015.2.
9. Abdollahi M., Chelkeba L., Ahmadi A. et al. Early goal-directed therapy reduces mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: Systematic review and meta-analysis // Indian J Crit Care Med. – 2015. – Vol. 19, № 7. – P. 401–11. Doi: 10.4103/0972-5229.160281.

REFERENCES

1. Guidelines for comparative clinical and economic evaluation of drugs (new revision). Approved by Edict No.242-od as of 29.12.2018 by Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation provides expertise, information and methodological support in implementing healthcare policy. (In Russ.) (Epub.). Available: <https://clck.ru/GqdJz> (Accessed 28.07.2022) (In Russ.).
2. Paternoster D., Nagi A. Immunomodulation, immunostimulation and extracorporeal blood purification for sepsis: perspectives for the technologies use in cardio surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, vol. 16, no. 2, pp. 96–106. (In Russ.). Doi:10.21292/2078-5658-2019-16-2-96-106.
3. Polushin Yu. S., Dreval R. O., Zabolina A. N. Clinical and economic assessment of the therapy of acute kidney injury in sepsis with continuous combined methods of renal replacement therapy. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no 5, pp. 7–20. (In Russ.) Doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-5-7-20.
4. Polushin Yu. S., Sokolov D. V., Belousov D. Yu., Cheberda A. E. Pharmacoeconomic assessment of intermittent and continuous renal replacement therapy. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, vol. 14, no. 6, pp. 6–20. (In Russ.) Doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-6-6-20.
5. Rubtsov M. S., Shukevich D. L. Modern extracorporeal methods for critical conditions caused by systemic inflammatory response (review). *Anesthesiology i Reanimatologiya*, 2019, no. 4, pp. 20–30. (In Russ.) Doi:10.17116/anaesthesiology201904120.
6. Sepsis: classification, clinical diagnostic concept, and treatment. / Eds. by B. R. Gelfand. 4th ed., revised. Moscow, Medical information agency, 2017, 408 p. (In Russ.). ISBN: 978-5-8948-1988-4.
7. Yagudina R. I., Abdrashitova G. T., Serpik V. G. Economic burden of chronic renal disease in the Russian Federation. *Farmakoeconomika: Teoriya i Praktika*, 2014, vol. 2, no. 4, pp. 34–39. (In Russ.). Doi:10.30809/phe.3.2015.2.
8. Yagudina R. I., Abdrashitova G. T., Serpik V. G. et al. Pharmacoeconomic analysis of medical care for patients with chronic renal disease in need of renal replacement therapy through peritoneal dialysis and hemodialysis in the Russian health system. *Farmakoeconomika: Teoriya i Praktika*, 2015, vol. 3, no. 3, pp. 103–110. (In Russ.). Doi:10.30809/phe.4.2014.5.
9. Abdollahi M., Chelkeba L., Ahmadi A. et al. Early goal-directed therapy reduces mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: Systematic review and meta-analysis. *Indian J Crit Care Med*, 2015, vol. 19, no. 7, pp. 401–11. Doi: 10.4103/0972-5229.160281.

10. Bagshaw S. M., Uchino S., Bellomo R. et al. Beginning and ending supportive therapy for the kidney (BEST Kidney) investigators. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2007. Vol. 2, № 3. – P. 431–9. Doi: 10.2215/CJN.03681106.
11. Beltrán-García J., Osca-Verdegall R., Pallardó F. V. et al. Sepsis and coronavirus disease 2019: common features and anti-inflammatory therapeutic approaches // *Crit Care Med*. – 2020. – Vol. 48, № 12. – P. 1841–1844. Doi: 10.1097/CCM.0000000000004625.
12. Bottiroli M., Monti G., Pincioli R. et al. Prevalence and clinical significance of early high endotoxin activity in septic shock: an observational study // *Journal of Critical Care*. – 2017. – № 41. – P. 124–129. Doi:10.1016/j.jcrc.2017.04.030.
13. Case J., Khan S., Khalid R. et al. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit // *Crit Care Res Pract*. – 2013. – № 2013. – P. 479730. Doi: 10.1155/2013/479730.
14. Dellinger R. P., Bagshaw S. M., Antonelli M. et al. Effect of targeted polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level: The EUPHRATES randomized clinical trial // *JAMA*. – 2018. – Vol. 320, № 14. – P. 1455–1463. Doi:10.1001/jama.2018.14618.
15. Dupuis C., Bouadma L., Ruckly S. et al. Sepsis and septic shock in France: incidences, outcomes and costs of care // *Ann Intensive Care*. – 2020. – Vol. 10, № 1. P. 145. Doi: 10.1186/s13613-020-00760-x.
16. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 // *Crit Care Med*. – 2021. – Vol. 49, № 11. P. e1063–e1143. Doi:10.1097/CCM.0000000000005337.
17. Gemmell L., Docking R., Black E. Renal replacement therapy in critical care // *BJA Education*. – 2017. – № 17. – P. 88–93. Doi: 10.1093/bjaed/mkw070.
18. Gotts J. E., Matthay M. A. Sepsis: pathophysiology and clinical management // *BMJ*. – 2016. – № 353. – P. i1585. Doi:10.1136/bmj.i1585.
19. Hoste E. A., Bagshaw S. M., Bellomo R. et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study // *Intensive Care Med*. – 2015. – Vol. 41, № 8. – P. 1411–1423. Doi:10.1007/s00134-015-3934-7.
20. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study // *Intensive Care Med*. – 2016. – Vol. 42, № 12. – P. 1980–1989. Doi:10.1007/s00134-016-4504-3.
21. Kim J., Kim K., Lee H. et al. Epidemiology of sepsis in Korea: a population-based study of incidence, mortality, cost and risk factors for death in sepsis // *Clin. Experim. Emerg. Med*. – 2019. – Vol. 6, № 1. – P. 49–63. Doi: 10.15441/ceem.18.007.
22. Klein D. J., Foster D., Walker P. M. et al. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial // *Intens. Care Med*. – 2018. – Vol. 44, № 12. – P. 2205–2212. Doi:10.1007/s00134-018-5463-7.
23. Lai T. S., Wang C. Y., Pan S. C. et al. Risk of developing severe sepsis after acute kidney injury: a population-based cohort study // *Crit Care*. – 2013. – Vol. 17, № 5. – P. R231. Doi:10.1186/cc13054.
24. Lipcsey M., Tenhunen J., Pischke S. E. et al. Endotoxin removal in septic shock with the alteco LPS adsorber was safe but showed no benefit compared to placebo in the double-blind randomized controlled trial-the asset study // *Shock*. – 2020. – Vol. 54, № 2. – P. 224–231. Doi:10.1097/SHK.0000000000001503.
25. Lipcsey M., Tenhunen J., Sjölin J. et al. Abdominal septic shock – endotoxin adsorption treatment (ASSET) – endotoxin removal in abdominal and urogenital septic shock with the Alteco® LPS Adsorber: study protocol for a double-blinded, randomized placebo-controlled trial // *Trials*. – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 587. Doi:10.1186/s13063-016-1723-4.
26. Marik P. E. Don't miss the diagnosis of sepsis! // *Crit Care*. – 2014. – Vol. 18, № 5. – P. 1–3. Doi:10.1186/s13054-014-0529-6.
27. Mat-Nor M. B., Ralib A., Abdulah N. Z. et al. The diagnostic ability of procalcitonin and interleukin-6 to differentiate infectious from noninfectious systemic inflammatory response syndrome and to predict mortality // *Journal of critical care*. – 2016. – № 33. – P. 245–251. Doi:10.1016/j.jcrc.2016.01.002.
28. Mayr F. B. Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis // *JAMA*. – 2010. – Vol. 303, № 24. – P. 2495–503. Doi:10.1001/jama.2010.851.
29. Monard C., Rimmelé T., Ronco C. Extracorporeal blood purification therapies for sepsis // *Blood Purif*. – 2019. – № 47 Suppl 3. – P. 1–14. Doi: 10.1159/000499520.
30. Paoli C. J., Reynolds M. A., Sinha M. et al. Epidemiology and costs of sepsis in the united states – an analysis based on timing of diagnosis and severity level // *Crit. Care Med*. – 2018. – Vol. 46, № 12. – P. 1889–1897. Doi: 10.1097/CCM.0000000000003342.
10. Bagshaw S. M., Uchino S., Bellomo R. et al. Beginning and ending supportive therapy for the kidney (BEST Kidney) investigators. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, vol. 2, no. 3, pp. 431-9. Doi: 10.2215/CJN.03681106.
11. Beltrán-García J., Osca-Verdegall R., Pallardó F. V. et al. Sepsis and coronavirus disease 2019: common features and anti-inflammatory therapeutic approaches. *Crit Care Med*, 2020, vol. 48, no. 12, pp. 1841-1844. Doi: 10.1097/CCM.0000000000004625.
12. Bottiroli M., Monti G., Pincioli R. et al. Prevalence and clinical significance of early high endotoxin activity in septic shock: an observational study. *Journal of Critical Care*, 2017, no. 41, pp. 124-129. Doi:10.1016/j.jcrc.2017.04.030
13. Case J., Khan S., Khalid R. et al. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Crit Care Res Pract*, 2013, no. 2013, p. 479730. Doi: 10.1155/2013/479730.
14. Dellinger R. P., Bagshaw S. M., Antonelli M. et al. Effect of targeted polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level: the EUPHRATES randomized clinical trial. *JAMA*, 2018, vol. 320, no. 14, pp. 1455-1463. Doi:10.1001/jama.2018.14618.
15. Dupuis C., Bouadma L., Ruckly S. et al. Sepsis and septic shock in France: incidences, outcomes and costs of care. *Ann Intensive Care*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 145. Doi: 10.1186/s13613-020-00760-x.
16. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med*, 2021, vol. 49, no. 11, pp. e1063-e1143. Doi:10.1097/CCM.0000000000005337.
17. Gemmell L., Docking R., Black E. Renal replacement therapy in critical care. *BJA Education*, 2017, no. 17, pp. 88-93. Doi: 10.1093/bjaed/mkw070.
18. Gotts J. E., Matthay M. A. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*, 2016, no. 353, pp. i1585. Doi:10.1136/bmj.i1585.
19. Hoste E. A., Bagshaw S. M., Bellomo R. et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*, 2015, vol. 41, no. 8, pp. 1411-1423. Doi: 10.1007/s00134-015-3934-7.
20. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med*, 2016, vol. 42, no. 12, pp. 1980-1989. Doi: 10.1007/s00134-016-4504-3.
21. Kim J., Kim K., Lee H. et al. Epidemiology of sepsis in Korea: a population-based study of incidence, mortality, cost and risk factors for death in sepsis. *Clin. Experim. Emerg. Med.*, 2019, vol. 6, no. 1, pp. 49-63. Doi: 10.15441/ceem.18.007.
22. Klein D. J., Foster D., Walker P. M. et al. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intens. Care Med.*, 2018, vol. 44, no. 12, pp. 2205-2212. Doi: 10.1007/s00134-018-5463-7.
23. Lai T. S., Wang C. Y., Pan S. C. et al. Risk of developing severe sepsis after acute kidney injury: a population-based cohort study. *Crit Care*, 2013, vol. 17, no. 5, pp. R231. Doi: 10.1186/cc13054.
24. Lipcsey M., Tenhunen J., Pischke S. E. et al. Endotoxin removal in septic shock with the alteco LPS adsorber was safe but showed no benefit compared to placebo in the double-blind randomized controlled trial-the asset study. *Shock*, 2020, vol. 54, no. 2, pp. 224-231. Doi: 10.1097/SHK.0000000000001503.
25. Lipcsey M., Tenhunen J., Sjölin J. et al. Abdominal Septic Shock – Endotoxin adsorption treatment (ASSET) – endotoxin removal in abdominal and urogenital septic shock with the Alteco® LPS Adsorber: study protocol for a double-blinded, randomized placebo-controlled trial. *Trials*, 2016, vol. 17, no. 1, pp. 587. Doi: 10.1186/s13063-016-1723-4.
26. Marik P. E. Don't miss the diagnosis of sepsis! *Crit Care*, 2014, vol. 18, no. 5, pp. 1-3. Doi: 10.1186/s13054-014-0529-6.
27. Mat-Nor M. B., Ralib A., Abdulah N. Z. et al. The diagnostic ability of procalcitonin and interleukin-6 to differentiate infectious from noninfectious systemic inflammatory response syndrome and to predict mortality. *Journal of critical care*, 2016, no. 33, pp. 245-251. Doi: 10.1016/j.jcrc.2016.01.002.
28. Mayr F. B. Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. *JAMA*, 2010, vol. 303, no. 24. Doi: 10.1001/jama.2010.851.
29. Monard C., Rimmelé T., Ronco C. Extracorporeal blood purification therapies for sepsis. *Blood Purif*, 2019; no. 47, suppl. 3, pp. 1-14. Doi: 10.1159/000499520.
30. Paoli C. J., Reynolds M. A., Sinha M. et al. Epidemiology and costs of sepsis in the united states – an analysis based on timing of diagnosis and severity level. *Crit. Care Med.*, 2018, vol. 46, no. 12. Doi: 10.1097/CCM.0000000000003342.

31. Rudd K. E., Johnson S. C., Agesa K. M. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the global burden of disease study // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10219. – P. 200–211. Doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
32. Schoenfelder T., Chen X., Bleb H. H. Effects of continuous and intermittent renal replacement therapies among adult patients with acute kidney injury // *GMS Health Technology Assessment*. – 2017. – № 13. – doc 01. Doi: 10.3205/hta000127.
33. Snow T. A. C., Littlewood S., Corredor C. et al. Effect of extracorporeal blood purification on mortality in sepsis: a meta-analysis and trial sequential analysis // *Blood Purif.* – 2021. – Vol. 50, № 4–5. – P. 462–472. Doi: 10.3205/hta000127.
34. Tiru B., DiNino E. K., Orenstein A. et al. The economic and humanistic burden of severe sepsis // *Pharmacoeconomics*. – 2015. – Vol. 33, № 9. – P. 925–937. Doi:10.1007/s40273-015-0282-y.
35. Torio C. M., Moore B. J. National inpatient hospital costs: the most expensive conditions by payer, 2013: Statistical Brief #204 Rockville (MD): agency for healthcare research and quality (US), 2016. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK368492/> (дата обращения: 09.02.2023).
36. Wald R., Shariff S. Z., Adhikari N. K. J. et al. The association between renal replacement therapy modality and long-term outcomes among critically ill adults with acute kidney injury // *Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 4, № 42. – P. 868–77. Doi: 10.1159/000499589.
37. Ye Z., Wang Y., Ge L. et al. Comparing renal replacement therapy modalities in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and network meta-analysis // *Crit Care Explor.* – 2021. – Vol. 3, № 5. P. e0399. Doi:10.1097/CCE.0000000000000399.
38. Zhou F., Peng Z., Murugan R. et al. Blood purification and mortality in sepsis // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41, № 9. Doi: 10.1097/CCM.0b013e31828cf412.
31. Rudd K. E., Johnson S. C., Agesa K. M. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10219. Doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
32. Schoenfelder T., Chen X., Bleb H. H. Effects of continuous and intermittent renal replacement therapies among adult patients with acute kidney injury. *GMS Health Technology Assessment*, 2017, no. 13, doc 01. Doi: 10.3205/hta000127.
33. Snow T. A. C., Littlewood S., Corredor C. et al. Effect of extracorporeal blood purification on mortality in sepsis: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Blood Purif.*, 2021, vol. 50, no. 4-5, pp. 462-472.
34. Tiru B., DiNino E. K., Orenstein A. et al. The economic and humanistic burden of severe sepsis. *Pharmacoeconomics*, 2015, vol. 33, no. 9, pp. 925-937. Doi: 10.1007/s40273-015-0282-y.
35. Torio C. M., Moore B. J. National inpatient hospital costs. The most expensive conditions by payer, 2013. Statistical Brief #204 Rockville (MD). Agency for healthcare research and quality (US), 2016. (Epub.). Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK368492/> (Accessed: 09.02.2023).
36. Wald R., Shariff S. Z., Adhikari N. K. J. et al. The association between renal replacement therapy modality and long-term outcomes among critically ill adults with acute kidney injury. *Crit. Care Med.*, 2014, vol. 4, no. 42, pp. 868-77. Doi: 10.1159/000499589.
37. Ye Z., Wang Y., Ge L. et al. Comparing renal replacement therapy modalities in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Care Explor.*, 2021; vol. 3, no. 5, pp. e0399. Doi: 10.1097/CCE.0000000000000399.
38. Zhou F., Peng Z., Murugan R. et al. Blood purification and mortality in sepsis. *Crit. Care Med.*, 2013, vol. 41, no. 9. Doi: 10.1097/CCM.0b013e31828cf412.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Полушин Юрий Сергеевич

академик РАН, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, руководитель Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии
E-mail: polushin1@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6313-5856, SPIN: 2006-1194

Соколов Дмитрий Васильевич

ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: sokolovdv82@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7165-4701

Некоммерческое партнерство
«Центр Социальной Экономики»,
119421, Москва, Ленинский пр., д. 111, корп. 1

Древал Руслан Орестович

генеральный директор
E-mail: dreval.ruslan@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-5109-7772, SPIN: 5531-3443

Заботина Анна Никитична

ведущий аналитик
E-mail: annasocio@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0378-9740

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Pavlov University,
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia*

Polushin Yuriy S.

Academician of the RAS, Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Head of the Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care
E-mail: polushin1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6313-5856, SPIN: 2006-1194

Sokolov Dmitry V.

Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department, Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care
E-mail: sokolovdv82@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7165-4701

Nonprofit Partnership «Center for Social Economics»,
Build. 1, 111, Leninskiy ave., Moscow, 119421

Dreval Ruslan O.

General Director
E-mail: dreval.ruslan@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-5109-7772, SPIN: 5531-3443

Zabotina Anna N.

Leading Analyst
E-mail: annasocio@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0378-9740