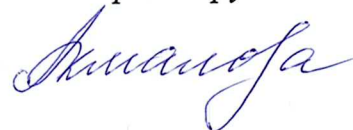


На правах рукописи



АКМАЛОВА

Регина Валерьевна

**ПРОДОЛЖИТЕЛЬНАЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ
С СОРБЦИЕЙ ЦИТОКИНОВ КАК КОМПОНЕНТ ИНТЕНСИВНОЙ
ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023 г.

Работа выполнена на кафедре анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор **Полушин Юрий Сергеевич**

Официальные оппоненты:

Баутин Андрей Евгеньевич - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий научно-исследовательской лабораторией анестезиологии и реаниматологии Института сердца и сосудов.

Журавель Сергей Владимирович - доктор медицинских наук, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы, заведующий научным отделением анестезиологии.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Защита диссертации состоится «19» февраля 2024 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>.

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета:

доктор медицинских наук, доцент

Пшениснов Константин Викторович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения, за последние три года в мире COVID-19 перенесли 767 984 989 человек, 6 943 390 умерли (<https://covid19.who.int>). Большие цифры летальности при этом имели место в различных странах, независимо от уровня их развития и ресурсного обеспечения. Неудовлетворительные результаты лечения способствовали постоянному поиску способов модификации проводимой терапии. Определенные надежды были связаны с методами заместительной почечной терапии (ЗПТ). Однако рекомендации по применению данных методик при COVID-19 остаются противоречивыми. Сохранение вероятности очередного подъема уровня заболеваемости вследствие заражения вирусом SARS-CoV-2 или его аналогами, делает исследование по анализу роли экстракорпоральных гемокорректирующих методик при тяжелых формах COVID-19 весьма актуальным.

Степень разработанности темы исследования

В период пандемии SARS-CoV-2 получены весьма значимые представления о патогенезе возникающих при этом заболевании патобиологических нарушениях, выявлена ключевая роль цитокинового шторма в запуске каскада патологических процессов, что дало основание использовать методы гемокоррекции при лечении больных COVID-19 не только по почечным, но и по «внепочечным» показаниям. Однако представление о том, кому, когда и зачем проводить ПГС для удаления биологически активных веществ, окончательно не сформулировано.

Цель исследования

Проанализировать влияние гемофильтрации с сорбцией на исходы лечения тяжелобольных пациентов COVID-19 и определить место этой технологии в комплексной интенсивной терапии новой коронавирусной инфекции.

Задачи исследования

1. Установить частоту и сроки развития дисфункции почек при COVID-19 и на этой основе уточнить показания для применения продолжительной гемофильтрации с сорбцией у пациентов данной категории.
2. Изучить влияние гемофильтрации с сорбцией на выраженность цитокинемии.
3. Оценить изменения в системе гемостаза под влиянием гемофильтрации с сорбцией.

4. Определить, влияет ли продолжительное применение гемофильтрации с сорбцией на исход заболевания.

Научная новизна исследования

1. Выявлена частота почечной дисфункции у больных COVID-19.

2. Предложена концепция первичного и вторичного повреждения почек при COVID-19 и обоснована целесообразность дифференцированного подхода к применению заместительной почечной терапии: с учетом как почечных (явное нарушение функции почек), так и «внепочечных» (снижение проявлений «цитокинового шторма») показаний.

3. Доказано, что чем значительнее снижение цитокинемии и концентрации в крови ЛДГ после продолжительной гемофильтрации с сорбцией, тем благоприятнее исход.

4. Установлено, что, несмотря на рост концентрации D-димера в крови после сорбционной терапии, применение избранной технологии заместительной почечной терапии в целом не оказывает негативного влияния на систему гемостаза, а снижение после данной процедуры концентрации фибриногена в крови не связано с коагулопатией потребления.

5. Проанализировано влияние различных факторов на результаты лечения и доказано, что продолжительная гемофильтрация с сорбцией, примененная по «внепочечным» показаниям, увеличивает шансы на благоприятный исход, в то время как пожилой возраст больных и присоединение бактериальной инфекции их снижает.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Результаты работы позволили расширить показания для применения методов заместительной почечной терапии у больных COVID-19, на основании полученных данных была обоснована целесообразность применения гемофильтрации с сорбцией независимо от выраженности почечной дисфункции на ранней стадии заболевания для снижения уровня цитокинемии и обрыва запущенной коронавирусом цепи патологических реакций.

2. Доказано, что применение данной технологии в выбранном режиме (продолжительно – от 24 до 72 ч) снижает проявления «цитокинового шторма», не оказывая неблагоприятного влияния на систему гемостаза, что позволяет не опасаться осложнений, связанных с коагуляционным потенциалом крови (тромбозы, кровотечения).

3. Выявлены различия в ассоциации исходов с величиной снижения концентрации в крови ИЛ-6 после сорбции (дельта ИЛ-6) у больных с разной степенью

поражения легких (чем менее выражены изменения по КТ, тем больше дельта ИЛ-6 и тем более отчетливое влияние на исход). Это подчеркнуло важность применения данной технологии максимально рано, не дожидаясь появления критических нарушений газообмена.

4. Установленное положительное влияние продолжительной гемофильтрации с сорбцией на исход лечения свидетельствует о целесообразности включения ее в комплексную терапию больных COVID-19.

Методология и методы исследования

Объект проведенного исследования – пациенты, госпитализированные в Центр по лечению больных с новой коронавирусной инфекцией в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова, которым в процессе лечения применяли гемокорректирующую терапию (n=91). Предмет исследования: оценка влияния конкретного ее метода - продолжительной гемофильтрации с сорбцией на исход заболевания.

Изначально проведена оценка частоты встречаемости дисфункции почек у больных, лечившихся непосредственно в ОРИТ и в целом в Центре, с анализом возможных причин его развития, и подтверждены основания для применения ЗПТ по «внепочечным» показаниям. Затем ретроспективно проведена оценка влияния продолжительной гемофильтрации с сорбцией на выраженность цитокинемии и ее клинические проявления, систему гемостаза и в целом на исход заболевания. Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, протокол заседания 04/2022 от 25 апреля 2022.

Положения, выносимые на защиту

1. Почечная дисфункция развивается у каждого пятого больного новой коронавирусной инфекцией, а при тяжелом течении заболевания, требующем госпитализации в ОРИТ, – почти у каждого второго. Нарушение функции почек на начальном этапе заболевания связано с выраженностью его воспалительных проявлений, вторичное же нарушение почечной функции (6-е и далее сутки) является следствием развивающейся множественной органной дисфункции. Различие причин обуславливает применение заместительной почечной терапии как по почечным, так и по «внепочечным» показаниям.

2. Применение продолжительной гемофильтрации с сорбцией снижает уровень цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-18), особенно на начальной стадии заболевания при умеренном распространении поражения легких (КТ-2), а также других проявлений «цитокинового

шторма» (СРБ, ЛДГ). Чем больше разница между исходными и конечными (после сорбции) уровнями этих показателей, тем благоприятнее исход.

3. Продолжительная гемофильтрация с сорбцией не оказывает негативного влияния на систему гемостаза.

4. Раннее применение гемофильтрации с сорбцией улучшает исходы лечения тяжелобольных COVID-19.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов подтверждается достаточным объемом клинического материала, современными методами исследования и статистического анализа, теоретическим обоснованием полученных результатов. Подготовка, анализ и интерпретация данных проведены с использованием современных методов обработки информации.

Апробация результатов исследования

Результаты работы доложены на III-м Всероссийском Конгрессе с международным участием «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (11-13 мая 2021 г.); Всероссийской конференции с международным участием «COVID19 – экспертный опыт работы в условиях пандемии. Все о диагностике, профилактике, лечении, реабилитации пациентов» (14-15 октября 2021 г.); IX-м Съезде анестезиологов-реаниматологов Забайкалья, г. Чита (28-29 апреля 2022 г.); V-м Съезде анестезиологов-реаниматологов Северо-запада с участием медицинских сестер анестезистов (8-10 декабря 2022 г.). По теме диссертации опубликовано 4 научные работы, в том числе 3 публикации напечатаны в научных изданиях из перечня рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ для публикации результатов научных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Структура и объём работы

Диссертация изложена на 101 странице машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 96 библиографических источников (12 отечественных и 84 зарубежных авторов). Диссертация содержит 23 таблицы, находящихся в тексте, 10 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Дизайн исследования. Структурно-логическая схема исследования представлена на рисунке 1. На первом его этапе проведена оценка частоты встречаемости дисфункции почек у больных, лечившихся в ОРИТ (n=395) и в целом в Центре (n=3806), с анализом возможных причин его развития и подтверждены основания для раннего применения методов ЗПТ по «внепочечным» показаниям. На втором этапе осуществлен анализ примененного метода (продолжительная гемофильтрация с сорбцией) на течение и исход заболевания.

Продолжительную гемофильтрацию с сорбцией применили у 91 пациента (группа «А») согласно решению консилиума. В 62-х случаях лечение завершилось благоприятно, пациенты выписаны из стационара; в 29-ти случаев был зафиксирован летальный исход. Среди выживших было 17 женщин и 45 мужчин. Возраст больных колебался от 21 до 78 лет. Среди больных с неблагоприятным исходом было 8 женщин, 21 мужчина. Их возраст колебался от 43 до 82 лет. Пациенты, которым ЗПТ применяли по почечным показаниям, в исследование не включены.

Основания для применения ПГС: ухудшение состояния пациента с нарастанием дыхательной недостаточности на фоне высокого и тем более быстро нарастающего уровня С-реактивного белка (выше 100 мг/л), ферритина (более 600 мкг/л), прогрессирующей лимфопении.

Методика ПГС: комбинированная гемофильтрация с сорбцией на системе Prismaflex с использованием высокоадсорбтивной мембраны. Венозный доступ осуществляли через трехпросветный кратковременный нетуннелированный катетер для гемодиализа. Длительность комбинированной гемофильтрации составляла 24 часа у пациентов с КТ-2/3 и 48-72 часа у пациентов с КТ-4. В качестве антикоагулянтной терапии использовали регионарную цитратную антикоагуляцию согласно стандартному протоколу. Доза эффлюэнта составляла $30 \pm 6,4$ мл/кг в 1 ч.

Группу сравнения («Б») составили 56 пациентов, которые получали лечение в условиях ОРИТ ввиду тяжелого течения COVID-19, но экстракорпоральные методы гемокоррекции не являлись частью их интенсивной терапии. Возраст их составил от 36 до 93 лет, из 56 пациентов 29 были мужчинами, 27 женщинами.

Оценку функции почек осуществляли по изменениям концентрации в крови креатинина, мочевины, электролитов (калий, натрий, хлор), скорости клубочковой фильтрации, темпу диуреза. В качестве дополнительного критерия дифференцировки

почечной дисфункции на преренальную и ренальную формы использовали показатели гематокрита и гемоглобина крови. При оценке выраженности воспалительной реакции ориентировались на число лейкоцитов, уровни С-реактивного белка (СРБ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина, прокальцитонина, ИЛ-6 и ИЛ-18. Исследованные показатели системы гемостаза: уровень D-димера, фибриногена, число тромбоцитов, процент крупных тромбоцитов, показатели тромбоэластограммы, отражающие внешний и внутренний пути коагуляции (Intem, Extem). В 35-ти случаях были дополнительно проанализированы уровни сериновых протеаз, как активирующих (tPA), так и ингибирующих плазминоген (РАI). При оценке влияния ПГС на течение заболевания в качестве критериальных показателей использовали как непосредственные значения факторов, так разницу между исходным и конечным (после сорбции) их значениями («дельта»).

Методы статистической обработки

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием параметрических и непараметрических методов. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «SPSS Statistics v.21.0» («SPSS Inc IBM Company», США), электронные таблицы Microsoft Excel 2017 («Microsoft Corp.», США) со статистической надстройкой «AtteStat». Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$); при асимметричном – по медиане и квартилям. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (R_s). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

При оценке совокупной значимости факторов риска неблагоприятного исхода использовали модель мультиномиальной логистической регрессии. Данный тип модели использован, поскольку он позволял вычислить отношение шансов изменения исхода заболевания при единичном увеличении отдельных факторов.

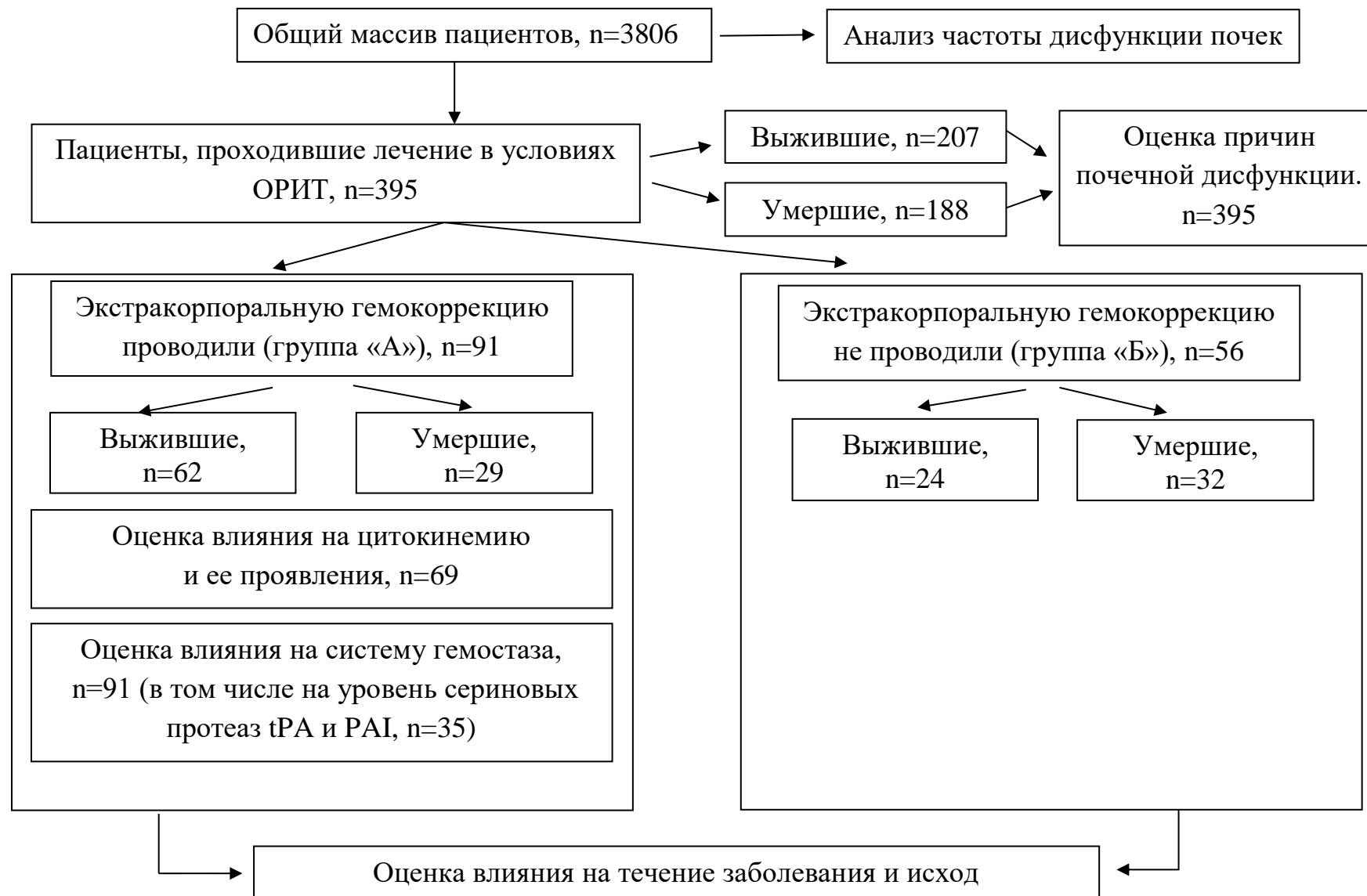


Рисунок 1 – Структурно-логическая схема исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота развития почечной дисфункции у пациентов, поступивших в Центр, составила 19,0%, в ОРИТ – у 41,0%. Как в общем массиве, так и в группе наиболее тяжелых больных в подавляющем большинстве случаев (79% и 81% соответственно) превышение уровня креатинина над значениями нормы выявлено сразу в первые сутки госпитализации. Число лиц с проявлениями почечной дисфункции увеличивалось в группе заболевших с конечным неблагоприятным исходом после 6-х суток вследствие прогрессирования множественной органной дисфункции и присоединения бактериальной инфекции. При благоприятном течении заболевания рост числа больных с проявлениями почечной дисфункции заканчивался в течение трех суток.

На начальном этапе заболевания проявления дисфункции в большинстве случаев были невыраженными даже у лиц с неблагоприятным течением заболевания (в первые сутки у них в 80% случаев значения креатинина в крови колебались в пределах 0,115-0,200 ммоль/л). Проведение ЗПТ в режиме гемодиализа никому из них не потребовалось. При этом на основании оценки гематокрита и концентрации гемоглобина был исключен преренальный компонент как причина почечной дисфункции.

Вместе с тем отмечено, что хотя на момент поступления в ОРИТ степень клеточного повреждения (оценивали косвенно по уровню ЛДГ) у лиц с благоприятным и неблагоприятным исходами была одинаковой, выраженность воспалительной реакции у первых (СРБ, ферритин, D-димер, интерлейкины) была значимо выше. При этом выявилась пусть слабая, но значимая ($p < 0,05$) корреляционная связь между уровнем креатинина и концентрацией СРБ ($r = 0,110$), а также ферритина ($r = 0,137$) и ИЛ-6 ($r = 0,115$).

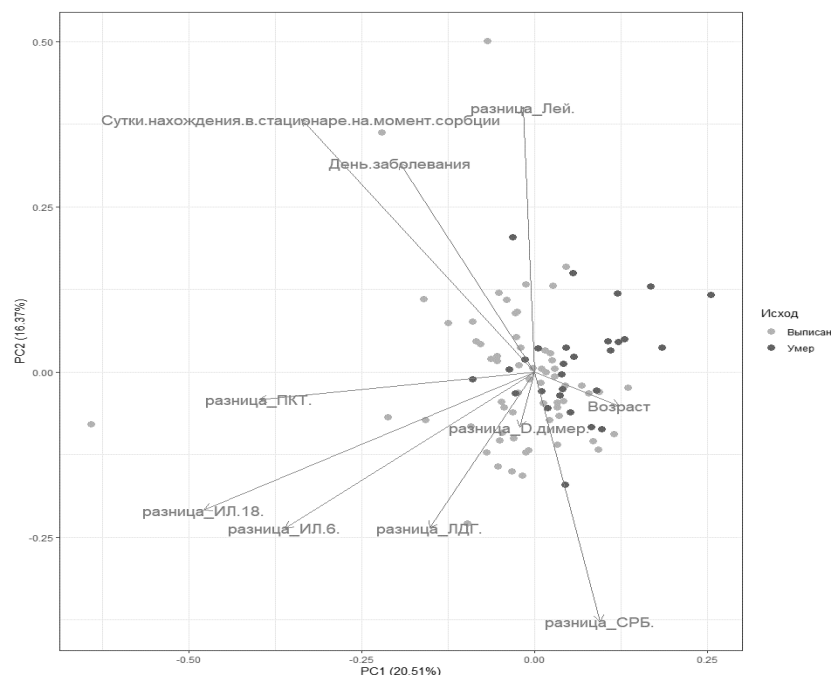
Таким образом, полученные данные показали, что почечная дисфункция у больных COVID-19 встречалась довольно часто. Однако, если в поздние сроки (после 6-х суток) она являлась проявлением множественной органной дисфункции вследствие прогрессирования заболевания, то на начальном этапе ее можно было считать одним из проявлений COVID-19, что обосновывало применение ПГС в упреждающем режиме не по почечным, а по «внепочечным» показаниям (для уменьшения выраженности цитокинового шторма, как ключевого звена патогенеза).

Изменение цитокинемии после ПГС

Из таблицы 1 видно, что ПГС значимо снижала концентрацию как ИЛ-6, так и ИЛ-18. При этом, чем значительнее происходило снижение уровня маркеров воспаления при сорбции, тем меньше была вероятность летального исхода (рисунок 2).

Таблица 1 – Изменение концентрации цитокинов в ответ на гемофильтрацию с сорбцией (n=69)

Показатель	Значения Медиана и межквартильный размах (IQR)
ИЛ-6 до сорбции, пг/мл	145,58 (26,12-343,80)
ИЛ-6 после сорбции, пг/мл	64,02 (14,97-213,86)*
Дельта ИЛ-6, пг/мл	54,75 (-0,41-141,41)
ИЛ-18 до сорбции, пг/мл	262,59 (169,33-395,97)
ИЛ-18 после сорбции, пг/мл	229,56 (157,23-295,13)**
Дельта ИЛ-18, пг/мл	23,73 (-1,32-105,05)
Примечание – * – Т-критерий Уилкоксона =526,0; $p<0,05$; ** – Т-критерий Уилкоксона =485,0; $p<0,05$	



Примечание: Лей – лейкоциты; ЛДГ – лактатдегидрогеназа;
ПКТ – прокальцитонин; СРБ – С-реактивный белок.

Рисунок 2 – Влияние сорбции с гемофильтрацией на исход (чем больше снижение уровня маркеров воспаления при сорбции, тем лучше точки покидают «сектор смерти»)

Результаты ROC-анализа также продемонстрировали предсказательную способность показателя дельта по ИЛ-6 как в отношении выживания, так и в отношении смерти (рисунки 3, 4). Несмотря на то, что в обоих случаях качество модели среднее (площадь по кривой 0,676), данный показатель имел достоверную прогностическую

значимость, подтверждая, таким образом, важность удаления из крови этого медиатора при лечении больных с COVID-19.

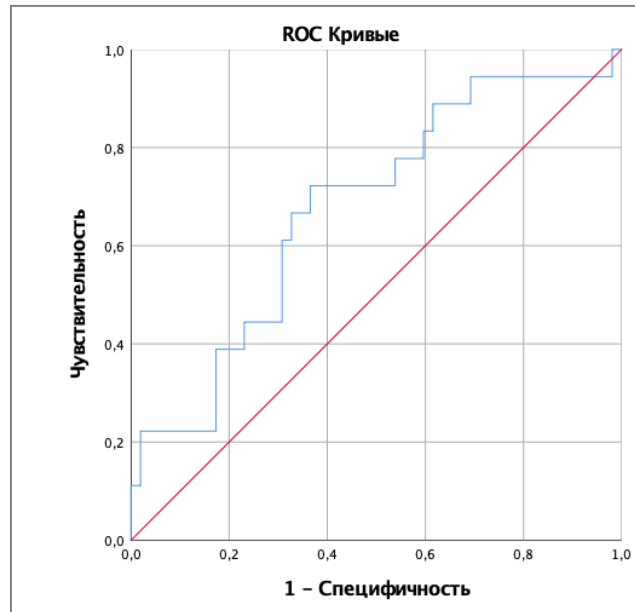


Рисунок 3 – Модель диагностической эффективности показателя «дельта по ИЛ-6» в предсказании летального исхода
(площадь под кривой 0,676 – качество модели среднее)

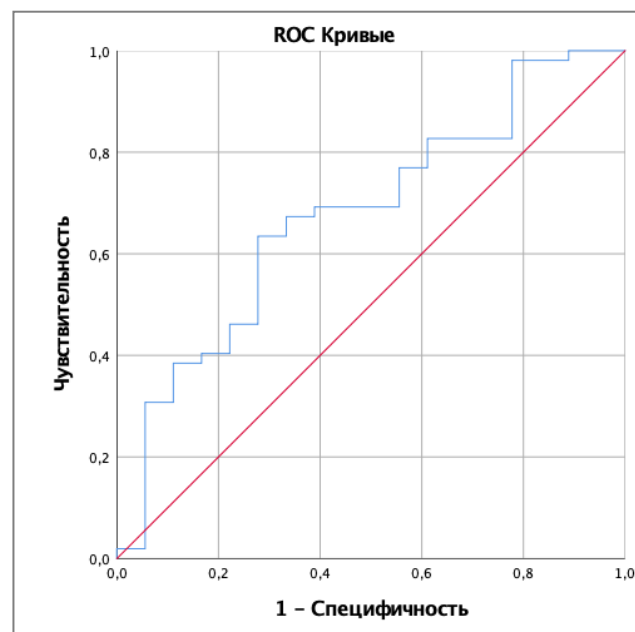


Рисунок 4 – Модель диагностической эффективности показателя «дельта по ИЛ-6» в предсказании выживания пациента
(площадь под кривой 0,676 – качество модели среднее)

Известно, что чем больше «всплеск» уровня цитокинов, тем больше вероятность легочного повреждения. Однако в нашем исследовании такая связь оказалась обратной.

Выявилось, что высокие уровни ИЛ-6 и ИЛ-18 были зафиксированы у лиц с наименьшей площадью патологических изменений в легких.

С использованием ранговой корреляции Спирмена выявлены средняя по силе и обратная связь между тяжестью изменений по КТ и уровнем ИЛ-6 до сорбции (коэффициент корреляции $r=-0,441$; $p<0,05$). Кроме того, чем выраженнее была дыхательная недостаточность, тем меньше получалось удалить цитокинов из крови (рисунок 5). Это подтверждено выявлением значимой связи между значениями КТ и степенью снижения концентрации ИЛ-6 (дельтой) (коэффициент корреляции $r=-0,491$; $p<0,05$). То же самое отмечено и в отношении ИЛ-18: средняя по силе и обратная связь между группами КТ и уровнем ИЛ-6 до сорбции (коэффициент корреляции $r=-0,410$; $p<0,05$), а также между значениями КТ и дельтой по ИЛ-18 (коэффициент корреляции $r=-0,323$; $p<0,05$). При этом мы исключили влияние на эти результаты наличия в схеме лечения некоторых больных тоцилизумаба, поскольку получили аналогичный результат при сравнении анализируемых показателей между получавшими и не получавшими препарат.

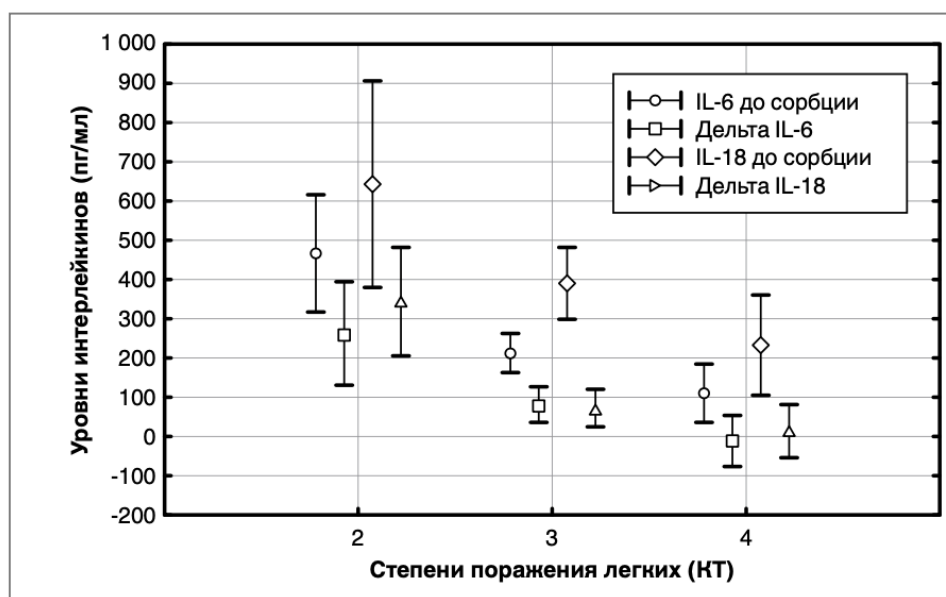


Рисунок 5 – Дисперсии ИЛ-6 и ИЛ-18 до и после сорбции в зависимости от степени поражения легочной ткани (по данным КТ)

Тем не менее, совокупная оценка зависимости исхода от различных показателей (ИЛ-6, ИЛ-18 до сорбции и после нее, степень их снижения в ответ на сорбцию) выявила наиболее значимую связь с ним дельты по ИЛ-6 ($F=6,69$; $p\leq 0,05$), которая особенно отчетливо проявилась у лиц с благоприятным исходом (рисунок 6).

Полагаем, что исследование «заставало» пациентов на разных временных этапах развития заболевания. У одних пациентов (стадия поражения по КТ-2) «цитокиновый шторм» был в разгаре, поэтому и уровни, и дельта цитокинов были высокими при еще небольшом поражении легких. У других больных «цитокиновый шторм» уже сыграл свою пагубную роль в отношении легких, но стал истощаться. Поэтому и уровни цитокинов, и влияние на них сорбции (величина дельты) становились менее заметными. При КТ-4 (по крайней мере, в нашем случае) «шторм», вероятно, оказался совсем на излете, но органические поражения, в том числе лёгких, оказались весьма существенными. Уровень цитокинов при этом был минимальным, а их сорбция (судя по уровню дельты) не столь очевидна, как в начальной стадии процесса.

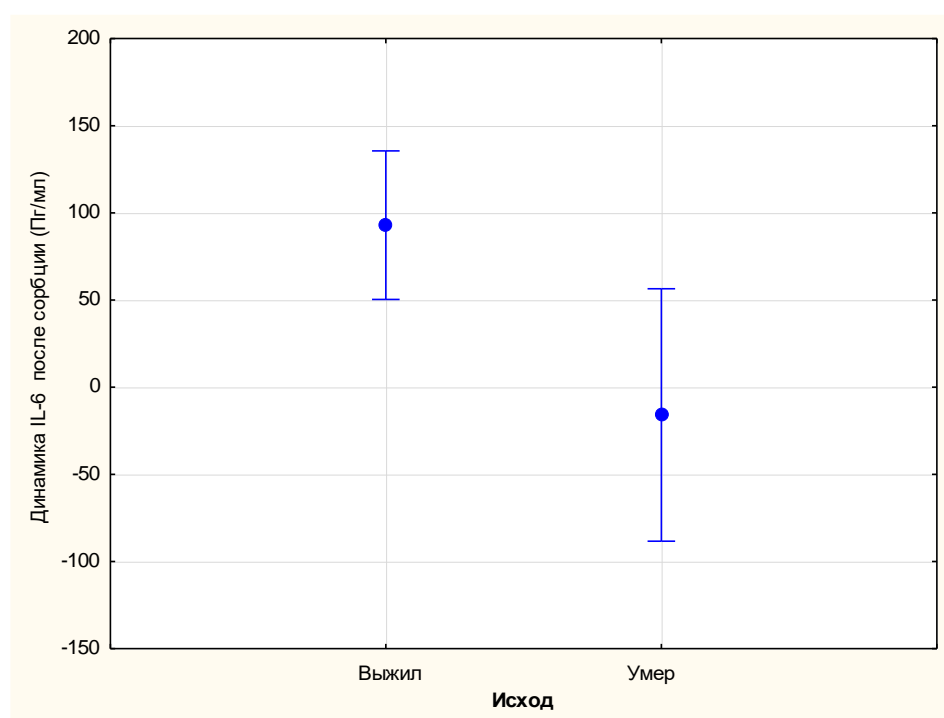


Рисунок 6 – Дисперсии дельты по ИЛ-6 у лиц с разным исходом заболевания

Таким образом, полученные данные показали, что применение ПГС позволяло снижать выраженность цитокинемии, особенно у больных на ранней стадии заболевания. Они не только подтверждали целесообразность применения процедуры максимально рано, но и показывали, что для получения нужного результата продолжительность проведения ПГС должна быть максимально возможной.

Влияние сорбционной терапии на систему гемостаза

Из данных таблицы 2 следует, что после завершения гемофильтрации с сорбцией имели место: а) снижение концентрации в крови фибриногена с повышением уровня D-димера (особенно при наиболее тяжелых вариантах течения заболевания); б) повышение

числа тромбоцитов в периферической крови; в) снижение уровня сериновых протеаз, влияющих как на активацию, так и на торможение процесса фибринолиза. Однако эти изменения не свидетельствовали о возникновении нарушений в системе гемостаза вследствие применения процедуры. Результаты тромбоэластографического исследования после завершения ПГС показали отсутствие негативных изменений как по внешнему (Extem), так и по внутреннему (Intem) пути коагуляции. Все показатели не только не вышли за пределы нормы, но и, наоборот, даже нормализовались в тех случаях, когда исходно они ей не соответствовали (Extem: CT, A10, A20).

Уровень сериновых протеаз после гемофильтрации с сорбцией значимо ($p < 0,001$) снижался как у выживших, так и у умерших (таблица 3). При этом значимых различий в значениях переменных «РАI» и «tРА» ни до, ни после сорбции между подгруппами выявлено не было («р» по U-критерию Манна-Уитни во всех случаях было больше 0,3). Снижение, а не повышение РАI после процедуры также указывало на отсутствие негативного влияния примененной технологии на процесс тромбообразования, так как установлено, что исходы у больных COVID-19 ухудшаются при повышении концентрации РАI-1 выше 50,6 пг/мл (Pine A.B. et al., 2020). Стабильность показателей ROTEM-INTEM позволяла исключить и влияние антикоагулянтной терапии на систему коагуляции, тем более что технология сама по себе предусматривала цитратную, а не гепариновую антикоагуляцию.

Полагаем, что снижение фибриногена и одновременное уменьшение концентрации сериновых протеаз (не только активатора плазминогена, но и его ингибитора – РАI) было обусловлено удалением их из крови при довольно продолжительной (от 24 ч до 48 ч, а иногда и более) гемофильтрации с сорбцией (выведение и сорбция протеаз, оседание фибрина в колонке и магистральных). В целом эти изменения считали позитивными, так как они свидетельствовали как об уменьшении субстрата для тромбообразования, так и о снижении активности факторов, связанных с этим процессом. Для выяснения механизма повышения в крови концентрации D-димера у больных COVID-19, в том числе после сорбции, должны быть проведены дополнительные исследования.

Влияние продолжительной гемофильтрации с сорбцией на исход

При сопоставлении исходов в группе с ПГС оказалось значимо больше пациентов с благоприятным течением заболевания, чем в группе сравнения (69,2% против 42,9%), несмотря на различие в исходной выраженности цитокинового шторма

Таблица 2 – Влияние гемофильтрации с сорбцией на показатели D-димера, концентрацию фибриногена и число тромбоцитов

Показатель	Группа	Момент	Медиана (Q1-Q3)	p
Концентрация фибриногена (г/л)	выжившие	до	6,94 (5,22-7,83)	<0,001**
		после	4,29 (3,39-5,22)	
	умершие	до	6,6 (5,22-8,49)	<0,001**
		после	4,26 (2,95-5,75)	
D-димер (мкг/л)	выжившие	до	790 (555-1128)	<0,001*
		после	1086 (695-1941)	
	умершие	до	1097 (711-3792)	<0,01*
		после	3116 (1386-6348)	
Число тромбоцитов (10 ⁹ /л)	выжившие	до	250 (199-303)	<0,001**
		после	296 (242-354)	
	умершие	до	212 (140-273)	0,074**
		после	229 (157-319)	
P-LCR (%)	выжившие	до	26 (22,5-30,3)	0,169**
		после	26,8 (22,5-33,8)	
	умершие	до	28 (22,3-33,6)	0,129**
		после	29,3 (23,2-36,3)	
Примечание – * – ненормальное распределение, использовались непараметрические методы статистики; ** – нормальное распределение, использовались параметрические методы статистики.				

Таблица 3 – Изменения уровня сериновых протеаз в ответ на гемофильтрацию с сорбцией

Показатель (нг/мл)	Подгруппа	Момент	Медиана	Меж-квартильный размах	Z критерий Вилкоксона	p
tPA	выжившие	до	15,47	14,83	-3,98	<0,001
		после	6,16	9,81		
	умершие	до	13,92	8,25	-3,41	0,001
		после	6,6	6,17		
PAI	выжившие	до	40,65	40,66	-4,02	<0,001
		после	21,29	31,83		
	умершие	до	53,78	38,81	-3,41	0,001
		после	17,01	35,16		

и тяжести поражения легочной ткани. Представленные выше результаты ROC-анализа в отношении предсказательной способности показателя «дельта по ИЛ-6» также показали важность удаления из крови этого медиатора при COVID-19 (см. рисунки 3, 4). Вместе с

тем при проведении ROC-анализа была отмечена отчетливая зависимость исхода заболевания и от повышения в крови концентрации D-димера после сорбции, и точка отсечения «D-димер после сорбции» (рисунок 7), указывавшая на большую вероятность неблагоприятного течения заболевания, составила 1 186 нг/мл (рисунок 6). Причем влияние данного показателя на исход (AUC – 0,730, качество модели хорошее) оказалось не менее значимым, чем распространенность воспалительных изменений в легочной ткани (AUC – 0,710, качество модели хорошее) и сроки, прошедшие от начала заболевания (AUC – 0,711, качество модели хорошее).

Учитывая большое число факторов, влияющих на результаты лечения больных данной категории, а также выявившуюся несопоставимость сравниваемых групп по возрасту (в группе сравнения было больше лиц старшей возрастной категории), по степени поражения легочной ткани при поступлении (в основной группе по критерию Манна-Уитни было значимо больше пациентов с КТ=3 и с КТ=4 и меньше с КТ=2 – 11,1% против 37,0%) и выраженности исходной цитокинемии (в группе ПГС она была значимее), для более точной оценки влияния данной технологии на течение заболевания прибегли к использованию мультиномиальной логистической регрессии.

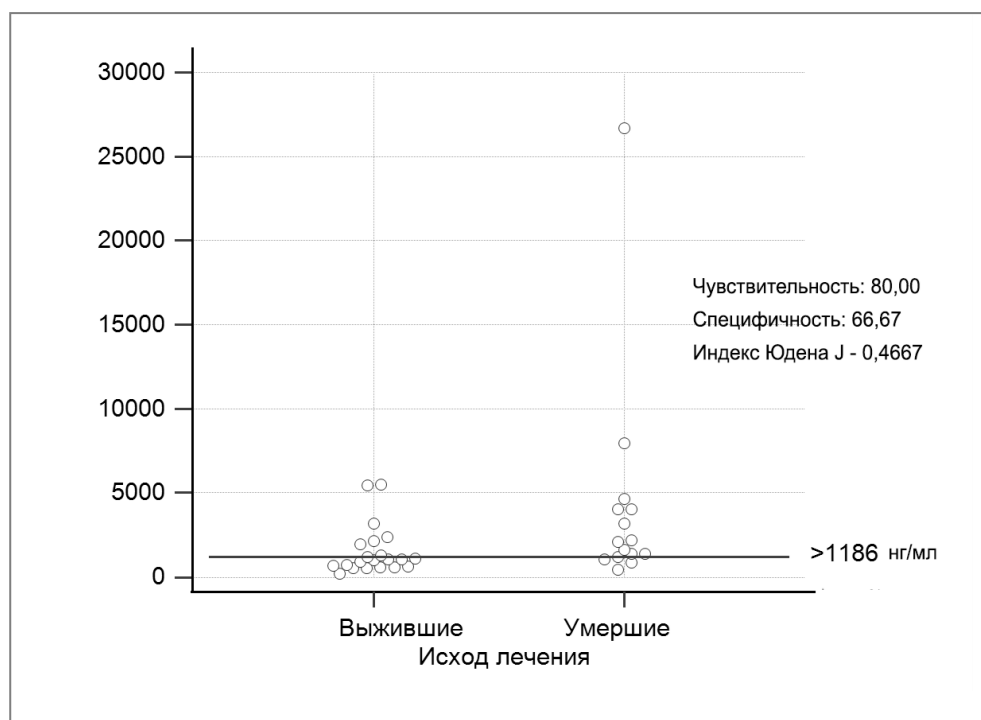


Рисунок 7 – Оптимальный порог отсечения (optimal cut-off value) модели диагностической эффективности показателя «Значение D-димера после сорбции» в прогнозировании летального исхода

Данный метод позволил изучить взаимосвязь исхода как с отдельными факторами, так и с их совокупностью. Прежде всего, выявилось отчетливое влияние самой оцениваемой технологии на течение заболевания: оказалось, что сорбция значимо

снижала относительный риск смерти в 0,33 раза (95% доверительный интервал от 0,17 до 0,67). Возраст, наоборот, его повышал, что особенно проявилось у пациентов группы сравнения. В группе «А» (ПГС) значимая зависимость исхода от возраста не продемонстрирована.

Влияние на исход степени поражения легочной ткани по КТ проявилось только в группе с сорбцией. Относительный риск смерти у пациентов с КТ=4 был в 5,8 раз выше по сравнению с лицами с КТ=2 (ДИ от 1,03 до 32,79). Относительные риски смерти для пациентов с КТ=2 и КТ=3 не различались.

Обратило на себя внимание, что в группе сравнения проявилась четкая связь исхода с провоспалительным цитокином ИЛ-6, особенно с его исходными значениями ($p=0,012$). Да и связь его последних значений, имевшихся в истории болезни, с исходом также оказалась весьма значимой ($p=0,051$). В группе «А» ассоциация исхода и концентрации ИЛ-6 до сорбции себя не проявила, но после нее тоже оказалась весьма существенной ($p=0,001$). Такая трансформация вполне могла быть отражением снижения вследствие сорбции концентрации ИЛ-6 более чем в 2 раза, что не могло не отразиться на исходе.

В конечном счете результаты математического анализа показали, что исход у пациентов, у которых применяли ПСГ, был связан с меньшим числом факторов, а в группе сравнения – с бóльшим. Причем в основной группе после сорбции исход был особенно ассоциирован с уровнями ИЛ-6 и СРБ, которые в результате процедуры претерпели существенное снижение.

Дальнейшие расчеты подтвердили, что с каждым годом увеличения возраста пациента относительный риск неблагоприятного исхода увеличивался в 1,09 раза (ДИ от 1,03 до 1,15). В основной группе на исход лечения существенно влияло лишь конечное значение ИЛ-6 (относительный риск смерти увеличивался с каждой единицей в 1,003 раза (ДИ от 1,001 до 1,006)). В группе сравнения зависимость исхода прослеживалась от большего числа факторов: конечных значений прокальцитонина (ПКТ) (относительный риск смерти увеличивался с каждой единицей в 3,97 (ДИ от 1,39 до 11,33)), лейкоцитов (повышал ОШ в 1,18 с каждой единицей (ДИ от 1,05 до 1,33)), СРБ (относительный риск нарастал в 1,022 на каждую единицу, ДИ от 1,01 до 1,03) и ЛДГ (в 1,003 раза, ДИ от 1 до 1,006).

Итак, расчеты, проведенные с помощью мультиномиальной логистической регрессии, подтвердили как саму значимость факторов, исходно отражавших выраженность воспалительной реакции и выбранных нами для анализа, так и их конечных значений, использованных для расчетов (в основной группе – сразу после сорбции).

Проверка значимости *динамики* значений выбранных показателей показала, что изменение концентрации ИЛ-6 значимо влияло на исход как в исследованном массиве («А» + «Б»), так и в группе «А». Уменьшение дельты на единицу (за счет роста конечного значения) повышало относительный риск смерти в последней в 1,007 раза (ДИ от 1,003 до 1,01). Изменение дельты по концентрации ИЛ-18 влияло на исход лечения только при выполнении сорбции (относительный риск на единицу составил 1,005, ДИ от 1,001 до 1,009), а ПКТ – в массиве из всех пациентов и в группе сравнения, увеличивая относительный риск на единицу в 1,62 раза (ДИ от 1,05 до 2,5). Изменение СРБ значимо влияло на исход только в группе сравнения (относительный риск 1,006, ДИ от 1,001 до 1,011). Уменьшение значений дельты ЛДГ и D-димера (тоже за счет конечных значений) повышало относительные риски смерти как в группе сравнения, так и в основной группе. Относительный риск при росте ЛДГ на одну единицу составил 1,003 (ДИ от 1 до 1,006), для D-димера 1,0004 (ДИ от 1,0001 до 1,0007).

Таким образом, подтверждено, что при изменении величин избранных для анализа показателей влияние их на исход лечения в разных подгруппах было неодинаковым. При использовании сорбционной терапии главную роль играло изменение факторов, зависящих от технологии: уровней цитокинов, D-димера и ЛДГ, как показателя клеточного повреждения.

При оценке значимости совокупности факторов для построения соответствующих моделей были выбраны те из них, которые влияли на исход наиболее значимо и поддерживались логикой клинического восприятия ситуации. В качестве аргументов функций использовали начальные и конечные значения, а также величину их изменений. Наиболее значимыми моделями, в которых сочетание факторов отчетливо влияло на исход (по критерию хи-квадрат), оказались следующие.

Модель № 1 – конечные значения СРБ и ЛДГ, исходные значения D-димера. Риск смерти повышался при росте конечного СРБ в 1,02 раза (ДИ от 1,006 до 1,034), конечного ЛДГ в 1,009 (ДИ от 1,002 до 1,016) и исходного значения D-димера в 1,003 раза (ДИ от 1 до 1,005). Совместная вариация данных факторов объясняла от 63,9 до 85,8% вариации вероятности летального исхода.

Модель № 2 – сочетание возраста и дельты прокальцитонина. Значимо влияющим оказался возраст, увеличивающий риск смерти в 1,54 раза (ДИ от 1,004 до 2,369) и рост ПКТ, приводящий к росту риска в 1,096 раз (ДИ от 1,026 до 1,171). Данная модель подтвердила, что присоединение бактериальной инфекции у пожилых пациентов

является существенным фактором риска летального исхода. Вариация данных факторов объясняла 36,3-48,7% вариации вероятности смерти пациента.

Модель № 3 – возраст + исходное значение ИЛ-6 + конечное значение ЛДГ + конечное значение D-димера. Риск летального исхода в рамках этой модели вполне ожидаемо увеличивался с возрастом в 1,085 раз (ДИ от 1,009 до 1,166), исходным значением ИЛ-6 (риск снижался в 0,996 раз, ДИ от 0,992 до 0,999), повышением ЛДГ (риск возрастал в 1,005 раза, ДИ от 1,002 до 1,009) и D-димера (риск возрастал в 1,0005 раза, ДИ от 1,0002 до 1,0008). Вариация данных факторов объясняла 38-54,6% вариации вероятности летального исхода.

Модель № 4 – сочетание дельты ИЛ-6 и дельты D-димера. При уменьшении значения дельты ИЛ-6 риск значимо увеличивался в 1,008 раза (ДИ от 1,004 до 1,012), а дельты D-димера – в 1,0005 раза (ДИ от 1 до 1,0008). Их совместная вариация объясняла 33,7-47,5% вариации вероятности смерти пациента.

Таким образом, и мультивариантный анализ подтвердил важность своевременного воздействия на уровень провоспалительной цитокинемии, как триггера воспалительных изменений. Проявилась отчетливая зависимость исхода от начальных значений ИЛ-6, СРБ, ЛДГ, D-димера при отсутствии сорбционной терапии с гемофильтрацией, и от степени изменений этих показателей после подключения данной технологии. Как и предполагалось, переносимость болезни значимо ухудшалась с повышением возраста пациентов и значений прокальцитонина, как показателя присоединения инфекции.

ВЫВОДЫ

1. У больных COVID-19 наблюдается две волны дисфункции почек: первичная – на начальном этапе заболевания (20% среди всех, поступавших в стационар и в 41% в ОРИТ), и вторичная, как составная часть синдрома множественной органной дисфункции, развивающегося при неблагоприятном течении заболевания.

2. При первичной почечной дисфункции заместительную почечную терапию следует применять не по традиционным почечным, а по «внепочечным» показаниям в режиме продолжительной гемофильтрации с сорбцией для уменьшения выраженности цитокинового шторма.

3. Раннее применение гемофильтрации с сорбцией ведет к уменьшению концентрации ИЛ-6 и ИЛ-18, а также ЛДГ в крови, особенно у больных с умеренным поражением легочной ткани, способствуя более благоприятному течению заболевания.

4. Продолжительное применение гемофильтрации с сорбцией (от 24 до 72 ч) не оказывает отрицательного воздействия на систему гемостаза. Повышение после

процедуры концентрации D-димера и снижение концентрации фибриногена в крови не связано с повышением коагуляционного потенциала крови и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием.

5. Снижение после проведения гемофильтрации с сорбцией концентрации в крови ИЛ-6, ИЛ-18, ЛДГ, а также повышение дельты D-димера являются признаками благоприятного исхода.

6. Риск неблагоприятного исхода у больных COVID-19 существенно возрастает с возрастом и при присоединении бактериальной инфекции.

7. Включение продолжительной гемофильтрации с сорбцией в программу комплексной интенсивной терапии по «внепочечным» показаниям снижает риск неблагоприятного исхода и улучшает результаты лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При решении вопроса о применении методов экстракорпоральной гемокоррекции у больных COVID-19 следует принимать во внимание этиологию развития и выраженность проявлений дисфункции почек. В том случае, если нарушение функции почек является следствием прогрессирующей множественной органной дисфункции, решение о подключении заместительной почечной терапии должно приниматься на основании традиционных показаний. Признаки почечной дисфункции на начальном этапе заболевания – дополнительный критерий для подключения экстракорпоральной гемокорректирующей терапии по «внепочечным» показаниям. Главная цель ее применения в данном случае – уменьшение проявлений цитокинового шторма.

2. Использование продолжительной гемофильтрации с сорбцией цитокинов позволяет снизить уровень цитокинов, но следует принимать во внимание, что эффективность процедуры тем меньше, чем больше распространенность поражения ткани легких. Для значимого снижения уровня цитокинов при степени поражения легких по данным компьютерной томографии в КТ-3/4, длительность процедуры может быть увеличена до 48-72 часов.

3. С целью уменьшения выраженности проявлений цитокинового шторма гемофильтрацию с сорбцией у тяжелобольных, поступающих в ОРИТ, следует подключать максимально рано. Ключевыми критериями для инициации данной терапии являются быстро прогрессирующая дыхательная недостаточность, степень поражения

легких по $KT \geq 2$, нарастание уровня ферритина ≥ 600 мкг/л, С-реактивного белка ≥ 100 мг/л, прогрессирующая лимфопения.

4. При длительном проведении (более 24 часов) гемофильтрации с сорбцией во избежание негативного влияния на систему гемостаза следует использовать цитратную антикоагуляцию.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным направлением исследования является дальнейшее изучение целесообразности и эффективности применения у пациентов с тяжелым течением COVID-19 не только продолжительной гемофильтрации с сорбцией, но и других методов экстракорпоральной гемокоррекции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Полушин, Ю.С. Изменение уровня некоторых цитокинов при использовании гемофильтрации с сорбцией у пациентов с COVID-19 / Ю.С. Полушин, **Р.В. Акмалова**, Д.В. Соколов, И.В. Бовкун, Е.Г. Гаврилова, И.В. Шлык, Е.В. Паршин, С.В. Лапин, О.Ю. Ткаченко // **Вестник анестезиологии и реаниматологии**. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 31-39. (ВАК).
2. Полушин, Ю.С. Острая дисфункция почек у больных новой коронавирусной инфекцией / Ю.С. Полушин, **Р.В. Акмалова**, И.В. Бовкун, Д.В. Соколов, И.В. Шлык, Е.Г. Гаврилова, Е.В. Паршин // **Вестник анестезиологии и реаниматологии**. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 7-14. (ВАК).
3. Полушин, Ю.С. Некоторые аспекты лечения больных с тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19 / Ю.С. Полушин, **Р.В. Акмалова**, Д.В. Соколов; под ред. А.Н. Кондратьева. – 2-е изд., дополненное. – Санкт-Петербург, 2022. – 118 с.
4. Акмалова, Р.В. Влияние гемофильтрации с сорбцией на систему гемостаза у пациентов с CoVID-19 / **Р.В. Акмалова**, Ю.С. Полушин, Д.В. Соколов, И.В. Шлык, Е.В. Паршин, О.В. Галкина // **Вестник анестезиологии и реаниматологии**. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 67-74. (ВАК).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЗПТ	– заместительная почечная терапия
ИЛ	– интерлейкин
КТ	– компьютерная томография
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
Лей	– лейкоциты
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ПКТ	– прокальцитонин
ПГС	– продолжительная гемофильтрация с сорбцией
СРБ	– С-реактивный белок
РАI-1	– ингибитор активатора плазминогена 1
P-LCR	– процент содержания крупных тромбоцитов
tPA	– тканевой активатор плазминогена