



УДК 616.98-036-08:578.834.1-CORONAVIRUS

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-2-72-83

## ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ COVID-19: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

А.Ш. Ревишвили, Г.П. Плотников, М.С. Рубцов, А.В. Гейзе, А.В. Галстян, А.Н. Кудрявцев, А.А. Клеузович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Большая Серпуховская, 27, Москва, Российская Федерация, 117997

### Основные положения

• Плазмосепарация и цитокиновая гемоперфузия эффективно купируют цитокиновый шок, но продленная экстракорпоральная терапия у пациентов с COVID-19 продемонстрировала большую эффективность в снижении органических дисфункций без значимого влияния на степень повреждения паренхимы легких.

**Цель** Анализ применения экстракорпоральных методов лечения (ЭМЛ) у пациентов с COVID-19.

### Материалы и методы

ЭМЛ использованы у 27 пациентов в возрасте  $67 \pm 9,7$  [min 38, max 87] лет с подтвержденным диагнозом COVID-19, двухсторонней полисегментарной пневмонией и различными сопутствующими хроническими заболеваниями. Тяжесть состояния при поступлении по шкале NEWS –  $6,9 \pm 2,7$  [min 4, max 9] балла, в отделении реанимации и интенсивной терапии по шкале SOFA –  $8,1 \pm 3,1$  [min 3, max 16] балла. У 19 (70,4%) больных диагностирована степень тяжести поражения легких на уровне КТ-4. Проведено 48 процедур ЭМЛ на гемопроцессорах «Мультифильтрат» (Fresenius Medical Care, Германия) и «Аквариус» (Nikkiso Aquarius RCA, Великобритания). Показаниями к инициации ЭМЛ были шоковые состояния – цитокиновый шторм с острым респираторным дистресс-синдромом и септический шок.

### Результаты

В основном экстракорпоральная терапия включала одну процедуру, 11 пациентам требовалось от 2 до 6 сеансов. Изолированные плазмосепарация и гемоперфузия обеспечивали снижение дозы вазопрессорной/кардиотонической поддержки, несколько улучшали вентиляционные показатели со значимым, но непродолжительным снижением концентрации маркеров воспаления. Комбинация методов, обеспечивающих быструю элиминацию агентов, включая продленную коррекцию гомеостаза и детоксикацию, контролируруемую температурную реакцию и гидратацию, оказалась наиболее рациональной. Показано отсутствие влияния ЭМЛ на объем и степень повреждения паренхимы легких. Тем не менее 19 (70,4%) больных с ЭМЛ переведены с искусственной вентиляции легких на самостоятельное дыхание, при этом у 8 (29,6%) по данным контрольного мультиспирального КТ-исследования оставалась степень поражения КТ-4. Средняя длительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии выживших пациентов, получавших ЭМЛ, –  $9 \pm 3,5$  [min 4, max 22] сут; 28-дневная и госпитальная летальность – 7 (25,9%) случаев.

### Заключение

Продленные методы экстракорпорального лечения пациентов с COVID-19 продемонстрировали эффективность в купировании органических дисфункций и шоковых состояний, но не оказывали значимого влияния на степень повреждения паренхимы легких.

### Ключевые слова

Экстракорпоральные методы лечения • COVID-19 • Гемоперфузия • Плазмосепарация • Гемодиализация

Поступила в редакцию: 17.02.2022; поступила после доработки: 29.03.2022; принята к печати: 05.05.2022

Для корреспонденции: Антон Викторович Гейзе, antongeyze@mail.ru; адрес: ул. Большая Серпуховская, 27, Москва, Россия, 117997

Corresponding author: Anton V. Geyze, antongeyze@mail.ru; address: 27, Bolshaya Serpuhovskaya St., Moscow, Russian Federation, 117997

## EXTRACORPOREAL THERAPY IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH COVID-19: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE

A.Sh. Revishvili, G.P. Plotnikov, M.S. Rubtsov, A.V. Geyze, A.V. Galstyan, A.N. Kudryavcev, A.A. Kleuzovich

Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 27, Bolshaya Serpuhovskaya St., Moscow, Russian Federation, 117997

### Highlights

- Plasma separation and cytokine hemoperfusion effectively stop cytokine shock, but prolonged extracorporeal therapy in patients with COVID-19 has demonstrated effectiveness in reducing organ dysfunction without significantly affecting extent of lung parenchyma damage.

**Aim** To assess the safety and efficacy of extracorporeal therapy in patients with COVID-19.

**Methods** The study included 27 patients aged 67±9.7 [min 38, max 87] years with a laboratory-confirmed SARS-CoV-2 and bilateral polysegmental pneumonia, various concomitant chronic diseases who were admitted to Intensive Care Unit and received extracorporeal therapies. All patients had the mean NEWS score of 6.9±2.7 [min 4, max 9] and the mean SOFA score of 8.1±3.1 [min 3, max 16] at admission to the ICU. 19 patients (70.4%) had severe lung lesions over 75% according to the chest CT scans. 48 extracorporeal therapies were performed using the Multifiltrate (Fresenius Medical Care, Germany) and Aquarius (Nikkiso Aquarius RCA, Great Britain) medical devices. Indications for extracorporeal therapy initiation included cytokine storm associated with acute respiratory distress syndrome and septic shock.

**Results** Generally, each patient received at least one extracorporeal therapy. 11 patients underwent 2 to 6 sessions. Isolated plasma separation and hemoperfusion helped to reduce vasopressor / cardiotoxic support, slightly improved ventilation parameters, with a significant, but not long-term decrease in the levels of inflammation markers. Combining different modalities of extracorporeal therapy that provide rapid elimination of agents, controlled temperature response and hydration, maintaining homeostasis and detoxification, appeared to be most optimal. Extracorporeal therapy did not improve the volume of lung parenchyma or lung parenchyma damage. However, 19 (70.4%) patients who received extracorporeal therapy transitioned from mechanical ventilation to spontaneous breathing, whereas 8 (29.6%) patients had severe lung lesions (over 75%) according to the repeated chest CT scans. The mean length of stay in the ICU among survivors was 9±3.5 [min 4, max 22]. The 28-day mortality and in-hospital mortality rate was 25.9% (7).

**Conclusion** Prolonged extracorporeal therapy in patients with SARS-Cov-2 has demonstrated efficacy in relieving organ dysfunctions and shock states, but did not significantly affect the remaining lung parenchyma damage.

**Keywords** Extracorporeal therapy • SARS-Cov-2 • Hemoperfusion • Plasma separation • Hemodiafiltration

Received: 17.02.2022; received in revised form: 29.03.2022; accepted: 05.05.2022

### Список сокращений

ИВЛ – искусственная вентиляция легких	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром	ЭМЛ – экстракорпоральные методы лечения
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии	

### Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) стала одной из ключевых проблем гло-

бального здравоохранения: в мире зарегистрировано более 2,5 млн случаев инфицирования и более 200 тыс. летальных исходов. По последним данным

Всемирной организации здравоохранения, 14% пациентов переносят заболевание в тяжелой форме, 5% больных требуется лечение в условиях отделения реанимации, при этом летальность у последних составляет 50% [1]. Стандартная высокопроцентная оксигенация, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в сочетании с прон-позицией эффективны для большинства пациентов. Однако в ряде случаев отмечено развитие рефрактерной гипоксемии [2], при которой поддержание газообмена и минимизация ИВЛ-ассоциированных повреждений легких могут быть достигнуты посредством экстракорпоральных методов лечения (ЭМЛ) [3]. Следует отметить, что ЭМЛ уже несколько десятилетий успешно применяют при тяжелых острых респираторных дистресс-синдромах (ОРДС) различной этиологии.

По данным последнего крупного метаанализа с общим включением 429 участников (исследования CESAR и EOLIA), экстракорпоральная терапия положительно влияет на выживаемость пациентов с ОРДС [4]. В начале пандемии применение экстракорпоральных методик и оценка их эффективности были ограничены небольшим количеством больных и незначительным периодом наблюдения [5]. Более того, первые сообщения о лечении пациентов с применением экстракорпоральной терапии, инфицированных новой коронавирусной инфекцией, варьировали от негативного опыта в Китае с уровнем смертности до 50% [6] до положительного опыта в США (Пенсильвания) с уровнем смертности 10% [7]. Вместе с тем экстракорпоральное лечение рекомендовано Всемирной организацией здравоохранения [8], Организацией экстракорпорального жизнеобеспечения и рядом других профильных обществ [9]. Тем не менее оценка эффективности данной терапии спорна и осложнена отсутствием группы контроля. В связи

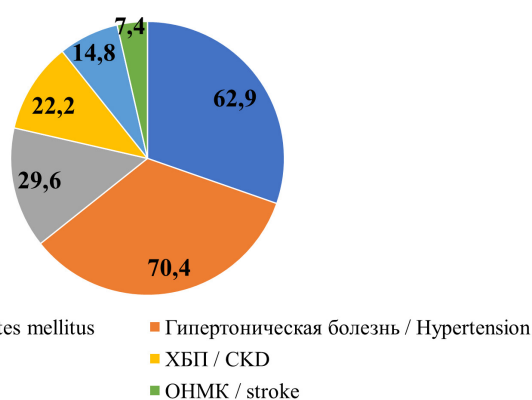
с этим актуальным представляется более детальное изучение клинико-лабораторных параметров пациентов, находящихся в отделении реанимации в критических состояниях, которые позволят определить эффективность, безопасность и целесообразность экстракорпоральной терапии для данной группы больных.

## Материалы и методы

Дизайн: ретроспективное наблюдательное исследование. При госпитализации все пациенты подписывали добровольное информированное согласие, включавшее возможность применения экстракорпоральных методик лечения. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. В исследование включены 27 больных с подтвержденным диагнозом COVID-19, двухсторонней полисегментарной пневмонией и различными сопутствующими хроническими заболеваниями (структура коморбидности представлена на рисунке), в комплексе интенсивной терапии которым применяли ЭМЛ. Средний возраст –  $67 \pm 9,7$  [min 38, max 87] года, с незначительным преобладанием мужчин – 15 (55,6%). При поступлении в реанимационное отделение тяжесть состояния по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)  $8,1 \pm 3,1$  [min 3, max 16] балла. Степень тяжести поражения легких на уровне КТ-4 отмечена у 19 (70,4%) пациентов. Продленная ИВЛ выполнена 24 (88,9%) больным, получившим экстракорпоральную терапию, 3 (11,1%) пациентам до начала процедуры проведена неинвазивная вентиляция; целевая терапия COVID-19 согласно Временным рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации (4-6 версии) [10]. Использованы гемопротессоры «Мультифильтрат»

(Fresenius Medical Care, Германия) и «Аквариус» (Nikkiso Aquarius RCA, Великобритания), суммарно 48 процедур ЭМЛ. Экстракорпоральное лечение начато через  $4,9 \pm 1,9$  [min 1, max 6] сут от госпитализации, или  $56,6 \pm 14,2$  [min 2, max 144] ч после поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Показаниями к инициации ЭМЛ в большинстве случаев, 21 (77,8%), были шоковые состояния – цитокиновый шторм с ОРДС и септический шок (табл. 1). Статистическая обработка данных не проведена в связи невозможностью формирования группы сравнения, эффективность лечения оценена по клинико-лабораторным данным.



Сопутствующая патология у пациентов с COVID-19, %

**Примечание:** % более 100 – наличие двух и более сопутствующих заболеваний у одного пациента. ОИМ – резидуальный период острого нарушения мозгового кровообращения; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Comorbidity in patients with COVID-19, %

**Note:** more than 100% – two or more concomitant diseases in one patient. CHF – chronic heart failure; CKD – chronic kidney disease; COPD – chronic obstructive pulmonary disease.

## Результаты

В основном ЭМЛ включали одну процедуру, 11 пациентам требовалось от 2 до 6 сеансов. Так, больному, находившемуся в ОРИТ 38 суток, вследствие развившегося вирусемического шока первоначально потребовались гемоперфузия и плазмосепарация, далее при присоединении суперинфекции и сепсиса

**Таблица 1.** Показания к применению экстракорпоральных методов лечения

**Table 1.** Indications for extracorporeal therapy initiation

Показание / Indication	n	%
ОРДС на фоне цитокинового шторма / Cytokine storm and ARDS	17	62,96
Сепсис или септический шок / Sepsis or septic shock	4	14,8
Острое повреждение почек с олиго-, анурией / Oligo-anuric renal failure	4	14,8
Ферментемия/дисэлектролитемия при нестабильной гемодинамике / Enzymemia / dyselectrolitaemia in hemodynamic instability	2	7,4

**Примечание:** ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром.

**Note:** ARDS – acute respiratory distress syndrome.

**Таблица 2.** Клиническая характеристика пациентов с цитокиновым штормом, получивших селективную плазмофильтрацию, при поступлении в реанимацию

**Table 2.** Clinical characteristics of patients with cytokine storm who received selective plasma filtration at admission to the ICU

Показатель / Parameter	Пациент 1 / Patient 1	Пациентка 2 / Patient 2	Пациент 3 / Patient 3
Пол / Gender	м / m	ж / f	м / m
Возраст, лет / Age, years	69	71	74
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup>	39	48	28
АД, мм рт. ст. / BP, mmHg	69/35	70/52	Не определено / Not measured
ЧСС, уд/мин / HR, bpm	98	124	132 ФП / AF
T / T, °C	39,4	38,4	39,0
SpO <sub>2</sub> , %	84	82	67
NEWS, баллы / NEWS, score	8	7	8
SOFA, баллы / SOFA, score	9	11	10
КТ / СТ, %	74	85	>90
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	+	+	–
ГБ / АН	+	+	+
ХОБЛ / COPD	–	+	+
ХСН / CHF	–	+	+

**Примечание.** Здесь и в табл. 4, 6: SpO<sub>2</sub> – сатурация; T – температура тела транскутанно; АД – артериальное давление; ГБ – гипертоническая болезнь; ИМТ – индекс массы тела; КТ – компьютерная томография; ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧСС – частота сердечных сокращений; NEWS – шкала тяжести COVID-19 при поступлении; SOFA – шкала тяжести состояния в ОРИТ.

**Note.** Here and in Tables 4, 6: SpO<sub>2</sub> – oxygen saturation; T – transcutaneous body temperature; AF – atrial fibrillation; AH – arterial hypertension; BMI – body mass index; BP – blood pressure; CHF – chronic heart failure; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CT – computed tomography; HR – heart rate; NEWS – National Early Warning Score; SOFA – Sequential Organ Failure Assessment.

– комбинированные методики, на этапе долечивания при олигоанурии – два сеанса гемодиализа.

*Селективная плазмофильтрация* применена 3 (11,1%) пациентам с цитокиновым штормом на фильтре Evaclio EC-3C20 (Kawasumi Laboratories, Япония) в объеме 3700±900 мл с замещением 20% альбумином и донорской антиковидной плазмой (табл. 2). Время инициации – в течение первого часа после поступления в ОРИТ.

Лабораторные и гемодинамические параметры после процедуры представлены в табл. 3. Во всех случаях удалось стабилизировать гемодинамические показатели со снижением дозы вазопрессорной/кардиотонической поддержки и улучшить вентиляционные показатели, или «смягчить» параметры ИВЛ. Снижение концентрации маркеров воспаления было значимым, но непродолжительным. В то же время показатели состояния гемостаза (D-димер, ферритин) снижались до верхней границы референсных значений и оставались такими в дальнейшем. Два пациента переведены на самостоятельное дыхание на 4-е и 6-е сут после процедуры, выписаны из ОРИТ на 9-й и 19-й дни,

в дальнейшем выписаны по выздоровлению. Летальный исход – 1 (33,3%), при прогрессировании дыхательной недостаточности на фоне хронической обструктивной болезни легких, декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН).

*Изолированная селективная гемосорбция* на одноразовых гемоперфузионных картриджах Jafron HA330-I (Jafron Biomedical Co., КНР) проведена 2 (7,4%) пациентам, госпитализированным непосредственно в реанимацию из приемного отделения в терминальном состоянии; длительность процедуры составила до 6 ч (с заменой картриджа), скорость кровотока – 150 мл/мин (табл. 4). Изменение лабораторных и гемодинамических параметров отражено в табл. 5.

В одном случае сразу после процедуры отмечено снижение выраженности органной дисфункции со стабилизацией гемодинамических показателей, уменьшением доз вазопрессорной поддержки и значимым улучшением вентиляционных показателей, стабилизацией маркеров воспаления и показателей гемостаза, что позволило на 5-е сут

Таблица 3. Клинико-лабораторные данные и результаты лечения до и после сеансов плазмасепарации  
Table 3. Clinical and laboratory data and treatment outcomes before and after plasma separation sessions

Пациент / Patient	SOFA, баллы / SOFA score	АДер., мм рт. ст. / mBP, mmHg	Т / T, °C	Норадреналин, мг/кг/мин / Norepinephrine, mg/kg/min	Адреналин, мг/кг/мин / Epinephrine, mg/kg/min	РаО <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>	WBC, ×10 <sup>9</sup>	PCT, нг/мл / PCT ng/mL	PLT, ×10 <sup>12</sup>	D-димер, мкг/л / D-dimer, µg/L	СРБ, мг/л / CRP, mg/L	Лактат, ммоль/л / Lactate, mmol/L	Ферритин, нг/мл / Ferritin, ng/mL	Исход / Outcome
1	До / Before	47	39,1	0,25	0,07	87	14,7	2,9	644	1665	273	7,7	412	Выписан / Discharged 9*
	После / After	69	37,2	0,15	0	142	12,1	2,1	351	945	192	3,0	202	
2	До / Before	41	38,9	0,45	0,15	82	19,3	4,2	468	2748	313	8,6	499	Умер / Dead 8*
	После / After	61	37,8	0,5	0,1	100	15,6	0,9	330	1056	240	7,4	312	
3	До / Before	35	39,3	1,55	0,26	71	24,6	8,1	386	1642	404	8,2	515	Выписан / Discharged 19*
	После / After	59	37,9	0,4	0,15	112	18,9	5,3	202	1412	290	6,6	255	

Примечание. Здесь и в табл. 5, 7: \* – сутки от поступления в ОРИТ; РаО<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> – индекс оксигенации; Т – температура тела транскутанно; АД – артериальное давление; СРБ – С-реактивный белок; PCT – прокальцитонин; PLT – тромбоциты; SOFA – шкала тяжести состояния в ОРИТ; WBC – лейкоциты.  
Note. Here and in Tables 5, 7: \* – the length of stay in the ICU; РаО<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> – oxygenation index; T – transcutaneous body temperature; BP – blood pressure; CRP – C-reactive protein; PCT – procalcitonin; PLT – platelets; SOFA – Sequential Organ Failure Assessment; WBC – white blood cells.

Таблица 4. Клиническая характеристика пациентов в терминальном состоянии, получивших селективную гемосорбцию, при поступлении в реанимацию  
Table 4. Clinical characteristics of patients in the terminal stages and the use of selective hemosorption at admission to the ICU

Показатель / Parameter	Пациент 1 / Patient 1	Пациент 2 / Patient 2
Пол / Gender	м / m	м / m
Возраст, лет / Age, years	76	42
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup>	30	36
АД, мм рт. ст. / BP, mmHg	72/41	55/20
ЧСС, уд/мин / HR, bpm	106	130
Т / T, °C	39,2	39,9
SpO <sub>2</sub> , %	76	70
NEWS, баллы / NEWS, score	8	9
SOFA, баллы / SOFA, score	9	12
КТ / СТ, %	>90	72
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	+	-
ГБ / АН	+	-
ХОБЛ / COPD	-	-
ХСН / CHF	-	-

перевести больного на самостоятельное дыхание и долечивание в инфекционном отделении. У второго пациента, поступившего с вирусно-бактериальной пневмонией, подобные изменения были кратковременны, сохранялись гемодинамическая нестабильность, гипоксемия, с последующим развитием сепсиса, септического шока, потребовавших длительной интенсивной терапии и ИВЛ через трахеостому, что обусловило его перевод на долечивание в другой стационар при закрытии госпиталя.

Диализно-фильтрационные методы использованы в 43 случаях у 23 больных, из них гемодиализ – у 4 (Aquamax HF19, Edwards Lifesciences LLC, США), всего 7 сеансов; гемофильтрация – у 2 (Ultraflux AV 1000, Fresenius Medical Care, Германия), по одному сеансу. Гемодиализ применен по классическим «почечным» показаниям пациентам с исходной сопутствующей хронической болезнью почек, изолированная гемофильтрация – больным с декомпенсацией ХСН.

Основным методом экстракорпоральной гемокоррекции была гемодиафильтрация, в том числе в комбинации с гемоперфузией. В 20 случаях комбинированные методики (гемоперфузия + гемофильтрация или гемодиафильтрация; Jafron HA330-I + Toray, Filtryzer BK U-2.1) использованы у 17 пациентов, перенесших цитокиновый шторм и имевших двухстороннюю вирусно-бактериальную пневмонию с исходом в сепсис и полиорганную недостаточность. Клиническая характеристика группы представлена в табл. 6. Средняя продолжительность

**Таблица 5.** Клинико-лабораторные данные и результаты лечения до и после сеансов гемоперфузии  
**Table 5.** Clinical and laboratory data and treatment outcome before and after hemoperfusion

Пациент / Patient	SOFA, баллы / SOFA score	АДср., мм рт. ст. / mBP, mmHg	Т / T, °C	Норадреналин, мг/кг/мин / Norepinephrine, mg/kg/min	Адреналин, мг/кг/мин / Epinephrine, mg/kg/min	PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>	WBC, ×10 <sup>9</sup>	PCT, нг/мл / PCT ng/mL	PLT, ×10 <sup>12</sup>	D-димер, мкг/л / D-dimer, µg/L	СРБ, мг/л / СРР, mg/L	Лактат, ммоль/л / Lactate, mmol/L	Ферритин, нг/мл / Ferritin, ng/mL	Исход / Outcome
1	До / Before	55	39,1	0,35	0,07	83	17,2	2,4	498	1 445	333	6,3	302	Выписан / Discharged
	После / After	4	37,2	0,09	0	151	11,9	0,4	372	907	249	2,4	255	5*
2	До / Before	33	39,5	1,55	0,2	70	28,3	10,3	359	2 112	278	9,4	665	Переведен / Transferred
	После / After	7	37,9	0,87	0,15	99	19,1	6,6	265	670	216	4,1	201	38*

**Таблица 7.** Клинико-лабораторные данные до и после применения комбинированных методов, Me [25, 75]  
**Table 7.** Clinical and laboratory data before and after combined extracorporeal therapy, Me [25, 75]

n	SOFA, баллы / SOFA score	АДср., мм рт. ст. / mBP, mmHg	Диурез, л/сут / Diuresis, L/day	Т / T, °C	Норадреналин, мг/кг/мин / Norepinephrine, mg/kg/min	Адреналин, мг/кг/мин / Epinephrine, mg/kg/min	PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>	WBC, ×10 <sup>9</sup>	PCT, нг/мл / PCT ng/mL	D-димер, мкг/л / D-dimer, µg/L	СРБ, мг/л / СРР, mg/L	Лактат, ммоль/л / Lactate, mmol/L	Ферритин, нг/мл / Ferritin, ng/mL	
20	До / Before	9,9 [7; 11]	51,4 [42; 62]	1,45 [1,05; 1,6]	38,3 [37,9; 38,5]	0,26 [0,1; 0,25]	81,3 [72; 104]	12,9 [10,7; 18,9]	4,11 [3,45; 5,2]	330 [297; 385]	5 760 [4 055; 6 183]	173,7 [151; 181]	8,9 [4,9; 5,95]	672,5 [474; 756]
	После / After	6,9 [5,3; 9,1]	59,9 [51; 69]	2,1 [1,55; 2,39]	36,7 [36,2; 36,6]	0,15 [0,07; 0,2]	138 [100; 145]	14,7 [9,9; 18,2]	2,7 [1,9; 3,6]	226 [185; 290]	2 178 [1 660; 2 300]	152 [137; 166]	2,3 [1,75; 3,3]	372 [217; 415]

диализно-фильтрационных процедур составила 12±9,3 [min 6, max 36] ч, эффлюент – 35–40 [min 25, max 150] мл/кг/ч. Время начала процедур – в течение первых суток нахождения в ОРИТ.

Во всех случаях применен вено-венозный доступ, преимущественно в правой яремной вене, так как положение пациента в про-позиции не обеспечивает визуальный контроль за катетером, устанавливаемом в другие позиции. Антикоагуляция гепарином 500 ЕД/ч в 95,8% случаев, две процедуры без гепаринизации. При CVVHDF без антикоагулянтов в течение процедуры требовалась однократная замена сетов в связи с критическим нарастанием трансмембранного давления. Лабораторные и гемодинамические параметры при комбинированных методиках представлены в табл. 7. К сожалению, не было технической возможности контролировать уровень цитокинов в режиме онлайн, но 9 больным с цитокиновым штормом кроме ЭМЛ применена инфузия тоцилизумаба (в период работы off-label, в настоящее время включен в 8-е временные рекомендации МЗ РФ); для этой группы представлена динамика

**Таблица 6.** Клиническая характеристика пациентов в критическом состоянии, получивших комбинированное экстракорпоральное лечение, на момент начала процедуры  
**Table 6.** Clinical characteristics of critically ill patients undergoing combined extracorporeal therapy, at the time of initiation of treatment

Показатель / Parameter	n = 17
Пол, м/ж / Gender, m/f, n (%)	7/10 (41,2/58,8)
Возраст, лет / Age, years, M±σ	69,3±10,1
ИМТ >40 кг/м <sup>2</sup> / BMI >40 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	9 (52,9)
АД, мм рт. ст. / BP, mmHg, M±σ	74,9±12,5
ЧСС, уд/мин / HR, bpm, M±σ	88,4±19,3
Т, °C, M±σ	38,2±3,1
SpO <sub>2</sub> , %, M±σ	83,5±10,5
SOFA, баллы / SOFA, score M±σ	8,7±3,6
КТ-3/КТ-4 / CT3/CT4, n (%)	4/13 (23,5/76,5)
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%)	11 (64,7)
ГБ / АН, n (%)	10 (58,8)
ХОБЛ / COPD, n (%)	11 (64,7)
ХСН / CHF, n (%)	4 (23,5)
ХБП / CKD, n (%)	7 (41,2)

уровня интерлейкина-6 до и после ЭМЛ (инфузия препарата во всех случаях первична) (табл. 8). Полученные данные позволяют предполагать значительную антицитокиновую активность (снижение концентрации от 14 до 27% от исходных) сочетания гемоперфузии с продленной процедурой гемодиализации на диализаторе с полиметилметакрилатовой мембраной. В 6 случаях сочетание препарата с одним сеансом гемодиализации с полиметилметакрилатовой мембраной приводило к быстрому регрессу симптоматики и переводу пациентов на самостоятельное дыхание. В одном случае такой же результат получен в сочетании с гемоперфузией на Jafron HA330. У пациента с вирусно-бактериальной пневмонией, который получил инфузию тоцилизумаба в инфекционном отделении до поступления в реанимацию, развился септический шок, потребовавший как гемоперфузии, плазмосепарации, так и четырех сеансов гемодиализации с полиметилметакрилатовой мембраной. В одном случае, несмотря на плазмосепарацию и комбинированную с Jafron HA330 гемодиализацию с применением полиметилметакрилатовой мембраны, на 8-е сут наступил летальный исход на фоне сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и декомпенсации тяжелой ХСН и избыточной массы тела.

Средняя длительность нахождения в ОРИТ выживших пациентов, получавших экстракорпоральную терапию, –  $9 \pm 3,5$  [min 4, max 22] сут, один пациент с 38 сут лечения переведен в другой стационар при закрытии госпиталя; 28-дневная и госпитальная летальность составила 25,9% (n = 7). Причины летальных исходов: в двух случаях – острый инфаркта миокарда, в одном – декомпенсация ХСН; в четырех – дыхательная недостаточность на фоне тотальной двухсторонней пневмонии, сопутствующих сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких и ожирения 3-й степени (индекс массы тела  $>40$  кг/м<sup>2</sup>).

## Обсуждение

Нарушение коагуляции служит одним из клинических проявлений новой коронавирусной инфекции, которое в настоящее время рассматривают как одну из ведущих причин летальных исходов паци-

ентов с COVID-19 [11, 12]. Следует отметить, что коронавирус-индуцированная коагулопатия имеет несколько иные механизмы нарушений гемостаза в отличие от сепсис-индуцированной коагулопатии и диссеминированного внутрисосудистого свертывания [13, 14]. Исследователи из Манчестера отметили, что тяжелое воспаление легочной ткани вызывает активацию и повреждение легочной сосудистой сетки, что сопряжено с тромбозом легких на ранней стадии заболевания [15]. Частота развития венозной тромбоэмболии у больных тяжелой формой коронавируса варьирует от 16 до 69% по данным различных исследований [16, 17–19]. Ранее гиперкоагуляция отмечена у пациентов с атипичной пневмонией (2003 г.) и ближневосточным респираторным синдромом (2012 г.) [20]. В исследовании N. Chen и соавт. у 99 больных COVID-19 выявлено значимое увеличение активированного частичного тромбопластинового времени, протромбина и D-димера на 6, 5 и 36% соответственно [21]. Согласно данным ряда работ, высокий риск тромботических осложнений, критическое повышение D-димера и продуктов деградации фибриногена выступают предикторами летального исхода у пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19 [16, 22]. Поскольку продукты деградации фибриногена из-за их молекулярной массы  $>240$  кДа нельзя удалить фильтрацией, плазмообмен или плазмосепарация являются методом выбора [23]. Предполагается, что плазмообмен у больных COVID-19 позволит удалить из крови токсины и агрессивные воспалительные цитокины (IL-1, IL-6, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, фактор некроза опухоли и т. д.), которые способствуют прогрессированию цитокинового шторма [24].

При исходно высоких показателях маркеров гиперкоагуляции некоторые авторы показывают более низкую летальность в группах с плазмоферезом, чем у пациентов без него (45,7 против 58,3%) [25]. Другие авторы отмечают, что смертность у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, получавших в качестве дополнительного метода лечения плазмообмен, составляла 47,8 против 81,3% в группе стандартной терапии ( $p < 0,05$ ) и рекомендуют его не только как противошоковую терапию, но и на более ранних этапах лечения [26]. Несмотря на положительное влияние плазмообмена на клинические исходы пациентов с тяжелой формой COVID-19, группой высокого риска по-прежнему остаются лица в критическом состоянии с синдромом активации макрофагов или сепсисом, осложненным полиорганной недостаточностью [16].

В настоящее время опубликован ряд сообщений о рациональности применения цитокиновой гемоадсорбции у пациентов

**Таблица 8.** Уровень интерлейкина-6 (пг/мл) до и после комбинированной экстракорпоральной терапии у пациентов с SARS-CoV-2 с инфузией тоцилизумаба

**Table 8.** Intraleukin-6 level (pg/mL) before and after combined extracorporeal therapy in patients with SARS-CoV-2 treated with tocilizumab infusion

Пациент / Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9
До / Before	816	1167	564	1022	413	291	1090	912	882
После / After	592	903	412	794	335	270	815	783	504
% снижения / Decline, %	27,5	22,6	26,95	22,3	18,8	7,2	25,2	14,1	42,85

с COVID-19 [27, 28]. Национальная комиссия по вопросам здравоохранения Китая рекомендует данный метод для лечения больных COVID-19 в критическом состоянии с [29]. По мнению авторов, цитокиновая гемоадсорбция позволит не только эффективно удалить избыточные медиаторы воспаления, но и, возможно, снизит содержание патоген-ассоциированных молекулярных паттернов [30]. Данные рандомизированных исследований об эффективности цитокиновой гемоадсорбции у пациентов с COVID-19 отсутствуют, хотя отдельные авторы отмечают лучшие клинические результаты без риска кровотечения [31]. М. Asgharpour и др. сообщили, что три сеанса гемоадсорбции улучшили сатурацию у шести из десяти тяжелых больных COVID-19 [32]. В рекомендациях Ассоциации анестезиологов-реаниматологов и общественной организации «Российский сепсис-форум» по использованию экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов с COVID-19 (версия 1.0 от 20.04.2020) больным ОРДС на фоне цитокинового шторма без признаков полиорганной дисфункции рекомендовано применение методик элиминации медиаторов системного воспаления, в частности гемоперфузии на Jafron HA330 [10]. Разработчики Jafron показывают снижение цитокинов в среднем на 20–30% при лечении больных в острых критических состояниях с синдромом полиорганной дисфункции (сепсис, тяжелый острый панкреатит и т. д.) [33].

Сравнивая эффективность плазмосепарации и гемосорбции у пациентов в критическом состоянии, следует отметить, что стабилизации гемодинамики и снижения доз прессорной поддержки удавалось достичь при обеих методиках. В то же время плазмосепарация обеспечивала более выраженное и стойкое снижение медиаторов гиперкоагуляции, при этом гемосорбция начиналась гораздо раньше и требовала меньше усилий, что имеет значение при повышенной нагрузке персонала в условиях работы ковидной реанимации.

При изолированных гемоперфузии или плазмосепарации через непродолжительное время (4–6 ч) мы отмечали эффект «тканевого выброса» – повышение маркеров воспаления, продуктов деградации фибриногена, поэтому комбинация методов, обеспечивающих быструю элиминацию агентов, с продленной коррекцией гомеостаза и детоксикацией, контролируемой температурной реакцией и гидратацией, показалась нам наиболее рациональной.

С учетом исходного цитолиза у пациентов на фоне базовой трехкомпонентной противовирусной терапии мы не использовали цитратную антикоагуляцию – известно, что цитрат в системной циркуля-

ции метаболизируется в основном в печени и скелетных мышцах [34], протекает анаэробно и может быть ограничен при дыхательной и сердечной недостаточности с малым сердечным выбросом [35].

Следует отметить, что проводимая в динамике всем пациентам мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки показала отсутствие влияния экстракорпоральных методов гемокоррекции, применяемых в ходе лечения, на объем и степень повреждения паренхимы легких у пациентов с положительными результатами тестов на SARS-CoV-2 [36], что логично при понимании основного патогенетического механизма повреждения легких – повреждения эндотелия сосудов, образования кровяных сгустков в микроциркуляторном русле и ангиопатии [37]. Тем не менее 19 (70,4%) больных, получавших экстракорпоральную гемокоррекцию в процессе лечения, переведены с ИВЛ на самостоятельное дыхание, при этом у 8 (29,6%), по данным контрольного мультиспирального КТ-исследования, оставалась степень поражения КТ-4.

#### Ограничения исследования

Одноцентровое наблюдательное нерандомизированное исследование. Статистическая обработка не проведена в связи с малым числом наблюдений и отсутствием возможности сформировать группу сравнения.

#### Заключение

Продленные экстракорпоральные методы лечения пациентов с COVID-19 продемонстрировали эффективность в купировании органных дисфункций и шоковых состояний, но не оказывали значимого влияния на степень повреждения паренхимы легких.

#### Конфликт интересов

А.Ш. Ревিশвили заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.П. Плотников заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.С. Рубцов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Гейзе заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Галстян заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Кудрявцев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Клеузевич заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### Финансирование

Работа выполнена в рамках медицинского обеспечения лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией (ОМС).

#### Информация об авторах

*Ревিশвили Амиран Шотаевич*, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор директор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный

#### Author Information Form

*Revishvili Amiran Sh.*, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center



медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1791-9163

*Плотников Георгий Павлович*, доктор медицинских наук заведующий отделением анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4291-3380

*Рубцов Михаил Сергеевич*, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5527-7494

*Гейзе Антон Викторович*, кандидат медицинских наук врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7145-8516

*Галстян Андроник Варджанович*, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6542-8257

*Кудрявцев Антон Николаевич*, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6149-189X

*Клеузович Артем Александрович*, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0747-6445

of Surgery named after A. Vishnevsky” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1791-9163

*Plotnikov Georgy P.*, MD, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4291-3380

*Rubtsov Mihail S.*, Intensivist at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5527-7494

*Geyze Anton V.*, PhD, Intensivist at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7145-8516

*Galstyan Andronik V.*, Intensivist at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6542-8257

*Kudryavtsev Anton N.*, Intensivist at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6149-189X

*Kleuzovich Artem A.*, Intensivist at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0747-6445

#### Вклад авторов в статью

*РАШ* – вклад в концепцию и дизайн исследования, интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ППП* – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*РМС* – получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

#### Author Contribution Statement

*RASH* – contribution to the concept and design of the study, data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*PGP* – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*RMS* – data collection and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

*GeAB* – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*GaAB* – получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*KaH* – получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*KaA* – получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*GeAV* – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*GaAV* – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*KaH* – data collection and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

*KaA* – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ma X, Liang M, Ding M, Liu W, Ma H, Zhou X, Ren H. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *Med Sci Monit.* 2020;26:e925364. doi: 10.12659/MSM.925364
2. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. Abrams D., Schmidt M., Pham T., Beitler J.R., Fan E., Goligher E.C., McNamee J.J., Patroniti N., Wilcox M.E., Combes A., Ferguson N.D., McAuley D.F., Pesenti A., Quintel M., Fraser J., Hodgson C.L., Hough C.L., Mercat A., Mueller T., Pellegrino V., Ranieri V.M., Rowan K., Shekar K., Brochard L., Brodie D. Mechanical Ventilation for Acute Respiratory Distress Syndrome during Extracorporeal Life Support. *Research and Practice. Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(5):514-525. doi: 10.1164/rccm.201907-1283CI.
4. Combes A., Peek G.J., Hajage D., Hardy P., Abrams D., Schmidt M., Dechartres A., Elbourne D. ECMO for severe ARDS: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020;46(11):2048-2057. doi: 10.1007/s00134-020-06248-3.
5. Falcoz P.E., Monnier A., Puyraveau M., Perrier S., Ludes P.O., Olland A., Mertes P.M., Schneider F., Helms J., Meziani F. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Critically Ill Patients with COVID-19-related Acute Respiratory Distress Syndrome: Worth the Effort? *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(3):460-463. doi: 10.1164/rccm.202004-1370LE.
6. Li X., Guo Z., Li B., Zhang X., Tian R., Wu W., Zhang Z., Lu Y., Chen N., Clifford S.P., Huang J. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Coronavirus Disease 2019 in Shanghai, China. *ASAIO J.* 2020;66(5):475-481. doi: 10.1097/MAT.0000000000001172.
7. Sultan I., Habertheuer A., Usman A.A., Kilic A., Gnall E., Friscia M.E., Zubkus D., Hirose H., Sanchez P., Okusanya O., Szeto W.Y., Gutsche J. The role of extracorporeal life support for patients with COVID-19: Preliminary results from a statewide experience. *J Card Surg.* 2020;35(7):1410-1413. doi: 10.1111/jocs.14583.
8. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>. (accessed 09.04.2022)
9. Практические рекомендации Ассоциации анестезиологов-реаниматологов и общественной организации «Российский сепсис-форум» по использованию экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов с COVID-19 (Версия 1.0 от 20.04.2020). Режим доступа: <https://association-ar.ru/wp-content/uploads/2020/04/ЭМЛ-при-COVID-рекомендации.pdf> (дата обращения 09.04.2022)
10. Министерство Здравоохранения РФ Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Режим доступа: [http://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020\\_%D0%9CR\\_COVID-19\\_v7.pdf](http://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf) (дата обращения 19.03.2022)
11. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135(23):2033-2040. doi: 10.1182/blood.2020006000.
12. Hong L.Z., Shou Z.X., Zheng D.M. Jin X. The most important biomarker associated with coagulation and inflammation among COVID-19 patients. *Mol Cell Biochem.* 2021;476(7):2877-2885. doi: 10.1007/s11010-021-04122-4.
13. Görlinger K., Dirkmann D., Gandhi A., Simioni P. COVID-19-Associated Coagulopathy and Inflammatory Response: What Do We Know Already and What Are the Knowledge Gaps?. *Anesth Analg.* 2020;131(5):1324-1333. doi:10.1213/ANE.00000000000005147
14. Umemura Y., Yamakawa K., Kiguchi T., Nishida T., Kawada M., Fujimi S. Hematological Phenotype of COVID-19-Induced Coagulopathy: Far from Typical Sepsis-Induced Coagulopathy. *J Clin Med.* 2020;9(9):2875. doi:10.3390/jcm9092875
15. Thachil J, Cushman M, Srivastava A. A Proposal for Staging COVID-19 Coagulopathy. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020 Jul 6;4(5):731–736. doi: 10.1002/rth2.12372.
16. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Fagot Gandet F., Fafi-Kremer S., Castelain V., Schneider F., Grunebaum L., Anglés-Cano E., Sattler L., Mertes P.M., Meziani F.; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089-1098. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
17. Llitjos J.F., Leclerc M., Chochois C., Monsallier J.M., Ramakers M., Auvray M., Merouani K. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1743-1746. doi: 10.1111/jth.14869.
18. Tal S., Spectre G., Kornowski R., Perl L. Venous Thromboembolism Complicated with COVID-19: What Do We Know So Far? *Acta Haematol.* 2020;143(5):417-424. doi: 10.1159/000508233.
19. Zhai Z., Li C., Chen Y., Gerotziafas G., Zhang Z., Wan J., Liu P., Elalami I., Wang C.; Prevention Treatment of VTE Associated with COVID-19 Infection Consensus Statement Group. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb Haemost.* 2020;120(6):937-948. doi: 10.1055/s-0040-1710019.
20. Wool G.D., Miller J.L. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology.* 2021;88:15-27. doi: 10.1159/000512007

21. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
22. Zhang L., Yan X., Fan Q., Liu H., Liu X., Liu Z., Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1324-1329. doi: 10.1111/jth.14859.
23. Diab M., Platzer S., Guenther A., Sponholz C., Scherag A., Lehmann T., Velichkov I., Hagel S., Bauer M., Brunkhorst F.M., Doenst T. Assessing efficacy of CytoSorb haemoadsorber for prevention of organ dysfunction in cardiac surgery patients with infective endocarditis: REMOVE-protocol for randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2020;10(3):e031912. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031912.
24. Khamis F., Al-Zakwani I., Al Hashmi S., Al Dowaiqi S., Al Bahrani M., Pandak N., Al Khalili H., Memish Z. Therapeutic plasma exchange in adults with severe COVID-19 infection. *Int J Infect Dis*. 2020;99:214-218. doi:10.1016/j.ijid.2020.06.064
25. Gucyetmez B., Atalan H.K., Sertdemir I., Cakir U., Telci L.; COVID-19 Study Group. Therapeutic plasma exchange in patients with COVID-19 pneumonia in intensive care unit: a retrospective study. *Crit Care*. 2020;24(1):492. doi: 10.1186/s13054-020-03215-8.
26. Keith P., Day M., Perkins L., Moyer L., Hewitt K., Wells A. A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):128. doi: 10.1186/s13054-020-2836-4.
27. Napp L.C., Bauersachs J. Extracorporeal Hemoadsorption: An Option for COVID-19-Associated Cytokine Storm Syndrome. *Shock*. 2020;54(5):700-701. doi:10.1097/SHK.0000000000001568
28. Masmouei B., Harorani M., Bazrafshan M.R., Karimi Z. COVID-19: Hyperinflammatory Syndrome and Hemoadsorption with CytoSorb. *Blood Purif* 2021;50(6):976-978. doi: 10.1159/000512199.
29. National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for novel coronavirus infection prevention and treatment (trial 7th edition). 2020. Available at: <https://www.chinalawtranslate.com/en/coronavirus-treatment-plan-7/> (accessed 08.05.2021)
30. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-374. doi:10.1038/s41577-020-0311-8
31. Ma J., Xia P., Zhou Y., Wang J., Li T., Yan X., Chen L., Zhang S., Qin Y., Li X. Potential effect of blood purification therapy in reducing cytokine storm as a late complication of critically ill COVID-19. *Clin Immunol*. 2020;214:108408. doi:10.1016/j.clim.2020.108408
32. Asgharpour M., Mehdinezhad H., Bayani M., Zavareh M.S.H., Hamidi S.H., Akbari R., Ghadimi R., Bijani A., Mouodi S. Effectiveness of extracorporeal blood purification (hemoadsorption) in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *BMC Nephrol*. 2020;21(1):356. doi:10.1186/s12882-020-02020-3
33. Liu L.Y., Zhu Y.J., Li X.L., Liang Y.F., Liang Z.P., Xia Y.H. Blood hemoperfusion with resin adsorption combined continuous veno-venous hemofiltration for patients with multiple organ dysfunction syndrome. *World J Emerg Med*. 2012;3(1):44-8. doi: 10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2012.01.008.
34. Davenport A., Tolwani A. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit. *NDT Plus*. 2009;2(6):439-47. doi: 10.1093/ndtplus/sfp136.
35. Колесников С., Борисов А., Корнилов И., Ломиворотов В. Постоянная заместительная почечная терапия с экстракорпоральной мембранной оксигенацией в кардиохирургии. *Общая реаниматология*. 2014;3:75-84. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-75-84>
36. Ревшвили А.Ш., Кармазановский Г.Г., Плотников Г.П., Замятина К.А., Гейзе А.В., Галстян А.В., Рубцов М.С. Динамика легочного повреждения и экстракорпоральные методы гемокоррекции у пациентов с Sars-Cov-2. *Медицинская визуализация*. 2020. - № 3. - С.12-25. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-3-12-25>
37. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1417-1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5

## REFERENCES

1. Ma X, Liang M, Ding M, Liu W, Ma H, Zhou X, Ren H. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *Med Sci Monit*. 2020;26:e925364. doi: 10.12659/MSM.925364
2. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. Abrams D., Schmidt M., Pham T., Beitler J.R., Fan E., Goligher E.C., McNamee J.J., Patroniti N., Wilcox M.E., Combes A., Ferguson N.D., McAuley D.F., Pesenti A., Quintel M., Fraser J., Hodgson C.L., Hough C.L., Mercat A., Mueller T., Pellegrino V., Ranieri V.M., Rowan K., Shekar K., Brochard L., Brodie D. Mechanical Ventilation for Acute Respiratory Distress Syndrome during Extracorporeal Life Support. *Research and Practice*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(5):514-525. doi: 10.1164/rccm.201907-1283CI.
4. Combes A., Peek G.J., Hajage D., Hardy P., Abrams D., Schmidt M., Dechartres A., Elbourne D. ECMO for severe ARDS: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(11):2048-2057. doi: 10.1007/s00134-020-06248-3.
5. Falcoz P.E., Monnier A., Puyraveau M., Perrier S., Ludes P.O., Olland A., Mertes P.M., Schneider F., Helms J., Meziani F. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Critically Ill Patients with COVID-19-related Acute Respiratory Distress Syndrome: Worth the Effort? *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):460-463. doi: 10.1164/rccm.202004-1370LE.
6. Li X., Guo Z., Li B., Zhang X., Tian R., Wu W., Zhang Z., Lu Y., Chen N., Clifford S.P., Huang J. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Coronavirus Disease 2019 in Shanghai, China. *ASAIO J*. 2020;66(5):475-481. doi: 10.1097/MAT.0000000000001172.
7. Sultan I., Habertheuer A., Usman A.A., Kilic A., Gnall E., Friscia M.E., Zubkus D., Hirose H., Sanchez P., Okusanya O., Szeto W.Y., Gutsche J. The role of extracorporeal life support for patients with COVID-19: Preliminary results from a statewide experience. *J Card Surg*. 2020;35(7):1410-1413. doi: 10.1111/jocs.14583.
8. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>. (accessed 09.04.2022)
9. Prakticheskie rekomendacii Associacii anesteziologov-reanimatologov i obshchestvennoj organizacii «Rossijskij sepsis-forum» po ispol'zovaniyu ekstrakorporal'noj gemokorrekcii u pacientov s COVID-19 (Versiya 1.0 ot 20.04.2020) Available at: <https://association-ar.ru/wp-content/uploads/2020/04/ЭМЛ-при-COVID-рекомендации.pdf> (accessed 09.04.2022) (In Russian)
10. Ministerstvo Zdravoohraneniya RF Vremennye metodicheskie rekomendacii: profilaktika, diagnostika i lechenie

- novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Available at: [http://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020\\_%D0%9CR\\_COVID-19\\_v7.pdf](http://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf) (accessed 19.03.2022) (In Russian)
11. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033-2040. doi: 10.1182/blood.2020006000.
  12. Hong L.Z., Shou Z.X., Zheng D.M. Jin X. The most important biomarker associated with coagulation and inflammation among COVID-19 patients. *Mol Cell Biochem*. 2021;476(7):2877-2885. doi: 10.1007/s11010-021-04122-4.
  13. Görlinger K., Dirkmann D., Gandhi A., Simioni P. COVID-19-Associated Coagulopathy and Inflammatory Response: What Do We Know Already and What Are the Knowledge Gaps?. *Anesth Analg*. 2020;131(5):1324-1333. doi:10.1213/ANE.0000000000005147
  14. Umemura Y., Yamakawa K., Kiguchi T., Nishida T., Kawada M., Fujimi S. Hematological Phenotype of COVID-19-Induced Coagulopathy: Far from Typical Sepsis-Induced Coagulopathy. *J Clin Med*. 2020;9(9):2875. doi:10.3390/jcm9092875
  15. Thachil J., Cushman M., Srivastava A. A Proposal for Staging COVID-19 Coagulopathy. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Jul 6;4(5):731–736. doi: 10.1002/rth2.12372.
  16. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Fagot Gandet F., Fafi-Kremer S., Castelain V., Schneider F., Grunebaum L., Anglés-Cano E., Sattler L., Mertes P.M., Meziani F.; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089-1098. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
  17. Llitjos J.F., Leclerc M., Chochois C., Monsallier J.M., Ramakers M., Auvray M., Merouani K. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1743-1746. doi: 10.1111/jth.14869.
  18. Tal S., Spectre G., Kornowski R., Perl L. Venous Thromboembolism Complicated with COVID-19: What Do We Know So Far? *Acta Haematol*. 2020;143(5):417-424. doi: 10.1159/000508233.
  19. Zhai Z., Li C., Chen Y., Gerotziafas G., Zhang Z., Wan J., Liu P., Elalamy I., Wang C.; Prevention Treatment of VTE Associated with COVID-19 Infection Consensus Statement Group. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb Haemost*. 2020;120(6):937-948. doi: 10.1055/s-0040-1710019.
  20. Wool G.D., Miller J.L. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology*. 2021;88:15-27. doi: 10.1159/00051007
  21. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
  22. Zhang L., Yan X., Fan Q., Liu H., Liu X., Liu Z., Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1324-1329. doi: 10.1111/jth.14859.
  23. Diab M., Platzer S., Guenther A., Sponholz C., Scherag A., Lehmann T., Velichkov I., Hagel S., Bauer M., Brunkhorst F.M., Doenst T. Assessing efficacy of CytoSorb haemoadsorber for prevention of organ dysfunction in cardiac surgery patients with infective endocarditis: REMOVE-protocol for randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2020;10(3):e031912. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031912.
  24. Khamis F., Al-Zakwani I., Al Hashmi S., Al Dowaiqi S., Al Bahrani M., Pandak N., Al Khalili H., Memish Z. Therapeutic plasma exchange in adults with severe COVID-19 infection. *Int J Infect Dis*. 2020;99:214-218. doi:10.1016/j.ijid.2020.06.064
  25. Gucyetmez B., Atalan H.K., Sertdemir I., Cakir U., Telci L.; COVID-19 Study Group. Therapeutic plasma exchange in patients with COVID-19 pneumonia in intensive care unit: a retrospective study. *Crit Care*. 2020;24(1):492. doi: 10.1186/s13054-020-03215-8.
  26. Keith P., Day M., Perkins L., Moyer L., Hewitt K., Wells A. A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):128. doi: 10.1186/s13054-020-2836-4.
  27. Napp L.C., Bauersachs J. Extracorporeal Hemoadsorption: An Option for COVID-19-Associated Cytokine Storm Syndrome. *Shock*. 2020;54(5):700-701. doi:10.1097/SHK.0000000000001568
  28. Masmouei B., Harorani M., Bazrafshan M.R., Karimi Z. COVID-19: Hyperinflammatory Syndrome and Hemoadsorption with CytoSorb. *Blood Purif* 2021;50(6):976-978. doi: 10.1159/000512199.
  29. National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for novel coronavirus infection prevention and treatment (trial 7th edition). 2020. Available at: <https://www.chinalawtranslate.com/en/coronavirus-treatment-plan-7/>. (accessed 08.05.2021)
  30. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-374. doi:10.1038/s41577-020-0311-8
  31. Ma J., Xia P., Zhou Y., Wang J., Li T., Yan X., Chen L., Zhang S., Qin Y., Li X. Potential effect of blood purification therapy in reducing cytokine storm as a late complication of critically ill COVID-19. *Clin Immunol*. 2020;214:108408. doi:10.1016/j.clim.2020.108408
  32. Asgharpour M., Mehdinezhad H., Bayani M., Zavareh M.S.H., Hamidi S.H., Akbari R., Ghadimi R., Bijani A., Mouodi S. Effectiveness of extracorporeal blood purification (hemoadsorption) in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *BMC Nephrol*. 2020;21(1):356. doi:10.1186/s12882-020-02020-3
  33. Liu L.Y., Zhu Y.J., Li X.L., Liang Y.F., Liang Z.P., Xia Y.H. Blood hemoperfusion with resin adsorption combined continuous veno-venous hemofiltration for patients with multiple organ dysfunction syndrome. *World J Emerg Med*. 2012;3(1):44-8. doi: 10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2012.01.008.
  34. Davenport A., Tolwani A. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit. *NDT Plus*. 2009;2(6):439-47. doi: 10.1093/ndtplus/sfp136.
  35. Kolesnikov S., Borisov A., Kornilov I., Lomivorotov V. Continuous Renal Replacement Therapy and Extracorporeal Membrane Oxygenation in Cardiac Surgery. *General Reanimatology*. 2014;3:75-84. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-75-84> (In Russian)
  36. Revishvili A.S., Karmazanovsky G.G., Plotnikov G.P., Zamyatina K.A., Geise A.V., Galstyan A.V., Rubtsov M.S. Dynamics of pulmonary injury and extracorporeal methods of hemocorrection in patients with Sars-CoV-2. *Medical Visualization*. 2020;3:12-25. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-3-12-2537>. (In Russian)
  37. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1417-1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5

**Для цитирования:** Ревিশвили А.Ш., Плотников Г.П., Рубцов М.С., Гейзе А.В., Галстян А.В., Кудрявцев А.Н., Клеузович А.А. Экстракорпоральные методы лечения в интенсивной терапии COVID-19: опыт одного центра. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(2): 72-83. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-2-72-83

**To cite:** Revishvili A.Sh., Plotnikov G.P., Rubtsov M.S., Geitze A.V., Galstyan A.V., Kudryavtsev A.N., Kleuzovich A.A. Extracorporeal therapy in critically ill patients with COVID-19: a single-center experience. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(2): 72-83. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-2-72-83

**Комментарий к статье А.Ш. Ревешвили, Г.П. Плотникова, М.С. Рубцова,  
А.В. Гейзе, А.В. Галстяна, А.Н. Кудрявцева, А.А. Клеузовича  
«Экстракорпоральные методы лечения в интенсивной терапии COVID-19:  
опыт одного центра»**

**Е.В. Григорьев**

Претерпевшая уже несколько пиков пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) нанесла огромный урон человечеству и стала глобальным вызовом как системе здравоохранения в целом, так и службе анестезиологии-реаниматологии в частности [1]. Это обусловлено прежде всего тем, что пациент с COVID-19 при развитии критического состояния, чаще всего манифестирующего тяжелой дыхательной недостаточностью и острым респираторным дистресс-синдромом, становился «клинической моделью» полиорганной недостаточности с временным превалированием истинной гипоксемии с дальнейшим прогрессированием иммуноопосредованной эндотелиопатии, микротромбоза и смешанной гипоксии [2]. С учетом полиорганной недостаточности, проявления цитокинового шторма, гипоксии смешанного характера для сотрудников и специалистов в области критической медицины естественным было обоснование широкого использования методов множественной органной поддержки при подобном варианте развития критического состояния [3]. Данные методы включают технологии по элиминации (фильтрация, конвекция, адсорбция) медиаторов, аларминов и продуктов метаболизма и нормализации газового состава крови ( $pO_2$  и  $pCO_2$ ), отличные от естественных путей метаболизма, что в совокупности с основными принципами терапии критических состояний может системно обрывать патофизиологические цепочки. Однако, несмотря на наличие опыта применения указанных методик во множестве центров, системных данных о целесообразности использования методов множественной органной поддержки, времени их начала, обоснования завершения и оценке эффективности процедур в литературе нет.

Статья специалистов НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского под руководством А.Ш. Ревешвили демонстрирует опыт работы экспертного центра по имплементации сорбционных и конвекционных методов и технологий афереза для лечения критических пациентов с COVID-19. Авторы показали на серии случаев, что больным COVID-19 могут быть применимы все методы множественной органной поддержки – в зависимости от фенотипа критического состояния на момент принятия решения об инициации процедуры. Так, цитокиновый шторм служит показанием для использования сорбционных технологий – как в изолированной цитокиновой сорбции [4], так и в варианте применения мембран для гемодиализации с эффектом сорбции [5]. Накопление метаболитов (гиперферментемия и гипербилирубинемия) требует аферезных методов. Принципиальным обоснованием методов множественной органной поддержки могут быть биомаркеры: вероятно, с помощью биомаркерного подхода в виде РОС-диагностики (например, исследование уровня интерлейкина-6 и применение цитокиновой сорбции на основании абсолютного уровня маркера или отрицательной динамики его концентрации в течение ближайших 12 часов) можно будет установить, какой фенотип пациента преобладает и какую технологию следует применить. Удаление аларминов, как представителей *danger-associated molecular patterns*, инициирующих системную воспалительную реакцию, способно оборвать цепочку иммунного повреждения эндотелия при COVID-19, что свидетельствует о важности определения фазы критического состояния и параметров концентрации биомаркеров, которые на данный момент времени являются ведущими [6, 7].

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P., Zhan F., Ma X., Wang D., Xu W., Wu G., Gao G.F., Tan W.; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017..
- Girardot T., Schneider A., Rimmelé T. Blood purification techniques for sepsis and septic AKI. *Semin Nephrol.* 2019;39(5): 505–514. doi: 10.1016/j.semnephrol.2019.06.010.
- Monard C., Rimmelé T., Ronco C. Extracorporeal Blood Purification Therapies for Sepsis. *Blood Purif.* 2019;47( Suppl 3):1-14. doi: 10.1159/000499520.
- Yuki K., Fujiogi M., Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020;215:108427. doi: 10.1016/j.clim.2020.108427.
- Pickkers P., Vassiliou T., Liguts V., Prato F., Tissieres P., Kloesel S., Turani F., Popevski D., Broman M., Gindac C.M., Saliba F., Tengattini M., Goldstein J., Harenski K. Sepsis management with a blood purification membrane: European experience. *Blood Purif.* 2019; 47 (Suppl 3):1–9. doi: 10.1159/000499355
- Cascarano L., Cutuli S.L., Pintaudi G., Tanzarella E.S., Carelli S., Anzellotti G., Grieco D.L., DE Pascale G., Antonelli M. Extracorporeal immune modulation in COVID-19 induced immune dysfunction and secondary infections: the role of oXiris(R) membrane. *Minerva Anesthesiol.* (2021) 87(3):384–385. doi: 10.23736/S0375-9393.20.15124-1
- Kox M, Waalders NJB, Kooistra EJ, Gerretsen J, Pickkers P. Cytokine levels in critically ill patients with COVID-19 and other conditions. *JAMA.* 2020;324: (15):1565-1567. doi: 10.1001/jama.2020.17052.