

© А.Ш. Румянцев, М.Х. Хасун, И.Ю. Панина, Н.Ю. Коростелева, В.А. Шуракова, Г.А. Земченков, 2021  
УДК 578.834.1-08 : 615.382.014.45

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-95-106

*А.Ш. Румянцев<sup>1,2\*</sup>, М.Х. Хасун<sup>2</sup>, И.Ю. Панина<sup>2</sup>, Н.Ю. Коростелева<sup>3</sup>,  
В.А. Шуракова<sup>2</sup>, Г.А. Земченков<sup>4</sup>*

## ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ГЕМОКОРРЕКЦИИ ПРИ COVID-19: ЕСТЬ ЛИ ПЕРСПЕКТИВЫ?

<sup>1</sup>Кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup>кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>3</sup> Научно исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>4</sup> ББраун Авиум Руссланд Клиникс, Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

Вирусные эпидемии, различные по своим масштабам, перестали быть чем-то экстраординарным. Однако вряд ли с эпидемией COVID-19 может сравниться какая-либо другая, кроме эпидемии «испанки» 1918–1919 гг. В обзоре обсуждаются вопросы патогенеза «цитокинового шторма» и возможных экстракорпоральных методов его коррекции. В соответствии с «Третьим международным консенсусом по определению сепсиса и септического шока (Сепсис-3)» под сепсисом рекомендуют понимать «жизнеугрожающую острую органную дисфункцию, возникающую в результате нарушения регуляции ответа макроорганизма на инфекцию». Тяжелое течение COVID-19 практически является вариантом вирусного сепсиса. Однако заболевание не кодируют как сепсис и не относятся к нему как к сепсису. Большие надежды возлагают на вакцинацию, которая, предположительно, должна существенно снизить вероятность неблагоприятных исходов. Однако пока эпидемиологическая ситуация далека от идеала, «золотые» стандарты лекарственной терапии отсутствуют. Поэтому не стоит забывать о прямых методах удаления провоспалительных цитокинов. Среди них обсуждаются гемофильтрация, комбинированная гемокоррекция, плазмаобмен, сочетанная плазмафильтрация и адсорбция. Нам не удалось выделить идеальный метод. Вероятно, это связано с трудностями проведения рандомизированных клинических исследований среди пациентов с тяжелым течением COVID-19. Причины также обсуждаются в обзоре.

**Ключевые слова:** сепсис, «цитокиновый шторм», COVID-19, экстракорпоральная гемокоррекция

*A.Sh. Rumyantsev<sup>1,2\*</sup>, M.Kh. Khasun<sup>2</sup>, I.Yu. Panina<sup>2</sup>, N.Yu. Korosteleva<sup>3</sup>,  
V.A. Shurakova<sup>2</sup>, G.A. Zemchenkov<sup>4</sup>*

## EXTRACORPORAL HEMOCORRECTION METHODS FOR COVID-19: ARE THERE OUTLOOKS?

<sup>1</sup> Department of Faculty Therapy, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; <sup>2</sup> Department of Propedeutics of Internal Diseases, First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia; <sup>3</sup> Scientific Research Institute of Nephrology, First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia; <sup>4</sup> BBraun Avitum Russland Clinics, Saint Petersburg, Russia

### ABSTRACT

Viral epidemics of various scales have ceased to be something extraordinary. However, it is unlikely that the COVID-19 epidemic can be compared to any other, except the Spanish flu epidemic of 1918-1919. The review discusses the pathogenesis of the "cytokine storm" and possible extracorporeal methods of its correction. Following the "Third International Consensus on the definition of sepsis and septic shock (Sepsis-3)", sepsis is recommended to be understood as "life-threatening acute organ dysfunction resulting from a violation of the regulation of the response of the macroorganism to infection". Severe COVID-19 is practically a variant of viral sepsis. However, the disease is not coded as sepsis and is not treated as sepsis. Great hopes are pinned on vaccination, which, presumably, should significantly reduce the likelihood of adverse outcomes. However, while the epidemiological situation is far from ideal, there are no "golden" standards of drug therapy. Therefore, do not forget about direct methods of removing proinflammatory cytokines. Among them, hemofiltration, combined hemocorrection, plasma exchange, combined plasma filtration, and adsorption are discussed. We were not able to identify the ideal method. This is probably due to the difficulties of performing randomized clinical trials among patients with severe COVID-19. The reasons are also discussed in the review.

**Keywords:** sepsis, "cytokine storm", COVID-19, extracorporeal hemocorrection

### Контактная информация:

\* Румянцев А.Ш. 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (911) 2677413

### Corresponding author:

\* Rumyantsev A.Sh. 199106, Russia, St. Petersburg, 21st line V.O., 8a., St. Petersburg State University, department of faculty therapy. Tel.: +7 (911) 2677413

Для цитирования: Румянцев А.Ш., Хасун М.Х., Панина И.Ю., Коростелева Н.Ю., Шуракова В.А., Земченков Г.А. Экстракорпоральные методы гемокоррекции при COVID-19: есть ли перспективы? *Нефрология* 2021;25(4):95-106. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-95-106

For citation: Rumyantsev A.Sh., Khasun M.Kh., Panina I.Yu., Korosteleva N.Yu., Shurakova V.A., Zemchenkov G.A. Extracorporeal hemocorrection methods for COVID-19: are there outlooks? *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(4):95-106 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-4-95-106

## ВИРУСНЫЕ ЭПИДЕМИИ

В истории зарубежной медицины, наверное, наиболее известен сэр Уильям Ослер. По его меткому определению: «У человечества есть, по крайней мере, три больших врага: Лихорадка, Голод и Война. Из них самый страшный – это лихорадка» [1]. Основной причиной лихорадки на протяжении многих столетий считались бактериальные инфекции. Однако январь 1918 года ознаменовался не только трагедией продолжения Первой мировой войны, но и ужасающей по своим масштабам эпидемией гриппа. По имеющимся оценкам, за период 1918–1919 гг. около 500 млн человек были инфицированы и имели клинически очевидные признаки заболевания [2]. Все пандемии гриппа А с того времени и почти все случаи гриппа А во всем мире (за исключением случаев заражения людей птичьими вирусами, такими как H5N1 и H7N7) были вызваны потомками вируса 1918 года, включая «дрейфующие» вирусы H1N1 и варианты вирусы H2N2 и H3N2. Последние состоят из ключевых генов вируса 1918 года, обновленных впоследствии включенными генами птичьего гриппа, кодирующими новые поверхностные белки, что делает вирус 1918 года действительно «матерью» всех пандемий [3].

Мы хорошо информированы об эпидемиях острых вирусных заболеваний, главным образом потому, что они протекают по-настоящему «вспышками» – с яркой симптоматикой и в огра-

ниченные периоды с последующими довольно длительными «спокойными» временными интервалами. Однако есть вирусы, которые создают не меньшие проблемы для здравоохранения и при этом, могут вызывать как острые, так и хронические заболевания. Классическим примером являются герпес-вирусы (табл. 1).

По данным ВОЗ, в 2016 году у 491,5 млн человек (95% доверительный интервал 430,4–610,6 млн) были зарегистрированы клинические проявления инфекцией HSV-2, что эквивалентно 13,2% населения мира в возрасте от 15 до 49 лет. А вирусом HSV-1 были инфицированы 3,752 млрд человек (95% доверительный интервал 3,555–3,854 млрд), что эквивалентно глобальной распространенности 66,6% среди людей в возрасте не старше 50 лет [5].

Вероятно, наибольшее внимание приковано к вирусам гепатита человека. Считается, что ежегодная смертность от данного заболевания составляет около 1,3 млн человек [6]. Эти смерти в основном связаны с циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой в результате хронических инфекций, вызванных вирусом гепатита В (Hepatitis B Virus; HBV; 887 000 смертей) и вирусом гепатита С (Hepatitis C Virus; HCV; 399 000 смертей) [7], а также в результате острых инфекций, вызванных вирусом гепатита А (Hepatitis A Virus; HAV; 11 000 смертей) и вирусом гепатита Е (Hepatitis E Virus; HEV; 44 000 смертей) [6].

Таблица 1 / Table 1

### Типы герпес-вирусных инфекций и их основные клинические проявления (цит. по [4]) Types of herpesvirus infections and their main clinical manifestations (cited in [4])

| Типы вирусов герпеса                 | Клинические проявления                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Вирус простого герпеса тип 1 (HSV-1) | Гингивостоматит, кератоконъюнктивит, кожный герпес, генитальный герпес, энцефалит, «герпес на губах», вирусный менингит, эзофагит*, пневмония*, диссеминированная инфекция*, гепатит*       |
| Вирус простого герпеса тип 2 (HSV-2) | Генитальный герпес, кожный герпес, гингивостоматит, неонатальный герпес, вирусный менингит, диссеминированная инфекция*, гепатит*                                                           |
| Вирус ветряной оспы (HHV-3)          | Ветрянка, опоясывающий лишай*                                                                                                                                                               |
| Вирус Эпштейна–Барра (HHV-4)         | Инфекционный мононуклеоз, гепатит, энцефалит, носоглоточная карцинома, лимфома Ходжкина, лимфома Беркитта, лимфопролиферативные синдромы*, волосистая лейкоплакия полости рта*, рак желудка |
| Цитомегаловирус (HHV-5)              | Мононуклеоз, вызванный цитомегаловирусом, гепатит, врожденная инклюзионная цитомегалия, гепатит*, ретинит*, пневмония*, колит*                                                              |
| Герпесвирус человека тип 6 (HHV-6)   | Младенческая розеола, средний отит с лихорадкой, энцефалит*                                                                                                                                 |
| Герпесвирус человека тип 7 (HHV-7)   | Младенческая розеола                                                                                                                                                                        |

\* У людей с ослабленным иммунитетом.

Для сравнения, число умерших от COVID-19 за время пандемии на 2 мая 2021 г. составило 3,214 млн человек [8].

Методы борьбы с вирусными инфекциями постоянно совершенствовались и включают широкий круг мероприятий. В настоящее время акцент сделан на иммунологических аспектах профилактики, поскольку в ряде случаев доказана высокая эффективность вакцинации. Однако из 500 млн случаев инфекционных болезней в мире в течение 1 года более 80% относятся к вакцинологически «неуправляемым» [9]. В отношении этой группы заболеваний активно разрабатываются методы дезинфекции. Как следует из табл. 2, группу вирусов, в том числе и SARS-CoV-2, относят к рангу А с низкой устойчивостью к дезинфектантам. Следовательно, меры личной гигиены особенно важны, пока не разработаны надежные способы денокации, т.е. обезвреживания патогенов в окружающей среде, куда они уже поступили.

Рекомендации по профилактике и лечению обновляются по мере накопления новых данных и к настоящему времени известно, что заражение происходит, преимущественно, воздушно-капельным путем. При этом, играет роль время экспозиции вирусных частиц более 30 мин, особенно при условиях плохой вентиляции в помещении. С этой точки зрения идеальными зонами распространения являются общественный транспорт и места общественного пользования [11], к которым можно отнести и отделения диализа.

Несмотря на иммунизацию населения, использование средств индивидуальной защиты, варианты локдаунов различной степени строгости, пока добиться впечатляющих успехов в предупреждении развития COVID-19 не удалось. А это означает, что сохраняется достаточно высокая вероятность случаев тяжелого течения заболевания. Определенный оптимизм вызывают результаты рандомизированных исследований, посвященных использованию моноклональных антител против SARS-CoV-2 [12–15], ингибиторов интерлейкина-6 [16–24] и плазмы реконвалесцентов [25–45].

#### «ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ»

Понятие «синдром высвобождения цитокинов» (cytokine release syndrome; CSR) или «цитокиновый шторм» вошло в широкую клиническую практику в связи с изучением патогенеза сепсиса. В соответствии с «Третьим международным консенсусом по определению сепсиса и септического шока (Сепсис-3)» под сепсисом рекомендуют понимать «жизнеугрожающую острую органную дисфункцию, возникающую в результате нарушения регуляции ответа макроорганизма на инфекцию» [46]. Исключены термины «синдром сепсиса» и «тяжелый сепсис». Для констатации сепсиса критерии синдрома системного воспалительного ответа (SIRS), которые были основными элементами более ранних консенсусов, больше не используются, но по-прежнему играют роль в распознавании инфекции и требуют раннего вме-

Таблица 2 / Table 2

#### Сравнительная оценка устойчивости различных патогенных микроорганизмов к дезинфицирующим средствам (цит. по [10])

#### Comparative assessment of the resistance of various pathogenic microorganisms to disinfectants (cited by [10])

| Ранг устойчивости микроорганизмов к дезинфектантам | Патогенные микроорганизмы |                                                                                           | Инфекции                                                              |
|----------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Высокий                                            | G                         | Прионы (хронические инфекционные нейропатогенные агенты, медленные вирусы)                | Куру, болезнь Крейтцфельда–Якоба, коровье бешенство                   |
|                                                    | F                         | Бактериальные эндоспores (бацилл, клостридий), вириоды                                    | Сибирская язва, столбняк, газовая гангрена, ботулизм                  |
| Средний                                            | E                         | Пикорнавирусы, парвовирусы                                                                | Полиомиелит, гепатит А, ОРВИ, апластическая анемия                    |
|                                                    | D                         | Микобактерии туберкулеза, ротавирусы, реовирусы; некоторые виды плесени                   | Туберкулез, желудочно-кишечные и респираторные инфекции, дерматофитии |
|                                                    | C                         | Аденовирусы, грибы                                                                        | Фарингокератоконъюнктивиты, гастроэнтериты, бластомикозы, кандидозы   |
| Низкий                                             | B                         | Вегетативные формы бактерий, некоторые грибы, дрожжи, некоторые грамотрицательные микробы | Кишечные, раневые инфекции, бактериемии, пневмонии и др.              |
|                                                    | A                         | Вирусы липидные или среднеразмерные, некоторые другие микробы                             | Гепатит В и С, ВИЧ-инфекция, лихорадка Эбола, герпес, грипп и др.     |

шательства. В настоящее время сепсисом следует считать подозреваемую или документированную инфекцию в сочетании с остро возникшей органной дисфункцией, о развитии которой судят по индексу шкалы SOFA на 2 балла и более от базового значения.

Классически причиной сепсиса считают бактериальную или грибковую инфекции. Возможно, это связано с тем, что верификация вируса технически намного более трудная задача. Поэтому, если доказательства бактериальной, паразитарной или грибковой инфекции отсутствуют, при наличии критериев сепсиса следует проводить лабораторные тесты на вирусы.

В целом, заболеваемость и тяжесть сепсиса растут со временем, тогда как смертность снижается [47, 48]. В недавнем систематическом метаанализе [49] было показано, что глобальная заболеваемость и смертность у взрослых, госпитализированных по поводу сепсиса, составляла 270 на 100 000 человеко-лет и 26 % соответственно. Экстраполяция этих цифр привела к глобальным оценкам 19,4 млн случаев сепсиса и 5,3 млн смертей ежегодно. При этом, надо понимать, что при проведении такого рода исследований существуют, как минимум, 2 причины предвзятости. Во-первых, нет доступных данных по странам с низким уровнем дохода, что приводит к занижению смертности. Во-вторых, отсутствие специфических критериев тяжести приводит к значительной разнородности определений случаев в исследованиях.

Помимо этих ограничений, большинство эпидемиологических исследований, посвященных сепсису, случаи вирусного происхождения либо исключали, либо не указывали долю вирусного сепсиса. Конкретный возбудитель сепсиса удается идентифицировать у 59–69 %. При этом, на долю бактерий приходится около 70–80 % документированных случаев сепсиса [50, 51]. Представляет интерес недавнее проспективное исследование в Юго-Восточной Азии [52] с использованием заранее определенного набора лабораторных тестов (включая ПЦР-тесты для множественных вирусов), в котором было выявлено, что на вирусы приходится 33 % документированных случаев сепсиса (определение «Сепсис-2»). Наиболее частыми идентифицированными вирусами были вирусы денге (27 %), риновирус (23 %), вирусы гриппа (14 %) и респираторно-синцитиальный вирус (12 %). Хотя исследование проводилось только в тропических странах со средним уровнем дохода и не использовало определение «Сепсис-3»,

оно доказывает, что вирусный сепсис может быть недооценен, если соответствующие диагностические тесты не проводятся. К этому можно добавить и то, что случаи тяжелой пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, не кодируются как сепсис, хотя полностью соответствуют положениям «Третьего международного консенсуса по определению сепсиса и септического шока («Сепсис-3»))» [53].

Инфекция SARS-CoV-2 сопровождается агрессивной воспалительной реакцией с высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов, продукция которых обусловлена особенностями реакций врожденного и адаптивного иммунитета. Врожденный иммунитет генерирует неспецифическое антиген-независимое воспаление для биологической защиты от патогена, в то время как адаптивный иммунитет реагирует на специфические антигены, такие как компоненты бактериальной клетки и вирусный капсид/оболочку, и осуществляет антиген-специфические иммунные функции.

При врожденном иммунитете молекулы, ассоциируемые с вирусом, воспринимаются рецепторами распознавания образов (pattern recognition receptors, PRRs) как признаки «чужого». Такие молекулы патогенов называют молекулярными паттернами, связанными с патогенами (pathogen-associated molecular patterns; PAMPs). Связывание PAMPs с PRRs инициирует воспаление. При повреждении вирусами клеток высвобождаемые компоненты последних распознаются системой молекулярных паттернов, связанных с повреждением (damage-associated-molecular patterns; DAMP), которая дополнительно увеличивает продукцию провоспалительных цитокинов. Одновременно с этим фагоциты и дендритные клетки осуществляют процессинг антигена и запускают антиген-специфический адаптивный иммунитет, сопровождаемый продукцией интерферона- $\alpha$  (ИНФ- $\alpha$ ).

#### **ЛЕЧЕНИЕ «ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА» ПРИ COVID-19**

В лечении COVID-19 можно выделить, как минимум, 3 стратегии:

1. Лечение противовирусными препаратами против SARS-CoV-2.
2. Подавление «цитокинового шторма».
3. Лечение поврежденных органов, дисфункции дыхательной, центральной нервной системы и системы коагуляции–фибринолиза.

В соответствии с темой статьи мы коснемся только второй из перечисленных стратегий.

Гиперпродукция провоспалительных цитокинов получила название «цитокиновый шторм». В нескольких исследованиях было показано, что его выраженность прямо пропорциональна объему повреждения легких, степени полиорганной недостаточности и неблагоприятному прогнозу тяжелого течения заболевания [54, 55]. Нормальный противовирусный иммунный ответ требует последовательной активации воспалительных каскадов; однако, aberrантный или гиперактивный иммунный ответ может вызвать тяжелое заболевание, так как является неконтролируемым [56].

Цитокины являются обязательными участниками воспалительного процесса. Они вырабатываются макрофагами, дендритными клетками, естественными киллерами и адаптивными Т- и В-лимфоцитами. Наиболее изученными провоспалительными цитокинами врожденного иммунного ответа являются интерлейкин-1 (IL-1), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкин-6 (IL-6). Основными источниками данных цитокинов служат тканевые макрофаги, тучные клетки, эндотелиальные и эпителиальные клетки. Результатом активации цитокинов является увеличение миграции в очаг воспаления макрофагов, нейтрофилов и Т-лимфоцитов.

#### IL-6

IL-6 представляет собой гликопротеид с молекулярной массой 19–24 кДа. Он синтезируется макрофагами, Т-лимфоцитами, фибробластами, эндотелиальными клетками сосудов, глиальными и эпителиальными клетками после взаимодействия с патогенными молекулами. Кроме того, его продукция может активироваться такими медиаторами острой фазы, как IL-1 и TNF- $\alpha$ .

IL-6 способствует увеличению капиллярной проницаемости, активации системы комплемента и каскада свертывания крови, что при тяжелом течении COVID-19 приводит к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. [57, 58]. Считается, что он также способствует формированию дисфункции миокарда, часто наблюдаемой у данных пациентов [59].

Для блокады нежелательных действий IL-6 используют несколько препаратов: ингибиторы рецептора IL-6 (тоцилизумаб, сарилумаб) и ингибиторы самого IL-6 (силтуксимаб, клазакизумаб, сирукумаб). К ограничениям можно отнести необходимость внутривенного введения и следующие указания в инструкции: «Не следует начинать лечение тоцилизумабом у пациентов с активными инфекционными заболеваниями. При развитии серьезных инфекций терапию тоцилизумабом

следует прервать до устранения инфекции». COVID-19 не включен пока в перечень показаний для использования обеих групп препаратов.

#### IL-1

IL-1 представляет собой полипептид с молекулярной массой 18 кДа. Он синтезируется моноцитами, макрофагами, клетками Лангерганса, купферовскими клетками печени, эндотелиальными клетками, фибробластами, кератиноцитами, клетками микроглии, натуральными киллерами, нейтрофилами, Т-лимфоцитами (кроме Т-хелперов), дендритными клетками. Клеточный ответ на его действие развивается уже при наличии минимального числа занятых специфических рецепторов и крайне низких концентраций лиганда. В конечном счете экспрессируются гены около 100 цитокинов, гормонов, ферментов, ростовых факторов, других биологически активных веществ и их рецепторов.

Действие IL-1 на гепатоциты приводит к снижению синтеза альбуминов и увеличению продукции белков «острой фазы». Вероятно, обеспечение необходимого для этого количества активируется катаболизм белков мышечной ткани. Одновременно происходит активация миелоидных клеток-предшественников супрессорных клеток и угнетается эритропоэз. Неотъемлемой составной частью биологического действия ИЛ-1 является его стимулирующее влияние на метаболизм соединительной ткани. Под влиянием IL-1 активируется пролиферация фибробластов и увеличивается продукция ими простагландинов, ростовых факторов и ряда цитокинов, а также синтез коллагена, коллагеназы и ряда других ферментов. IL-1 может опосредованно индуцировать гипералгезию через стимуляцию синтеза простагландинов и тромбоксанов, модуляцию симпатических волокон через повышение экспрессии рецепторов к фактору роста нервов и брадикинину. IL-1 участвует в регуляции функций эндотелия и системы свертывания крови, индуцирует прокоагулянтную активность и экспрессию на поверхности эндотелия молекул адгезии, а также снижает перферическое сосудистое сопротивление [60, 61].

Терапевтическим подходом при гиперэкспрессии IL-1 является применение селективного блокатора интерлейкиновых (ИЛ-1) рецепторов анакинры («Кинерет», «Swedish Orphan Biovitrum AB / Amgen», Швеция). Ограничения применения препарата – необходимость подкожного введения, необходимость коррекции дозы при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. COVID-19 не включен пока в перечень показаний для его использования.

### **TNF- $\alpha$**

TNF- $\alpha$  представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 17,4 кДа. Он синтезируется, преимущественно, макрофагами, эозинофилами и естественными киллерами.

При инфекции в низких концентрациях он действует локально как пара- и аутокринный регулятор иммунновоспалительной реакции. Стимулирует адгезию лейкоцитов к эндотелию и дальнейшую их миграцию, пролиферацию фибробластов и эндотелия. В средних концентрациях действует как гормон, оказывая пирогенный эффект, стимулируя образование фагоцитов, активирует свёртывающую систему крови, снижает аппетит, являясь важным фактором развития белково-энергетической недостаточности. Высокие концентрации ассоциируются с развитием септического шока вследствие снижения тканевой перфузии, снижения артериального давления, внутрисосудистого тромбоза, гипогликемии [62].

Для противодействия TNF- $\alpha$  используется рекомбинантное моноклональное антитело адалимумаб («Хумира», «Vetter Pharma-Fertigung», Германия). К ограничениям можно отнести необходимость подкожного введения и следующие указания в инструкции: «Хумиру не следует назначать больным с активными инфекциями». COVID-19 не включен пока в перечень показаний для ее использования.

### **ЭФФЕРЕНТНЫЕ МЕТОДЫ ГЕМОКОРРЕКЦИИ «ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА»**

Терапевтические подходы к лечению «цитокинового шторма» пока на стадии активных разработок. При этом, стоит подчеркнуть, что исследования в данном направлении затрагивают только монотерапию перечисленными выше препаратами. Влияние различных комбинаций – проблема не сегодняшнего, а в лучшем случае, завтрашнего дня. В условиях стагнации пандемии имеет смысл вспомнить про эфферентные методы гемокоррекции. Они уже опробованы в ситуации «цитокинового шторма».

#### **Гемофильтрация**

Гемофильтрация – метод экстракорпорального очищения крови, при котором с помощью фильтрующей колонки из крови удаляется заданный объем жидкости (ультрафильтрат), с дальнейшим ее восполнением заместительным кристаллоидным раствором, имеющим электролитный состав, близкий к составу нормальной плазмы. Фильтр имеет достаточно крупные поры, что позволяет выводить вещества не только малой, но и средней

молекулярной массы. Технические возможности позволяют выполнять процедуру в течение более длительного по сравнению с классическим гемодиализом времени на малых, что нивелирует возможное негативное влияние на центральную гемодинамику и сопровождается плавным перераспределением удаляемых продуктов и жидкости.

Основной механизм транспорта через мембрану фильтра – конвекция. При этом вещества, молекулы которых не превышают размер пор мембраны, увлекаются потоком воды и «вымываются» из крови. Этот процесс приводит не только к элиминации из крови патологических продуктов. Для того, чтобы не происходило гемоконцентрации, одновременно осуществляется гемодилюция. Благодаря этим особенностям процедура позволяет как удалить избыток жидкости при гиперволемии, так и восполнить необходимый объем при гиподратации. Теоретически введение субституата возможно в 2 режимах: пост- и преддилюции, т.е. после и до прохождения крови через фильтр. Однако при этом эффективность процедуры снижается из-за разбавления крови и уменьшения концентрации удаляемых молекул. Поэтому основным методом является постдилюция.

Высокообъемная гемофильтрация (High-volume hemofiltration, HVHF) – это непрерывная заместительная почечная терапия с высокой скоростью ультрафильтрации (более 50 мл/кг/ч). В ряде публикаций были представлены неоднозначные мнения о преимуществах высокообъемной по сравнению со стандартной гемофильтрацией. В некоторых было отмечено улучшение гемодинамических параметров и более низкая, чем ожидалось, смертность [63–66].

Однако в рандомизированном клиническом исследовании IVOIRE не выявили значимых различий в смертности между группой большого объема (70 мл/кг/ч) и группой стандартного объема (35 мл/кг/ч), а также не удалось обнаружить улучшения вторичных исходов, таких как параметры гемодинамики, баллы тяжести и продолжительность госпитализации [67]. Отсутствие преимуществ высокообъемной техники было отмечено также в двух недавних метаанализах [68, 69].

На наш взгляд, как позитивные, так и негативные выводы не могут быть приняты как строго убедительные, потому что во все исследования были включены пациенты с острым повреждением почек, и результаты рассматривались именно с позиций лечения этого синдрома.

Молекулярная масса большинства медиаторов воспаления не превышает 30 кДа. Однако коэф-

фициент просеивания – показатель, характеризующий способность мембраны пропускать различные вещества – для целевых молекул оказывается достаточно низким. Это объясняется появлением на поверхности мембраны белкового слоя, закупоривающего поры. Однако необходимо принимать во внимание, что существование такого слоя приводит к тому, что часть медиаторов взаимодействуют с белками и задерживаются фильтром, что подтверждается значительным снижением их концентрации в плазме. Дополнительный фактор сдерживания элиминации медиаторов – существование в крови молекул-переносчиков с высокой молекулярной массой (например  $\alpha$ -2-макроглобулин), которые связывают цитокины и не фильтруются.

Мы цитируем ряд исследований, в которых использованы не только гемофильтрация, но и гемодиализация. Поскольку сепсис очень часто сопровождается развитием острого повреждения почек, большинство пациентов нуждаются не только в детоксикации, но и в удалении жидкости. Следует понимать, что выбор тактики зависит только от врача. При необходимости борьбы с гиперволемией будет использована гемодиализация, если такой необходимости нет – гемофильтрация. Сопоставлять результаты обеих методик вполне резонно, так как мы рассматриваем возможности удаления молекул в диапазоне 10–45 кДа.

Отдельно нужно сказать о применяемых при продленных процедурах мембранах. Синтетические мембраны начали вытеснять целлюлозные с конца XX века. Список полимеров, из которых их производят, достаточно длинный: полиамид, поликарбонат, полиэтилвинилалкоголь, полиакрилонитрил, полисульфон и др. Полиакрилонитриловые и полиметилметакрилатные мембраны имеют симметричную структуру, т.е. однородное строение всей толщины полого волокна. Но в настоящее время большей популярностью пользуются асимметричные мембраны, которые отличаются по структуре: они имеют плотный внутренний тонкий слой, проницаемость для веществ с различной молекулярной массой и поддерживающую его рыхлую структуру, составляющую основную толщину стенки полого волокна. Такие мембраны производятся, преимущественно, из полисульфона. Непосредственно полисульфон является гидрофобным непроницаемым веществом, и для придания производимой из него мембране необходимых свойств подвергается химической и технологической обработке, от особенностей которых

и зависят ее свойства. Современные технологии позволяют получить мембрану с четко заданными свойствами в отношении проницаемости для веществ с различной молекулярной массой. Из одного и того же полимера в различных производственных процессах может быть выработано волокно как для низкопоточного диализа, так и для фильтрационных (конвекционных) методов.

Мембрана с высокой точкой отсечения (high cut-off, HCO) – это тип мембраны, способный удалять вещества с молекулярной массой, превышающей молекулярную массу альбумина, а для  $\beta$ -2-микроглобулина они имеют коэффициент просеивания около 100%. Учитывая риск развития гипоальбуминемии у пациентов на программном гемодиализе, они используются лишь для краткосрочного применения при таких состояниях, как острое повреждение почек при миеломной болезни, сепсисе и рабдомиолизе.

Однако единого мнения относительно применения высокопроницаемых мембран нет. Некоторые авторы при их использовании сообщают об улучшении центральной гемодинамики, относительно быстром отказе от применения вазопрессоров [70, 71]. Однако в недавнем рандомизированном клиническом исследовании не удалось подтвердить какого-либо снижения потребности в норэпинефрине по сравнению со стандартными диализными мембранами [72].

Вместе с тем, обсервационные исследования, включающие пациентов с септическим шоком, получавших лечение с использованием мембран с высокой точкой отсечения, показали эффективное удаление цитокинов и сокращение продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии, а также смертности [73–75].

При исследовании удаления веществ с молекулярной массой не более 45 кДа на фоне онлайн гемодиализации было показано снижение уровня  $\alpha$ -1-микроглобулина (молекулярная масса 33 кДа) на 20% и пролактина (молекулярная масса 23,0 кДа) на 30% [76], фрагмента Ва-комплемента (молекулярная масса 33 кДа) на 31% [77], фактора D комплемента (молекулярная масса 23,5 кДа) на 33% [78].

В течение последних 10 лет были завершены несколько исследований, в которых изучали влияние постдиализационной высокообъемной онлайн гемодиализации на показатели низкоуровневого системного воспаления у пациентов с ХБП 5д стадии. Так, I. Rama et al. [79] наблюдали 31 пациента в возрасте  $72 \pm 15$  лет, треть из которых страдали сахарным диабетом. Пациенты получали лечение

программным гемодиализом в среднем течение 46 мес, после чего были переведены на онлайн гемодиализацию на 4 мес. Была выделена культура моноцитов, в которой определяли продукцию ряда про- и противовоспалительных цитокинов. В результате было отмечено снижение продукции IL-6 на 67%, TNF- $\alpha$  на 75%, IL-1 на 80%. При этом более чем на 50% увеличился уровень реналазы в сыворотке крови.

В прошлом году завершено исследование «Nephraestus», посвященное изучению влияния на показатели цитокинового ряда при использовании постдилюционной высокообъемной онлайн гемодиализации в среднесрочной перспективе. В него были включены 47 пациентов с низкоуровневым системным воспалением, получающих лечение программным гемодиализом около 7 мес, средний возраст 64 года. В первой публикации результатов было показано, что уровень IL-6 в течение 3 мес у больных снизился на треть, но только при использовании цитратного концентрата [80].

#### **Комбинированная гемокоррекция**

«CytoSorb» («CytoSorbents Corporation»; «Mouth Junction», США) – гемoadсорбционная колонка, способная удалять медиаторы воспаления из крови. Одобрена к применению в странах Евросоюза в 2011 г. для лечения воспалительных состояний с повышенным уровнем воспалительных цитокинов. Она содержит покрытые гранулы с высокой абсорбирующей способностью. Гранулы покрыты поливинилпирролидоном для повышения биосовместимости. Поскольку это колонка, ее можно настроить как автономную или добавить в экстракорпоральный контур перед диализатором или после него.

Первые описания отдельных случаев успешного применения колонки появляются с 2015 г. Так, С. Morris et al. [81] сообщили о лечении двух пациентов. У первого, мужчины 40 лет, диагностирован стрептококковый сепсис с полиорганной недостаточностью и увеличением уровней IL-6 более 5000 пг/мл. На фоне использования комбинации продленной вено-венозной гемодиализации (объем 25 мл/кг/ч) и колонки «CytoSorb» на пятые сутки IL-6 снизился более чем в 4 раза. У второго, 20-летнего инъекционного наркомана с острым эндокардитом трехстворчатого клапана (посев крови не дал роста микроорганизмов) была применена та же тактика. На третьи сутки уровень IL-6 снизился на 20%. Оба пациента были выписаны в удовлетворительном состоянии.

S. Zuccari et al. [82] провели проспективное

обсервационное исследование критически больных взрослых пациентов с сепсисом/септическим шоком, которым выполнялась заместительная почечная терапия по поводу острого повреждения почек и гемoadсорбции при помощи колонки «CytoSorb» в качестве дополнительной терапии в течение 24 ч. Уровни IL-8 в плазме снизились через 24 ч. Для TNF- $\alpha$ , IL1-beta, IL-6 и IL-10 значимых изменений не выявили. Гемодинамика оставалась стабильной на протяжении всего наблюдения. Увеличилась микрососудистая перфузия, о которой судили по площади перфузируемых сосудов, увеличилась через сутки на 25%.

#### **Плазмаобмен**

Плазмаобмен может быть эффективной стратегией при сепсисе, поскольку позволяет удалять цитокины с любой молекулярной массой, PAMP, DAMP и активированные лейкоциты. Более того, на основе используемой замещающей жидкости она может пополнять запасы белков, защитных факторов крови, таких как ангиопоэтин 1 и фактор роста эндотелия сосудов, а также клетки-компоненты крови и, таким образом, уменьшать воспаление и улучшать результаты [83, 84].

Сообщений об эффективности данной методики при сепсисе немного. J.H. Reeves et al. [85] провели исследование с участием 22 взрослых пациентов с использованием плазмаобмена до пяти объемов плазмы, что не привело к увеличению выживаемости. У пациентов в группе вмешательства наблюдалось снижение количества белков острой фазы, но без изменений в уровнях ИЛ-6 к концу исследования.

Наиболее крупное рандомизированное клиническое исследование включало 106 пациентов [86]. В группе вмешательства был проведен один сеанс плазмаобмена в объеме до 40 мл/кг. Второй сеанс проводили, если после первого не наблюдалось клинического улучшения. Авторы отметили снижение абсолютного риска смертности на 20,5% в группе плазмаобмена. О побочных эффектах не сообщалось.

В метаанализе четырех клинических испытаний с участием около 2000 как взрослых, так и педиатрических пациентов, плазмаобмен не привел к разнице в смертности от всех причин [87]. Анализ двух исследований, в которых участвовали взрослые пациенты, показал снижение относительного риска смерти от всех причин на 40%. Однако исследования, включенные в метаанализ, были неоднородными, у пациентов использовались разные режимы плазмаобмена и замещающие растворы [87].

### **Сочетанная плазмафильтрация и адсорбция (Coupled Plasma Filtration Adsorption; CPFA)**

Схема CPFA содержит плазменный фильтр, картридж с сорбентом ионообменной смолы и диализатор с высоким потоком для конвекции. Метод CPFA отделяет плазму от крови. Затем цитокины в компоненте плазмы адсорбируются через картридж с сорбентом, а свободная от цитокинов плазма направляется в диализатор для заместительной почечной терапии. Потенциальные преимущества CPFA включают улучшенную биосовместимость и меньший гемолиз, поскольку нет прямого контакта между клетками крови и сорбентом, улучшенный клиренс цитокинов, поскольку более низкий поток плазмы обеспечивает более длительный контакт с картриджем со смолой и комбинированное удаление цитокинов с заместительной почечной терапией путем конвекции. Рекомендуемая продолжительность терапии: 10-часовой сеанс в течение 5 последовательных дней с фракцией фильтрации плазмы от 10 до 18% [88].

В ряде небольших обсервационных исследований при септическом шоке была показана стабилизация центральной гемодинамики, однако, без улучшения выживаемости. В большом многоцентровом исследовании с участием 192 пациентов использование CPFA также не было отмечено увеличения выживаемости [89]. Хотя исследование было достаточно мощным для оценки смертности, оно имело множество ограничений. Около 48,4% пациентов в группе вмешательства не получили желаемую дозу CPFA, и свертывание крови в контуре было единственным наиболее частым фактором прерывания лечения. И это несмотря на то, что для антикоагуляции использовался гепарин. Предполагаемые преимущества CPFA компенсируются множеством негативных факторов, сложностью схемы, требующей обученного персонала, повышенной потребностью в антикоагуляции и стоимостью фильтров.

### **Ограничения экстракорпоральных методов лечения**

Приведенные выше данные теоретически вполне убедительны в отношении перспектив использования экстракорпоральных методов для коррекции «цитокинового шторма». Вместе с тем, нельзя отрицать наличия нескольких «подводных камней». Первый и самый большой недостаток любой экстракорпоральной терапии – это использование центральных катетеров, риск тромбоза, гемоинфекций и переохлаждения. Во-вторых, все методы лечения нуждаются в антикоагуляции для

предотвращения тромбоза контура, что увеличивает риск кровотечения. В-третьих, существует потенциальный риск потери лекарственных препаратов, а следовательно, увеличивается риск использования неадекватных дозировок и связанных с этим неблагоприятных исходов. В-четвертых, при определенных модальностях возможно развитие дисволемии, электролитного дисбаланса и развития белково-энергетической недостаточности за счет потери белков, жиров и углеводов. В-пятых, все методы лечения являются дорогостоящими. Наконец, до сих пор не существует такого метода лечения, который мог бы быть одинаково эффективным в любую фазу сепсиса.

К этому можно добавить, что проведение рандомизированных клинических исследований у больных с COVID-19 технически весьма затруднительно. В частности, совершенно непонятно, когда именно экстракорпоральное удаление цитокинов может быть наиболее эффективно – при их максимальных концентрациях или, наоборот, только в начальной фазе повышения. К тому же, даже чисто психологически высококвалифицированный специалист может побояться использовать методы, которые не регламентированы Роспотребнадзором.

К сожалению, стоимость экстракорпоральных процедур, действительно, – важное «немедицинское» препятствие их изучения. Однако, если не начать проведения исследований в этом направлении в РФ, останется только дожидаться (как это нередко бывает) публикации международного консенсуса, рекомендации которого в свое время будут переведены на русский язык и еще через пару лет, возможно, приняты отечественными национальными научными обществами.

### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES**

1. Osler W. The study of the fevers of the South. *JAMA* 1896; XXVI (21):999–1004. doi:10.1001/jama.1896.02430730001001
2. Frost WH Statistics of influenza morbidity. *Public Health Rep* 1920;35:584–597 10.2307/4575511
3. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006 Jan;12(1):15–22. doi: 10.3201/eid1201.050979]
4. Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, Yamanishi K, editors. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. Cambridge: Cambridge University Press; 2007
5. James C, Harfouche M, Welton NJ, Turner KM, Abu-Raddad LJ, Gottlieb SL, Looker KJ. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ* 2020 May 1;98(5):315–329. doi: 10.2471/BLT.19.237149]
6. WHO. Global hepatitis report, 2017. <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en>
7. WHO. Hepatitis C fact sheet. 2017; <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

8. <https://www.worldometers.info/coronavirus>
9. Черкасский БЛ. *Инфекционные и паразитарные болезни человека. Справочн. эпидемиолога*. Медицинская газета, М., 1994: 617
10. Шандала М.Г. Актуальные проблемы сочетанного применения прививочных и неиммунологических методов борьбы с инфекциями. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2012;67(10):49–54
11. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/scientific-brief-sars-cov-2.html>
12. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends Immunol* 2020 May;41(5):355–359. doi: 10.1016/j.it.2020.03.007
13. Wang P, Nair MS, Liu L et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7 to Antibody Neutralization. *bioRxiv* [Preprint]. 2021 Jan 26:2021.01.25.428137. doi: 10.1101/2021.01.25.428137
14. Wang Y, Zhang L, Sang L et al. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. *J Clin Invest* 2020 Oct 1;130(10):5235–5244. doi: 10.1172/JCI138759
15. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021 Jan 21;384(3):238–251. doi: 10.1056/NEJMoa2035002
16. Giuseppe Gritti, Federico Raimondi, Diego Ripamonti et al. Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support. *medRxiv* 2020.04.01.20048561; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20048561>
17. Gupta S, Wang W, Hayek SS et al. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med* 2021 Jan 1;181(1):41–51. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6252
18. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL STOP-COVID Investigators. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2021 Jan 1;181(1):32–40. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820
19. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 Feb 15;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
20. Lier AJ, Tuan JJ, Davis MW et al. Case Report: Disseminated Strongyloidiasis in a Patient with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg* 2020 Oct;103(4):1590–1592. doi: 10.4269/ajtmh.20-0699
21. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021 Apr 22;384(16):1491–1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433
22. Salama C, Han J, Yau L et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021 Jan 7;384(1):20–30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340
23. Lescure FX, Honda H, Fowler RA et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021 May;9(5):522–532. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00099-0
24. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020 Dec 10;383(24):2333–2344. doi: 10.1056/NEJMoa2028836
25. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial) *BMJ* 2020; 371 :m3939 doi: 10.1136/bmj.m3939
26. AlQahtani M, Abdulkarim A, Almadani A et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. *medRxiv* 2020.11.02.20224303; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.02.20224303>
27. Avendano-Sola C, Ramos-Martinez A, Muñoz-Rubio E et al. Convalescent plasma for COVID-19: a multicenter, randomized clinical trial. Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial. *medRxiv* 2020.08.26.20182444; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.26.20182444>
28. Choi B, Choudhary MC, Regan J et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med* 2020 Dec 3;383(23):2291–2293. doi: 10.1056/NEJMoa2031364
29. Clark E, Guilpain P, Filip IL et al. Convalescent plasma for persisting COVID-19 following therapeutic lymphocyte depletion: a report of rapid recovery. *Br J Haematol* 2020 Aug;190(3):e154–e156. doi: 10.1111/bjh.16981
30. Fung M, Nambiar A, Pandey S et al. Treatment of immunocompromised COVID-19 patients with convalescent plasma. *Transpl Infect Dis* 2021 Apr;23(2):e13477. doi: 10.1111/tid.13477
31. Gharbharan A, Jordans CCE, Geurtsvankessel C et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *medRxiv* 2020.07.01.20139857; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857>
32. Hueso T, Pouderoux C, Pere H et al. Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19. *Blood* 2020 Nov 12;136(20):2290–2295. doi: 10.1182/blood.202008423
33. Iaboni A, Wong N, Betschel SD A Patient with X-Linked Agammaglobulinemia and COVID-19 Infection Treated with Remdesivir and Convalescent Plasma. *J Clin Immunol* 2021 Feb 6:1–3. doi: 10.1007/s10875-021-00983-y. Epub ahead of print
34. Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. *N Engl J Med* 2021 Mar 18;384(11):1015–1027. doi: 10.1056/NEJMoa2031893
35. Kemp SA, Collier DA, Datir RP et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. *Nature* 2021 Apr;592(7853):277–282. doi: 10.1038/s41586-021-03291-y
36. Li L, Zhang W, Hu Y et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020 Aug 4;324(5):460–470. doi: 10.1001/jama.2020.10044
37. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med* 2021 Feb 18;384(7):610–618. doi: 10.1056/NEJMoa2033700
38. Mira E, Yarce OA, Ortega C et al. Rapid recovery of a SARS-CoV-2-infected X-linked agammaglobulinemia patient after infusion of COVID-19 convalescent plasma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020 Sep;8(8):2793–2795. doi: 10.1016/j.jaip.2020.06.046
39. Nguyen FT, van den Akker T, Lally K et al. Transfusion reactions associated with COVID-19 convalescent plasma therapy for SARS-CoV-2. *Transfusion* 2021 Jan;61(1):78–93. doi: 10.1111/trf.16177
40. O'Donnell MR, Grinsztejn B, Cummings MJ, et al. A randomized, double-blind, controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. *medRxiv* 2021.03.12.21253373; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.12.21253373>
41. Senefeld JW, Klassen SA, Ford SK et al. Therapeutic use of convalescent plasma in COVID-19 patients with immunodeficiency. *medRxiv* 2020.11.08.20224790; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.08.20224790>
42. Simonovich VA, Burgos Pratx LD, Scibona P et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med* 2021 Feb 18;384(7):619–629. doi: 10.1056/NEJMoa2031304
43. Tarhini H, Recoing A, Bridier-Nahmias A et al. Long term SARS-CoV-2 infectiousness among three immunocompromised patients: from prolonged viral shedding to SARS-CoV-2 superinfection. *J Infect Dis* 2021 Feb 8;jiab075. doi: 10.1093/infdis/jiab075. Epub ahead of print
44. The RECOVERY Collaborative Group, Peter W Horby, Lise Estcourt et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021.03.09.21252736; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.09.21252736>
45. Van Damme KFA, Tavernier S, Van Roy N et al. Case

Report: Convalescent Plasma, a Targeted Therapy for Patients with COVID and Severe COVID-19. *Front Immunol* 2020 Nov 20;11:596761. doi: 10.3389/fimmu.2020.596761

46. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016 Feb 23;315(8):801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287

47. Vincent JL, Lefrant JY, Kotfis K et al. Comparison of European ICU patients in 2012 (ICON) versus 2002 (SOAP). *Intensive Care Med* 2018; 44:337–344. doi: 10.1007/s00134-017-5043-2

48. Meyer N, Harhay MO, Small DS et al. Temporal trends in incidence, sepsis-related mortality, and hospital-based acute care after sepsis. *Crit Care Med* 2018; 46:354–360. doi: 10.1097/ccm.0000000000002872

49. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:259–272. doi: 10.1164/rccm.201504-0781OC

50. Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med* 2011; 39:1886–1895. doi: 10.1097/CCM.0b013e31821b827c

51. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care* (2008) 12:R158. doi: 10.1186/cc7157

52. Southeast Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Causes and outcomes of sepsis in southeast Asia: a multinational multicentre cross-sectional study. *Lancet Glob Health* (2017) 5:e157–167. doi: 10.1016/s2214-109x(17)30007-4

53. Attaway AH, Scheraga RG, Bhimraj A et al. Severe covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. *BMJ* 2021; 372:n436 doi:10.1136/bmj.n436

54. Chen G, Wu D, Guo W et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest* (2020) 130:2620–2629. doi: 10.1101/2020.02.16.20023903

55. Gao Y, Li T, Han M et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol* (2020) 92:791–796. doi: 10.1002/jmv.257701-6

56. Braciale T, Hahn Y. Immunity to viruses. *Immunol Rev* 2013; 255:10.1111/immr.12109. doi: 10.1111/immr.12109

57. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy* 2016;8(8):959–970

58. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol* 2015;16(5):448–457

59. Xinjuan Sun, Tianyuan Wang, Dayong Cai et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020 Jun; 53: 38–42. doi: 10.1016/j.cytogr.2020.04.002

60. Weber A, Wasiliew P, Kracht M. Interleukin-1beta (IL-1beta) processing pathway. *Sci Signal* 2010 Jan 19;3(105):cm2. doi: 10.1126/scisignal.3105cm2. PMID: 2008623

61. Jamilloux Y, Henry T, Belot A et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev* 2020 Jul;19(7):102567. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102567

62. Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech* 2000 Aug 1;50(3):184–195. doi: 10.1002/1097-0029(20000801)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H

63. Cole L, Bellomo R, Journois D et al. High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med* 2001 Jun; 27(6): 978–986. doi: 10.1007/s001340100963

64. Honore PM, Jamez J, Wauthier M et al. Prospective evaluation of short-term, high-volume iso-volemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med* 2000 Nov; 28(11): 3581–3587. doi: 10.1097/00003246-200011000-00001

65. Tapia P, Chinchon E, Morales D et al. Effectiveness of short-term 6-hour high-volume hemofiltration during refractory severe septic shock. *J Trauma Acute Care Surg* 2012 May; 72(5):

1228–1238. doi: 10.1097/TA.0b013e318248bc6c

66. Ratanarat R, Brendolan A, Piccinni P et al. Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Crit Care* 2005 Aug; 9(4):R294–302. doi: 10.1186/cc3529

67. Joannes-Boyau O, Honory PM, Perez P et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2013 Sep; 39(9): 1535–1546. doi: 10.1007/s00134-013-2967-z

68. Borthwick EM, Hill CJ, Rabinathan KS et al. High-volume haemofiltration for sepsis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Jan; 1:CD008075. doi: 10.1002/14651858.CD008075.pub3

69. Clark E, Molnar AO, Joannes-Boyau O et al. High-volume hemofiltration for septic acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014 Jan; 18(1):R7. doi: 10.1186/cc13184

70. Morgera S, Haase M, Kuss T et al. Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. *Crit Care Med* 2006 Aug; 34(8): 2099–2104. doi: 10.1097/01.CCM.0000229147.50592.F9

71. Morgera S, Rocktäschel J, Haase M et al. Intermittent high permeability hemofiltration in septic patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 2003 Nov; 29(11): 1989–1995. doi: 10.1007/s00134-003-2003-9

72. Atan R, Peck L, Prowle J et al. A Double-Blind Randomized Controlled Trial of High Cutoff Versus Standard Hemofiltration in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury. *Crit Care Med* 2018 Oct; 46(10):e988–994. doi: 10.1097/CCM.0000000000003350

73. Kade G, Lubas A, Rzeszutarska A et al. Effectiveness of High Cut-Off Hemofilters in the Removal of Selected Cytokines in Patients During Septic Shock Accompanied by Acute Kidney Injury-Preliminary Study. *Med Sci Monit* 2016 Nov; 22: 4338–4344. doi: 10.12659/MSM.896819

74. Villa G, Chelazzi C, Moretti E et al. Organ dysfunction during continuous veno-venous high cut-off hemodialysis in patients with septic acute kidney injury: A prospective observational study. *PLoS One* 2017 Feb; 12(2):e0172039. doi: 10.1371/journal.pone.0172039

75. Chelazzi C, Villa G, D'Alfonso MG et al. Hemodialysis with High Cut-Off Hemodialyzers in Patients with Multi-Drug Resistant Gram-Negative Sepsis and Acute Kidney Injury: A Retrospective, Case-Control Study. *Blood Purif* 2016; 42(3): 186–193. doi: 10.1159/000446978

76. Kim ST, Yamamoto C, Asabe H, Sato T, Takamiya T. Online haemodiafiltration: Effective removal of high molecular weight toxins and improvement in clinical manifestations of chronic haemodialysis patients. *Nephrology* 1996; 2(Suppl 1):S183–S186

77. Kaiser JP, Oppermann M, Gotze O et al. Significant reduction of factor D and immunosuppressive complement fragment Ba by hemofiltration. *Blood Purif* 1995; 13(6):314–321

78. Ward RA, Schmidt B, Hullin J et al. A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: A prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(12):2344–2350

79. Rama I, Laudo I, Fontova P et al. Online Haemodiafiltration Improves Inflammatory State in Dialysis Patients: A Longitudinal Study. *PLoS One* 2016 Oct 26;11(10):e0164969. doi: 10.1371/journal.pone.0164969

80. Pizzarelli F, Cantaluppi V, Panichi V et al. Citrate high volume on-line hemodiafiltration modulates serum Interleukin-6 and Klotho levels: the multicenter randomized controlled study "Hephaestus". *J Nephrol* 2021 Feb 9. doi: 10.1007/s40620-020-00943-6

81. Morris C, Gray L, Giovannelli M. Early report: The use of Cytosorb™ haemabsorption column as an adjunct in managing severe sepsis: initial experiences, review and recommendations. *J Intensive Care Soc* 2015 Aug;16(3):257–264. doi: 10.1177/1751143715574855

82. Zuccari S, Damiani E, Domizi R et al. Changes in Cytokines, Haemodynamics and Microcirculation in Patients with Sepsis/Septic Shock Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy and Blood Purification with CytoSorb. *Blood Purif* 2020;49(1–2):107–113. doi: 10.1159/000502540

83. Knaup H, Stahl K, Schmidt BMW et al. Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label nonrandomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers. *Crit Care* 2018 Oct 30;22(1):285. doi: 10.1186/s13054-018-2220-9

84. Sanford KW, Balogun RA. Extracorporeal photopheresis: clinical use so far. *J Clin Apher* 2012;27(3):126–131. doi: 10.1002/jca.21217]

85. Reeves JH, Butt WW, Shann F, Layton JE, Stewart A, Waring PM, Presneill JJ. Continuous plasmapheresis in sepsis syndrome. Plasmapheresis in Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1999 Oct;27(10):2096–2104. doi: 10.1097/00003246-199910000-00003

86. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002 Oct;28(10):1434–1439. doi: 10.1007/s00134-002-1410-7

87. Rimmer E, Houston BL, Kumar A et al. The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014 Dec 20;18(6):699. doi: 10.1186/s13054-014-0699-2

88. Ronco C, Brendolan A, D'Intini V, Ricci Z, Lou WM, Belomo R. Coupled plasma filtration adsorption: rationale, technical development and early clinical experience. *Blood Purif* 2003;21(6):409–416. doi: 10.1159/000073444]

89. Livigni S, Bertolini G, Rossi C et al. Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: a multicenter randomised controlled clinical trial. *BMJ Open* 2014;4(1):1–10. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003536

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interest.**

#### Сведения об авторах:

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук  
199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а.  
Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26. Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7(911)2677413. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Доц. Хасун Мохаммад, канд. мед. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: nefrolog2013@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5722-8693

Проф. Панина Ирина Юрьевна, д-р мед. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 906-97-53 E-mail: i.u.panina@mail.ru. ORCID 0000-0002-0586-468X

Коростелева Наталья Юрьевна, канд. мед. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, НИИ нефрологии,

старший научный сотрудник. Тел.: +7(911)9184549. E-mail: natkor\_spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Шуракова Вера Андреевна  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 906-97-53 v.a.shurakova95@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6030-8141

Земченков Геннадий Александрович  
Россия, 193318, Санкт-Петербург, ул. Бадаева, д. 1, стр. 1. ББраун Авиум Руссланд Клиник. Тел.: +7(812) 334-76-30, E-mail: zga13@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4219-1461

#### About the authors:

Prof. Rumyantsev Aleksandr Shalikovich, MD, PhD, DMedSci  
199106, Russia, St. Petersburg, 21st line V.O., 8a., St. Petersburg State University, department of faculty therapy. Tel.: +7 (812) 326-03-26. 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8, Saint Petersburg, Russian Federation. Department of Propaedeutics of Internal Medicine. Phone: +7 (911) 2677413. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Associate Prof. Khasun Mohamad, MD, PhD  
Affiliations: 197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Department of Propaedeutics of Internal Diseases Phone (812) 346-39-26; E-mail nefrolog2013@mail.ru. ORCID 0000-0002-5722-8693

Prof. Irina Yu. Panina, MD, PhD, DMedSci  
197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8, Saint Petersburg, Russian Federation. Department of Propaedeutics of Internal Medicine. Phone: (812) 906-97-53, E-mail: i.u.panina@mail.ru. ORCID 0000-0002-0586-468X

Natalya Yu. Korosteleva, MD, PhD  
197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8, Saint Petersburg, Russian Federation. Research Institute of Nephrology, senior researcher. Phone: +7 (911) 9184549. E-mail: natkor\_spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Vera A. Shurakova, MD  
197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8, Saint Petersburg, Russian Federation. Department of Propaedeutics of Internal Medicine. Phone: (812) 906-97-53 v.a.shurakova95@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6030-8141

Gennadiy A. Zemchenkov, MD  
Affiliations: BBraun Avitum Russland Clinics. Phone. +7(812) 334-76-30, E-mail: zga13@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4219-1461

Поступила в редакцию: 30.04.2021

Принята в печать: 14.06.2021

Article received: 30.04.2021

Accepted for publication: 14.06.2021