

Гемосорбция у пациентов с различными видами респираторной поддержки при тяжелом течении COVID-19

Р. Э. Якубцевич, Д. Н. Ракашевич*

Гродненский государственный медицинский университет,
Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Горького, д. 80

Для цитирования: Р. Э. Якубцевич, Д. Н. Ракашевич. Гемосорбция у пациентов с различными видами респираторной поддержки при тяжелом течении COVID-19. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (5): 10–17. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-5-10-17> [На русск. и англ.]

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность гемосорбции у пациентов с тяжелым течением COVID-19 при проведении инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и неинвазивной респираторной поддержки.

Методы. Ретроспективно продольно изучили клинико-лабораторные показатели 49 пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции, находившихся на лечении в ОАиР №1 Гродненской университетской клиники в период с сентября 2020 года по ноябрь 2021 года, при проведении гемосорбции через сорбент «Гемо-Протеазосорб». Всех пациентов разделили на две группы: «Гемо-Протеазосорб + ИВЛ» ($n=22$) — гемосорбцию проводили на фоне инвазивной ИВЛ, и «Гемо-Протеазосорб без ИВЛ» ($n=27$) — гемосорбцию проводили на фоне низко- и высокопоточной оксигенотерапии, либо неинвазивной ИВЛ (НИВЛ).

Результаты. На фоне гемосорбции в группе «Гемо-Протеазосорб + ИВЛ» отметили снижение прокальцитонина (PCT) (0,27 (0,12–2,08) — 0,14 (0,05–1,77)), при $p=0,027$, С-реактивного белка (СРБ) (135,4 (10,6–303,0) — 64,3 (1,2–147,0)), при $p=0,003$, фибриногена (11,7 (4,9–19,49) — 8,2 (3,7–14,7)), при $p=0,00004$, Д-димеров (1432,0 (443,0–6390,0) — 1087,0 (415,0–3247,0)), при $p=0,006$ на 3-и сутки после сеанса ЭКД. В группе «Гемо-Протеазосорб без ИВЛ» также отметили снижение PCT (0,29 (0,14–21,25) — 0,14 (0,04–11,91)), при $p=0,002$, СРБ (132,6 (30,7–183,0) — 28,55 (5,3–182,0)), при $p=0,0002$, фибриногена (10,2 (4,41–15,5) — 6,5 (2,8–11,9)), при $p=0,00005$, Д-димеров (1445,0 (365,0–4830,0) — 1049,0 (301,0–3302,0)), при $p=0,005$, наблюдали повышение индекса SpO_2/FiO_2 (238 (88–461) — 320 (98–471)), при $p=0,011$. На 5-7-е сутки в группе «Гемо-Протеазосорб без ИВЛ» наблюдали положительную динамику индекса SpO_2/FiO_2 (238 (88–461) — 320 (96–471)), при $p=0,002$, а также — тенденцию к дальнейшему снижению СРБ (132,6 (30,7–183,0) — 23,85 (2,2–200,0)), при $p=0,0001$ и фибриногена (10,2 (4,41–15,5) — 5,11 (2,3–11,5)), при $p=0,0017$. Состояния пациентов на фоне гемосорбции на всех этапах исследования оценивали по шкале NEWS2. В группе «Гемо-Протеазосорб + ИВЛ» отметили уменьшение среднего балла на 2–3-и сутки исследования (8,0 (4,0–11,0) — 6,0 (2,0–10,0)), при $p=0,0002$, на 5–7-е сутки отметили его рост по сравнению со 2 этапом, но значения были ниже чем на этапе «до гемосорбции» (8,0 (4,0–11,0) — 7,0 (2,0–9,0)), при $p=0,011$. В группе «Гемо-Протеазосорб без ИВЛ» на 3-и сутки лечения отметили уменьшение среднего балла по шкале NEWS2 (7,0 (3,0–9,0) — 5,0 (1,0–9,0)), при $p=0,00002$, на 5–7-е сутки тенденция к его снижению сохранялась (7,0 (3,0–9,0) — 3,0 (1,0–8,0)), при $p=0,00002$.

Заключение. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 при проведении как кислородотерапии, так и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) эффективна гемосорбция ввиду снижения уровней маркеров воспаления, гиперкоагуляции, уменьшения баллов по шкале NEWS2.

Ключевые слова: Sars-CoV-2, COVID-19; цитокиновый шторм; гемосорбция; Гемо-Протеазосорб; искусственная вентиляция легких; ИВЛ; неинвазивная респираторная поддержка

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hemoadsorption in Patients with Various Types of Respiratory Support for Severe COVID-19

Ruslan E. Yakubtsevich, Dmitry N. Rakashevich*

Grodno State Medical University,
80 Gorky Str., 230009 Grodno, Belarus

Summary

Study aim. To evaluate the efficacy of hemoadsorption in patients with severe COVID-19 on mechanical lung ventilation (MLV) and noninvasive respiratory support.

Material and methods. We retrospectively analysed longitudinal clinical and laboratory parameters of 49 patients with severe coronavirus infection who were treated in the First Intensive care unit of Grodno University

Адрес для корреспонденции:

Дмитрий Николаевич Ракашевич
E-mail: wwwrakashevichdima2011@mail.ru

Correspondence to:

Dmitry N. Rakashevich
E-mail: wwwrakashevichdima2011@mail.ru

Hospital from September 2020 to November 2021 and underwent hemoadsorption using the Hemo-Proteasorb sorbent. All patients were divided into two groups: Hemo-Proteasorb + MLV (22 patients who underwent hemoadsorption while being on MLV) and Hemo-Proteasorb without MLV (27 patients who had hemoadsorption while receiving the low- and high-flow oxygen therapy or noninvasive lung ventilation).

Results. In the Hemo-Proteasorb + MLV group a decrease in procalcitonin (PCT) (from 0.27 [0.12–2.08] down to 0.14 [0.05–1.77], $P=0.027$), C-reactive protein (CRP) (from 135.4 [10.6–303.0] down to 64.3 [1.2–147.0], $P=0.003$), fibrinogen (from 11.7 [4.9–19.49] to 8.2 [3.7–14.7], $P=0.00004$), and D-dimer (from 1432.0 [443.0–6390.0] to 1087.0 [415.0–3247.0], $P=0.006$) was seen on day 3 after the hemoadsorption session. The Hemo-Proteasorb without MLV group also demonstrated a reduction in the levels of CRP (from 4 [10.6–303.0] to 64.3 [1.2–147.0], $P=0.003$), fibrinogen (from 11.7 [4.9–19.49] to 8.2 [3.7–14.7], $P=0.00004$), D-dimer (from 1432.0 [443.0–6390.0] to 1087.0 [415.0–3247.0], $P=0.006$) on day 3 after the hemoadsorption session. The Hemo-Proteasorb without MLV group also showed a decrease in PCT (from 0.29 [0.14–21.25] to 0.14 [0.04–11.91], $P=0.002$), CRP (from 132.6 [30.7–183.0] to 28.55 [5.3–182.0], $P=0.0002$), fibrinogen (from 10.2 [4.41–15.5] to 6.5 [2.8–11.9], $P=0.00005$), D-dimer (from 1445.0 [365.0–4830.0] to 1049.0 [301.0–3302.0], $P=0.005$), while an increase in SpO_2/FiO_2 (from 238 [88–461] up to 320 [98–471], $P=0.011$) was registered. On days 5–7, positive changes in SpO_2/FiO_2 index (238 [88–461] vs 320 [98–471], $P=0.0020$) were observed in the Hemo-Proteasorb without MLV group, as well as a trend toward further reduction in the levels of CRP (132.6 [30.7–183.0] vs 23.85 [2.2–200.0], $P=0.0001$) and fibrinogen (10.2 [4.41–15.5] to 5.11 [2.3–11.5], $P=0.0017$). The patients were assessed using the NEWS2 score at all the stages of the study. On days 2–3 of the study, a reduction in the mean NEWS2 score was noted in the Hemo-Proteasorb + MLV group (8.0 [4.0–11.0] vs 6.0 [2.0–10.0], $P=0.0002$), whereas on days 5–7 its increase was seen vs stage 2 of the study with its values still lower than those prior to hemoadsorption (8.0 [4.0–11.0] vs 7.0 [2.0–9.0], $P=0.011$). On day 3 of treatment, in the Hemo-Proteasorb without MLV group we observed a decreased mean NEWS2 score (7.0 [3.0–9.0] vs 5.0 [1.0–9.0], $P=0.00002$), on days 5–7, this trend was still present (7.0 [3.0–9.0] vs 3.0 [1.0–8.0], $P=0.00002$).

Conclusion. Hemoadsorption was beneficial for patients with severe COVID-19 during both oxygen therapy and mechanical ventilation due to decreased levels of inflammatory markers, hypercoagulation, and reduced NEWS2 scores.

Keywords: Sars-CoV-2; COVID-19; cytokine storm; hemoadsorption; Hemo-Proteasorb; mechanical lung ventilation; ventilatory support; noninvasive respiratory support

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

Read the full-text English version at www.reanimatology.ru

Введение

Коронавирусная болезнь COVID-19, возникшая в декабре 2019 г., стала настоящим вызовом для ученых и врачей всего мира и, несмотря на колоссальные усилия, направленные на борьбу с инфекцией, в апреле 2020 г. приняла статус пандемии и по состоянию на сентябрь 2021 г. является серьезной угрозой для здоровья человека. Серьезность пандемии обусловлена высокой летальностью при тяжелом течении инфекции. Так как пациенты при течении инфекции в тяжелой форме находятся на лечении в отделении интенсивной терапии и, как правило, поступают с осложнениями в виде обширных легочных повреждений с дыхательной недостаточностью и в большинстве случаев с тяжелым коморбидным фоном, вопрос эффективного лечения таких пациентов остается актуальным. С учетом высокой общей летальности (42–62%) при тяжелом течении инфекции, особое внимание следует уделить пациентам, которым эффективная респираторная поддержка, ввиду тяжести состояния, возможна только в виде ИВЛ. Летальность у этой категории пациентов колеблется от 75 до 90% [1, 2]. В некоторых крупных эпидемиологических исследованиях отмечается высокая частота проведения инвазивной механической вентиляции среди всех пациентов с COVID-19, поступивших в отделения интенсивной терапии: от 29% в Китае до 89,9% в США [3, 4].

Следует отметить, что еще до начала пандемии отмечалась высокая летальность паци-

ентов в возрасте 80–90 лет с тяжелым коморбидным фоном, которым проводилась ИВЛ. Так, в эпидемиологическом исследовании, проведенном в США в 2010 г., летальный исход наблюдался у 50% лиц в возрасте 85 лет и старше, находящихся на ИВЛ [5].

Первой проблемой, с которой приходится бороться врачам, является ОРДС на фоне легочного повреждения с тяжелой дыхательной недостаточностью, что является причиной смерти у 70% пациентов в отделениях реанимации. Вторым, но не менее значимым фактором, обуславливающим летальность в 28% случаев у пациентов с тяжелым течением COVID-19 инфекции, является развитие «цитокинового шторма» как следствие «неадекватного» ответа иммунной системы на вирус SARS-CoV-2. Механизм такого цитокинового ответа на данное время не выяснен, однако известно, что вирус способен внедрять свою РНК в клетку посредством взаимодействия с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 типа (ACE-2), что приводит к активации системы интерферона и образованию новых рецепторов ACE-2, и, как следствие, способствует появлению новых «ворот» для инфекции [6]. Прямое вирусное повреждение возникает вследствие репликации вируса в дыхательных путях, приводящей к развитию пироптоза (программируемой гибели клеток, сопровождаемой развитием воспалительной реакции) и синдрома капиллярной утечки. Следствием воспалительной реакции,

возникающей при пироптозе, является гиперцитокинемия, превращающая защитную физиологическую цитокиновую реакцию организма в патологическую (непосредственно «цитокиновый шторм») [7].

Другим механизмом повреждения легочной ткани является диффузное альвеолярное повреждение легких в результате секреции протеаз и активных форм кислорода, приводящих к развитию отека легких [8]. Кроме повреждения легких, развитие «цитокинового шторма» при COVID-19 инфекции характеризуется поражением сердечно-сосудистой, выделительной, гепато-билиарной систем и сопровождается возникновением полисистемной органной дисфункции [9–11].

В настоящее время широко используемым методом для блокады «цитокинового шторма» является медикаментозная супрессия ингибитором рецепторов к интерлейкину-6 тоцилизумабом [12]. Однако существует категория пациентов, для которых использование данного препарата противопоказано: лица с длительной фоновой иммуносупрессией, с риском возникновения генерализованной бактериальной инфекции или при ее наличии и пр. [13]. Применение тоцилизумаба несет с собой высокий риск возникновения не только генерализованной бактериальной инфекции, но и инвазивного кандидоза, что может ухудшить исход у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [14].

Из альтернативных методов борьбы с «цитокиновой агрессией» обосновано применение таких методов экстракорпорального очищения крови как, каскадная гемофильтрация, высокообъемная гемофильтрация, плазмаферез, гемоперфузия, экстракорпоральная поддержка печени, высокоадсорбционная гемофильтрация и перфузия через мембраны с отсечкой молекул средней массы для удаления цитокинов и химических медиаторов из крови пациентов с тяжелым течением COVID-19 [15]. Следует отметить, что еще до начала пандемии С. Ronco и соавторами была доказана эффективность различных методов экстракорпоральной детоксикации (ЭКД) и дано патофизиологическое обоснование их применения для восстановления «иммунного гомеостаза» при сепсис-ассоциированном «цитокиновом шторме» [16].

Среди методов ЭКД значимую эффективность в лечении пациентов с COVID-19 продемонстрировала антицитокиновая гемосорбция. Доказано, что применение данной методики позволяет провести экстракорпоральную элиминацию ключевых цитокинов (IL-6, IL-10, ФНО), которые оказывают значимое влияние на формирование «цитокинового шторма» [17, 18]. Применение методов экстракорпорального очи-

щения обосновано у пациентов с тяжелым течением COVID-19 ввиду того, что удаление медиаторов воспаления из циркулирующей крови снижает выраженность воспалительных реакций, приводящих к органной недостаточности и смерти.

Уже в апреле 2020 года FDA пришла к выводу, что селективная гемосорбция через сорбент CytoSorb эффективна в комплексном лечении пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, и одобрила применение методики у данной категории пациентов [19]. Об эффективности этой методики экстракорпоральной детоксикации (ЭКД) при тяжелом течении коронавирусной инфекции свидетельствуют результаты, полученные исследователями в США и Германии при использовании сорбента CytoSorb, Китае и ПРИТ НМИЦ кардиологии Российской Федерации, где с целью экстракорпоральной элиминации цитокинов применялась гемосорбция через селективный сорбент HA-330. Результаты всех исследований указывали на значимое снижение провоспалительных цитокинов в сыворотке крови после проведенной процедуры и повышение уровня выживаемости на фоне применения гемосорбции [20–23]. В серии случаев в госпитале Noogafshar в Иране в период с 1 по 31 мая 2020 г. у пациентов, которым требовалось проведение ИВЛ ввиду тяжелого течения инфекции, была продемонстрирована эффективность гемосорбции через сорбент HA 380, Jafron Biomedical. На фоне проведенной гемосорбции у всех пациентов наблюдалось улучшение дыхательной функции организма, проявляющееся повышением уровней рО₂ и SpO₂ в крови, а у 5 из 6 пациентов была в дальнейшем экстубирована трахея, их перевели из отделения интенсивной терапии [24].

Из преимуществ гемосорбции стоит отметить отсутствие абсолютных противопоказаний, выраженных побочных эффектов, а также доказанную эффективность данной методики по результатам исследований, проведенных в США, Германии, Италии, Китае и России.

Цель работы — оценить эффективность гемосорбции у пациентов с тяжелым течением COVID-19 при проведении инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и неинвазивной респираторной поддержки.

Материал и методы

Ретроспективно продольно изучили клинико-лабораторные показатели 49 пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции и при развившемся «цитокиновом шторме», находившихся на лечении в ОАиР №1 Гродненской университетской клиники в период с сентября 2020 г. по ноябрь 2021 г.,

при проведении гемосорбции через отечественный сорбент «Гемо-Протеазосорб».

Всех пациентов разделили на две группы: «Гемо-Протеазосорб + ИВЛ» ($n=22$) — среди них 14 мужчин (64%) и 8 женщин (36%), средний возраст в исследуемой группе составил 56 (19,0–89,0) лет индекс коморбидности Charlson составил 4,0 (1,0–8,0) баллов; «Гемо-Протеазосорб без ИВЛ» ($n=27$) — среди них 16 мужчин (59%) и 11 женщин (41%), средний возраст в исследуемой группе — 61 (35,0–86,0) лет индекс коморбидности Charlson — 4,0 (1,0–9,0) баллов.

Критерием включения в исследования являлась лабораторно и клинически подтвержденная COVID-19 инфекция, осложненная «цитокиновым штормом». Критериями исключения являлись: беременность, острое нарушение мозгового кровообращения, наличие у пациента злокачественного новообразования (IV клиническая группа) в момент включения в исследование, наличие ВИЧ-инфекции, наличие хронического активного вирусного гепатита В или С с повышением уровня трансаминаз, туберкулез легких или внутренних органов, эпилепсия с клонико-тоническими судорогами, алкоголизм и наркомания, цирроз печени в стадии декомпенсации, острый панкреатит, сепсис.

В работе учитывали 14-дневную и 30-дневную выживаемость пациентов после назначения им гемосорбции. Оценивали динамику маркеров воспаления, показателей гемостазиограммы, индекса SpO_2/FiO_2 и состояния пациентов, оцененного по шкале NEWS2 на различных этапах исследования.

Все пациенты в обеих исследуемых группах получали стандартизованную терапию согласно актуальным на каждый период пандемии рекомендациям МЗ Республики Беларусь (Приказ МЗ РБ № 393; Приказ МЗ РБ № 690; Приказ МЗ РБ № 900).

Для низкпоточной оксигенотерапии у всех пациентов последовательно применяли интраназальные канюли, лицевые маски, поток кислорода составлял 15 л/мин. Неинвазивную ИВЛ, в случае необходимости, проводили аппаратом Mindray Syno Vent E3 (КНР) в режиме NIV при FiO_2 от 30 до 100%. Инвазивную ИВЛ проводили аппаратом Mindray Syno Vent E3 (КНР) в режиме P-SIMV при FiO_2 от 30 до 100%. Критериями для перевода пациентов на следующий этап респираторной поддержки являлись: нарастание ЧД $>22/мин^{-1}$, $SpO_2/FiO_2 \times 100\% < 60\%$, $SpO_2 < 90\%$ на фоне проводимой оксигенотерапии.

Инвазивную ИВЛ проводили 22 пациентам (45%), 27 пациентов (55%) нуждались в оксигенотерапии или неинвазивной вентиляции легких. Показаниями для начала ЭКД являлось прогрессивное повышение маркеров воспаления (Интерлейкина-6, С-реактивного белка, прокальцитонина, лейкоцитов), Д-димеров, фибриногена.

Эффективность проводимой терапии оценивали по динамике содержания провоспалительных цитокинов (СРБ, прокальцитонина). Для оценки дыхательной системы организма в условиях гипериммун-

ной воспалительной реакции проводили контроль индекса SpO_2/FiO_2 ; для определения влияния процедуры на гемостаз исследовали концентрацию фибриногена, динамика которого также отражает и выраженность воспалительного процесса, и Д-димеров; состояние пациентов на фоне гемосорбции на всех этапах исследования оценивали по шкале NEWS2.

Гемосорбцию всем пациентам выполняли через антипротеиназный биоспецифический гемосорбент «Гемо-Протеазосорб» (РБ) следующим образом: перед началом гемоперфузии пунктировали и катетеризировали одну из центральных вен. До начала процедуры проводили гепаринизацию экстракорпорального контура 5000 ЕД нефракционированного гепарина. Подключение экстракорпорального контура осуществляли с соблюдением правил асептики. Перед гемоперфузией массообменники промывали пятикратным объемом стерильного 0,9% раствора NaCl. После этого осуществляли забор крови из вены в магистраль для гемоперфузии МКА 0/330-МКВ01 однократного применения с помощью роликового насоса ВР-742 (Фрезениус, Германия). Кровь проходила через колонку с сорбентом «Гемо-Протеазосорб», после чего возвращалась в предварительно катетеризированную периферическую вену. Скорость перфузии крови по магистрали составляла 80–90 мл/мин. Процедура продолжалась 60 мин. Среднее количество сеансов за время лечения — 4,5 (3,0–6,0).

Забор крови для исследования осуществляли за 6 ч до проведения процедуры экстракорпорального очищения крови. Контроль результатов проводили на 3-и и 5–7-е сутки в обеих группах.

Общий анализ крови выполняли анализатором АВХ «Micros» (Roche, France). Концентрацию фибриногена, Д-димеров определяли биохимическим методом на аппарате «Architect®с8000 System» (USA). Содержание С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (PCT) определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате «Abbot AxSYM® system» (USA). Для комплексной оценки дыхательной функции рассчитывали отношение SpO_2 (показатель пульсоксиметрии) к FiO_2 (% кислорода во вдыхаемой смеси).

Полученные результаты обработали статистически с помощью лицензионной программы «Statistica version 10.0» (Statsoft Inc, USA). Статистические параметры нормально распределенных признаков описывали средними значениями (M). Медианами (Me) и интерквартильными размахами (значения 25-го и 75-го перцентилей) выражали величины, распределение которых было отличным от нормального. Медианой (Me), верхней и нижней квартилями представили величины, не имеющие приближенно нормального распределения. Значимость результатов оценивали методом зависимых признаков — с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (Wilcoxon test). При сравнении независимых групп с отличным от нормального распределением значений одного или двух количественных признаков использовали U -критерий

Таблица 1. Динамика изменения исследуемых показателей в группах пациентов, Me (25%, 75%).

Показатель	Этапы исследования	Значения показателей в группах			
		Гемо-Протеазосорб + ИВЛ, n=22	p	Гемо-Протеазосорб без ИВЛ, n=27	p
СРБ, мг/л	До гемосорбции	135,4 (10,6–303,0)		132,6 (30,7–183,0)	0,911 [#]
	На 3-и сутки	64,3 (1,2–147,0)	0,003*	28,55 (5,3–182,0)	0,0002* 0,142 [#]
	На 5–7-е сутки	107 (19,6–253,0)	0,249*	23,85 (2,2–200,0)	0,0002* 0,003 [#]
PCT, нг/мл	До гемосорбции	0,27 (0,12–2,08)		0,29 (0,14–21,25)	0,499 [#]
	На 3-и сутки	0,14 (0,05–1,77)	0,028*	0,14 (0,04–11,91)	0,002* 1,0000000 [#]
	На 5–7-е сутки	0,27 (0,08–0,45)	0,285*	0,22 (0,05–9,29)	0,721* 0,866 [#]
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	До гемосорбции	15,18 (6,7–26,56)		11,64 (2,1–29,0)	0,031 [#]
	На 3-и сутки	12,78 (8,17–26,97)	0,502*	9,13 (2,75–20,9)	0,0008* 0,002 [#]
	На 5–7-е сутки	19,6 (6,17–38,4)	0,093*	12,1 (1,34–26,1)	0,677* 0,010 [#]
SpO ₂ /FiO ₂ , %	До гемосорбции	183 (87–448)		238 (88–461)	0,067 [#]
	На 3-и сутки	169 (85–471)	0,615*	320 (98–471)	0,012* 0,039 [#]
	На 5–7-е сутки	161 (84–467)	0,852*	320 (96–471)	0,002* 0,011 [#]
Фибриноген, г/л	До гемосорбции	11,7 (4,9–19,49)		10,2 (4,41–15,5)	0,011 [#]
	На 3-и сутки	8,2 (3,7–14,7)	0,00004*	6,5 (2,8–11,9)	0,00005* 0,141 [#]
	На 5–7-е сутки	9,6 (4,6–17,9)	0,003*	5,11 (2,3–11,5)	0,00006* 0,002 [#]
Д-димеры, мкг/мл	До гемосорбции	1432,0 (443,0–6390,0)		1445,0 (365,0–4830,0)	0,718 [#]
	На 3-и сутки	1087,0 (415,0–3247,0)	0,006*	1049,0 (301,0–3120,0)	0,006* 0,849 [#]
	На 5–7-е сутки	1114,0 (481,0–10000,0)	0,650*	1335,0 (335,0–3302,0)	0,179* 0,968 [#]

Примечание. * — значение *p* по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона); # — значение *p* по отношению к аналогичному этапу лечения в группе с ИВЛ (Критерий Манна-Уитни).

Манна-Уитни. Наличие статистической значимости устанавливали при $p < 0,05$.

Показатели выживаемости в исследуемых группах оценивали методом Каплана-Мейера в лицензионной программе «SPSS Statistics». Для выявления независимых факторов, которые влияли на летальность в когорте пациентов, включенных в исследование, провели многофакторный анализ методом расчета регрессии Кокса.

Результаты

Анализируя лабораторные показатели пациентов до гемосорбции, в обеих исследуемых группах отметили ярко выраженную воспалительную реакцию, сопровождающуюся подъемом содержания СРБ, PCT, лейкоцитов. После проведенного контроля на 3-и сутки после гемосорбции выявили снижение концентрации СРБ и PCT в исследуемых группах, но у пациентов, которым проводили неинвазивную респираторную поддержку, отметили значимое снижение количества лейкоцитов при его несущественном снижении в группе ИВЛ. На 5–7-е сутки в этой же группе наблюдали тенденцию к дальнейшему снижению СРБ и незначительный рост количества лейкоцитов. При этом в группе «Гемо-Протеазосорб + ИВЛ» наблюдали обратную си-

туацию, СРБ вырос, по сравнению с предыдущим этапом исследования, а также количество лейкоцитов на данном этапе исследования превысило изначальные значения (табл. 1).

Рассчитав индекс SpO₂/FiO₂ в обеих исследуемых группах до начала сорбции, установили, что в группе «Гемо-Протеазосорб + ИВЛ» он ниже, чем группе «Гемо-Протеазосорб без ИВЛ», что свидетельствует о большей тяжести состояния пациентов в этой группе, ввиду более выраженной дыхательной недостаточности. В этой же группе отметили тенденцию к прогрессирующему снижению индекса SpO₂/FiO₂ на всех этапах исследования, что расценивали, как усугубление дыхательной недостаточности. В группе «Гемо-Протеазосорб без ИВЛ», наоборот: на 3-и и 5–7-е сутки контроля отметили значимый рост индекса SpO₂/FiO₂ по сравнению с начальными показателями (табл. 1).

Другим критерием для комплексной оценки дыхательной функции явилась динамика изменения видов протезирования функции внешнего дыхания, улучшающих поглощение кислорода легкими. Результаты проведенного анализа представили в табл. 2

Влияние гемосорбции на гемостаз оценивали, анализируя результаты тестов гемоста-

Таблица 2. Динамика изменения видов протезирования функции внешнего дыхания и клинического состояния пациентов в группах, Me (25%, 75%).

Показатель	Этапы исследования	Значения показателей в группах			
		Гемо-Протеазосорб + ИВЛ, n=22	p	Гемо-Протеазосорб без ИВЛ, n=27	p
Виды протезирования функции внешнего дыхания	До гемосорбции	2,5 (1,0–3,0)		1,0 (1,0–2,0)	0,00003 [#]
	На 3-и сутки	3,0 (1,0–3,0)	0,441*	1,0 (0,0–2,0)	0,686* 0,00004 [#]
	На 5–7-е сутки	3,0 (1,0–3,0)	0,169*	1,0 (0,0–2,0)	0,016* 0,000001 [#]
NEWS 2, баллы	До гемосорбции	8,0 (4,0–11,0)		7,0 (3,0–9,0)	0,0129 [#]
	На 3-и сутки	6,0 (2,0–10,0)	0,0002*	5,0 (1,0–9,0)	0,00002* 0,002 [#]
	На 5–7-е сутки	7,0 (2,0–9,0)	0,011*	3,0 (1,0–8,0)	0,00002* 0,0001 [#]

Примечание. * — значение *p* по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона); [#] — значение *p* по отношению к аналогичному этапу лечения в группе с ИВЛ (Критерий Манна–Уитни). Для статистического расчета в группах, каждому виду протезирования функции внешнего дыхания было присвоено условное числовое значение от 0 до 3 в зависимости от уровня респираторной поддержки: 0 — без кислородной поддержки или поддержка до 5 л/мин; 1 — кислородная поддержка до 15 л/мин при использовании назальных канюлей и/или лицевой маски; 2 — неинвазивная ИВЛ в режиме CPAP; 3 — инвазивная ИВЛ в режиме P-SIMV. Данные внесены в таблицу соответственно. Значение 1 на различных этапах в группе с ИВЛ обусловлено тем, что у некоторых пациентов отмечали положительную динамику изменения видов протезирования функции внешнего дыхания, а у некоторых — отрицательную. Например: пациент №2 в группе с ИВЛ на этапе до гемосорбции нуждался только в кислородной поддержке до 15 л/мин при использовании назальных канюлей и/или лицевой маски, а на 5–7-е сутки ему требовалось проведение ИВЛ, что соответствовало отрицательной динамике с 1 до 3. В свою очередь, у ряда пациентов наблюдали обратную ситуацию: до гемосорбции им требовалось проведение ИВЛ или НИВЛ, а на этапах проведения гемосорбции требовался более низкий уровень респираторной поддержки, что соответствовало положительной динамике с 3 до 2 или с 2 до 1. По этой причине размах значений в группах — от 0,0 до 3,0.

зиограммы (Д-димеры, фибриноген, протромбиновое время, АЧТВ, МНО) и содержание тромбоцитов в крови. Учитывая отсутствие динамики протромбинового времени, АЧТВ, МНО, уровня тромбоцитов на фоне гемосорбции, а также, принимая во внимание, что при COVID-19 Д-димеры и фибриноген являются одними из лабораторных показателей, характеризующих тяжесть течения инфекции, рассматривали только их динамику. В обеих группах наблюдали значимое снижение фибриногена на 3-и сутки после гемосорбции, тенденцию к его снижению отметили и на 5–7-е сутки. На 3-и сутки как у пациентов на ИВЛ, так и у пациентов с неинвазивной респираторной поддержкой концентрация Д-димеров значимо снижалась по сравнению с исходными значениями, но на 3-м этапе отмечали ее рост в обеих группах (табл. 1).

Кроме оценки лабораторных показателей проводили оценку клинического состояния пациентов на фоне гемосорбции. С этой целью использовали шкалу NEWS2. В группе неинвазивной респираторной поддержки на 3-и сутки отметили значимое уменьшение баллов по шкале NEWS2. На 5–7-е сутки тенденция к их дальнейшему снижению сохранялась, что свидетельствовало об улучшении состояния пациентов. В группе «Гемо-Протеазосорб+ИВЛ» на 3-и сутки после гемосорбции наблюдали снижение баллов по шкале NEWS2, а на 5–7-е сутки — их повышение по сравнению с результатами, полученными на 3-и сутки, но при этом

Таблица 3. Оценка факторов риска развития комбинированной конечной точки (летальности) у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на фоне гемосорбции.

Показатель	ОР	95% ДИ	p
ИВЛ	4,282	1,62–12,05	0,004
Пол	0,78	0,30–2,05	0,61
Возраст	0,23	0,29–1,89	0,17
Коморбидность	0,54	0,88–3,37	0,51

Примечание. Представили результаты множественного регрессионного анализа Кокса. ОР — отношение рисков (Hazard ratio); ДИ — доверительный интервал.

количество баллов оставалось меньшим по сравнению с первым этапом исследования (до гемосорбции) (табл. 2).

С целью анализа динамики выживаемости пациентов после гемосорбции построили кривую выживаемости Каплана–Мейера (рис. а, б). 14-дневная выживаемость в группе «Гемо-Протеазосорб+ИВЛ» составила 64%, в то время как в группе «Гемо-Протеазосорб без ИВЛ» — 85% (рис. а).

В группе, где пациенты находились на ИВЛ, уровень 30-суточной выживаемости составил 41%, а в группе неинвазивной респираторной поддержки — 73% (рис. б).

Для выявления независимых факторов, которые влияли на летальность в когорте пациентов, включенных в исследование, провели многофакторный анализ модели пропорциональных рисков — регрессии Кокса (Cox proportional hazards model). Влияния таких факторов

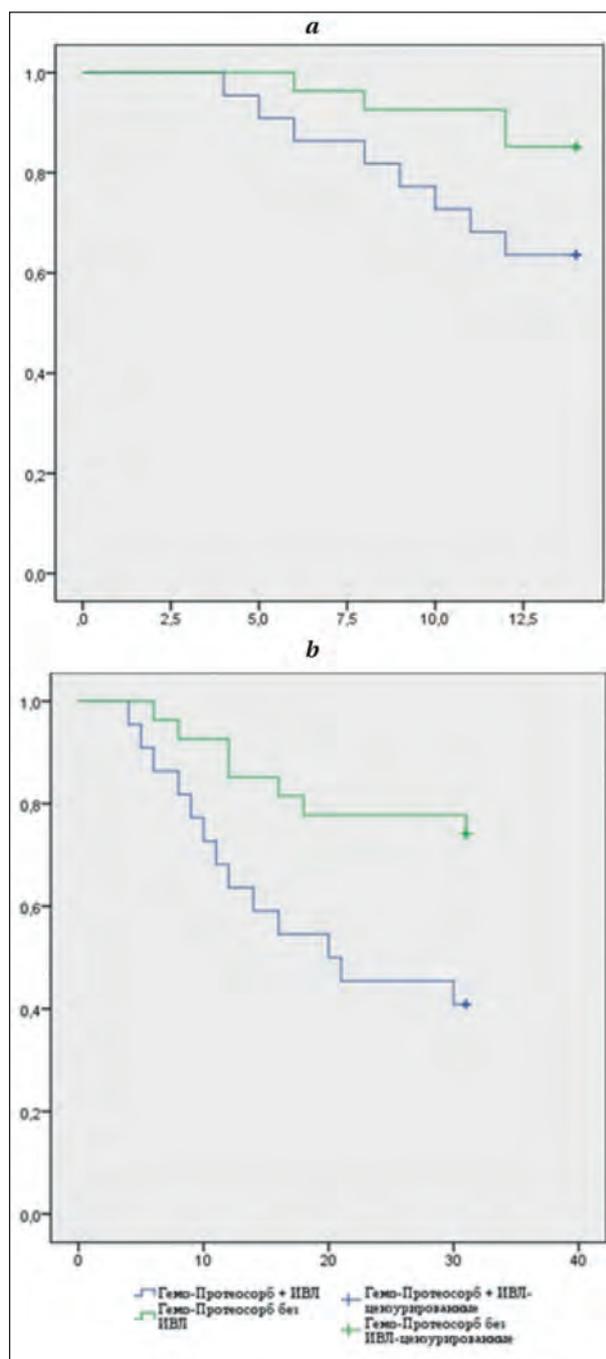
как возраст, пол, коморбидность на летальность на фоне гемосорбции не выявили. Однако ожидаемо отметили влияние фактора проведения инвазивной ИВЛ (табл. 3).

Обсуждение

Полученные результаты согласуются с рандомизированным исследованием, проведенным Dr. Liang Yu из Китая, посвященным применению гемосорбента HA-330 у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и продемонстрировавшим более высокие показатели индекса оксигенации через 72 ч после гемосорбции с 74,0 до 222,2 мм рт. ст. в сравнении с контрольной группой (с 83,0 до 122,9 мм рт. ст.), уменьшение количества баллов по шкале APACHE с 16 до 13,5 (в контрольной группе увеличилось с 13 до 18 баллов) и почти двукратное уменьшение индекса тяжести пневмонии по сравнению с контрольной группой с 126,5 до 83 баллов (в контрольной группе увеличился со 125 до 164 баллов). Летальность пациентов группы «Гемосорбция», по сравнению с контрольной группой, оказалась в три раза ниже (15,4% против 47,6% в контрольной группе) [21].

По результатам другого ретроспективного исследования, проведенного Juan Carlos Ruiz-Rodriguez в период с 3 марта 2020 г. по 22 июня 2020 г., включавшего 343 пациента с тяжелым течением инфекции COVID-19, среди которых шестерым была проведена гемосорбция через антицитокинный сорбент CytoSorb® на фоне проведения инвазивной искусственной вентиляции легких было установлено значимое снижение D-димеров до и после лечения (с 17 868 мкг/мл до 4 488 мкг/мл), С-реактивного белка (с 12,9 мг /дл до 3,5 мг/дл), ферритина (с 1539 мкг/л до 1197 нг/мл) и интерлейкина-6 (с 17 367 пг/мл до 2 403 пг/мл). После проведенной процедуры наблюдалось улучшение оксигенации (с $PaO_2/FiO_2=103$ до $PaO_2/FiO_2=222$ мм рт. ст.) и уменьшение количества баллов по шкале SOFA (прегемoadсорбционный показатель SOFA — 9,0, по сравнению с постгемoadсорбционным SOFA — 7,7 баллов). Летальность в отделении интенсивной терапии составила 33,7% [25].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности гемосорбции через отечественный сорбент «Гемо-Протеасорб» как у пациентов с тяжелым течением COVID-19, которым проводили неинвазивные виды респираторной поддержки, так и у пациентов при инвазивной ИВЛ. Однако эффективность гемосорбции оказалась ниже в группе пациентов, которым была необходима инвазивная ИВЛ. В связи с этим можно полагать, что начинать гемосорбцию целесообразней в период, когда пациентам достаточно неинвазивной респираторной поддержки.



Кривая выживаемости Каплана–Мейера на 14-е (а) и 30-е (b) сутки.

Заключение

Использование гемосорбции при тяжелом течении COVID-19 эффективно как у больных с неинвазивной, так и инвазивной респираторной поддержкой. Положительный эффект гемосорбции был более значим в группе пациентов без инвазивной ИВЛ, что проявлялось увеличением индекса SpO_2/FiO_2 . При проведении гемосорбции отмечали уменьшение баллов по шкале NEWS2 в обеих исследуемых группах, динамика была более значима в группе неинвазивной респираторной поддержки.

Литература

- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation Report — 127. Electronic resource. Access at: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200526-covid-19-sitrep-127.pdf?sfvrsn=\\$7b6655ab_8](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200526-covid-19-sitrep-127.pdf?sfvrsn=$7b6655ab_8). Date of access: 13.03.2022.
- Auld S.C., Caridi-Scheible M., Blum J.M., Robichaux C., Kraft C., Jacob J.T., Jabaley C.S., Carpenter D., Kaplow R., Hernandez-Romieux A.C., Adelman M.W., Martin G.S., Coopersmith C.M., Murphy D.J. ICU and ventilator mortality among critically ill adults with Coronavirus disease 2019. *Crit Care Med.* 2020; 48 (9); e799–e804; DOI: 10.1097/CCM.0000000000004457. PMID: 32452888.
- Wang Y, Lu X, Li Y, Chen H., Chen T, Su N., Huang F, Zhou J., Zhang B, Yan F, Wang J. Clinical course and outcomes of 344 intensive care patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201 (11): 1430–1434. DOI: 10.1164/rccm.202003-0736LE. PMID: 32267160.
- Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T, Davidson K.W., the Northwell COVID-19 Research Consortium; Barnaby D.P., Becker L.B., Chelico J.D., Cohen S.L., Cookingham J., Coppa K., Dieffenbach M.A., Dominello A.J., Duer-Hefele J., Falzon L., Gitlin J., Hajjizadeh N., Harvin T.G., Hirschwerk D.A., Kim E.J., Kozel Z.M., Marrast L.M., Mogavero J.N., Osorio G.A., Qiu M., Zanos T.P. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA* 2020; 323 (20): 2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775. PMID: 32320003.
- Wunsch H., Linde-Zwirble W.T., Angus D.C., Hartman M.E., Milbrandt E.B., Kahn J.M. The epidemiology of mechanical ventilation use in the United States. *Crit Care Med* 2010; 38 (10): 1947–1953. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181ef4460. PMID: 20639743.
- Zhou P, Yang X-L., Wang X-G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H-R., Zhu Y, Li B., Huang C-L., Chen H-D., Chen J., Luo Y, Guo H., Jiang R-D., Liu M-Q., Chen Y., Shen X-R., Wang X., Zheng X-S., Zhao K., Chen Q-J., Deng F, Liu L-L., Yan B., Zhan F-X., Wang Y-Y., Xiao G-F, Shi Z-L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579 (7798); 270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7. PMID: 32015507.
- Fink S.L., Cookson B.T. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. *Infect Immun.* 2005; 73 (4); 1907–1916. DOI: 10.1128/IAI.73.4.1907-1916.2005. PMID: 15784530.
- Xu Z., Shi L., Wang Y, Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P, Liu H., Zhu L., Tai Y, Bai C., Gao T, Song J., Xia P, Dong J., Zhao J., Wang F-S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (4): 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X. PMID: 32085846.
- Shimizu M. Clinical features of cytokine storm syndrome. *Springer, Cham.* 2019; 31–41. DOI: 10.1007/978-3-030-22094-5_3.
- Mehta P, McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J., HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395 (10229): 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. PMID: 32192578.
- Zhang C., Wu Z., Li J-W, Zhao H., Wang G-Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab maybe the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 55 (5): 105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954. PMID: 32234467.
- Xu X., Han M., Li T., Sun W., Wang D., Fu B., Zhou Y., Zheng X., Yang Y., Li X. Zhang X., Pan A., Wei H. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020; 117 (20): 10970–10975. DOI: 10.1073/pnas.2005615117. PMID: 32350134.
- Jones G., Ding C. Tocilizumab: a review of its safety and efficacy in rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord.* 2010; 3: 81–89. DOI: 10.4137/CMAMD.S4864. PMID: 21234291.
- Antinori S., Bonazzetti C., Gubertini G., Capetti A., Pagani C., Morena V., Rimoldi S., Galimberti L., Sarzi-Puttini P, Ridolfo A.L. Tocilizumab for cytokine storm syndrome in COVID-19 pneumonia: an increased risk for candidemia? *Autoimmun Rev.* 2020; 19 (7); 102564. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102564. PMID: 32376396.
- Ronco C., Bagshaw S. M., Bellomo R., Clark W. R., Husain-Syed E, Kellum J. A., Ricci Z., Rimmelé T, Reis T., Ostermann M. Extracorporeal blood purification and organ support in the critically ill patient during covid-19 pandemic: expert review and recommendation. *Blood Purif.* 2021; 50 (1): 17–27. DOI: 10.1159/000508125. PMID: 32454500.
- Ronco C., Bellomo R., Lonneman G. Sepsis: theory and therapies. *N Engl J Med.* 2003; 348 (16): 1600–1602. DOI: 10.1056/NEJM200304173481616. PMID: 12700384.
- Bonavia A., Groff A., Karamchandani K., Singbartl K. Clinical utility of extracorporeal cytokine hemoadsorption therapy: a literature review. *Blood Purif.* 2018; 46 (4); 337–349. DOI: 10.1159/000492379. PMID: 30176653.
- Poli E.C., Rimmelé T, Schneider A.G. Hemoadsorption with CytoSorb®. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (2); 236–239. DOI: 10.1007/s00134-018-5464-6. PMID: 30446798.
- FDA. Emergency use authorizations for medical devices. Electronic resource. Access at: <https://www.fda.gov/medical-devices/emergencysituations-med-ical-devices/emergency-use-authorizations>. Date of access: 17.03.2022.
- Stockmann H., Keller T., Büttner S., Jörres A., Kindgen-Milles D., Kunz J.V., Leebmann J., Spies C., Träger K., Treskatsch S., Uhrig A, Willam C., Enghard P, Slowinski T, CytoResc Trial Investigators. CytoResc — «CytoSorb» rescue for critically ill patients undergoing the COVID-19 cytokine storm: a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2020; 21 (1); 577. DOI: 10.1186/s13063-020-04501-0. PMID: 32586396.
- Yu L. Haemoperfusion: a promising extracorporeal blood purification therapy in improving the overall outcomes of COVID-19 critically ill patients (jaftron.ru). Electronic resource.
- Полушин Ю. С., Акмалова Р. В., Соколов Д. В., Бовкун И. В., Гаврилова Е. Г., Шлык И. В., Паршин Е. В., Лапин С. В., Ткаченко О. Ю. Изменение уровня некоторых цитокинов при использовании гемофильтрации с сорбцией у пациентов с COVID-19. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2021; 18 (2): 31–36. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-31-39. [Polushin Y. S., Akmalova R. V., Sokolov D. V., Bovkun I. V., Gavrilo E. G., Shlyk I. V., Parshin E. V., Lapin S. V., Tkachenko O. Y. Changes in the level of some cytokines when using blood purification in COVID-19 patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik anesthesiologii i reanimatologii.* 2021; 18 (2): 31–36. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-31-39].
- Vardanjani A.E., Moayedi S, Golitaleh M. COVID-19 pandemic hemoperfusion therapy versus plasma exchange therapy in intensive care. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2020; 19 (S1): 7–9. DOI: 10.18502/ijaai.v19i1(s1.r1).2848. PMID: 32534513.
- Amirsavadkouhi A, Jahangirifard A, Shahrami R, Safari S, Feizabadi F, Mirshafiei Langari Z, Dastan A, Mirtajani S, Ghaznavi S, Dastan F. The role of hemoperfusion in COVID-19 infection: a case series. *Arch Anesth Crit Care.* 2021; 7 (3): 189–194. DOI: 10.18502/aacc.v7i3.6912.
- Ruiz-Rodríguez J.C., Chiscano-Camón L., Ruiz-Sanmartín A., Palmada C., Plata-Menchaca E.P., Franco-Jarava C., Pérez-Carrasco M., Hernández-González M., Ferrer R. Cytokine hemoadsorption as rescue therapy for critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia with severe respiratory failure and hypercytokinemia. *Front. Med. (Lausanne)* 2022; 8: 779038. DOI: 10.3389/fmed.2021.779038. PMID: 35083241.

Поступила 01.04.2022

Принято в печать 03.10.2022