

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Полушкин Юрий Сергеевич
академик РАН, профессор,
доктор медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Глава 1 ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	10
1.1 Острое повреждение почек при COVID-19	10
1.2 Место заместительной почечной терапии в лечении больных COVID-19	15
1.3 Заключение	22
Глава 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ....	24
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	33
3.1 Частота и сроки развития дисфункции почек при COVID-19	33
3.2 Коррекция выраженности цитокинемии продолжительной гемофильтрацией с сорбцией	40
3.3 Оценка изменений в системе гемостаза под влиянием продолжительной гемофильтрации с сорбцией	48
3.4 Влияние гемофильтрации с сорбцией на течение и исход заболевания	55
Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	74
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	85
ВЫВОДЫ	86
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	87
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	88
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	91

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Коронавирусы (Coronaviridae) – целое семейство РНК-содержащих вирусов, которые при инфицировании людей могут иметь различное клиническое течение заболевания: от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелого острого респираторного синдрома. До недавнего времени эти вирусы в большинстве случаев приводили к развитию сезонных инфекций верхних дыхательных путей с преобладанием катаральных явлений. В связи с началом эпидемии SARS-CoV-2, перешедшей затем в пандемию, отношение к ним кардинально изменилось. По данным Всемирной организации здравоохранения, за последние три года в мире эту инфекцию перенесли 767 984 989 человек, 6 943 390 умерли [95]. Большие цифры летальности при этом имели место в различных странах, независимо от уровня их развития и ресурсного обеспечения [17, 57]. Неудовлетворительные результаты лечения способствовали постоянному поиску способов модификации проводимой терапии, а появляющиеся новые данные о патогенезе развития критического состояния использовались в качестве обоснования для применения при Covid-19 новых технологий интенсивной терапии. Определенные надежды были связаны с методами заместительной почечной терапии, которые, исходя из своей сущности, могли бы найти место не только при неизбежно развивающемся при множественной органной дисфункции остром почечном повреждении, но и при чрезмерно выраженных про- и противовоспалительных реакциях с целью их коррекции. Однако рекомендации по применению данных методик при COVID-19 противоречивы и неоднозначны [2, 20, 36, 41]. Сохранение вероятности очередного подъема уровня заболеваемости вследствие заражения вирусом SARS-CoV-2 или его аналогами, делает исследование по анализу роли экстракорпоральных гемокоррегирующих

методик и, в частности, продолжительной гемофильтрации с сорбцией, 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. В частности, 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, несмотря на приобретенный во всем мире громадный опыт лечения таких пациентов, многие вопросы, в том числе относящиеся к аспектам использования продолжительной гемофильтрации с сорбцией, остаются не до конца отработанными. 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.

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. Наружение 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 обусловливает 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.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования используются в лечебном и учебном процессах в Научно-клиническом центре анестезиологии и реаниматологии, а также на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация результатов исследования

11-13 мая 2021 г. – III Всероссийский Конгресс с международным участием «Актуальные вопросы медицины критических состояний», тема доклада: «Удаление цитокинов как компонент терапии COVID-19».

14-15 октября 2021 г. – Всероссийская конференция с международным участием «COVID19 – экспертный опыт работы в условиях пандемии. Все о диагностике, профилактике, лечении, реабилитации пациентов», тема доклада:

«Новая волна – новый подход: как менялась тактика экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной терапии пациентов в критическом состоянии».

28-29 апреля 2022 г. – IX Съезд анестезиологов-реаниматологов Забайкалья (Чита), тема доклада: «Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции».

8-10 декабря 2022 г. – V Съезд анестезиологов-реаниматологов Северо-запада с участием медицинских сестер анестезистов, тема доклада: «Влияние гемофильтрации с сорбцией на коагуляционное звено гемостаза у пациентов с COVID-19».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 научные работы, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций.

Личное участие автора в исследовании

Автором лично был осуществлен подготовительный этап исследования – постановка цели и задач; сбор информации по теме диссертации, подбор и рандомизация пациентов, сбор и систематизация результатов лабораторных исследований; составлена электронная база данных и проведена статистическая обработка, проведен анализ и оформление результатов исследования.

Автор выражает искреннюю признательность за консультативную помощь, а также содействие в выполнении лабораторных исследований сотрудникам ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

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.

Глава 1

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Острое повреждение почек при COVID-19

Коронавирусная болезнь, вызванная SARS-CoV-2 и известная как COVID-19, изначально привлекла к себе внимание преобладанием в клинической картине у инфицированных пациентов тяжелой дыхательной недостаточности, обусловленной диффузным альвеолярным повреждением [13]. Впоследствии оказалось, что при данном заболевании могут поражаться и другие органы, в том числе почки. В работах, опубликованных на начальном этапе пандемии, отмечалось, что частота развития дисфункции почек той или иной степени выраженности колебалась от 0,5% до 46% среди госпитализированных пациентов с COVID-19 [25, 27, 29, 55] и от 25 до 29% среди пациентов, которые находились в критическом состоянии [23, 26, 28]. В последующем стали появляться сведения, свидетельствовавшие о несколько иной статистике. Крупные обсервационные исследования и метаанализы сообщали о частоте ОПП 28-34% у всех стационарных пациентов и 46-77% в отделениях интенсивной терапии. Частота более тяжелого ОПП, требующего заместительной почечной терапии, в отделениях интенсивной терапии, по-видимому, со временем снизилась: по данным из Англии и Уэльса, использование ЗПТ снизилось с 26%, которые были в начале пандемии до 14% в 2022 г. [61]. Таким образом, единой точки зрения на частоту острого повреждения почек при этой патологии нет, сведения в литературе демонстрируют колебания от 0,5 до 80%.

Весьма противоречивы также данные о сроках развития этого осложнения. В среднем, по данным исследователей из Китая, у 5-29% пациентов ОПП

развивалось через 7-14 дней после госпитализации [55, 73], в то время как отчеты из США показали более высокие показатели, достигавшие 37-57% у пациентов с положительным результатом на COVID-19. При этом в США развитие ОПП фиксировали гораздо раньше – либо сразу при поступлении, либо в течение 24 ч после него [14, 15].

Нельзя исключить, что различия в эпидемиологических данных, касающиеся частоты и скорости формирования почечной дисфункции, определяются не только тяжестью течения коронавирусной инфекции, но и различием факторов, способствующих почечному повреждению при этой болезни на разных стадиях течения заболевания.

Представления о генезе ОПП COVID-19 неоднозначны. В литературе опубликованы данные, свидетельствующие о том, что высокие концентрации вирусной нуклеиновой кислоты (РНК) приводят к активации сигнального пути интерферона (ИФН)-1 и сигнального пути JAK-STAT и, следовательно, к продукции высокого уровня воспалительных цитокинов, вызывающих повреждение тканей организма, в том числе почек [89]. Неконтролируемая продукция цитокинов ведет к цитокиновому шторму [94], который может вызвать выраженную эндотелиальную дисфункцию, диссеминированное внутрисосудистое свертывание с развитием множественной органной дисфункции [52]. Некоторые сомнения в том, «шторм» ли это или «бриз», впервые высказанные в марте 2020 г. Mervin Singer (London, United Kingdom) в докладе “COVID-19: is there really a cytokine storm... or more of a breeze?”, который в режиме онлайн прозвучал в Брюсселе в рамках конференции специалистов по интенсивной терапии (ISICEM-2020), так и остались сомнениями. Известно, что у пациентов с SARS-CoV-2 экспрессия цитокинов, например ИФН- γ , интерлейкина ИЛ-6, ИЛ-10, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и моноцитарно-хемотаксического белка повышена по сравнению со здоровыми лицами [45]. При этом в почках развивается воспалительная инфильтрация интерстиция преимущественно лимфоцитами, плазматическими клетками с небольшим числом эозинофилов [31]. Активированные лимфоциты мигрируют

в ткани почек, выделяют цитотоксические частицы (перфорин, гранулизин) для нейтрализации инфицированных клеток почек, что также сопровождается высвобождением воспалительных цитокинов и, в конечном итоге, приводит к еще большему неконтролируемому местному воспалению и повреждению тканей с нарастанием острой дисфункции почек [91].

В исследованиях, опубликованных в течение 2021-2022 гг., большое внимание уделялось патогенезу дисфункции почек во время COVID-19 [33, 72]. Виреmia SARS-CoV-2 ассоциирована с внедрением в клетки почек вируса путем связывания с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) через субъединицу S1 [65]. При этом восприимчивость к вирусной инвазии обусловлена высокой плотностью АПФ-2 рецепторов в тканях почек [23]. При непрямой флуоресцентной микроскопии были выявлены целые кластеры вирусоподобных частиц в почечном тубулярном эпителии и подоцитах, а также специфичные для вируса SARS-CoV-2 нуклеопротеины в структурах ядер и цитоплазме клеток тканей почек [49, 68].

Недавние открытия подтвердили тесную связь между альвеолярными и тубулярными повреждениями при ОРДС – ось «легкое-почка» [46]. В 2019 году ретроспективное исследование, включавшее 357 пациентов с ОРДС, у которых не было хронической болезни почек или ОПП до появления ОРДС, показало, что пневмония явилась причиной развития ОРДС у 83% пациентов, на этом фоне у 68% пациентов развилось ОПП. Практически у половины пациентов с повреждением почек была 3 стадия ОПП. Также развитию ОПП независимо друг от друга способствовали: пожилой возраст, тяжелая форма заболевания, сахарный диабет и положительный водный баланс.

Перекрестное органное повреждение между сердцем и почками также может способствовать развитию ОПП у пациентов с COVID-19. Например, кардиомиопатия при синдроме выброса цитокинов и острый вирусный миокардит ведут к застою в почечных венах, гипотонии и почечной гипоперфузии, приводящей к снижению клубочковой скорости фильтрации.

Накопление жидкости в организме у пациентов в шоковом состоянии может приводить к положительному водному балансу. Такой эффект накопления у пациентов с ОРДС может являться причиной возникновения альвеолярно-капиллярной утечки с последующим развитием почечного компартмент синдрома при ОПП.

Таким образом, исследователи выделяют три основных механизма повреждения почек: прямое действие цитокинов, перекрестное органное повреждение и повреждение в результате не изученного еще до конца системного процесса. Эти механизмы взаимосвязаны и имеют важное значение при выборе тактики экстракорпоральной терапии [75].

Роль микроциркуляторных расстройств в генезе органных нарушений хорошо продемонстрирована сотрудниками Первого Санкт-Петербургского государственного университета (ПСПбГМУ) имени академика И.П. Павлова, в частности Е.Е. Ладожской-Гапеенко с соавт. [6].

Давно установлено, что развитие множественной органной дисфункции при любом критическом состоянии, но особенно при сепсисе, всегда сопровождается нарушением функции почек. Присоединение инфекции у больных COVID-19 – факт известный [80]. Последние исследования по генезу сепсис-ассоциированного ОПП выделяют ряд ключевых факторов, важных с клинических позиций. Прежде всего, следует отметить проблему микроциркуляторной дисфункции, воспаления и метаболического перепрограммирования.

В дебюте сепсиса имеет место активация воспаления и формирование прокоагулянтного фенотипа с усилением коагуляции, активацией тромбоцитов и угнетением фибринолиза, что ведет к формированию провоспалительного и прокоагулянтного порочных кругов. Разные патогенетические механизмы усиливают друг друга: воспаление вызывает коагуляцию, коагуляция вызывает воспаление, а гипоксия тканей усиливает как воспаление, так и коагуляцию. Затем может возникнуть активация иммунной системы с последующей ее супрессией с высоким риском летального исхода. Исследования патофизиологии сепсис-ассоциированного ОПП показали, что в результате бактериальной инфекции

и активации врожденного иммунитета происходит синтез Т-клеток, макрофагов и нейтрофилов, что приводит к «цитокиновому штурму» с развитием в последующем сосудистой недостаточности, лактат-ацидоза и гиперкatabолизма. Ткань легких и селезенки, исследованных через 30-180 минут после смерти у пациентов реанимационных отделений с прижизненно установленным синдромом мультиорганной дисфункции, имела признаки истощения пулом Т-клеток и снижения продукции про- и противовоспалительных цитокинов. Однако эффективная стратегия, способная регулировать воспаление при сепсисе, найдена не была [56].

Кроме того, нарушение функции почек зависит также от адекватной перфузии почек. Раньше вообще считалось, что сепсис-ассоциированное ОПП являлось следствием прежде всего нарушений макроциркуляции, при которых возникающая гипотензия, а, соответственно, и сниженный почечный кровоток приводили к острому канальцевому некрозу. Но сейчас появились исследования, которые показывают, что почечный кровоток во время ОПП у людей сохранен или даже повышен, и что несмотря на сохраненный почечный кровоток, нарушение микроциркуляции почек может приводить к их гипоперфузии [71].

Известно, что эндотоксины, как липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), подвергаются трансформации в печени до липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и выводятся с желчью через ЛПНП-рецептор, т.е. тем же путем, что и холестерин. Клиренс эндотоксина регулируется пропротеин конвертазой субтилизин/кексина типа 9 (PCSK9); более низкая активность PCSK9 увеличивает рециркуляцию рецептора ЛПНП на поверхность клеток гепатоцитов, тем самым увеличивая клиренс эндотоксина печенью. С учетом этого интересны данные, полученные в ПСПбГМУ им. И.П.Павлова, при оценке транскрипционного ответа на вирус у пациентов, которые выжили или умерли при тяжелой форме COVID-19. Авторы применили профилирование экспрессии генов для генерации транскрипционных сигнатур для мононуклеарных клеток периферической крови (PBMCs) у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 на момент помещения их в отделение реанимации и интенсивной терапии. Три различных

биоинформационных подхода к анализу РНК-seq выявили снижение регуляции трех общих путей у выживших, а именно активности рецепторов частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (GO: 0005041), что важно для поддержания гомеостаза холестерина, дифференцировки лейкоцитов (GO: 0002521) и активности cargo-рецепторов (GO: 0038024). В частности, PBMCs у выживших пациентов характеризовались сниженной экспрессией PPARG, CD36, STAB1, ITGAV и ANXA2. В совокупности эти результаты показали, что активность пути рецептора частиц ЛПНП у пациентов с инфекцией COVID-19 связана с плохим прогнозом заболевания [92]. На этом основании можно констатировать, что своевременное предупреждение развития или устранение эндотоксемии – важная задача комплексной терапии при COVID-19.

Таким образом, хотя в генезе ОПП при COVID-19 «цитокиновому шторму» принадлежит ведущая роль, следует принимать во внимание и ряд других факторов, которые в том числе активируются самим выбросом цитокинов. Среди них можно выделить чрезмерную антицитокиновую реакцию, критические расстройства микроциркуляции и системы гемостаза, эндотоксинемию. Важно акцентировать внимание и на том, что развитие ОПП на фоне присоединившегося сепсиса может быть связано не с воздействием вируса, а с дополнительными факторами агрессии, и этот факт не может не влиять на выбор тактики экстракорпоральной гемокоррекции.

1.2 Место заместительной почечной терапии в лечении больных Covid-19

Опыт разных стран мира, вовлеченных в пандемию SARS-CoV-2, продемонстрировал большие проблемы с лечением пациентов с тяжелым течением COVID-19, сопряженных с высокой смертностью. Сегодня уже нет сомнения в том, что цитокиновый шторм является ключевым фактором патогенеза при COVID-19 [35, 50, 90]. Исследования, наиболее активно проводившиеся в 2020 г. в Китае, где

специалисты первыми столкнулись с массовым потоком таких больных, обратили внимание на высокое содержание в плазме их крови цитокинов: IL-1 β , IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF, TNF- α и VEGF [30]. Отсюда внимание к цитокиновому штурму и его роли в патогенезе множественной органной дисфункции при COVID-19 вполне объяснимо, поскольку внезапное резкое увеличение в крови уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов, как известно, сопровождается миграцией различных иммунных клеток (макрофагов, нейтрофилов, Т-клеток) из кровотока в очаг инфекции. Это ведет к дестабилизации эндотелиальных клеток, нарушению сосудистого барьера, капилляров, диффузному альвеолярному повреждению, расстройствам коагуляции. Повреждение легочной ткани – одно из последствий цитокинового шторма при COVID-19, которое, главным образом, и приводит к летальному исходу [43, 82, 84]. В связи с этим антицитокиновая терапия с использованием моноклональных антител, которые блокируют рецепторы некоторых интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6), приобрела при лечении пациентов данной категории важное значение. Однако замечено, что она далеко не всегда сопровождалась необходимым клиническим эффектом [70]. Вполне естественно, что внимание было обращено и на оценку возможности механического удаления цитокинов из крови посредством использования различных методик экстракорпоральной гемокоррекции [4, 12, 40, 53].

Современные экстракорпоральные методы по своему спектру довольно широки и включают в себя гемодиализ, гемофильтрацию, гемодиафильтрацию, гемоперфузию, лечебный плазмообмен, непрерывную заместительную почечную терапию, перitoneальный и альбуминовый диализ, что позволяет не только удалять из крови азотистые основания, избыточную жидкость, токсины, агрессивные биологически активные вещества в интермиттирующем или непрерывном режиме, но и опосредованно влиять на другие органы и системы [38, 39, 59]. Применительно к рассматриваемой категории пациентов перспективным представляется свойство данных технологий прерывать цитокиновый каскад, а также влиять на систему гемостаза [40, 78, 93].

Известно, что гемофильтрация сама по себе обладает иммуномодулирующим действием в связи с эффектом конвекции, что позволяет удалять через гемофильтры средние молекулы (молекулярной массой до 35 кДа), к которым традиционно относят и большинство интерлейкинов. Однако в реальности диапазон молекулярной массы цитокинов более широк – от 6 до 70 кДа [85]. В связи с этим изолированная гемофильтрация не обеспечивает полноценного иммуномодулирующего эффекта, поэтому для повышения ее эффективности рекомендуется использовать комбинированные методики экстракорпоральной гемокоррекции, в частности сочетание гемофильтрации и сорбции [19, 43, 60].

Системное воспаление при COVID-19 является проявлением многофакторного процесса, включающего не только выброс интерлейкинов, но и активацию системы комплемента, что, наряду с прямым воздействием цитокинов, приводит к эндотелиальной дисфункции, выраженной коагулопатии, нарушениям микроциркуляции [7, 9, 47]. О последствиях гиперкоагуляционного статуса на фоне системного воспаления и его роли в развитии мультиорганного повреждения (легкие, почки, ЦНС и пр.) уже много известно, как известна и возможность его коррекции с помощью методов гемокорригирующей терапии [34, 63]. Также есть исследования, которые показали, что повышение tPA и PAI-1 у пациентов с текущей новой коронавирусной инфекцией напрямую коррелирует с тяжестью дыхательной недостаточности, а высокий уровень tPA, в особенности, связан с неблагоприятным исходом заболевания. При этом уровень D-димера при сравнении контрольной группы с группой, в которой были выявлены высокие значения уровня tPA и PAI-1, значимо не отличался [69].

На момент начала нашей работы с больными коронавирусной инфекцией какие-либо четкие рекомендации по применению методов экстракорпоральной гемокоррекции (заместительной почечной терапии в частности) в литературе отсутствовали. Однако появление таких исследований в последующем также не внесло существенной ясности в то, когда и какие конкретно методики следует применять, а также в оценку целесообразности их раннего применения вообще.

В большинстве публикаций акцент делался на применении диализных технологий исключительно по почечным показаниям и в тех случаях, когда нарушение функции почек приобретало угрожающий жизни характер [66]. При этом преимущественно рассматривались вопросы сравнительной оценки дискретно или продолжительно применяемых подходов [74]. Тем не менее, ряд авторов предлагал применять методы продолжительной заместительной терапии не только по почечным показаниям, но и по «внепочечным» [67, 76].

Аспекты раннего применения по «внепочечным» показаниям исследованы в меньшей степени, а излагаемые авторами подходы и результаты представляются весьма противоречивыми. Например, исследователи из Тайваня предложили применять заместительную почечную терапию в продолжительном режиме с целью удаления цитокинов на фоне введения тоцилизумаба у пациента с уже имеющимся ОПП [86]. Группа же авторов из Китая, прежде всего, ориентировалась на тяжесть течения заболевания, а не на его сроки или определенные уровни маркеров воспалительного ответа, в том числе и уровни цитокинов. При таком подходе у них возник закономерный вопрос об эффективности данной методики [32]. Тем не менее, в исследовании коллег из Италии показано, что использование комбинированной технологии (диализ + сорбция) у пациентов с COVID-19 позволяло получать хороший клинический эффект [21]. Вместе с тем из данной работы не совсем ясно, когда по срокам лучше прибегать к этому методу – на начальных сроках заболевания либо при явном почечном повреждении, так как группа пациентов, введенная в исследование, была крайне разнородной в плане наличия ОПП, а у 29,7% признаки ОПП вообще отсутствовали.

Эффективность сорбционной терапии и, в конечном итоге, влияние ее на конечный результат, безусловно, зависят от технических свойств сорбирующей колонки. В таблице 1 представлены сравнительные характеристики различных устройств, доступных в Российской Федерации, обобщенные группой отечественных авторов [10].

Таблица 1 – Характеристика современных фильтров и мембран [10]

Параметры	Комплекс	Сорбция липополисахарида (ЛПС)				Цитосорбция		
	oXiris	Toraymyxin	Alteco LPS Adsorber	Toxipak	Desepta.LPS	CytoSorb	HA330	Desepta
Тип	Мембрана HF + гепарин	Адсорбент в колонке	Адсорбент в колонке	Адсорбент в колонке	Адсорбент в колонке	Адсорбент в колонке	Адсорбент в колонке	Адсорбент в колонке
Тип ЭГК	ГПФ+ГФ	ГПФ	ГПФ	ГПФ	ГПФ	ГПФ	ГПФ	ГПФ
Сорбционная емкость по ЛПС, тыс. ЕЭ	13	640	7,5	20	720	0	0	10
Сорбционная емкость по цитокинам	XXX	XX	X	X	XX	XXX	XXX	XXX
Вместимость, мл	Другое	135	20	55	55	300	330	150
Гепарин / цитрат	Цитрат	Гепарин	Гепарин	Гепарин / цитрат				
Изначально для: ПЗПТ / ИЗПТ	ПЗПТ	ИЗПТ	ИЗПТ	ИЗПТ	ИЗПТ	ИЗПТ	ИЗПТ	ИЗПТ
Необходимость в диализаторе для ПЗПТ	Нет	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да

Продолжение таблицы 1

Параметры	Комплекс	Сорбция липополисахарида (ЛПС)				Цитосорбция		
	oXiris	Toraymyxin	Alteco LPS Adsorber	Toxipak	Desepta.LPS	CytoSorb	НА330	Desepta
Коэффициент модальности ЭГК – выживаемость	69%	69%	69%	69%	69%	64%	64%	69%
Коэффициент ПЗПТ/ИЗПТ – независимые от диализа, 90 дней после ОРИТ	84%	84%	84%	84%	84%	84%	84%	84%
Тариф селективной липосорбции / цитосорбции	Нет, расчет расходов	Да, отдельный	Да, общий	Да, общий	Да, общий	Да, общий	Да, общий	Да, общий
Тариф гемофильтрации / гемодиализа, сутки	Нет	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да

Продолжение таблицы 1

Параметры	Комплекс	Сорбция липополисахарида (ЛПС)				Цитосорбция		
	oXiris	Toraymuyxin	Alteco LPS Adsorber	Toxipak	Desepta.LPS	CytoSorb	НА330	Desepta
Рекомендован для терапии сепсиса с ОПП / септического шока с ОПП	Да	Да, вместе с ГД	Да, вместе с ГД	Да, вместе с ГД	Да, вместе с ГД	Да, вместе с ГД	Да, вместе с ГД	Да, вместе с ГД
Примечание: ГД – гемодиализ; ГПФ – гемоперфузия; ГФ – гемофильтрация; ЕЭ – единицы эндотоксина; ИЗПТ – интермиттирующая почечная заместительная терапия; ЛПС – липополисахарид; ПЗПТ – продолжительная заместительная почечная терапия; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ЭГК – экстракорпоральная гемокоррекция.								

С учетом этой информации, наиболее перспективными свойствами данных устройств для решения задач, возникающих при лечении больных COVID-19, являются: возможность удаления цитокинов, медиаторов воспалительного ответа, сорбции эндотоксина, коррекции волемического статуса пациента. При этом должен быть низкий риск тромбирования экстракорпорального контура, что может быть достигнуто гепаринизацией мембранны и/или возможностью проведения цитратной антикоагуляции. Однако исследований, в которых была бы произведена клиническая оценка эффективности при COVID-19 разных колонок, мы в литературе не нашли.

Можно полагать, что это связано с объективными трудностями, обусловленными и проблемами с обеспечением лечебных учреждений необходимым количеством однотипных устройств вследствие большой в них потребности из-за громадного числа тяжелоболевших, и, соответственно, с методическими проблемами организации исследований в таких необычных условиях.

1.3 Заключение

Обзор литературы показал, что несмотря на громадный исследовательский интерес к проблеме лечения больных с коронавирусной инфекцией, далеко не все вопросы, связанные с лечебной стратегией и тактикой до конца отработаны. Вместе с тем, получены весьма значимые представления о патогенезе возникающих при этом заболевании патобиологических нарушениях, которые могут быть положены в основу подходов к интенсивной терапии наиболее тяжелых категорий пациентов. В частности, не подлежит сомнению ключевая роль цитокинового шторма в запуске каскада патологических процессов, приводящих к эндотелиальной дисфункции, нарушениям системы гемостаза и микроциркуляции и в целом к раскручиванию маxовика развития множественной

органной дисфункции. В конечном счете, эти данные дали основание использовать методы гемокоррекции при лечении больных с COVID-19 не только по почечным, но и по «внепочечным» показаниям. Судя по литературе, несмотря на приобретенный во всем мире громадный опыт лечения таких пациентов, многие вопросы, в том числе относящиеся к аспектам использования экстракорпоральных гемокоррегирующих технологий, остаются не до конца отработанными, и представление о том, кому, когда и зачем проводить сорбцию биологически активных веществ, окончательно не сформулировано.

Несмотря на то, что 5 мая 2023 г. Всемирной организацией здравоохранения официально объявлено о завершении пандемии, вызванной SARS-CoV-2, циркуляция вируса продолжается; врачи разных стран по-прежнему оказывают медицинскую помощь пациентам с COVID-19 в полном объеме. Вирус мутирует, появляются более заразные штаммы, вследствие чего система здравоохранения должна быть готова к разным вариантам развития событий. В связи с этим детализация подходов к методам экстракорпоральной гемокоррекции при данном заболевании не теряет своей актуальности.

Проведенный обзор литературы позволил не только подтвердить правильность избранной цели исследования, но и уточнить поставленные перед ним задачи.

Глава 2

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное исследование с использованием электронной базы данных Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, сформированной по итогам работы Центра по лечению больных с новой коронавирусной инфекцией (далее Центр) в периоды с 28 апреля по 3 августа 2020 г. и с 1 ноября 2020 г. по 15 марта 2021 г. В общий массив включены сведения о 3 806 пациентах, госпитализированных в Центр, в том числе о 395 больных, поступивших в отделения реанимации и интенсивной терапии. Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, протокол заседания 04/2022 от 25 апреля 2022.

Структурно-логическая схема исследования представлена на рисунке 1. На первом его этапе проведена оценка частоты встречаемости ОПП у больных, лечившихся непосредственно в ОРИТ и в целом в Центре, с анализом возможных причин его развития. На этом основании появилась возможность сформулировать основания для применения методов заместительной почечной терапии по почечным и по «внепочечным» показаниям. Пациенты, которым ее применяли по почечным показаниям, в исследование не включены. На втором этапе осуществлен анализ конкретного примененного метода (продолжительная гемофильтрация с сорбцией) на течение и исход заболевания. Продолжительную гемофильтрацию с сорбцией применяли на основании решения консилиума.

В связи с тем, что использование анализируемого метода ЗПТ предполагало не замещение утраченной функции почек, а иную цель, в дальнейшем мы предпочли вместо этого термина использовать более широкое понятие: «экстракорпоральная гемокоррекция».

Продолжительную гемофильтрацию с сорбцией применили у 91 пациента (группа «А»). В 62-х случаях лечение завершилось благоприятно, пациенты были

выписаны из стационара; в 29-ти случаях 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.

Основания для применения продолжительной гемофильтрации с сорбцией: 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 продолжительной гемофильтрации с сорбцией: комбинированная гемофильтрация с адсорбцией на системе Prismaflex с использованием высокоадсорбтивной мембранны. Венозный доступ осуществляли через трехпросветный кратковременный нетуннелированный катетер для гемодиализа. Длительность гемофильтрации с сорбцией 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 эфлюэнта 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.

Для решения поставленных перед исследованием задач из числа вошедших в эти группы пациентов формировали соответствующие подгруппы.



Рисунок 1 – Структурно-логическая схема исследования

Анализ частоты дисфункции почек

Для характеристики ОПП использовали рекомендации KDIGO [54] с ориентацией на изменение концентрации креатинина в плазме крови. С учетом отсутствия данных о базальном креатинине на момент госпитализации и, соответственно, невозможности констатации наличия ОПП в классической дефиниции, мы прибегли к использованию термина «дисфункция почек» при повышении уровня креатинина в сыворотке крови выше верхней границы референсных значений (0,115 ммоль/л). Для стадирования почечной дисфункции как отражения острого повреждения почек экстраполировали рекомендованную кратность повышения уровня креатинина по определению KDIGO.

Критерий констатации развития дисфункции почек: повышение уровня креатинина в крови выше 0,115 ммоль/л. Динамическое нарастание уровня креатинина в сыворотке в пределах 0,115-0,200 ммоль/л считали проявлением 1-й стадии дисфункции, от 0,201 до 0,300 ммоль/л – 2-й и >0,300 ммоль/л – 3-й. Больных с терминальной стадией хронической болезни почек (в том числе с трансплантированными почками), поступавших в Центр и нуждавшихся в продолжении программного диализа, в исследование *не включали* (таковых оказалось 12 человек). Оценку функции почек в динамике осуществляли по изменениям концентрации в крови креатинина, мочевины, электролитов (калий, натрий, хлор), скорости клубочковой фильтрации, темпу диуреза на протяжении 8 суток (средняя продолжительность нахождения в ОРИТ пациентов с благоприятным исходом). В качестве дополнительного критерия дифференцировки почечной дисфункции на преренальную и ренальную формы использовали показатели гематокрита и гемоглобина крови.

Особое внимание уделили анализу функции почек у больных, поступивших в ОРИТ (n=395). При этом оценку показателей проводили как в общем массиве пациентов, у которых выявлено повышение уровня креатинина выше верхней границы нормы, так и с учетом исхода: благоприятного, закончившегося выпиской (n=207), и неблагоприятного, приведшего к летальному исходу (n=188).

При сравнении подгрупп с благоприятным и неблагоприятным исходами по выраженности воспалительной реакции в 1-е сутки после поступления использовали данные об уровнях в крови С-реактивного белка (СРБ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина. На эти же показатели ориентировались при оценке влияния воспалительного процесса, обусловленного действием вируса на рост уровня креатинина в крови.

С целью изучения возможной связи почечной дисфункции с бактериальной ко-инфекцией отдельно проанализировали динамику концентрации креатинина в крови в подгруппах с разными значениями прокальцитонина (ПКТ выше или ниже 0,5 нг/мл), используемого в качестве индикатора присоединения бактериальной инфекции ($n=103$) [3]. Эти подгруппы формировали из числа общей группы пациентов, прошедших через ОРИТ, у которых зафиксированы высокие значения креатинина.

Оценка влияния сорбции на цитокинемию и ее проявления

Данные об уровне и изменении ИЛ-6 и ИЛ-18 проанализировали у 69 больных COVID-19 из группы «А», которым в процессе интенсивной терапии применили гемофильтрацию с сорбцией, и которые поступали в ОРИТ Центра по лечению новой коронавирусной инфекции как в рамках первой (с 28.04.2020 г. по 3.08.2020 г.), так и второй волны (с 1.11.2020 г. по 15.03.2021 г.).

Критерии включения: 1) факт наличия в клинической лабораторной базе сведений об одновременном заборе крови на исследование ИЛ-6, ИЛ-18 и прокальцитонина непосредственно до и сразу после завершения сеанса сорбционной терапии; 2) данные о степени поражения легких (на основании компьютерного томографического исследования – КТ) перед забором крови на исследование биомаркеров.

Критерий невключения: тяжелые сопутствующие заболевания, конкурирующие с COVID-19 (онкология, трансплантология).

Возраст больных колебался от 21 года до 78 лет, лиц старше 65 лет среди них было 16 (23%). Распространенность поражения легких, оцениваемая

по эмпирической визуальной шкале (Inui et al. Radiology: Cardiothoracic Imaging, 2020): 4 человека – КТ-2, 44 человека – КТ-3, 21 пациент – КТ-4. Число лиц с неблагоприятным исходом – 18.

Исследование концентрации в крови ИЛ-6, ИЛ-18 и проакальцитонина проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов производства Вектор-Бест, Российская Федерация. Наборы разрешены к медицинскому применению в качестве изделий для медицинской диагностики (РНЗ 207/6006 и РНЗ2014/2083). Исследование выполняли в соответствии с инструкцией производителя.

Выбор данных цитокинов для оценки эффективности сорбционной терапии был связан с хорошо известной их ролью в формировании цитокинового шторма. ИЛ-6 – типичный представитель провоспалительных цитокинов, ассоциированных со вторым типом воспалительного ответа (пролиферацией В-лимфоцитов и началом сероконверсии продукции нейтрализующих вирус антител). ИЛ-18 также относится к провоспалительным медиаторам, ассоциированным с первым типом воспалительного ответа – продукцией ИНФ- γ . Оба интерлейкина играют ключевую роль в формировании системного противовирусного ответа [88, 96].

При оценке результатов учитывали, что 44 (63,8%) пациентам в возрасте от 21 года до 74 лет проводили, наряду с сорбцией, антицитокиновую терапию тоцилизумабом. У 33 из них исход был благоприятным, у 11 (25%) – летальным. У пациентов, не получавших тоцилизумаб (25 человек в возрасте от 36 до 78 лет), неблагоприятный исход наступил в 6 (24%) случаях.

Оценка изменений в системе гемостаза под влиянием сорбционной терапии

Влияние гемофильтрации с сорбцией на систему гемостаза, а также влияние данных изменений на исход заболевания проследили у всех пациентов группы «А» (n=91). Группа была разделена на две подгруппы с учетом окончательного исхода заболевания. В 1-ю вошли все выжившие (n=62), во 2-ю – умершие (n=29).

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 был от 43 до 82 лет.

У всех больных до процедуры и после её завершения исследовали 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, так и ингибирующих плазминоген (tPA, PAI).

Полученные данные сопоставляли с изменением аналогичных параметров у пациентов группы сравнения («Б», n=56).

Оценка влияния гемофильтрации с сорбцией на течение и исход заболевания

Изначально, сравнение основной и группы сравнения по исходу с использованием количественных показателей выполнено с помощью критерия Стьюдента (t-критерия), по качественным показателям – с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. В связи с тем, что ретроспективно обеспечить сопоставимость основной группы с формируемой группой сравнения было трудно в связи с большим числом факторов, влияющих на течение заболевания (интенсивность вирусной нагрузки, лечение на догоспитальном этапе, сроки поступления, коморбидность, лечебная тактика в стационаре и т.п.), мы отнеслись к полученным данным в отношении исходов как к ориентировочным и недостаточным для доказательства эффективности гемофильтрации с сорбцией у больных COVID-19. Сведения о группе сравнения использовали, прежде всего, для сравнительной оценки роли различных клинических факторов в исходе заболевания, которые на момент начала исследования представлялись нам наиболее важными (возраст, распространенность поражения легких по данным КТ, значения ИЛ-6, ИЛ-18, прокальцитонина, числа лейкоцитов, уровня СРБ, ЛДГ, D-димера).

Вторым этапом оценку зависимости исхода от выбранных нами факторов провели с использованием мультиномиальной логистической регрессии с расчетом относительного риска возникновения неблагоприятного исхода заболевания при наличии одного или нескольких определенных факторов.

Расчеты последовательно проводили сначала в группе пациентов, которым была проведена сорбция с гемофильтрацией («А», n=91), затем тем, кому ее не проводили (группа «Б», n=56), и в целом применительно ко всем больным, включенным в подгруппы «А и Б» (n=147). Это дало возможность получить представление о том, как интерпретировать роль выделенных нами факторов в патогенезе COVID-19. При этом в группе «А» в качестве критериального показателя использовали значения факторов до и после сорбции, а в группе «Б» – первоначальные и конечные, имевшиеся в истории болезни (через 14 дней от первоначальной точки забора). Кроме того, оценили значимость изменений данных показателей в динамике. Разницу между исходным и конечным значением обозначили как «дельту».

Статистический анализ

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 (Rs).

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. Мультиномиальная логистическая регрессия – модель множественного выбора с неупорядоченными вариантами альтернатив. Данный тип модели использован, поскольку он позволял вычислить отношение шансов изменения исхода заболевания при единичном увеличении отдельных факторов.

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Частота и сроки развития дисфункции при COVID-19

Частота развития почечной дисфункции у пациентов, поступивших в Центр, составила 19,0%. В ОРИТ ее наличие констатировали у 41,0% больных (таблица 2). 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. В последующие несколько дней к числу больных с признаками дисфункции почек добавились буквально несколько человек, и только начиная с 6-х суток, их число вновь начинало отчетливо увеличиваться. В этот же период времени также начинали появляться пациенты, у которых нарастание значений креатинина происходило повторно. Важно отметить, что данная тенденция проявилась только вследствие прогрессирования множественной органной дисфункции в группе заболевших с конечным неблагоприятным исходом, тогда как при благоприятном течении заболевания рост числа больных с проявлениями почечной дисфункции заканчивался в течение трех суток.

Важно отметить, что 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 заместительной почечной терапии никому из них не потребовалось.

Значения и динамика уровней мочевины, калия, натрия и хлора также не указывали на тяжелое поражение почек, хотя различия в показателях у лиц с разным исходом по многим позициям были статистически значимыми (таблица 3).

Таблица 2 – Число пациентов с COVID-19, у которых развивалась дисфункция почек

Показатель	Всего	Дисфункция почек	Сутки после госпитализации, когда уровень креатинина начинал превышать верхнюю границу нормы						
			1	2	3	4	5	6 и >	повторный рост (6-е сутки и позже)
Число пролеченных в стационаре, n	3 806	724	571	21	20	12	10	80	
Число пролеченных в ОРИТ, n	395	162	131	5	4	6	4	12	9
– в том числе с учетом стадии, n		1-я ст.	106						
		2-я ст.	16						
		3-я ст.	9						
– умерли, n	188	105	80	2	3	4	4	12	9
– в том числе с учетом стадии, n		1-я ст.	64						
		2-я ст.	11						
		3-я ст.	5						
– выжили	207	57	51	3	1	2	–	–	–
– в том числе с учетом стадии, n		1-я ст.	42						
		2-я ст.	5						
		3-я ст.	4						

Таблица 3 – Динамика креатинина, мочевины и электролитов в плазме крови у больных, лечившихся в ОРИТ (n=395)

Показатель	Группы	Сутки госпитализации							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Креатинин (ммоль/л)	умерли	0,153 (0,128- 0,184)	0,136 (0,105- 0,194)	0,123 (0,093- 0,183)	0,122 (0,092- 0,205)	0,122 (0,094- 0,158)	0,110 (0,091- 0,149)	0,118 (0,085- 0,167)	0,123 (0,088- 0,174)
	выжили	0,129 (0,118- 0,171)	0,116 (0,093- 0,169)	0,112 (0,093- 0,179)	0,108 (0,085- 0,149)	0,100 (0,085- 0,152)	0,090 (0,078- 0,122)	0,098 (0,078- 0,121)	0,091 (0,081- 0,115)
p		0,0077	0,0624	0,7542	0,1000	0,1164	0,0311	0,0274	0,0108
Мочевина (ммоль/л)	умерли	13,4 (10-24)	18,1 (10,9-27,1)	15,1 (10,3-22,6)	16,4 (10,9-24,6)	16,6 (10,9-25,3)	15,3 (11,8-18)	18,3 (12,1-23)	18,0 (11,8-28,4)
	выжили	10,9 (7,2-15,9)	11,9 (8,0-21,9)	15,9 (8,3-21,6)	13,0 (9,2-20,7)	11,8 (8,9-17,7)	11,2 (8,9-19,6)	12,2 (9,0-17,4)	12,0 (7,8-17,1)
p		0,0074	0,0156	0,5648	0,1017	0,0148	0,0567	0,0057	0,0027
Калий (ммоль/л)	умерли	4,5 (3,9-4,8)	4,7 (4,0-5,0)	4,5 (4,1-4,8)	4,6 (4,2-4,9)	4,6 (4,2-4,9)	4,6 (4,1-5,0)	4,7 (4,4-4,9)	4,6 (4,1-4,9)
	выжили	4,2 (4,0-4,6)	4,3 (4,0-4,7)	4,5 (4,1-4,9)	4,5 (4,2-4,9)	4,7 (4,2-5,0)	4,6 (4,3-4,9)	4,7 (4,1-5,0)	4,8 (4,4-5,0)
p		0,1908	0,3408	0,9377	0,9853	0,8375	0,9581	0,7848	0,0883

Продолжение таблицы 3

Показатель	Группы	Сутки госпитализации							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Натрий (ммоль/л)	умерли	137,2 (133,9- 140,6)	139,3 (136,3- 142,3)	140,9 (137,7- 143,4)	142,6 (138,7- 146,1)	142,4 (138,5- 147,6)	142,9 (138,3- 147,6)	142,3 (138,9- 147,8)	143,2 (137,5- 148,1)
	выжили	138,1 (134,8- 140,8)	138,9 (137,3- 141,5)	138,6 (136,8- 142,6)	139,0 (136,4- 141,6)	140,2 (137,7- 143,0)	139,4 (136,8- 142,3)	138,6 (135,9- 140,8)	139,0 (136,3- 142,6)
p		0,4735	0,6821	0,1992	0,0080	0,0634	0,0058	0,0030	0,0492
Хлор (ммоль/л)	умерли	101 (96-105)	105 (101-108)	104 (100-108)	106 (103-112)	107 (104-110)	106 (103-112)	106 (103-111)	108 (103-111)
	выжили	101 (98-104)	102 (99-107)	103 (101-105)	104 (101-108)	103 (101-107)	104 (102-107)	104 (101-106)	104 (101-105)
p		0,8621	0,4106	0,3191	0,0183	0,0214	0,1243	0,0343	0,0041

Данное различие могло быть обусловлено разной степенью вирусного повреждения органа, преренальными факторами (потеря жидкости при лихорадке, диарея, ограничение в приеме жидкости и пр.), а также наличием бактериальной ко-инфекции (вирусно-бактериальной пневмонии), поскольку практически все больные поступали в Центр не ранее 7-х – 10-х суток, в том числе посредством перегоспитализации из других больниц. И действительно, из таблицы 4 видно, что выраженность воспалительной реакции (СРБ, ферритин) на момент поступления в наш стационар больных, которые в конечном счете выздоровели, была значимо ниже, чем у лиц с неблагоприятным исходом. Однако степень клеточного повреждения (косвенно судили по ЛДГ) в обеих подгруппах была одинаковой. При этом выявились 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 ($r=0,115$) (таблица 4).

Таблица 4 – Корреляционная связь значений уровня креатинина при поступлении с рядом показателей

Показатель	Коэффициент корреляции						
	ЛДГ	Ферритин	СРБ	ИЛ-6	ПКТ	Исход	Диурез
Уровень креатинина	0,048	0,137	0,110	0,115	0,418	0,228	-0,302
p	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$

В процессе анализа не появилось также оснований для того, чтобы считать, что пациенты с неблагоприятным исходом первоначально были более обезвоженными (не выявлено значимых различий уровня гематокрита, гемоглобина). Однако исходные значения прокальцитонина у них были значимо выше, чем в подгруппе сравнения, и имели значимую корреляционную связь ($r=0,418$) с уровнем креатинина (таблица 5). В связи с этим мы провели сопоставление динамики концентрации креатинина в крови больных, у которых на момент поступления уровень прокальцитонина был выше и ниже 0,5 нг/мл (таблица 6).

Таблица 5 – Сопоставление выживших и умерших больных, лечившихся в ОРИТ, по выраженности воспалительной реакции и показателям, отражающим гемоконцентрацию (n=395)

Показатель	Ед. изм.	Значения в первые сутки нахождения в стационаре		p
		выжившие, n=207	умершие, n=188	
СРБ	мг/л	111,94 (54,57-156,41)	138,5 (75,03-203,61)	0,0488
Ферритин	мг/л	497 (305-1006)	983 (403-1581)	0,0495
ЛДГ	ед/л	329 (288-542)	455 (299-590)	0,1497
Прокальцитонин	нг/мл	0,235 (0,156-0,526)	0,6803 (0,357-2,491)	0,00006
Гемоглобин	г/л	139 (125-157)	137 (113-148)	0,0306
Гематокрит	%	44 (40-48)	43 (37-47)	0,0725
СКФ	мл/мин/м ²	42 (31-55)	31 (24-40)	0,0011
Диурез	мл	1000 (750-1525)	500 (338-1125)	0,1157

Таблица 6 – Различия в динамике концентрации креатинина (ммоль/л) в крови у пациентов ОРИТ с разным уровнем прокальцитонина (n=395)

Показатель	Динамика концентрации креатинина (сутки после госпитализации)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Прокальцитонин >0,5 нг/мл, n=50	0,153 (0,127- 0,185)	0,136 (0,106- 0,194)	0,128 (0,094- 0,197)	0,120 (0,091- 0,212)	0,115 (0,093- 0,151)	0,094 (0,080- 0,121)	0,103 (0,080- 0,137)	0,097 (0,082- 0,139)
Прокальцитонин <0,5 нг/мл, n=53	0,134 (0,120- 0,167)	0,118 (0,100- 0,159)	0,109 (0,092- 0,127)	0,106 (0,086- 0,131)	0,100 (0,087- 0,139)	0,091 (0,081- 0,113)	0,100 (0,081- 0,142)	0,109 (0,081- 0,139)
p	0,0188	0,0942	0,0955	0,1179	0,2556	0,8185	0,9287	0,8943

При этом значимое различие по креатинину в данных подгруппах было выявлено только в первые сутки от момента поступления. В целом же динамика его концентрации на протяжении периода наблюдения была практически однотипной, разве что нормализация данного показателя быстрее достигалась в той подгруппе пациентов, у которых прокальцитонин не превышал 0,5 нг/мл.

Таким образом, полученные данные показали, что почечная дисфункция у больных COVID-19 встречалась довольно часто, однако в большинстве случаев она не выходила за рамки 1-й стадии и в случае благоприятного течения процесса на фоне проводимого лечения постепенно регрессировала. При неблагоприятном течении заболевания, развитии или усугублении органной дисфункции, в том числе из-за присоединения или прогрессирования бактериальной инфекции (обычно это происходило на 6–8-х суток и позже) имела место вторая волна возникновения нарушения почечной функции. Если в первом случае можно было считать это одним из проявлений Covid-19 вследствие развивающегося системного воспаления при вирусном воздействии, то во втором - результатом дополнительного, связанного с последствиями «цитокинового шторма» прогрессирования заболевания. Это обосновывало применение продолжительной гемофильтрации с сорбцией в упреждающем режиме не по почечным, а по «внепочечным» показаниям (для уменьшения выраженности цитокинемии, как ключевого звена патогенеза).

3.2 Коррекция выраженности цитокинемии продолжительной гемофильтрацией с сорбцией

Результаты оценки уровня цитокинов в крови больных с разной распространенностью процесса в легких представлены в таблице 7. Они продемонстрировали отчетливое различие в величинах ИЛ-6 и ИЛ-18 в зависимости от степени поражения легких. Оказалось, что чем больше легочной

ткани вовлечено в патологический процесс (КТ-4), тем ниже была концентрация в крови ИЛ-6 и ИЛ-18. Корреляция между этими показателями подтверждена при использовании дисперсионного анализа (ANOVA), позволяющего моделировать действие параметра-отклика (подгруппы КТ) на входные факторы (в данном случае уровень ИЛ-6 и ИЛ-18 до сорбции). Дисперсия переменных (F) для ИЛ-6 составила 9,21 ($p \leq 0,05$), для ИЛ-18 – 4,59 ($p \leq 0,05$). Прослеживался отчетливый тренд снижения значений уровней изучаемых интерлейкинов по мере увеличения значения КТ.

Таблица 7 – Концентрация ИЛ-6 и ИЛ-18 в крови пациентов COVID-19 с разной распространенностью поражения легочной ткани ($n=69$) (*медиана и IQR*)

Показатель	Степень поражения легких (по КТ)		
	КТ-2	КТ-3	КТ-4
ИЛ-6, пг/мл	483,86 (435,5-487,0)	171,67 (39,4-346,3)	121,72 (9,9-81,4)
ИЛ-18, пг/мл	640,99 (401,4-481,3)	281,78 (183,8-431,5)	229,65 (145,0-258,3)

В таблице 8 представлены данные, отражающие изменение концентрации оцениваемых цитокинов после гемосорбционной терапии. Как и предполагалось, в результате применения данной технологии достигнуто значимое снижение не только ИЛ-6, ИЛ-18, но и прокальцитонина.

Для поиска и количественной оценки связей между лабораторными показателями и степенью поражения легких использована ранговая корреляция Спирмена. Выявлены (рисунок 2) средняя по силе и обратная связь между тяжестью изменений по КТ и уровнем ИЛ-6 до сорбции (коэффициент корреляции $r=-0,441$; $p < 0,05$), а также 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 $r=-0,323$; $p<0,05$).

Таблица 8 – Изменение концентрации цитокинов и прокальцитонина 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)
Прокальцитонин до сорбции, нг/мл	0,19 (0,11-0,47)
Прокальцитонин после сорбции, нг/мл	0,13 (0,08-0,33)***
Дельта прокальцитонина, нг/мл	0,06 (0,01-0,17)
Примечание – * – Т-критерий Уилкоксона =526,0; $p<0,05$; ** – Т-критерий Уилкоксона =485,0; $p<0,05$; *** – Т-критерий Уилкоксона =0,06; $p=0,82$.	

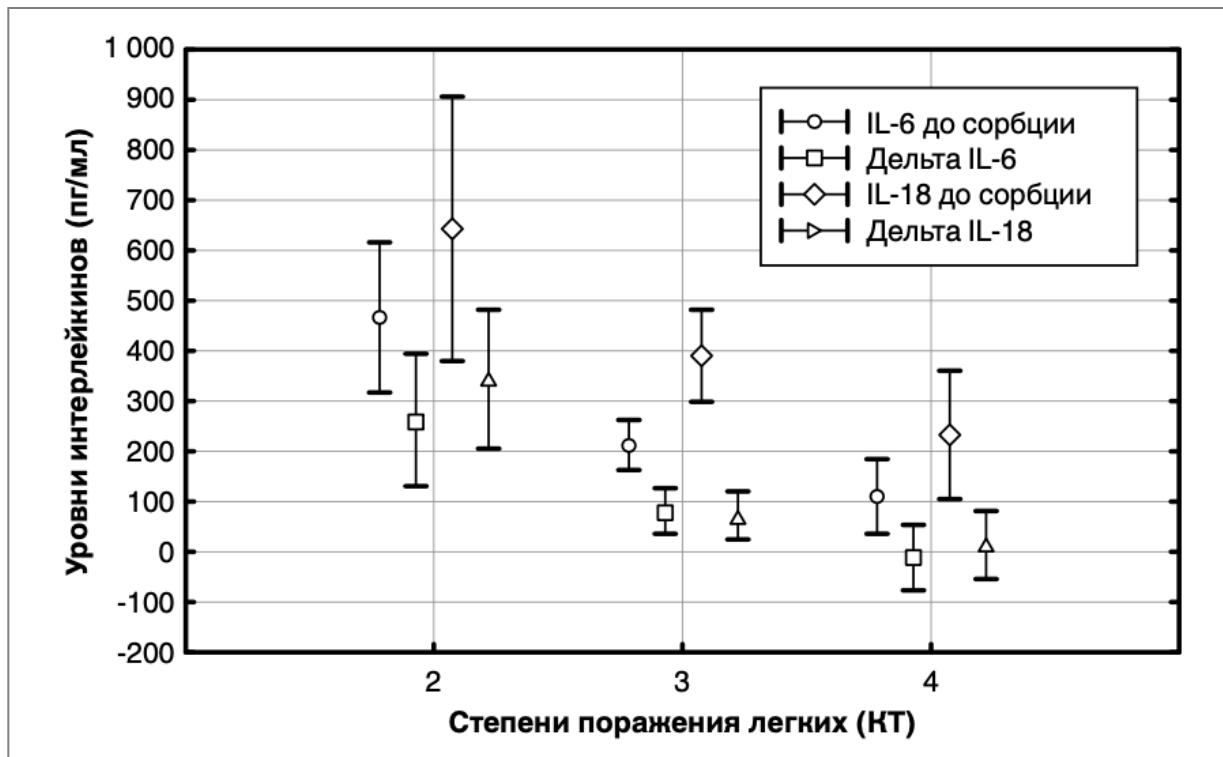


Рисунок 2 – Дисперсии ИЛ-6 и ИЛ-18 до и после сорбции в зависимости от степени поражения легочной ткани (по данным КТ)

Таким образом, данные показали, что до сорбции большей распространенности процесса в легких (даже при КТ-3, не говоря уже о КТ-4) соответствовали меньшие значения уровня изученных цитокинов, для изменений же в пределах КТ-2 были характерны более высокие показатели концентрации ИЛ-6 и ИЛ-18 в крови.

Оснований связать данный факт с назначением пациентам (44 из 69) тоцилизумаба не было, так как он не блокирует выработку интерлейкина, а связывает и подавляет его как растворимые, так и мембранные рецепторы, препятствуя проявлению эффекта. Из данных таблицы 9 видно, что существенных различий по всем анализируемым показателям между получавшими и не получавшими препарат, не было.

Таблица 9 – Средние значения основных исследуемых показателей в подгруппах (медиана+межквартильный размах (IQR))

Показатель	Подгруппы больных		Значение Т-критерия	р
	только сорбция	сорбция+ тоцилизумаб		
ИЛ-6 до сорбции, пг/мл	145,17 (26,2-336,1)	171,67 (33,1-363,8)	120,0	0,252814
Дельта ИЛ-6, пг/мл	56,25 (-0,4-141,4)	75,04 (8,7-238,9)	123,0	0,287863
ИЛ-6 после сорбции, пг/мл	63,93 (14,9-208,1)	78,55 (18,8-238,9)	108,0	0,142533
ИЛ-18 до сорбции, пг/мл	259,81 (169,3-395,9)	298,77 (178,3-465,9)	129,0	0,367386
Дельта ИЛ-18, пг/мл	23,25 (-1,3-105,1)	34,19 (1,4-160,1)	110,0	0,157771
ИЛ-18 после сорбции, пг/мл	228,43 (157,2-295,2)	250,10 (159,4-295,7)	157,0	0,882352

При оценке корреляционных связей между уровнем интерлейкинов и степенью поражения легких по данным КТ получены следующие результаты: для пациентов с сорбцией, не получавших тоцилизумаб, коэффициент корреляции (**r**) составил **-0,653** ($p<0,05$), для получавших препарат наряду с сорбцией **-0,544** ($p<0,05$).

Выраженность степени снижения их концентрации (дельта) под влиянием сорбционной терапии также зависела от тяжести легочного повреждения, уменьшаясь по мере распространения процесса. 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 только дельты по ИЛ-6 ($F=6,69$; $p\leq 0,05$), которая особенно отчетливо проявилась у лиц с благоприятным исходом (рисунок 3).

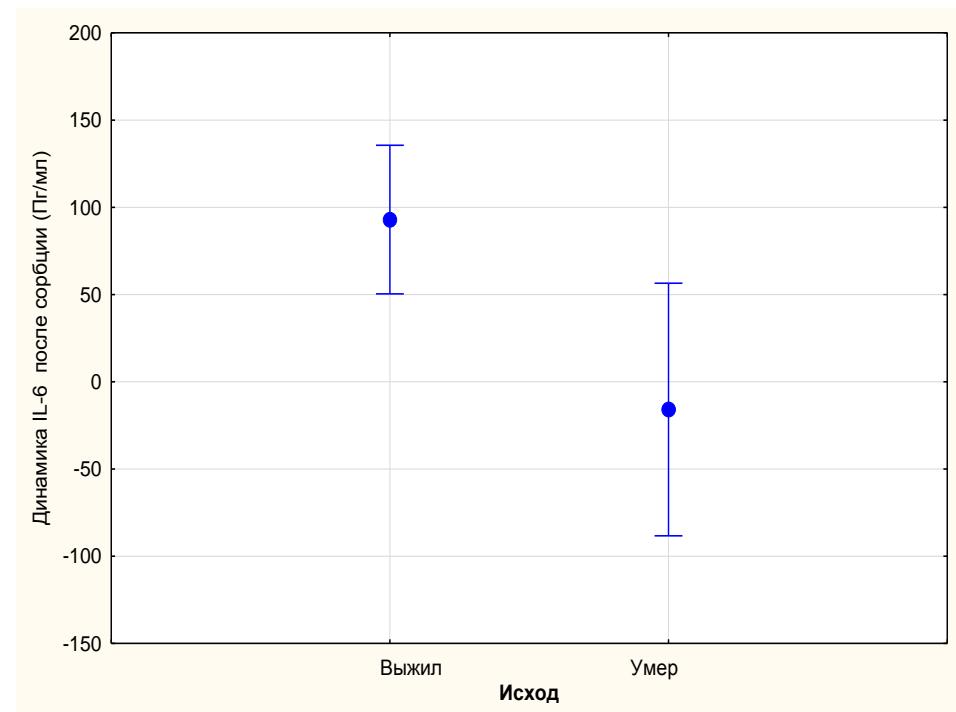


Рисунок 3 – Дисперсии дельты по ИЛ-6 у лиц с разным исходом лечения

Результаты ROC-анализа (рисунки 4, 5) также продемонстрировали предсказательную способность показателя дельта по ИЛ-6 как в отношении выживания, так и в отношении смерти. 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. Важно, что оценка корреляции дельты по ИЛ-6 с исходом в подгруппе больных, получавших сорбцию и тоцилизумаб ($r=-0,498$; $p<0,05$), показала данные, полностью согласующиеся с ROC-анализом.

Таким образом, с помощью продолжительной гемофильтрации с сорбией удавалось снижать выраженность цитокинемии, особенно у больных на ранней

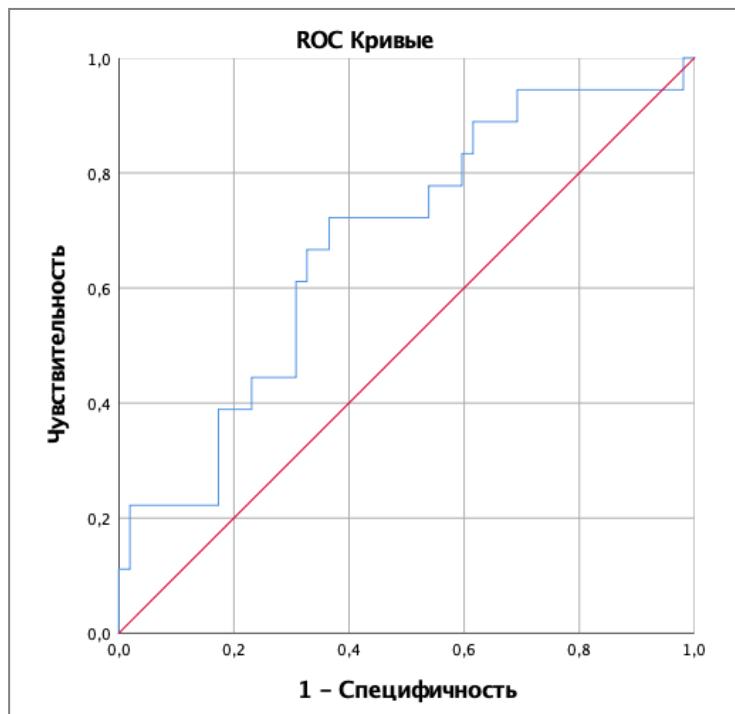


Рисунок 4 – Модель диагностической эффективности показателя «дельта по ИЛ-6» в предсказании летального исхода (площадь под кривой 0,676 – качество модели среднее)

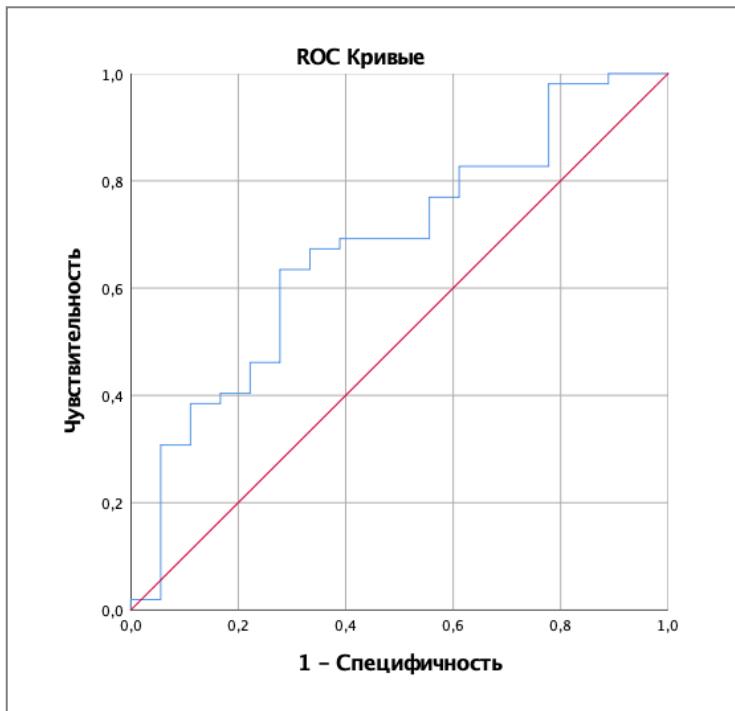
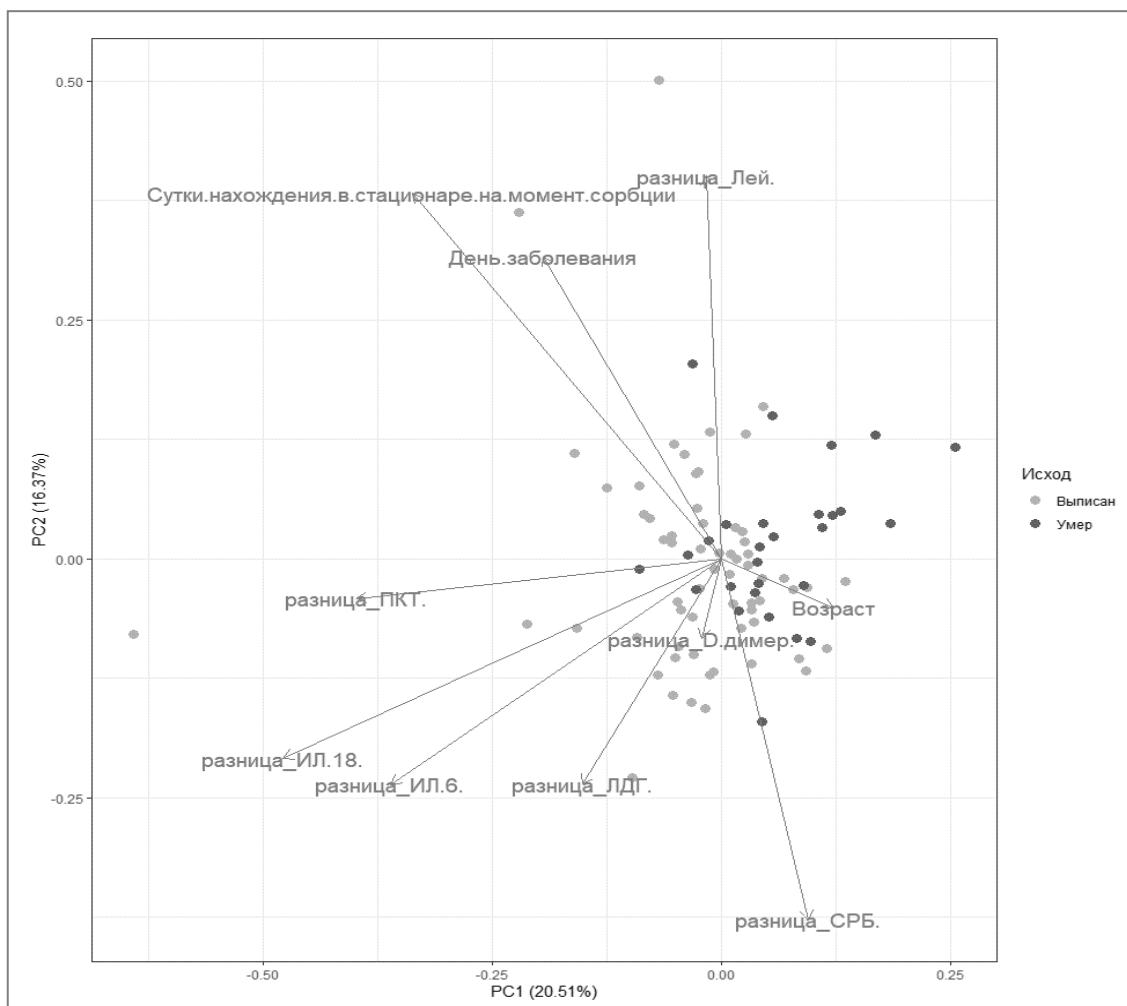


Рисунок 5 – Модель диагностической эффективности показателя «дельта по ИЛ-6» в предсказании выживания пациента (площадь под кривой 0,676 – качество модели среднее)

стадии заболевания, а в ряде случаев прервать дальнейшее развитие патологического процесса. Использование специальных методов статистического анализа показало, что чем значительнее происходило снижение уровня маркеров воспаления при сорбции, тем меньше была вероятность летального исхода (рисунок 6). Тем самым полученные данные не только подтверждали целесообразность применения процедуры максимально рано, но и показывали, что для получения нужного результата продолжительность ее проведения должна быть максимально возможной.



Примечание – Лей – лейкоциты; ЛДГ – лактатдегидрогеназа;

ПКТ – прокальцитонин; СРБ – С-реактивный белок.

Рисунок 6 – Влияние сорбции с гемофильтрацией на исход (чем больше снижение уровня маркеров воспаления при сорбции, тем лучше точки покидают «сектор смерти»)

Однако, несмотря на явную позитивную роль изучаемой технологии в снижении уровня цитокинов, избежать летального исхода удавалось не всегда. Учитывая большую роль в патогенезе COVID-19 тромбообразования, мы проанализировали влияние проводимой нами гемофильтрации с сорбцией на систему гемостаза.

3.3 Оценка изменений в системе гемостаза под влиянием продолжительной гемофильтрации с сорбцией

В ответ на применение гемофильтрации с сорбцией (рисунок 7) отмечен рост уровня D-димера, причем не только среди лиц с неблагоприятным исходом.

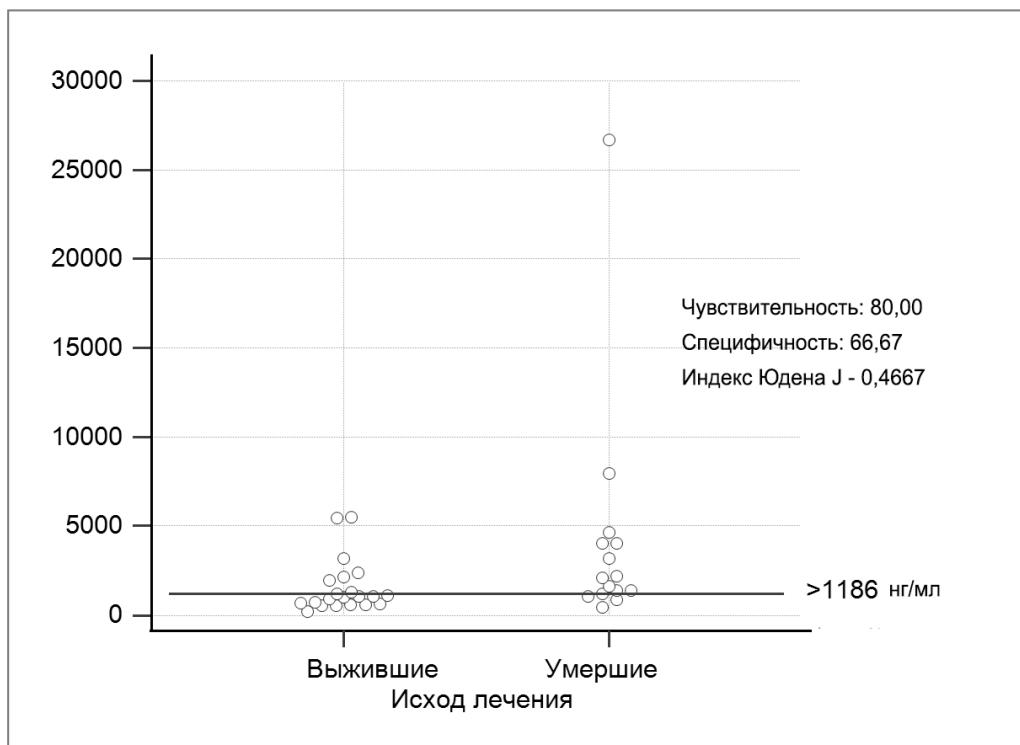


Рисунок 7 – Оптимальный порог отсечения (optimal cut-off value) модели диагностической эффективности показателя «Значение D-димера после сорбции» в прогнозировании летального исхода

В таблице 10 представлены данные, свидетельствующие о повышении уровня D-димера после сорбции при одновременном уменьшении концентрации фибриногена.

Таблица 10 – 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 ($10^9/\text{л}$)	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.				

Однако если степень снижения уровня фибриногена в обеих подгруппах оказалась практически одинаковой, то повышение уровня D-димера было

особенно заметным (в 2,8 раза) у пациентов с конечным неблагоприятным исходом. При этом ROC-анализ показал отчетливую зависимость исхода заболевания от величины этого показателя (рисунок 7), а точка отсечения «Д-димер после сорбции», указывавшая на большую вероятность неблагоприятного течения заболевания, составила 1 186 нг/мл. Влияние данного показателя на исход (AUC – 0,730, качество модели хорошее) в рассматриваемой ситуации 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) (рисунок 8).

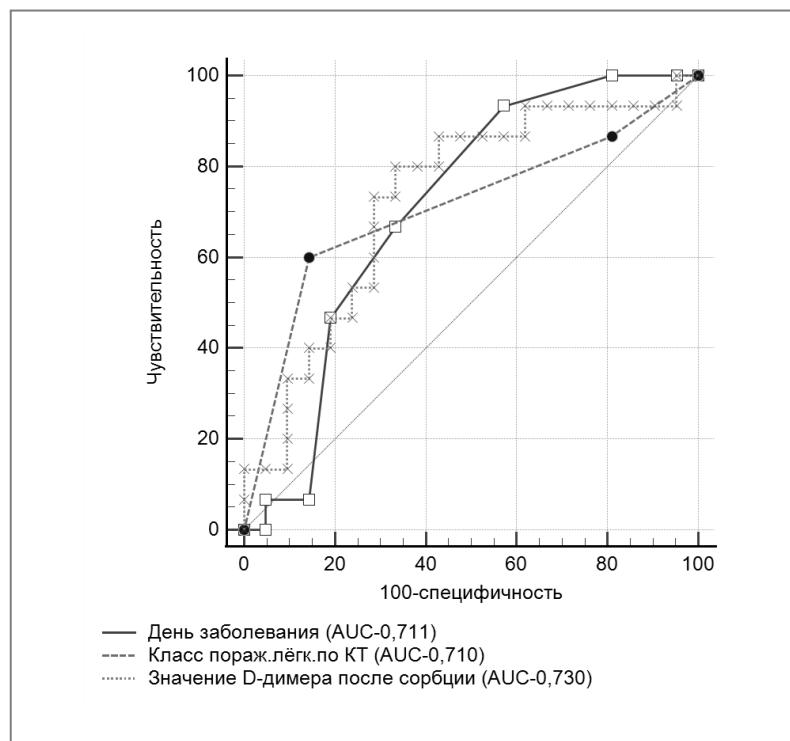


Рисунок 8 – ROC-кривые наиболее информативных показателей бинарного прогнозирования летального исхода в исследованной группе больных

Проведение сорбции не сопровождалось разрушением тромбоцитов. Наоборот, как в 1-й, так и во 2-й подгруппах выявлена тенденция к повышению их числа при сохранении процента содержания крупных тромбоцитов на том же уровне, хотя в группе умерших как до сорбции, так и после нее абсолютные значения числа тромбоцитов были ниже, чем у лиц с благоприятным исходом.

Изменения показателей тромбоэластограммы после процедуры оказались минимальными (таблицы 11, 12) и в основном проявлялись при оценке внешнего пути коагуляции (Extem CT, Extem A20). Одновременное значимое изменение данных, полученных при анализе показателей в тестах как Extem, так и Intem отмечено лишь в подгруппе лиц с благоприятным исходом в отношении усиления фибринолиза (причем весьма незначительного и без выхода за рамки нормы).

Таблица 11 – Изменение некоторых показателей в teste ROTEM-EXTEM в ответ на гемофильтрацию с сорбцией

Показатель	Группа	Момент	Медиана (Q1-Q3)	p
Extem CT (сек)	выжившие	до	73,5 (67,5-85,5)	0,016**
		после	68 (60-83)	
	умершие	до	85 (76-100)	0,031**
		после	75 (65-84)	
Extem CFT (сек)	выжившие	до	56,5 (48-65,75)	0,994*
		после	57 (48-67)	
	умершие	до	72 (58-79)	0,414*
		после	67 (52-83)	
Extem a (°)	выжившие	до	79 (77-80)	0,937*
		после	79 (76-80)	
	умершие	до	76 (74-79)	0,577*
		после	76 (74-79)	
Extem A10 (мм)	выжившие	до	68 (63,5-71)	0,055**
		после	66 (61-70)	
	умершие	до	65 (56-69)	0,101**
		после	61 (57-69)	
Extem A20 (мм)	выжившие	до	72,5 (68-75)	0,059**
		после	71 (66-74)	
	умершие	до	70 (65-73)	0,046**
		после	67 (63-72)	

Продолжение таблицы 11

Показатель	Группа	Момент	Медиана (Q1-Q3)	p
Extem MCF (мм)	выжившие	до	73 (69,5-76)	0,081**
		после	69 (69-75)	
	умершие	до	71 (66-74)	0,063**
		после	68 (65-72)	
Extem ML (%)	выжившие	до	4 (1,25-7)	0,013*
		после	3 (1-6)	
	умершие	до	3 (0-6)	0,115*
		после	2 (0-5)	
Примечание – * – ненормальное распределение, использовались непараметрические методы статистики; ** – нормальное распределение, использовались параметрические методы статистики.				

Таблица 12 – Изменение показателей в teste ROTEM-INTEM в ответ на гемофильтрацию с сорбцией

Показатель	Подгруппа	Момент	Медиана (Q1-Q3)	p
Intem CT (сек)	выжившие	до	199 (173-245)	0,901**
		после	197 (173-280)	
	умершие	до	238 (191-327)	0,102**
		после	217 (157-281)	
Intem CFT (сек)	выжившие	до	64 (52,3-75,5)	0,626*
		после	63 (49-76,3)	
	умершие	до	78 (54,5-99,5)	0,282*
		после	70 (54-97)	
		до	77 (74,8-79,3)	
		после	77 (74,8-80)	
		до	74 (70,5-79,5)	
		после	76 (71-79)	

Продолжение таблицы 12

Показатель	Подгруппа	Момент	Медиана (Q1-Q3)	p
Item A10 (мм)	выжившие	до	63,5 (59-68)	0,645**
		после	63,5 (59-68)	
	умершие	до	59 (56-68)	0,892**
		после	60 (54-66)	
Item A20 (мм)	выжившие	до	68,5 (64-72)	0,836**
		после	69,5 (63-72)	
	умершие	до	65 (62-71)	0,753**
		после	65 (60-71)	
Item MCF (мм)	выжившие	до	69,5 (66-73)	0,856**
		после	71 (65-73)	
	умершие	до	66 (63-71)	0,816**
		после	66 (62-71)	
Item ML (%)	выжившие	до	3 (0-6)	0,013*
		после	1 (1-4)	
	умершие	до	3,5 (0-6)	0,115*
		после	2 (0-5)	
Примечание – * – ненормальное распределение, использовались непараметрические методы статистики; ** – нормальное распределение, использовались параметрические методы статистики.				

Уровень сериновых протеаз после гемофильтрации с сорбцией снижался в обеих подгруппах ($p<0,001$), при этом значимых различий в значениях переменных «PAI» и «tPA» ни до, ни после сорбции между подгруппами выживших и умерших выявлено не было («р» по U-критерию Манна-Уитни во всех случаях было больше 0,3) (таблица 13).

Таблица 13 – 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		

3.4 Влияние гемофильтрации с сорбцией на течение и исход заболевания

При решении этой задачи на первом этапе произведена оценка сопоставимости групп и исходов пациентов, у которых применяли и не применяли гемофильтрацию с сорбцией. Полученные данные были предсказуемыми: сформированные нами группы «А» и «Б» оказались несопоставимы даже по возрасту (в группе сравнения было больше лиц старшей возрастной категории, таблица 14).

Таблица 14 – Возраст пациентов

Группа	n	Среднее	95% ДИ для среднего		Стандартное отклонение	t- критерий
Группа А (основная)	91	57,45	55,17		59,73	5,11
Группа «Б» (сравнения)	56	68,11	64,62	71,60	13,03	(p<0,001)

Имелись различия и по степени поражения легочной ткани при поступлении (рисунок 9), хотя практика показала, что данный критерий не всегда являлся ключевым в плане исхода лечения. В основной группе по критерию Манна-Уитни было значимо больше пациентов с КТ=3 (58,9%) по сравнению с группой сравнения (31,4%), и с КТ=4 (30,0% против 25,9%), но меньше с КТ=2 (11,1% против 37,0%). Кроме того, в основной группе не было пациентов с КТ=1 и КТ=0. Данные, представленные в таблице 15, продемонстрировали, что у пациентов основной группы была более выражена цитокинемия, тогда как значения других показателей (ПКТ, СРБ, уровень лейкоцитов) были сопоставимы.

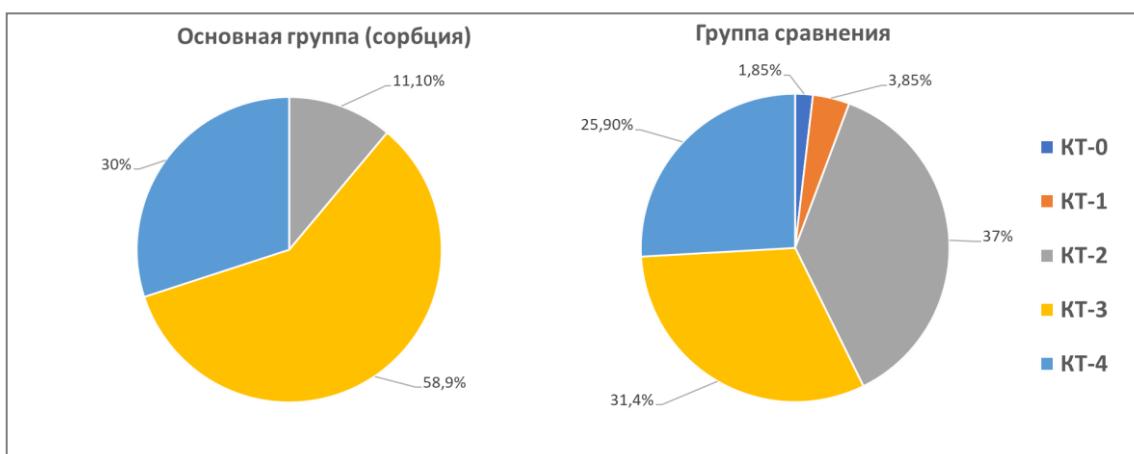


Рисунок 9 – Распределение пациентов с учетом изменений легких по КТ

Таблица 15 – Сопоставление основной и группы сравнения по ряду показателей

Показатель	Группа	Среднее	95% ДИ для среднего		Станд. отклонение	t- критерий
ИЛ-6 исходный	«Б»	153,9	93,81	213,96	224,34	-2,075
	«А»	233,0	186,22	279,73	224,50	(p=0,04)
ИЛ-6 конечный	«Б»	112,8	64,06	161,55	182,01	-2,30
	«А»	191,3	143,77	238,81	228,19	(p=0,02)
ИЛ-18 исходный	«Б»	705,6	600,81	810,28	391,09	4,50
	«А»	423,9	355,66	492,20	327,83	(p<0,001)
ИЛ-18 конечный	«Б»	428,8	357,63	499,92	260,67	1,93
	«А»	342,1	287,47	396,73	262,32	(p=0,06)
ПКТ исходный	«Б»	0,7	0,32	1,15	1,57	0,71
	«А»	0,5	0,16	0,91	1,79	(p=0,48)
ПКТ конечный	«Б»	6,0	2,14	9,86	14,41	2,94
	«А»	0,3	0,15	0,52	0,89	(p<0,001)
Лейкоциты исходные	«Б»	10,5	5,55	15,54	18,65	0,36
	«А»	9,6	8,65	10,62	4,74	(p=0,72)

Продолжение таблицы 15

Показатель	Группа	Среднее	95% ДИ для среднего		Станд. отклонение	t- критерий
Лейкоциты конечные	«Б»	11,5	9,68	13,29	6,73	1,57 (p=0,12)
	«А»	9,9	8,97	10,83	4,46	
СРБ исходный	«Б»	120,4	96,37	144,48	89,82	-1,50 (p=0,14)
	«А»	142,4	125,83	158,93	79,48	
СРБ конечный	«Б»	113,5	79,02	147,91	128,62	1,27 (p=0,21)
	«А»	83,5	51,04	115,87	155,65	
ЛДГ исходный	«Б»	504,2	399,84	608,61	389,79	-0,41 (p=0,68)
	«А»	528,0	479,96	576,11	230,84	
ЛДГ конечный	«Б»	1141,0	568,98	1712,93	2135,81	2,11 (p=0,04)
	«А»	537,4	491,19	583,53	221,70	
Примечание – значимые различия выделены жирным шрифтом.						

Несмотря на различие в выраженности цитокинового шторма и тяжести поражения легочной ткани, в основной группе оказалось значимо больше пациентов с благоприятным течением заболевания (рисунок 10), чем в группе сравнения (69,2% против 42,9%), и, соответственно, в ней было меньше умерших (30,8% против 57,1%).

Данные, полученные при использовании мультиномиальной логистической регрессии для оценки связи исхода с факторами, способными на него повлиять, просчитанные как по отдельности в группах «А» и «Б», так и в целом по этому массиву («А» + «Б»), представлены в таблице 16. Прежде всего, выявилось отчетливое и значимое влияние 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» (сорбция) значимая зависимость исхода от возраста не продемонстрирована.

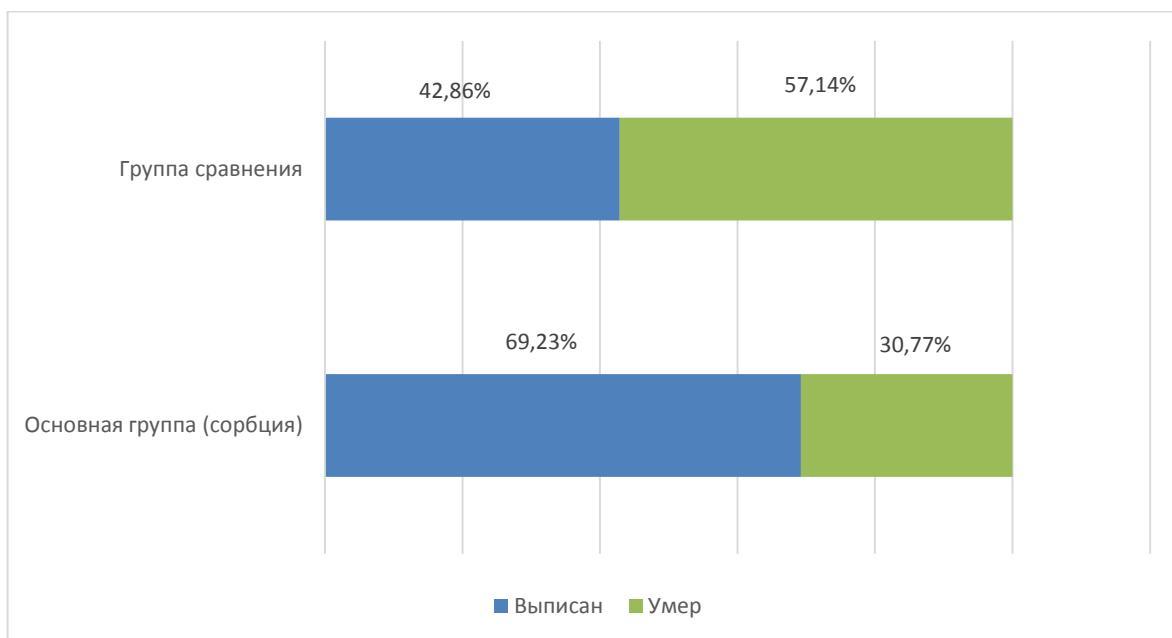


Рисунок 10 – Сопоставление пациентов по исходу лечения

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.

Таблица 16 – Связь исхода заболевания с различными клиническими факторами

Фактор	Группа	n	Относительный риск (ОШ)	95% ДИ для ОР		хи-квадрат
Сорбция	Все пациенты	147	0,333	0,17	0,67	9,9 (p=0,002)
Возраст	Все пациенты	147	1,07	1,03	1,1	19,0 (p<0,001)
	«Б»	56	1,09	1,03	1,15	12,1 (p=0,01)
	«А»	91	1,03	0,99	1,08	1,8 (p=0,18)
КТ	Все пациенты	147	1,5	0,97	2,37	3,4 (p=0,07)
	«Б»	56	1,32	0,74	2,36	0,88 (p=0,34)
	«А», в том числе:	91	3,88	1,65	9,14	11,2 (p=0,001)
	по сравнению с КТ=2	КТ=3	0,93	0,17	5,07	0,007 (p=0,93)
		КТ=4	5,8	1,03	32,79	3,98 (p=0,05)
ИЛ-6 исходный	Все пациенты	147	1	0,999	1,001	0,001 (p=0,97)
	«Б»	56	1,004	1	1,007	6,3 (p=0,012)
	«А»	91	0,999	0,996	1,001	1,6 (p=0,2)
ИЛ-6 конечный	Все пациенты	147	1,003	1,001	1,004	9,4 (p=0,002)
	«Б»	56	1,004	0,999	1,0008	3,8 (p=0,051)
	«А»	91	1,003	1,001	1,006	11,1 (p=0,001)

Продолжение таблицы 16

Фактор	Группа	n	Относительный риск (ОШ)	95% ДИ для ОР		хи-квадрат
ИЛ-18 исходный	Все пациенты	147	1,001	1	1,002	2,2 (p=0,13)
	«Б»	56	1,001	1	1,003	2,2 (p=0,14)
	«А»	91	0,999	0,998	1,001	0,9 (p=0,36)
ПКТ исходный	Все пациенты	147	1,075	0,88	1,31	0,5 (p=0,47)
	«Б»	56	3,06	0,713	13,14	6,0 (p=0,13)
	«А»	91	0,87	0,529	1,44	0,5 (p=0,48)
ПКТ конечный	Все пациенты	147	1,93	1,3	2,85	30,1 (p<0,01)
	«Б»	56	3,97	1,39	11,33	29,0 (p<0,01)
	«А»	91	1,073	0,66	1,73	0,08 (p=0,78)
Лейкоциты исходные	Все пациенты	147	1,014	0,981	1,048	0,86 (p=0,36)
	«Б»	56	1,028	0,946	1,118	1,16 (p=0,82)
	«А»	91	0,988	0,898	1,086	0,07 (p=0,79)
Лейкоциты конечные	Все пациенты	147	1,095	1,027	1,168	8,25 (p=0,04)
	«Б»	56	1,18	1,05	1,334	11,3 (p=0,001)
	«А»	91	1,003	0,908	1,109	0,004 (p=0,95)

Продолжение таблицы 16

Фактор	Группа	n	Относительный риск (ОШ)	95% ДИ для ОР		хи-квадрат
СРБ исходный	Все пациенты	147	1,002	0,998	1,006	1,4 (p=0,23)
	«Б»	56	1,006	0,999	1,012	3,3 (p=0,07)
	«А»	91	1,002	0,996	1,007	0,37 (p=0,54)
СРБ конечный	Все пациенты	147	1,005	1,001	1,009	9,1 (p=0,003)
	«Б»	56	1,022	1,01	1,034	28,8 (p<0,001)
	«А»	91	1	0,997	1,003	0,04 (p=0,95)
ЛДГ исходный	Все пациенты	147	1,002	1	1,003	7,6 (p=0,006)
	«Б»	56	1,003	1	1,006	4,2 (p=0,04)
	«А»	91	1,002	1	1,004	6,1 (p=0,01)
ЛДГ конечный	Все пациенты	147	1,005	1,003	1,007	50,1 (p<0,001)
	«Б»	56	1,009	1,004	1,015	33,7 (p<0,001)
	«А»	91	1,005	1,002	1,007	18,1 (p<0,001)
D-димер исходный	Все пациенты	147	1,0001	1	1,0003	6,6 (p=0,01)
	«Б»	56	1,001	1	1,003	14,9 (p<0,01)
	«А»	91	1,0001	0,999	1,0002	1,4 (p=0,24)

Продолжение таблицы 16

Фактор	Группа	n	Относительный риск (ОШ)	95% ДИ для ОР		хи-квадрат
D-димер конечный	Все пациенты	147	1,0003	1,0001	1,001	46,9 (p<0,01)
	«Б»	56	1,0004	1,0003	1,0005	18,0 (p<0,01)
	«А»	91	1,0005	1,0002	1,0008	22,1 (p<0,01) –
Примечание – значимые относительные риски выделены жирным шрифтом.						

Эффектом примененной технологии можно объяснить и различие в оценках зависимости исхода от использованных конечных значений числа лейкоцитов и уровня СРБ. В группе сравнения она оказалась значимой, а в основной – нет. У пациентов, у которых данную технологию не применяли, исход также значимо был ассоциирован как с начальным, так и с конечным значениями ЛДГ. Подтвердилось отмеченное уже выше значение повышения уровня D-димера. В частности, если начальный уровень D-димера был значим для исхода лишь в группе сравнения, то конечные его показатели оказались значимыми для исхода в обеих группах.

Таким образом, результаты математического анализа показали, что исход у пациентов, у которых применяли ЭГК, был связан с меньшим числом факторов, а в группе сравнения – с большим. Причем в основной группе после сорбции исход был ассоциирован с уровнями ИЛ-6 и СРБ, которые в результате процедуры претерпели существенное снижение, и D-димером, концентрация которого, наоборот, выросла.

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 ПКТ (относительный риск смерти увеличивался с каждой единицей в 3,97 (ДИ от 1,39 до 11,33)), лейкоцитов (повышает 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). Влияние ЛДГ прослеживалось и в основной группе (увеличение ОШ в 1,005 раза на каждую единицу при ДИ от 1,002 до 1,007).

Итак, расчеты, проведенные с помощью мультиномиальной логистической регрессии, подтвердили как саму значимость факторов, исходно отражавших выраженную 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 с помощью логистической регрессии дала следующие результаты (таблица 17). Изменение ИЛ-6 статистически 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).

Таблица 17 – Влияние изменения факторов на исход заболевания

Изменение фактора	Группа	n	ОШ	95% ДИ для ОР		хи-квадрат
ИЛ-6	Все пациенты	147	1,003	1,001	1,004	9,4 (p=0,002)
	«Б»	56	0,999	0,996	1,001	0,8 (p=0,35)
	«А»	91	1,007	1,003	1,01	24,7 (p<0,001)
ИЛ-18	Все пациенты	147	1,001	0,999	1,002	1,7 (p=0,19)
	«Б»	56	1,001	0,999	1,003	1,3 (p=0,25)
	«А»	91	1,005	1,001	1,009	8,5 (p=0,003)

Продолжение таблицы 17

Изменение фактора	Группа	n	ОШ	95% ДИ для ОР		хи-квадрат
ПКТ	Все пациенты	147	1,436	1,085	1,9	20,4 (p<0,001)
	«Б»	56	1,62	1,05	2,5	14,8 (p<0,001)
	«А»	91	1,11	0,81	1,52	0,54 (p=0,46)
Лейкоциты	Все пациенты	147	1,005	0,977	1,03	0,14 (p=0,71)
	«Б»	56	1,003	0,977	1,029	0,04 (p=0,85)
	«А»	91	1,019	0,917	1,13	0,12 (p=0,75)
СРБ	Все пациенты	147	1,002	0,999	1,005	3,6 (p=0,06)
	«Б»	56	1,006	1,001	1,011	8,4 (p=0,04)
	«А»	91	0,999	0,996	1,003	0,15 (p=0,69)
ЛДГ	Все пациенты	147	1,002	1,001	1,003	18,1 (p<0,001)
	«Б»	56	1,001	0,999	1,003	9,5 (p=0,06)
	«А»	91	1,003	1	1,006	4,5 (p=0,035)
D-димер	Все пациенты	147	1,0002	1,0001	1,0003	19,0 (p<0,001)
	«Б»	56	1,0001	0,9999	1,0002	6,3 (p=0,06)
	«А»	91	1,0004	1,0001	1,0007	11,7 (p=0,01)
Примечание – статистически значимые относительные риски выделены жирным шрифтом.						

Таким образом, подтверждено, что при изменении величин выбранных для анализа показателей влияние их на исход лечения в разных подгруппах было

неодинаковым. При использовании сорбционной терапии главную роль играло изменение факторов, зависимых от технологии: уровней цитокинов, D-димера и ЛДГ, как показателя клеточного повреждения.

К свойствам мультиномиальной логистической регрессии относят возможность построения многофакторных моделей, нацеленных на прогноз. Учитывая изложенные выше данные о значимости разных факторов, при построении модели были выбраны те из них, которые влияли на исход наиболее значимо и поддерживались логикой клинического восприятия ситуации. Как и в предыдущем случае, модели были ориентированы на пациентов подгрупп «А», «Б» и «А+Б», а в качестве аргументов функций использовали начальные и конечные значения, а также их изменения. Все представленные ниже модели получились значимыми по критерию хи-квадрат.

В таблицах 18, 19 представлена многофакторная модель влияния факторов и их изменения на исход заболевания пациентов, которым как проводили, так и не проводили сорбционную терапию («А» + «Б»). При этом, наиболее точно предсказывали исход модели, в которых было следующее сочетание аргументов: в группе сравнения модель № 1 и модель № 2, в основной группе – модель № 3 и модель № 4.

Модель № 1 – конечные значения СРБ и ЛДГ, исходные значения D-димера (таблица 20). 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 (таблица 21). 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 (таблица 22). 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 (таблица 23). При уменьшении значения дельты ИЛ-6 риск значительно 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 значительно ухудшалась с повышением возраста пациентов и значений прокальцитонина, как показателя присоединения инфекции.

Таблица 18 – Многофакторная модель влияния факторов на исход заболевания («А» + «Б»)

Фактор	Коэффициент	Критерий Вальда	ОШ	95% ДИ для ОШ		Хи-квадрат	R^2 Кокса и Снелла	R^2 Нэйджелкерка
				нижняя	верхняя			
Возраст	0,068	9,5 ($p=0,002$)	1,070	1,025	1,117	77,9 ($p<0,001$)	0,412	0,555
ЛДГ конечный	0,005	15,4 ($p<0,001$)	1,005	1,002	1,007			
D-димер конечный	0,000	5,6 ($p=0,018$)	1,0002	1,0000	1,0004			
Константа	-8,020	22,3 ($p<0,001$)	0,000	–	–			
Примечание – статистически значимые параметры выделены жирным шрифтом.								

Таблица 19 – Многофакторная модель влияния изменения факторов за время лечения на исход заболевания, все пациенты

Фактор	Коэффициент	Критерий Вальда	ОШ	95% ДИ для ОШ		Хи-квадрат	R^2 Кокса и Снелла	R^2 Нэйджелкерка
				нижняя	верхняя			
Возраст	0,057	9,7 ($p=0,002$)	1,059	1,021	1,098			
Дельта ИЛ6	0,004	9,3 ($p=0,002$)	1,004	1,001	1,006			
Дельта ПКТ	0,263	3,9 (0,047)	1,300	1,004	1,684			
Дельта Д-димера	0,000	6,7 ($p=0,01$)	1,0002	1,0000	1,0003			
Константа	-4,263	13,1 ($p<0,001$)	0,014	–	–			
Примечание – статистически значимые параметры выделены жирным шрифтом.								

Таблица 20 – Многофакторная модель влияния факторов на исход заболевания, контрольная группа

Фактор	Коэффициент	Критерий Вальда	ОШ	95% ДИ для ОШ		Хи- квадрат	R^2 Кокса и Снелла	R^2 Нэйджелкерка
				нижняя	верхняя			
СРБ конечный	0,020	7,5 (p=0,006)	1,020	1,006	1,034	57,1 (p<0,001)	0,639	0,858
ЛДГ конечный	0,009	5,9 (p=0,015)	1,009	1,002	1,016			
D-димер исходный	0,003	3,8 (p=0,05)	1,003	1,000	1,005			
Константа	-8,523	8,7 (p=0,003)	0,000	–	–			
Примечание – статистически значимые параметры выделены жирным шрифтом.								

Таблица 21 – Многофакторная модель влияния изменения факторов за время лечения на исход заболевания, контрольная группа

Фактор	Коэффициент	Критерий Вальда	ОШ	95% ДИ для ОШ		Хи-квадрат	R^2 Кокса и Снелла	R^2 Нэйджелкерка
				нижняя	верхняя			
Дельта ПКТ	0,092	7,4 ($p=0,007$)	1,096	1,026	1,171	25,2 ($p<0,001$)	0,363	0,487
Возраст	0,433	3,9 ($p=0,048$)	1,542	1,004	2,369			
Константа	-6,424	7,5 ($p=0,006$)	0,002	–	–			
Примечание – статистически значимые параметры выделены жирным шрифтом.								

Таблица 22 – Многофакторная модель влияния факторов на исход заболевания, группа сорбции

Фактор	Коэффициент	Критерий Вальда	ОШ	95% ДИ для ОШ		Хи-квадрат	R^2 Кокса и Снелла	R^2 Нэйджелкерка
				нижняя	верхняя			
Возраст	0,082	4,9 ($p=0,027$)	1,085	1,009	1,166	43,5 ($p<0,001$)	0,38	0,546
ИЛ6 исходный	-0,004	6,2 ($p=0,012$)	0,996	0,992	0,999			
ЛДГ конечный	0,005	10,0 ($p=0,002$)	1,005	1,002	1,009			
D-димер конечный	0,001	9,9 ($p=0,002$)	1,0005	1,0002	1,0008			
Константа	-8,999	11,3 ($p=0,001$)	0,000	–	–			

Примечание – статистически значимые параметры выделены жирным шрифтом.

Таблица 23 – Многофакторная модель влияния изменения факторов за время лечения на исход заболевания, группа сорбции

Фактор	Коэффициент	Критерий Вальда	ОШ	95% ДИ для ОШ		Хи-квадрат	R^2 Кокса и Снелла	R^2 Нэйджелкерка
				нижняя	верхняя			
Дельта ИЛ-6	0,008	13,4 ($p<0,001$)	1,008	1,004	1,012	37,4 ($p<0,001$)	0,337	0,475
Дельта D-димера	0,001	8,1 ($p=0,004$)	1,0005	1,000	1,0008			
Константа	-1,146	11,4 ($p=0,001$)	0,318	–	–			
Примечание – статистически значимые параметры выделены жирным шрифтом.								

Глава 4

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные на первом этапе работы данные показали, что нарушение функции почек у больных COVID-19 встречается довольно часто: у каждого пятого из них. Естественно, что частота встречаемости почечной дисфункции у наиболее тяжелой категории пациентов, которых госпитализировали в ОРИТ, была значительно больше (41%). Однако проявления дисфункции в большинстве случаев не выходили за рамки 1-й стадии и в случае благоприятного течения процесса на фоне проводимого лечения постепенно регрессировали. Повышенные значения проакальцитонина в 1-е сутки после поступления больных в стационар не отражали наличие бактериальной инфекции. Тот факт, что динамика концентрации креатинина у больных с его уровнем выше и ниже 0,5 нг/мл была практически однотипной, подвела нам к заключению о том, что повышение уровня ПКТ на начальной стадии заболевания, возможно, просто являлось проявлением воспалительного ответа организма на вызванное вирусом повреждение клеточных структур.

В случае неблагоприятного течения заболевания, возникновения или усугубления имевшейся органной дисфункции, в том числе из-за присоединения или прогрессирования бактериальной инфекции (обычно это происходило на 6-8-е сутки и позже) пул больных с нарушением функции почек увеличивался. И происходило это не только за счет появления новых пациентов, у которых ранее повышения уровня креатинина не было, но и за счет повторного повышения содержания креатинина, в ряде случаев довольно быстрого и существенного, среди тех, у кого это повышение уже было, но постепенно нивелировалось. Подобная картина дала основание выделить две волны возникновения нарушения почечной функции: первую, характерную для раннего этапа течения заболевания, и вторую, проявлявшуюся в более поздние сроки у пациентов с крайне тяжелым течением и множественной органной дисфункцией. Применение заместительной

почечной терапии во втором случае далеко не всегда давало позитивный результат. В рамках данной работы мы не ставили перед собой задачу детально проанализировать причины развития вторичной почечной дисфункции, влияние на ее развитие проводимого лечения и зависимость результатов от применяемой технологии. Однако на основании полученного опыта считаем, что в данном случае прогрессирующее нарушение почек обычно связано с дополнительным их повреждением при нарастании дыхательной недостаточности, гипоперфузии, эндотоксикоза, прогрессирования ПАМП- и ДАМП-индуцированного повреждения, а также влияния других факторов, агрессивное воздействие которых осуществлялось на уже скомпрометированные коронавирусной болезнью почки.

Факт прямого вирусного повреждения почек на сегодня уже получил свое подтверждение [62]. Виремия SARS-CoV-2 ассоциирована с внедрением в клетки почек путем связывания с рецепторами АПФ-2 через субъединицу S1. При этом восприимчивость к вирусной инвазии обусловлена высокой плотностью АПФ-2-рецепторов в тканях почек. Представленные нами клинические данные также показали, что проявления первичной почечной дисфункции в определенной степени связаны с реакцией на внедрение вируса. Об этом свидетельствовала выявленная, пусть и не очень сильная, но значимая, корреляция между значениями в крови креатинина и СРБ, а также ферритина в подгруппе умерших. Отсутствие гемоконцентрации, несмотря на сниженный в обеих подгруппах суточный диурез, свидетельствовало в пользу преимущественно ренального, а не преренального механизма почечного повреждения, хотя в некоторых случаях, если судить по диапазону колебаний гематокрита и гемоглобина, факт дегидратации в полной мере сбрасывать со счета было бы неверно.

Полученные данные позволили сформировать суждение о том, что при первичной дисфункции почек акцент должен делаться на снижении выраженности цитокинового шторма не только с помощью антицитокиновой терапии, но и механического удаления биологически активных веществ (цитокинов, продуктов активации комплемента и пр.), играющих ключевую роль

в патогенезе множественной органной дисфункции при тяжелом течении коронавирусной инфекции. При развитии же вторичной дисфункции главной задачей становится замещение утрачиваемых почкой функций. В конечном счете, такой подход показал целесообразность использования гемокоррекции при лечении больных с COVID-19 не только по почечным, но и по «внепочечным» показаниям. Он также подтвердил важность формирования показаний к использованию гемокоррекции с учетом принципа упреждающего подхода (т.е. раннего применения метода еще до явных проявления нарушений со стороны функции почек).

Результаты нашей работы подтвердили чрезвычайно высокую вероятность развития дисфункции почек при тяжелом течении коронавирусной инфекции. Однако они показали и то, что при наличии ее у таких больных целесообразно уточнять, идет ли речь о первичном или вторичном их повреждении, поскольку от этого зависит не только сама тактика заместительной почечной терапии, но и подходы к предупреждению усугубления нарушения почечной функции. Кроме того, это дает возможность адекватно сопоставлять получаемые результаты использования данной технологии, ведь эффективность применения ее при первичном и вторичном почечном повреждении не может быть одинаковой.

Опыт разных стран мира, вовлеченных в пандемию SARS-CoV-2, продемонстрировал большие проблемы с лечением пациентов с тяжелым течением COVID-19, сопряженных с высокой смертностью. Исследования, наиболее активно проводившиеся в 2020 году в Китае, специалисты в котором первыми столкнулись с массовым потоком таких больных, обратили внимание на высокое содержание в плазме их крови цитокинов: IL-1 β , IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN-g, IP-10, MCP-1, MIP-1A, MIP1-B, PDGF, TNF- α и VEGF [30]. Отсюда внимание к цитокиновому штурму и его роли в патогенезе множественной органной дисфункции при COVID-19 вполне объяснимо, поскольку внезапное резкое увеличение в крови уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов, как известно, сопровождается миграцией различных иммунных клеток (макрофагов, нейтрофилов, Т-клеток) из кровотока

в очаг инфекции. Это ведет к дестабилизации эндотелиальных клеток, нарушению сосудистого барьера, капилляров, диффузному альвеолярному повреждению, расстройствам коагуляции. Повреждение легочной ткани – одно из последствий «цитокинового шторма» при COVID-19, которое может прогрессировать и приводить к летальному исходу [37, 44, 82].

Понятно, что чем больше «всплеск» в уровне цитокинов, тем больше вероятность легочного повреждения. Однако в нашем исследовании такая связь оказалась обратной. Выясилось, что высокие уровни ИЛ-6 и ИЛ-18 были зафиксированы у лиц с наименьшей площадью патологических изменений в легких, т.е. при значениях, соответствующих рентгенологической картине «КТ-2». Мы не видели в этом противоречия, полагая, 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 органные поражения, в том числе лёгких, оказались весьма существенными. Уровень цитокинов при этом был минимальным, а их сорбция (судим по уровню дельты) не столь очевидна, как в начальной стадии процесса.

Сниженный уровень провоспалительных интерлейкинов в данном случае можно также было объяснить нарастающим иммунопараличом вследствие усиления действия противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13 и др.), которые подавляют выработку моноцитами/макрофагами и лейкоцитами провоспалительных ИЛ-6 и ИЛ-18 [22]. В силу технических причин мы не смогли подтвердить это заключение собственным исследованием, однако литературные данные указывают на целесообразность использования комбинированной экстракорпоральной терапии и с этих позиций. Частичным подтверждением этому является взаимосвязь летальности с повышенными уровнями

противовоспалительных цитокинов у пациентов с системным воспалительным ответом вследствие тяжелой механической травмы [5].

Учитывая невозможность быстро купировать цитокиновый шторм, сложность механизмов воспалительного каскада и полученные нами данные о влиянии продолжительной гемофильтрации с сорбцией на динамику интерлейкинов в зависимости от степени повреждения легочной ткани, полагаем, что избранный нами эмпирический подход к ее проведению в течение не 24-х, а 48-ми и более часов, оказался правильным. Свои рассуждения мы подкрепляли также тем, что при развернутой картине множественной органной дисфункции объектом лечебного воздействия могут быть не только цитокины, но и другие небезвредные для организма вещества (эндотоксины, активированные компоненты системы комплемента и т.д.) [87].

Известно, что гемофильтрация сама по себе обладает иммуномодулирующим действием при эффекте конвекции для удаления через гемофильтры средних молекул (молекулярной массой до 35 кДа), к которым традиционно относят и большинство интерлейкинов. Однако в реальности диапазон молекулярной массы цитокинов более широк – от 6 кДа до 70 кДа [85]. В связи с этим изолированная гемофильтрация не обеспечивает полноценного иммуномодулирующего эффекта, и для повышения ее эффективности рекомендуют использовать комбинированные методики экстракорпоральной гемокоррекции, в частности, сочетание гемофильтрации и сорбции [19]. Поэтому в своей работе мы сразу прибегли к использованию высокоадсорбтивной мембранны на основе AN-69 «Оксирис», так как она позволяла осуществлять комбинированную терапию: одновременно удалять из крови пациентов как цитокины, так и липополисахарид [43, 60]. В одном из исследований коллег из Италии показано, что использование такой технологии у пациентов с COVID-19 позволяет получить хороший клинический эффект [21].

Результаты нашей работы это подтвердили, поскольку данные, представленные в разделах 3.2 и 3.4, указали на то, что величина снижения концентрации ИЛ-6 значимо коррелировала с исходом, особенно при умеренном

распространении поражения легких (КТ-2). При этом, несмотря на различие в выраженности цитокинового «шторма» и тяжести поражения легочной ткани, в основной группе оказалось значимо больше пациентов с благоприятным течением заболевания, чем в группе сравнения (69,2% против 42,9%), и, соответственно, в ней было меньше умерших (30,8% против 57,1%). Однако мы посчитали эти данные недостаточными, чтобы считать эффективность гемофильтрации с сорбцией у больных COVID-19 доказанной. Системное воспаление при COVID-19 является проявлением многофакторного процесса, включающего в себя не только выброс интерлейкинов, но и активацию системы комплемента, что наряду с прямым воздействием цитокинов приводит к эндотелиальной дисфункции, выраженной коагулопатии, нарушениям микроциркуляции [7, 9, 47].

Роль интерлейкинов в возникновении дисбаланса процессов свертывания и фибринолиза хорошо известна. Например, установлено, что ИЛ-6 в положительной воспалительной петле обратной связи инактивирует АПФ-2, пролонгируя действие ангиотензина-II, приводя тем самым к активации эндотелия и к воспалению [18]. В связи с этим оценка того, как данная технология могла повлиять на изменение отражающих ее состояние некоторых показателей, представлялась нам важной.

Результаты работы показали, 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. Важно отметить, что эти изменения не привели к каким-либо явным нарушениям в системе гемостаза. Оценка ее с помощью тромбоэластографии показала, что после процедуры все показатели, отражающие как внешний (EXTEM), так и внутренний (INTEM) пути коагуляции, не только не вышли за пределы нормы, но и, наоборот, даже нормализовались в тех случаях, когда исходно они ей не соответствовали (Extem: СТ, А10, А20).

Стабильность показателей ROTEM-INTEM позволяла исключить влияние антикоагулянтной терапии на систему коагуляции, тем более что технология сама по себе предусматривала цитратную, а не гепариновую антикоагуляцию.

Вместе с тем, зафиксированная динамика уровней фибриногена и D-димера не могла не обратить на себя внимание. На сегодня уже хорошо известно, что повышение уровня продуктов деградации фибриногена при тяжелом течении COVID-19 вполне закономерно [8, 11, 42]. Наши данные подтвердили не только этот факт, но и показали отчетливую связь повышения концентрации D-димера с летальным исходом, поэтому значимое нарастание концентрации данного показателя после сорбции, особенно у больных с неблагоприятным исходом, настораживало.

Известно, что наиболее часто появление D-димера в кровотоке связывают с разрушением фибриновой сети при активации фибринолитической системы после формирования сгустка [77]. В наших наблюдениях снижение уровня фибриногена после сорбции было значимым, причем как у лиц с неблагоприятным, так и благоприятным исходами, и примерно на одну и ту же величину. Однако изменения показателей тромбоэластографии и уровня сериновых протеаз не дали нам оснований говорить о существенном усилении фибринолиза. Наоборот, исследование как внешнего (EXTEM), так и внутреннего (INTEM) путей коагуляции демонстрировало даже некоторое подавление фибринолиза (снижение значений ML) при остававшимися стабильными времени образования сгустка и угле альфа, отражающем скорость роста фибриновой сети и ее структурообразования. Некоторое уменьшение плотности сгустка (Extem A10 и Extem A20, причем значимое в подгруппе № 2) после процедуры экстракорпоральной гемокоррекции подтверждало выход фибриногена из циркуляции, однако одновременное снижение концентрации тканевого активатора плазминогена (tPA) не позволяло связывать это с его разрушением. Полагаем, что снижение фибриногена и одновременное уменьшение концентрации сериновых протеаз (не только активатора плазминогена, но и его ингибитора – PAI) 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 магистралах). В целом эти изменения, по нашему представлению, были позитивными, так как свидетельствовали как об уменьшении субстрата для тромбообразования, так и о снижении активности факторов, связанных с этим процессом: установлено, что высокие уровни tPA и PAI у больных COVID-19 ассоциированы с ухудшением респираторного статуса [69]. Более того, в обзорной статье Л.А Некрасовой и соавт., посвященной оценке взаимосвязи белков системы фибринолиза с тяжестью течения COVID-19, показано, что чем выше значения tPA и PAI, тем выше вероятность неблагоприятного исхода заболевания в целом [1]. Имеются данные и о том, что выживаемость в группе пациентов с концентрацией PAI-1 выше 50,6 пг/мл значительно хуже по сравнению с группой пациентов с более низкими его значениями [24]. В наших наблюдениях медиана PAI у умерших составляла 53,78, а после процедуры – 17,01. Это указывало на отсутствие негативного влияния примененной технологии на процесс тромбообразования и подтверждало обоснованность ее включения в алгоритмы лечения.

Рост D-димера нередко является проявлением синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), вероятность развития которого при COVID-19 довольно велика [58, 81]. Однако продемонстрированные нами выше данные об уровне фибриногена, числе тромбоцитов, показателях тромбоэластограммы не только до, но и после предпринятой интервенции, в классическую картину ДВС не вписывались: концентрация фибриногена не падала до критически значимых цифр, а число тромбоцитов, еще и изначально не выходившее за границы нормы, после процедуры не уменьшалось, а даже повышалось, особенно у пациентов наиболее тяжелой категории (на 18,5%, $p<0,001$). Возможно, следует обратить внимание на предложение, выдвинутое группой исследователей, о целесообразности использования показателей числа тромбоцитов с целью оценки не только системы коагуляции, но и степени воспалительной реакции. Авторы указали на то, что избыточная продукция цитокинов и медиаторов острой фазы воспаления влияет

на мегакариопоэз, приводя к высвобождению незрелых тромбоцитов из костного мозга, что и вызывает изменение их числа [83]. Мы, однако, не зафиксировали уменьшения процента крупных тромбоцитов в крови после гемокоррекции вследствие предполагаемого удаления цитокинов. Очевидно, что повышению числа тромбоцитов в рассматриваемой ситуации следует искать новое объяснение.

Полученные нами данные выявили отчетливую связь высоких значений D-димера с исходом, что сочетается с мнением ряда авторов о возможности использования этого показателя в качестве предиктора тяжести течения заболевания [77]. Однако полной ясности с интерпретацией значимости повышения уровня D-димера при COVID-19 в настоящее время нет. Накапливаются данные о том, что его изменения при данном заболевании являются прямым следствием повреждения легочной паренхимы [51] и отражением клеточно-индуцированного апоптоза эндотелия [48]. Определенную роль в повышении уровня D-димера может играть и имеющаяся у пациентов сопутствующая патология (септические осложнения, онкологические заболевания, сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения) [77, 79]. Подобные изменения можно связывать и с последствиями воздействия самой процедуры, которая сопровождалась, исходя из присущих ей эффектов, некоторым улучшением реологических свойств крови с последующим вымыванием в активную циркуляцию продуктов деградации фибриногена. В любом случае, изменения коагуляционного статуса, которые мы зафиксировали, нельзя считать настолько негативными, чтобы поставить под сомнение целесообразность применения исследованной технологии экстракорпоральной гемокоррекции у больных коронавирусной инфекцией.

Обобщение полученных данных с помощью ROC-анализа подтвердило известный уже в настоящее время факт о наличии ассоциации между исходами лечения и уровнями D-димера, а также ИЛ-6. В то же время данные о влиянии на исход изменений уровня этих и других факторов системного воспаления вследствие примененной в упреждающем режиме гемофильтрации с сорбцией,

в литературе отсутствуют. Наши данные показали, что такая связь есть. Применение данной процедуры, приводившее к снижению концентрации факторов воспаления, оказалось значимо связанным с результатами лечения: если в группе сравнения отчетливо прослеживалась ассоциация исхода с проявлениями системного воспалительного ответа (ИЛ-6, ИЛ-18, СРБ, количество лейкоцитов), то в основной группе такая связь после сорбции либо утрачивалась, либо она, наоборот, появлялась в ответ на позитивную динамику показателя (снижения уровня ИЛ-6 и СРБ, в частности).

С помощью мультивариантной логистической регрессии было продемонстрировано, что уменьшение дельты между исходным и конечным уровнями D-димера, ИЛ-6, ЛДГ (за счет искусственного увеличения их значений после сорбции) повышало риск смерти пациентов. С другой стороны, у пациентов без гемокоррегирующей терапии совместная вариация исходного уровня D-димера и конечных значений СРБ и ЛДГ обусловливала от 63,9 до 85,8% вариации вероятности летального исхода. Было также показано, что несмотря на то, что с помощью данной процедуры не получалось предотвратить повышение концентрации D-димера в крови, это не только не приводило к повышению коагуляционного потенциала крови, а, наоборот, способствовало снижению ее тромбогенного потенциала за счет уменьшения количества циркулирующего фибриногена.

С этих позиций выявленное нами и отмеченное выше различие в исходах лечения пациентов групп «А» и «Б», уже не представляется случайным. То, что в группе с гемокоррегирующей терапией оказалось значимо больше пациентов с благоприятным течением заболевания, чем в группе сравнения (69,2% против 42,9%), как раз и является проявлением эффективности данной технологии.

Безусловно, раннее применение экстракорпоральной гемокоррекции в виде продолжительной гемофильтрации с сорбицией у больных COVID-19, несмотря на свою эффективность, следует рассматривать лишь как составную часть комплексной интенсивной терапии. В частности, одна из моделей, в которую было включено всего два показателя: возраст и изменение уровня ПКТ,

подтвердила, что присоединение бактериальной инфекции у пожилых пациентов является существенным фактором риска летального исхода. Тем не менее, несмотря на большое число факторов, влиявших на проявления коронавирусной инфекции и течение заболевания (интенсивность вирусной нагрузки, лечение на догоспитальном этапе, сроки поступления, коморбидность, лечебная тактика в стационаре и т.п.), результаты работы доказали необходимость применения продолжительной гемофильтрации с сорбцией по «внепочечным» показаниям в упреждающем режиме с целью уменьшения проявлений «цитокинового шторма» и создания условий для обрыва цепи негативных патофизиологических изменений, обусловливающих неблагоприятный исход.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При тяжелом течении коронавирусной инфекции вероятность развития дисфункции почек чрезвычайно высока. При наличии признаков нарушения их функции целесообразно уточнять, идет ли речь о «первичном» или «вторичном» их повреждении, поскольку от этого зависит не только сама тактика заместительной почечной терапии, но и подходы к предупреждению усугубления нарушения почечной функции. Однако главная цель использования экстракорпоральной гемокоррекции при COVID-19 должна заключаться в стремлении максимально рано уменьшить проявления цитокинового шторма путем удаления из крови биологически активных веществ, обуславливающих дисрегуляцию воспалительного ответа и прогрессирование органной дисфункции с повреждением жизненно важных органов, для улучшения результатов лечения. Величина дельты, отражающей снижение концентрации интерлейкинов, значимо коррелирует с исходом, что дает возможность рекомендовать применение гемофильтрации с сорбцией не в дискретном, а в продолжительном режиме. Применение этой технологии в продолжительном режиме с цитратной антикоагуляцией не оказывает негативного влияния на систему гемостаза.

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 КТ ≥ 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПФ-2	– антиготензинпревращающий фермент 2
ГД	– гемодиализ
ГДФ	– гемодиафильтрация
ГП	– гемоперфузия
ГФ	– гемофильтрация
ДАМП	– дистресс-ассоциированные молекулярные паттерны
ДВС-синдром	– синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ИЗПТ	– интермиттирующая почечная заместительная терапия
ИЛ	– интерлейкин
ИФН- γ	– интерферон гамма
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ЛПС	– липополисахарид
ОПП	– острое повреждение почек
ОРДС	– острый респираторный дистресс синдром
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ПАМП	– патоген-ассоциированные молекулярные паттерны
ПЗПТ	– продолжительная заместительная почечная терапия
ПКТ	– прокальцитонин
РКИ	– рандомизированное клиническое исследование
САД	– среднее артериальное давление
СВ	– сердечный выброс
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СПД	– среднее перфузионное давление
СРБ	– С-реактивный белок
ХБП	– хроническая болезнь почек

ЦВД	– центральное венозное давление
ЦНС	– центральная нервная система
ЭГК	– экстракорпоральная гемокоррекция
KDIGO	– международная организация по улучшению исходов заболеваний почек
PAI-1	– ингибитор активатора плазминогена 1
TNF α	– фактор некроза опухоли
tPA	– тканевой активатор плазминогена

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Взаимосвязь белков системы фибринолиза с тяжестью течения COVID-19. Обзор актуальных клинических данных и перспективных терапевтических стратегий / Л.А. Некрасова, О.Ю. Нестерова, Л.М. Самоходская [и др.] // Кардиологический вестник. – 2022. – Т. 7, № 3. – С. 29-38.
2. Возможности и показания к применению методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией / М.Б. Ярустовский, Д.Л. Шукевич, Н.Д. Ушакова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – № 5. – С. 47-55.
3. Временные методические рекомендации МЗ РФ: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 от 07.05.2021 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://nasci.ru/?id=40123&download=1>.
4. Заместительная почечная терапия при лечении пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции / С.Н. Авдейкин, Д.М. Костин, А.В. Средняков [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 23-30.
5. Клинико-диагностическое значение уровня прокальцитонина у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой / Ю.С. Полушин, А.А. Афанасьев, Л.П. Пивоварова [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12, № 1. – С. 46-53.
6. Нарушения микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19 / Е.Е. Ладожская-Гапеенко, К.Н. Храпов, Ю.С. Полушин [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 7-19.
7. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей / А.А. Старшинова, Е.А. Кушнарева, А.М. Малкова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 123-131.

8. Особенности тромбоэластографического профиля пациентов с COVID-19 в условиях ОРИТ / А.В. Самородов, К.Н. Золотухин, Д.В. Заболотский [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 39-44.
9. Оценка состояния микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19 методом капилляроскопии ногтевого ложа / Е.Е. Ладожская-Гапеенко, К.Н. Храпов, Ю.С. Полушин [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 27-36.
10. Полушин, Ю.С. Клинико-экономическая оценка терапии острого повреждения почек при сепсисе продолжительными комбинированными методами заместительной почечной терапии / Ю.С. Полушин, Р.О. Древаль, А.Н. Заботина // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 5. – С. 7-20.
11. Ранние изменения клинико-лабораторных показателей у пациентов, умерших от COVID-19 / К.С. Бахтиярова, А.О. Папоян, А.В. Алексеев [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 55-62.
12. Современное состояние проблемы применения заместительной почечной терапии при лечении сепсиса / Т.Г. Ким, М.А. Магомедов, Д.Н. Проценко [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 80-89.
13. A novel coronavirus outbreak of global health concern / C. Wang, P.W. Horby, F.G. Hayden, G.F. Gao // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 470-473.
14. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 / J.S. Hirsch, J.H. Ng, D.W. Ross [et al.] // Kidney Int. – 2020. – Vol. 98. – P. 209-218.
15. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study / M. Fisher, J. Neugarten, E. Bellin [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2020. – Vol. 31. – P. 2145-2157.
16. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19 / L. Chan, K. Chaudhary, A. Saha [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2021. – Vol. 32. – P. 151-160.

17. Bayati, M. Why Is COVID-19 More Concentrated in Countries with High Economic Status? / M. Bayati // Iran J. Public. Health. – 2021. – Vol. 50, № 9. – P. 1926-1929.
18. Biswas, I. Coagulation disorders in COVID-19: role of toll-like receptors / I. Biswas, G.A. Khan // J. Inflamm Res. – 2020. – Vol. 29, № 13. – P. 823-828.
19. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials / F. Zhou, Z. Peng, R. Murugan [et al.] // Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 41, № 9. – P. 2209-2220.
20. Blood Purification Techniques, Inflammatory Mediators and Mortality in COVID-19 Patients / S.M. Hashemian, N. Shafigh, G. Afzal [et al.] // Tanaffos. – 2020. – Vol. 19, № 4. – P. 291-299.
21. Blood purification therapy with a hemodiafilter featuring enhanced adsorptive properties for cytokine removal in patients presenting COVID-19: a pilot study / G. Villa, S. Romagnoli, S. De Rosa [et al.] // Crit. Care. – 2020. – Vol. 24. – P. 605.
22. Carcillo, J.A. Cytokine storm and sepsis-induced multiple organ dysfunction syndrome / J.A. Carcillo, B. Shakoory // Cytokine Storm Syndrome // R. Cron, E. Behrens eds. – Cham: Springer, 2019. – P. 451-464.
23. Caution on Kidney Dysfunctions of 2019-nCoV Patients [Электронный ресурс] / Z. Li, M. Wu, J.W. Yao [et al.] // medRxiv. – 2020. – Режим доступа: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.08.20021212v2.full.pdf+html>.
24. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19 / A.B. Pine, M.L. Meizlish, G. Goshua [et al.] // Pulmonary Circulation. – 2020. – Vol. 10, № 4. – P. 2045894020966547.
25. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W.J. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382. – P. 1708-1720.
26. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study / T. Chen, D. Wu, H. Chen [et al.] // BMJ. – 2020. – Vol. 368. – P. m1091.

27. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // JAMA. 2020. – Vol. 323. – P. 1061-1069.
28. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study / X. Yang, Y. Yu, J. Xu [et al.] // Lancet Respir. Med. – 2020. – Vol. 8. – P. 475-481.
29. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 1054-1062.
30. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497-506.
31. Collapsing glomerulopathy in a patient with COVID-19 / C.P. Larsen, T.D. Bourne, J.D. Wilson [et al.] // Kidney Int. Rep. – 2020. – Vol. 9, № 5. – P. 935-939.
32. Continuous Renal Replacement Therapy With oXiris Filter May Not be an Effective Resolution to Alleviate Cytokine Release Syndrome in Non-AKI Patients With Severe and Critical COVID-19 / K. Kang, Y. Luo, Y. Gao [et al.] // Front. Pharmacol. – 2022. – Vol. 13. – P. 817793.
33. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms / E. Ahmadian, S.M. Hosseiniyan Khatibi, S. Razi Soofiyani [et al.] // Rev. Med. Virol. – 2021. – Vol. 31, № 3. – P. e2176.
34. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup / M.K. Nadim, L.G. Forni, R.L. Mehta [et al.] // Nat. Rev. Nephrol. – 2020. – Vol. 16, № 12. – P. 747-764.
35. Cron, R.Q. Calming the cytokine storm in COVID-19 / R.Q. Cron, R. Caricchio, W.W. Chatham // Nat. Med. – 2021. – Vol. 27. – P. 1674-1675.

36. Cytokine Adsorption in Critically Ill COVID-19 Patients, a Case-Control Study / R. Abdullayev, F. Gul, B. Bilgili [et al.] // J. Intensive Care Med. – 2022. – Vol. 37, № 9. – P. 1223-1228.
37. Cytokine storm syndrome in coronavirus disease 2019: A narrative review / Y.M. Gao, G. Xu, B. Wang, B.C. Liu // J. Intern. Med. – 2021. – Vol. 289, № 2. – P. 147-161.
38. D-dimer Is a Predictor of 28-Day Mortality in Critically Ill Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy / J. Lu, X. Wang, Q. Chen [et al.] // Arch. Med. Res. – 2016. – Vol. 47, № 5. – P. 356-364.
39. de Pont, A.C. Extracorporeal treatment of intoxications / A.C. de Pont // Curr. Opin Crit. Care. – 2007. – Vol. 13, № 6. – P. 668-673.
40. Early Cytokine Removal in Critical COVID-19 Patients with Extracorporeal Therapies (HA-380 plus High Volume Hemofiltration) May Prevent Progression of Acute Respiratory Distress Syndrome: Case Report / G. Ramírez-Guerrero, V. Torres Cifuentes, R. Baghetti Hernández [et al.] // Blood Purif. – 2021. – Vol. 50, № 4-5. – P. 575-577.
41. Effectiveness of extracorporeal blood purification (hemoabsorption) in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) / M. Asgharpour, H. Mehdinezhad, M. Bayani [et al.] // BMC Nephrol. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 356.
42. Endothelial Dysfunction and Thrombosis in Patients With COVID-19-Brief Report / S. Nagashima, M.C. Mendes, A.P. Camargo Martins [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2020. – Vol. 40, № 10. – P. 2404-2407.
43. Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: A randomized crossover double-blind study / M.E. Broman, F. Hansson, J.L. Vincent [et al.] // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, № 8. – P. e0220444.
44. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 507-513.

45. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome [Электронный ресурс] / Y. Yang, C.G. Shen, J.X. Li [et al.] // medRxiv. – 2020. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20029975>.
46. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome / A. Panitchote, O. Mehkri, A. Hastings [et al.] // Ann. Intensive Care. – 2019. – Vol. 9. – P. 74.
47. Fibrinolysis shutdown correlation with thromboembolic events in severe COVID-19 Infection / F.L. Wright, T.O. Vogler, E.E. Moore [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 2020. – Vol. 231, № 2. – P. 193-203.e1.
48. Guler, N. Is the Reason of Increased D-Dimer Levels in COVID-19 Because of ACE-2-Induced Apoptosis in Endothelium? / N. Guler, F. Siddiqui, J. Fareed // Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2020. – Vol. 26. – P. 1076029620935526.
49. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis / X.W. Pan, D. Xu, H. Zhang [et al.] // Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 46, № 6. – P. 1114-1116.
50. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19 / J.S. Kim, J.Y. Lee, J.W. Yang [et al.] // Theranostics. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 316-329.
51. Impact of persistent D-dimer elevation following recovery from COVID-19 / A. Lehmann, H. Prosch, S. Zehetmayer [et al.] // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, № 10. – P. e0258351.
52. Is there a role for blood purification therapies targeting cytokine storm syndrome in critically severe COVID-19 patients? / G. Chen, Y. Zhou, J. Ma [et al.] // Ren. Fail. – 2020. – Vol. 42, № 1. – P. 483-488.
53. Kashani, K. Extracorporeal Blood Purification Is Appropriate in Critically Ill Patients with COVID-19 and Multiorgan Failure: CON / K. Kashani, L.G. Forni // KIDNEY360. – 2022. – Vol. 3. – P. 419-422.
54. Khwaja, A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury / A. Khwaja // Nephron. Clin. Pract. – 2012. – Vol. 120, № 4. – P. 179-184.

55. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 / Y. Cheng, R. Luo, K. Wang [et al.] // Kidney Int. – 2020. – Vol. 97. – P. 829-838.
56. Kuwabara, S. The Pathophysiology of Sepsis-Associated AKI / S. Kuwabara, E. Goggins, M.D. Okusa // CJASN. – 2022. – Vol. 17, № 7. – P. 1050-1069.
57. Lethality model for COVID-19 based on social determinants of health: an approximation in 67 countries [version 1; peer review: 1 approved, 1 approved with reservations] / F.G. Manrique-Abril, M.J. Pacheco-López, C.F. Téllez-Piñerez [et al.] // F1000Research. – 2020. – Vol. 9. – P. 1285.
58. Levi, M. COVID-19 coagulopathy: is it disseminated intravascular coagulation? / M. Levi, T. Iba // Intern. Emerg. Med. – 2021. – Vol. 16, № 2. – P. 309-312.
59. Lezhnina, A. Application of Extracorporeal Apheresis in Treatment of COVID-19: a Rapid Review / A. Lezhnina, V. Lem, N. Blatt // Bionanoscience. – 2022. – Vol. 12, № 3. – P. 979-993.
60. Malard, B. In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices / B. Malard, C. Lambert, J. Kellum // Intens. Care Med. Exp. – 2018. – Vol. 6, № 1. – P. 12.
61. Matsumoto, K. COVID-19-associated AKI / K. Matsumoto, J.R. Prowle // Curr. Opin. Crit. Care. – 2022. – Vol. 28, № 6. – P. 630-637.
62. Mechanisms of SARS-CoV-2 Infection-Induced Kidney Injury: A Literature Review / W. He, X. Liu, B. Hu [et al.] // Front Cell. Infect. Microbiol. – 2022. – Vol. 12. – P. 838213.
63. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis / F. Ciceri, L. Beretta, A.M. Scandroglio [et al.] // Crit. Care Resusc. – 2020. – Vol. 22, № 2. – P. 95-97.
64. Mortality analyses / Johns Hopkins University Medicine. Coronavirus Resource Center [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>.

65. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2 / V.G. Puelles, M. Lütgehetmann, M.T. Lindenmeyer [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 383, № 6. – P. 590-592.
66. Outcomes of renal replacement therapy in the critically ill with COVID-19 / E. Burke, E. Haber, C.W. Pike, R. Sonti // Med. Intensiva (Engl Ed). – 2021. – Vol. 45, № 6. – P. 325-331.
67. Paramitha, M.P. The role of continuous renal replacement therapy (Crrt) in Coronavirus disease 2019 (Covid-19) patients / M.P. Paramitha, J.C. Suyanto, S. Puspitasari // Trends Anaesthesia Crit. Care. – 2021. – Vol. 39. – P. 12-18.
68. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu, L. Shi, Y. Wang [et al.] // Lancet Respir. Med. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 420-422.
69. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized COVID-19 patients / Y. Zuo, M. Warnock, A. Harbaugh [et al.] // Sci. Rep. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 1580.
70. Profiling COVID-19 pneumonia progressing into the cytokine storm syndrome: Results from a single Italian Centre study on tocilizumab versus standard of care / L. Quartuccio, A. Sonaglia, D. McGonagle [et al.] // J. Clin. Virol. – 2020. – Vol. 129. – P. 104444.
71. Renal blood flow in sepsis / C. Langenberg, R. Bellomo, C. May [et al.] // Crit. Care. – 2005. – Vol. 9, № 4. – P. R363-374.
72. Renal Injury by SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review / M. Wang, H. Xiong, H. Chen [et al.] // Kidney Dis (Basel). – 2021. – Vol. 7, № 2. – P. 100-110.
73. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia / G. Pei, Z. Zhang, J. Peng [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2020. – Vol. 31. – P. 1157-1165.
74. Renal Replacement Therapy for Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients in Latin America / R. Claure-Del Granado, G. Casas-Aparicio, G. Rosa-Diez [et al.] // Kidney Blood Press Res. – 2020. – Vol. 45, № 6. – P. 775-783.

75. Ronco, C. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies / C. Ronco, T. Reis // Nat. Rev. Nephrol. – 2020. – Vol. 16, № 6. – P. 308-310.
76. Ronco, C. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19 / C. Ronco, T. Reis, F. Husain-Syed // Lancet Respir. Med. – 2020. – Vol. 8, № 7. – P. 738-742.
77. Rostami, M. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review / M. Rostami, H. Mansouritorghabeh // Expert Rev. Hematol. – 2020. – Vol. 13, № 11. – P. 1265-1275.
78. Savla, S.R. Cytokine storm associated coagulation complications in COVID-19 patients: Pathogenesis and Management / S.R. Savla, K.S. Prabhavalkar, L.K. Bhatt // Expert Rev. Anti Infect. Ther. – 2021. – Vol. 19, № 11. – P. 1397-1413.
79. Schutte, T. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness / T. Schutte, A. Thijs, Y.M. Smulders // Neth. J. Med. – 2016. – Vol. 74, № 10. – P. 443-448.
80. Secondary infection in COVID-19 critically ill patients: a retrospective single-center evaluation / A. De Bruyn, S. Verellen, L. Bruckers [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2022. – Vol. 22. – P. 207.
81. Serial Thromboelastography and the Development of Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients With COVID-19 / T.K. Marvi, W.B. Stubblefield, B.F. Tillman [et al.] // Crit. Care Explor. – 2022. – Vol. 4, № 1. – P. e0618.
82. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges / C.C. Lai, T.P. Shih, W.C. Ko [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2020. – Vol. 55, № 3. – P. 105924.
83. Shankaralingappa, A. Diagnostic value of platelet indices in COVID 19 infection: a case-control study from a single tertiary care center / A. Shankaralingappa, S. Tummidi, T. Arun Babu // Egypt J. Intern. Med. – 2022. – Vol. 34, № 1. – P. 35.

84. Shimizu, M. Clinical features of cytokine storm syndrome / M. Shimizu // Cytokine Storm Syndrome / R. Cron, E. Behrens eds. – Cham: Springer, 2019. – P. 31-42.
85. Stenken, J.A. Bioanalytical chemistry of cytokines – a review / J.A. Stenken, A.J. Poschenrieder // *Anal. Chim. Acta.* – 2015. – Vol. 853. – P. 95-115.
86. Successful Treatment of a Critically Ill COVID-19 Patient Using Continuous Renal Replacement Therapy With Enhanced Cytokine Removal and Tocilizumab: A Case Report / T.T. Huang, Y.C. Chien, C.H. Wang [et al.] // *Front. Med.* (Lausanne). – 2021. – Vol. 8. – P. 649583.
87. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans / P.S. Arunachalam, F. Wimmers, C.K.P. Mok [et al.] // *Science.* – 2020. – Vol. 369, № 6508. – P. 1210-1220.
88. Tanaka, T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* – 2014. – Vol. 6, № 10. – P. a016295.
89. Targeting JAK-STAT Signaling to control cytokine release syndrome in COVID-19 / W. Luo, Y.X. Li, L.J. Jiang [et al.] // *Trends. Pharmacol. Sci.* – 2020. – Vol. 41, № 8. – P. 531-543.
90. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19 / L. Yang, X. Xie, Z. Tu [et al.] // *Signal. Transduct. Target Ther.* – 2021. – Vol. 6. – P. 255.
91. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The perspectives of clinical immunologists from China / W. Zhang, Y. Zhao, F. Zhang [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 214. – P. 108393.
92. Transcriptomic Profiles Reveal Downregulation of Low-Density Lipoprotein Particle Receptor Pathway Activity in Patients Surviving Severe COVID-19 / I. Vlasov, A. Panteleeva, T. Usenko [et al.] // *Cells.* – 2021. – Vol. 10, № 12. – P. 3495.
93. Understanding COVID-19-associated coagulopathy / E.M. Conway, N. Mackman, R.Q. Warren [et al.] // *Nat. Rev. Immunol.* – 2022. – Vol. 22. – P. 639-649.

94. Weathering the cytokine storm in COVID-19: therapeutic implications / G. Iannaccone, R. Scacciavillani, M.G. Del Buono [et al.] // Cardiorenal. Med. – 2020. – Vol. 10, № 5. – P. 277-287.
95. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard / World Hrealth Organization [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://covid19.who.int>.
96. Yasuda, K. Interleukin-18 in Health and Disease / K. Yasuda, K. Nakanishi, H. Tsutsui // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, № 3. – P. 649.