

## Предикторы клинической эффективности гемосорбции цитокинов при COVID-19

В. А. Ратников<sup>1</sup>, А. Н. Щеглов<sup>2</sup>, С. В. Абрамовский<sup>1</sup>, И. С. Симутис<sup>1,3\*</sup>,  
М. С. Данилов<sup>1,3</sup>, Г. Г. Иванова<sup>1</sup>, А. А. Сыроватский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова  
Федерального медико-биологического агентства России,  
Россия, 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4

<sup>2</sup> Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ,  
Россия, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15

<sup>3</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России,  
Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

**Для цитирования:** В. А. Ратников, А. Н. Щеглов, С. В. Абрамовский, И. С. Симутис, М. С. Данилов, Г. Г. Иванова, А. А. Сыроватский. Предикторы клинической эффективности гемосорбции цитокинов при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (1): 20–26. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-1-2224> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Ионас Стасио Симутис, [simutis@mail.ru](mailto:simutis@mail.ru)

### Резюме

**Цель исследования.** Выявить значимость предикторов клинической эффективности гемосорбции цитокинов у пациентов с COVID-19.

**Материал и методы.** Представили результаты лечения 62 пациентов с тяжелым течением COVID-19 (COroNaVIrus Disease 2019) в условиях отделения реанимации с использованием гемосорбции цитокинов. В обе группы включили пациентов, поступивших в ОРИТ (отделение реанимации и интенсивной терапии) до 14 дней с момента начала заболевания. В первую — 32 пациента, которым проводили гемоперфузию продолжительностью 4 часа, 2–3 дня подряд с использованием сорбционной колонки с матрицей на основе сополимера стирола и дивинилбензола. Во вторую — 30 пациентов, которым экстракорпоральную детоксикацию не выполняли. Исходно всем пациентам, в соответствии с требованиями актуальных ВМР (временных методических рекомендаций), проводили терапию ингибиторами интерлейкина-6. Оценили факторы неблагоприятного исхода. В каждой группе оценили также динамику биохимических показателей, характеризующих системный воспалительный процесс, провели анализ летальности.

**Результаты.** Наиболее существенным фактором неблагоприятного исхода были время до начала гемоперфузии более 10 суток ( $p < 0,001$ ), время в ОРИТ, степень повреждения легких ( $p = 0,036$ ) и балл SOFA (Sequential Organ Failure Assessment — последовательная оценка органной недостаточности) ( $p = 0,009$ ). Содержание маркеров системного воспалительного ответа (интерлейкин-6, CRP, Д-димер) в обеих группах статистически значимо не влияло на выживаемость и сроки госпитализации ( $p > 0,05$ ). В группе гемоперфузии отметили более высокую выживаемость ( $p < 0,05$ ). Средний срок госпитализации в первой и второй группах составил 31 и 27 дней, а срок лечения в ОРИТ 11 и 8 дней соответственно ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Гемоперфузия с использованием отечественного гемосорбента на основе сополимера стирола и дивинилбензола у пациентов с тяжелым течением COVID-19 обеспечивает снижение содержания СРБ в первые сутки после применения и при раннем начале способствует значимому увеличению выживаемости, снижению продолжительности лечения. Требуются дополнительные исследования для уточнения оптимальных сроков начала лечения и критериев ее инициации.

**Ключевые слова:** гемосорбция; цитокины; COVID-19; сополимер стирола и дивинилбензола; колонка Эфферон ЦТ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Predictors of Clinical Efficacy of Cytokine Hemoadsorption in COVID-19 (Clinical Trial)

Viacheslav A. Ratnikov<sup>1</sup>, Alexej N. Sheglov<sup>2</sup>, Stanislav V. Abramovskiy<sup>1</sup>,  
Ionas S. Simutis<sup>1,3\*</sup>, Mark S. Danilov<sup>1,3</sup>, Galina G. Ivanova<sup>1</sup>, Alexej A. Syrovatskii<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sokolov Northwestern District Research and Clinical Center, Federal Medico-Biological Agency of Russia,  
4 Ave. Culture, 194291 Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Central Clinical Hospital with Outpatient, Russian Presidential Administration, Department  
15 Marshala Timoshenko Str., 121359 Moscow, Russia

<sup>3</sup> I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia,  
41 Kirochnaya Str., 191015 Str. Petersburg, Russia

### Summary

**Aim of the study.** To evaluate the value of predictors of hemoadsorption clinical efficacy in patients with COVID-19.

**Materials and methods.** This study analyzed the results of treatment of 62 patients with severe COVID-19 in the intensive care unit using selective hemoadsorption of cytokines. All patients with severe COVID-19 were admitted to the intensive care unit within 14 days from the disease onset were subdivided into two groups. Group 1 patients ( $n=32$ ) received on a top of standard treatment the hemoperfusion (HP) procedure for 4 hours, for 2–3 days in a row, using a cytokine sorption column composed of mesoporous styrene-divinylbenzen copolymer matrix. Group 2 patients were not subjected to extracorporeal blood purification. All patients received IL-6 inhibitors at a baseline in accordance to the temporary guidelines. We evaluated factors of unfavorable outcomes by analyzing changes in biochemical markers of systemic inflammatory response and mortality rates in patients of both groups.

**Results.** Initiation of HP later than 10 days from NCI onset ( $P < 0.001$ ), length of stay in the ICU, extent of lung damage ( $P = 0.036$ ) and the SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score ( $P = 0.009$ ) were the most powerful predictors of unfavorable outcome. Levels of systemic inflammatory response markers (interleukin-6, CRP, D-dimer) in both groups did not significantly affect the survival rates and length of hospital stay ( $P > 0.05$ ). HP group demonstrated better survival ( $P < 0.05$ ). Mean hospital stay was 31 and 27 days, ICU stay — 11 and 8 days for Groups 1 and 2, respectively ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion.** Treatment of severe COVID-19 patients with HP using novel domestic hemosorbent composed of styrene-divinylbenzen copolymer matrix resulted in decrease in CRP levels on the first day after application and, with early onset, contributed to a significant increase in survival and decreased hospital and ICU stay. Additional studies are warranted to clarify the optimal timing of the initiation of HP in severe COVID-19 patients.

**Keywords:** hemoadsorption, cytokines; COVID-19; styrene-divinylbenzen copolymer matrix; Efferon CT

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

Read the full-text English version at [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)

## Введение

Практика интенсивной терапии тяжелых форм новой коронавирусной инфекции (НКИ) подчеркивает значимость патогенетической, в том числе эфферентной терапии, особенно актуальной в отсутствие существенных доказательств клинической эффективности предлагаемого этиотропного лечения [1, 2]. Высокий уровень циркулирующих цитокинов («цитокиновый шторм») является важным патофизиологическим фактором прогрессирования COVID-19 и играет существенную роль в развитии синдрома полиорганной недостаточности и формировании негативных исходов у данной категории пациентов, а также связан с персистенцией постковидной симптоматики [2]. Обеспечение сорбции цитокинов, равно как и другие методы экстракорпоральной детоксикации, предложены для его коррекции в актуальных ВМР при недостаточной эффективности медикаментозной терапии и нарастании дыхательной недостаточности [3]. Успешное применение сорбции цитокинов как отдельно, так и в сочетании с другими методами эфферентной терапии неоднократно упоминается в литературе, посвященной лечению пациентов с тяжелым течением COVID-19 [4, 5]. Однако, на сегодняшний день применение данных методов в инфекционных стационарах не носит системного характера, в том числе из-за отсутствия четкого понимания оптимальных сроков начала сорбции цитокинов, ее продолжительности и кратности. В нашей работе оценивали динамику показателей системного воспалительного ответа и исходов лечения у больных с тяжелым течением COVID-19 в условиях ОРИТ на фоне применения гемосорбции с целью удаления цитокинов из циркулирующей крови в зависимости от сроков выполнения процедуры.

Цель — выявить значимость предикторов клинической эффективности гемосорбции цитокинов у пациентов с COVID-19.

## Материал и методы

Провели ретроспективное одноцентровое клиническое исследование типа «случай–контроль», посвященное оценке эффективности проведения гемосорбции цитокинов в комбинации с терапией антителами к рецептору интерлейкина-6 при тяжелом течении НКИ.

В исследование включили 62 пациента с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 (7 и более баллов по шкале NEWS (National Early Warning Score — Национальная шкала раннего предупреждения), получавших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии. В первой группе каждому из 32 пациентов проводили сеанс гемосорбции с использованием сорбционной колонки Эфферон ЦТ продолжительностью 4 ч. Другие методы экстракорпоральной гемокоррекции не применяли. При этом внутри этой группы пациентов разделили на две подгруппы — тех, кому сорбцию выполнили в первые 10 сут с момента развития тяжелой клинической картины, и тех, у кого этот срок был больше 10 сут.

В соответствии с ВМР показанием к проведению экстракорпоральной гемокоррекции была прогрессирующая дыхательная или полиорганная недостаточность, обусловленная цитокиновым штормом, который сохранялся, несмотря на лекарственную терапию [3]. Сосудистый доступ обеспечивали с помощью диализного центрального венозного двухпросветного катетера. Контур стабилизировали микроструйным введением цитрата натрия (ACD-A). Процедуру повторяли 2–3 дня подряд (в зависимости от состояния больного, снижения концентрации медиаторов воспаления, потребности в  $O_2$ -терапии и

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов.

Показатель	Значения показателей в группах		p
	Контроль, n=30	Гемосорбция, n=32	
Пол, М, %	57	58	1
Возраст, лет	61 (56–69)	64 (54–68)	0,86
Масса тела, кг	94 (82–100)	87 (78–93)	0,06
SOFA, балл	3 (3–4)	3 (2,5–4)	0,21
СРБ, мг/л	41 (10–165)	122 (84–200)	0,09
IL-6, пг/мл	416 (280–600)	423 (230–820)	0,67
Ферритин, мкг/л	1190 (660–1850)	800 (437–1770)	0,38
Д-димер, нг/мл	590 (330–970)	510 (330–1730)	0,75

Таблица 2. Ранжирование предикторов клинической эффективности гемосорбции цитокинов у пациентов с НКИ.

Параметр	OR	95% ДИ	P (LR)	Граница 50% выживаемости		AUC
Возраст, лет	1,007	(0,97–1,07)	0,33			
Масса тела, кг	0,997	(0,99–1,02)	0,75			
СРБ, мг/л	0,996	(0,98–1,01)	0,13			
Д-димер, нг/мл	1,000	(1,00–1,00)	0,25			
Ферритин, мкг/л	1,000	(1,00–1,00)	0,35			
IL-6, пг/мл	1,001	(0,99–1,01)	0,086	≤	522	0,62
Объем поражения легких, %	1,14	(1,01–1,25)	0,036	≤	77%	0,60
SOFA, балл	3,261	(1,39–7,61)	0,009	≤	3	0,66
Время в ОРИТ, сутки	1,11	(1,07–1,16)	<0,001	≤	16	0,75
Время до сорбции, сутки	0,76	(0,54–0,96)	0,016	≤	7	0,58
<b>Модель, учитывающая оба значимых параметра</b>						
Время до сорбции	0,79	(0,69–0,90)	<0,001			0,85
Время в ОРИТ	1,31	(1,28–1,34)	<0,001			

вазотропной поддержке). Во второй группе из 30 пациентов, выбранных ретроспективно («контроль»), экстракорпоральную детоксикацию не проводили. У пациентов исходно, а также на фоне интенсивной терапии оценили динамику лабораторных показателей: ферритина, С-реактивного белка, IL-6, Д-димера. Всем пациентам в соответствии с требованиями актуальных ВМП проводили антицитокиновую (рекомбинантными гуманизированными моноклональными антителами к человеческому рецептору интерлейкина-6: тоцилизумаб 400–800 мг, сарилумаб 400–800 мг или левилимаб 648–1296 мг) и противовоспалительную (дексаметазон в дозе до 24 мг/сут) терапию. Концентрацию цитокинов в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного анализа. Выполнили анализ летальности, общей длительности госпитализации, а также госпитализации в отделении реанимации. Характеристику пациентов в группах представили в табл. 1. Клиническую эффективность гемосорбции оценивали статистически по межгрупповым различиям. Применяли параметрические и непараметрические статистические методы. Сбор, коррекцию и первичную обработку, а также построение диаграмм выполняли в электронной среде MS Office Excel 2010. Статистическую обработку — в программе Jamovi Desktop (версия 2.3.18) с оценкой нормальности распределения по методу Шапиро–Уилка, определением средних значений, среднего квадратичного отклонения, медиан, нижнего и верхнего квартилей, максимальных и минимальных значений. Показатели в двух независимых группах сравнивали по критерию Манна–Уитни. Кроме того, для оценки статистической значимости выявленных различий

между группами использовали регрессионный анализ с оценкой OR (odds ratio, отношение шансов) и анализ выживаемости с построением кривых (метод конкурирующих рисков). Значение  $p < 0,05$  приняли в качестве порогового уровня значимости.

## Результаты и обсуждение

Оценка влияния различных предикторов на клинический эффект сорбционной терапии выявила ряд закономерностей (табл. 2). Значимо повышенные концентрации СРБ, Д-димера, ферритина и интерлейкина 6, традиционно используемые в клинике для инициации сорбционной терапии, имели статистически менее значимое влияние на вероятность выписки, чем исходная тяжесть состояния, оцененная по шкале SOFA ( $p = 0,009$ ), а также объем повреждения легочной ткани ( $p = 0,036$ ) (табл. 2). Вместе с тем, отметили существенный прирост неблагоприятных исходов при выжидательной тактике и старте экстракорпоральной терапии на более поздних сроках заболевания ( $p < 0,001$ ), когда маркеры воспаления оказывались значительно повышенными и наблюдали дальнейшее ухудшение состояния пациентов, прогрессирование полиорганной недостаточности.

Отметим, что отсрочка проведения экстракорпоральной детоксикации до исчерпания эффекта консервативных методов противовоспалительной терапии не регламентирована в ВМП [3].

Результаты лечения пациентов представили в табл. 3. Анализ данных, характеризующих влияние проводимых экстракорпоральных про-

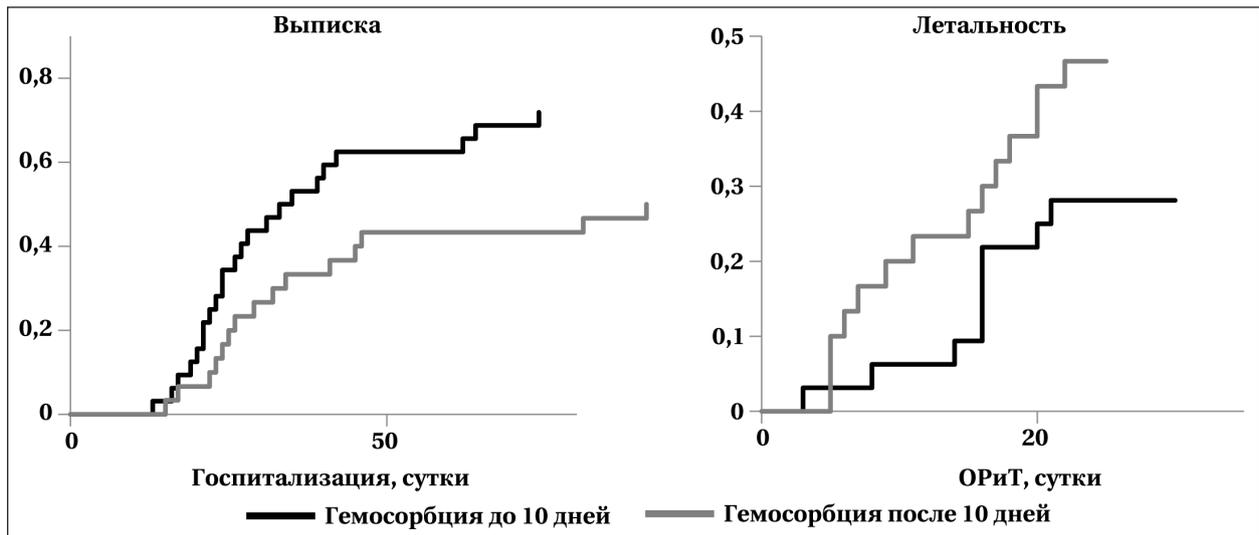


Рис. 1. Инцидентные кривые конкурирующих рисков.

Таблица 3. Результаты лечения.

Показатель	Значения показателей в группах		<i>p</i>
	Контроль	Гемосорбция	
Выживаемость	53%	72%	0,19
Срок в ОРИТ у выживших, сутки	8	11	0,45
Срок госпитализации у выживших, сутки	27	31	0,028

Таблица 4. Модель конкурирующих рисков Кокса с учетом времени до гемосорбции.

Событие	SHR (10-е сутки)	$P(\chi^2, df=1)$	SHR (1/t)	95% ДИ	$\chi^2$ (Wald)
Перевод	1,18	0,002	4,8	(1,8–12)	9,6
Выписка	1,17	0,002	5,2	(1,9–14,6)	9,8
Смерть	0,80	0,042	0,11	(0,013–0,92)	4

Примечание. SHR — суммарная частота риска события.

цедур на летальность и длительность госпитализации пациентов с НКИ, позволил определить наиболее благоприятный период проведения гемосорбции от манифестации заболевания и госпитализации. На рис. 1 представили показатели летальности в зависимости от сроков начала гемосорбции и появления клинически значимых симптомов.

Оптимальным интервалом от манифестации заболевания до начала экстракорпоральной гемокоррекции на использованном гемосорбенте явился период с 1-го по 10-й день. Клинический результат применения гемосорбции цитокинов в рамках данного срока госпитализации и результативность терапии в целом продемонстрировали в табл. 4.

Таким образом, у пациентов, которым в первые 10 дней проводили гемосорбцию:

- Вероятность выписки из ОРИТ в отделение была выше на 18% ( $p = 0,002$ ).
- Вероятность выписки из отделения домой — выше на 17% ( $p = 0,002$ ).
- Вероятность смерти — ниже на 20% ( $p = 0,042$ ).

В литературе можно встретить данные о значимости своевременного начала эфферентной

терапии. Так Amir Ahmad Nassiri с соавт. (2021) отмечают связь летальности со сроками начала гемосорбции [6], Ali Esmaeili Vardanjani с соавт. (2021) оценивают эффективность процедуры в ранние сроки нахождения в ОРИТ [7] (указывая не конкретные рамки, а динамику состояния, т. е., до ухудшения состояния, до потребности в механической респираторной поддержке), а в исследовании Haleh Mikaeili с соавт. (2021), оценивающим эффективность применения сорбции цитокинов в сравнении с контрольной группой пациентов без эфферентной терапии, средний срок начала лечения — 7 дней с момента появления симптомов [8], что подтверждает данные, полученные в нашей работе.

Стоит отметить, что целый ряд авторов сообщают об эффективности раннего проведения гемоперфузии с целью удаления цитокинов из циркуляции [6–10], однако в представленных данных недостаточно информации о том, какие сроки начала лечения можно считать своевременными, лишь в одной из указанных статей сообщается, что срок пребывания пациентов в ОРИТ составил 9 дней, не указывая при этом на время от момента поступления до проведения гемосорбции [6].

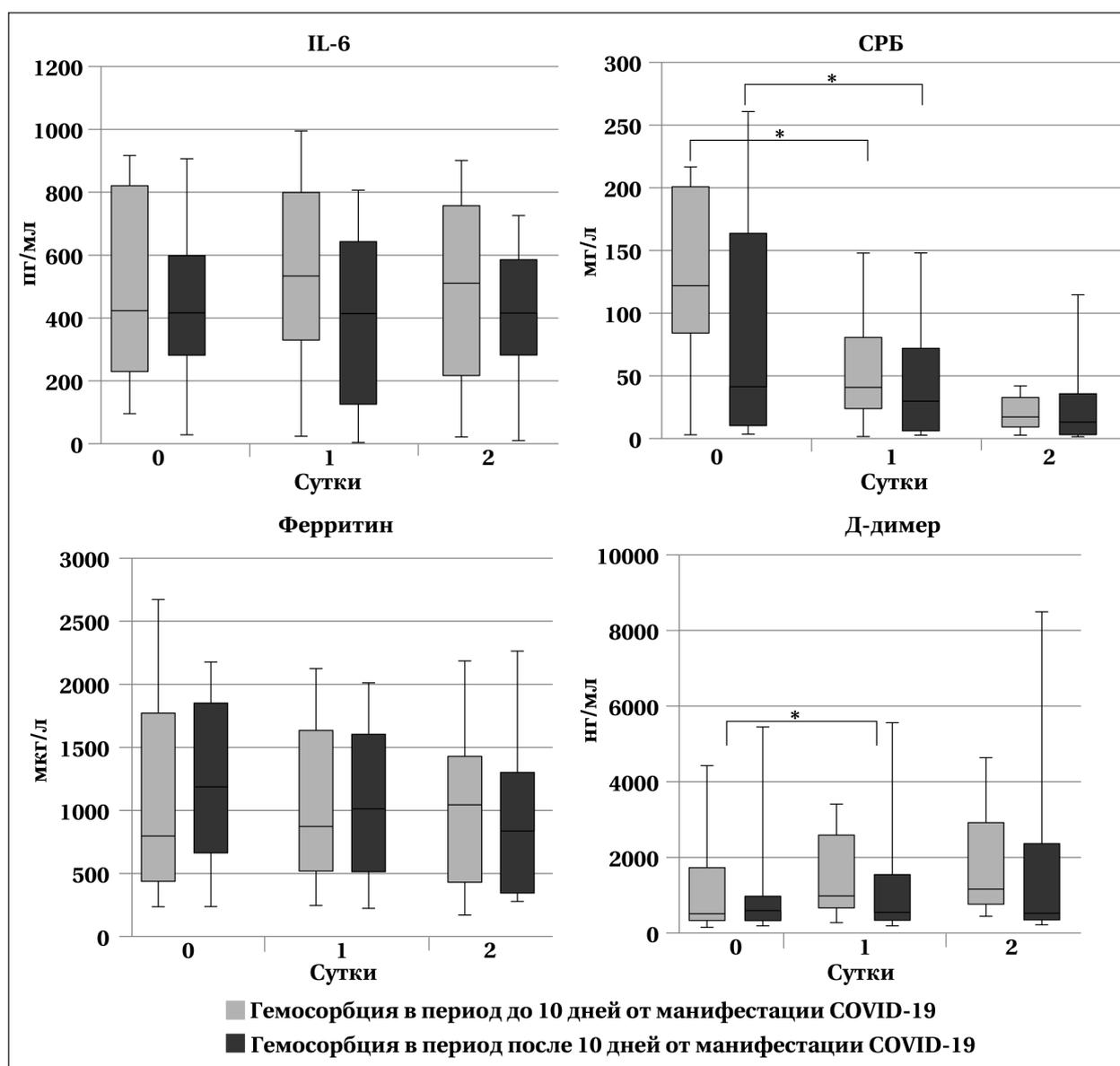


Рис. 2. Динамика показателей системной воспалительной реакции и гемостаза на фоне применения селективной гемосорбции.

Для исключения влияния на описанный эффект времени начала гемосорбции иных факторов, снижающих эффективность процедуры при более позднем ее проведении, провели сравнительный анализ динамики маркеров СВР (системной воспалительной реакции) в подгруппах своевременной и более поздней экстракорпоральной гемокоррекции (рис. 2).

В обеих подгруппах отмечали динамичное и существенное снижение содержания IL-6 и С-реактивного белка после каждой процедуры гемосорбции, что соответствует данным литературы [4, 5], однако статистически значимых различий между пациентами, получавшими гемоперфузии в 10-дневный период от момента манифестации заболевания и в более позднем периоде, не получили. Ожидается, концентрация

СРБ на фоне лечения значительно снижалась уже после первой процедуры, что высоко коррелировало с концентрацией интерлейкина-6 ( $K=0,89$ ). Эти результаты отражали существенный вклад сорбции в коррекцию системного воспалительного процесса и подчеркивали рациональность ее применения, в том числе и в комбинации с проводимой биологической терапией.

Поскольку проявления коагулопатии у пациентов с COVID-19 являются прогностическим показателем тяжести течения заболевания, а также традиционно отмечается связь показателей гемостаза с динамикой синдрома системного воспалительного ответа, исследовали динамику уровня Д-димера и фибриногена в обеих группах [11, 12]. При оценке динамики Д-димера (рис. 2) обращает на себя внимание

повышение этого лабораторного показателя в подгруппе ранней гемосорбции.

Подобная динамика описана в литературе и, вероятно, связана с тяжелым течением заболевания, прогрессированием развития коагулопатии [13], а также с изменением баланса факторов, контролирующих системный фибринолиз, в том числе — в результате их сорбции.

Хотелось бы отметить, что средняя концентрация фибриногена у пациентов обеих подгрупп снижалась по мере получения лечения (с 6,4 г/л до 4,25 г/л), что можно расценивать как дополнительный критерий эффективной коррекции синдрома системного воспаления [14].

Обращает на себя внимание статистически значимое увеличение вероятности наступления летального исхода в подгруппе пациентов, которым лечение было начато на поздних сроках заболевания. Также нельзя не отметить, что различия в подгруппах по показателям вероятности выписки из ОРИТ в отделении (выше на 18%,  $p = 0,002$ ), вероятности выписки из отделения домой (выше на 17%,  $p = 0,002$ ), вероятности летального исхода (ниже на 20%,  $p = 0,042$ ) начинают формироваться уже после десятого дня с момента манифестации болезни, что позволило предположить, что именно этот период может считаться критическим для принятия решения о начале селективной сорбции цитокинов.

Известно, что гиперцитокинемия является потенциально повреждающим фактором, обуславливающим начало и прогрессирование СПОН (синдром полиорганной недостаточности) [15–19]. В соответствии с имеющимися данными, цитокины прямо или косвенно приводят к стимуляции коагулопатии, деструкции эндотелия, гиперкатаболическому синдрому. Уровень данных субстанций коррелирует с тяжестью течения COVID-19, прогнозом и влияет на эффективность проводимой лекарственной терапии [20–24]. Биологическая терапия решает данную проблему лишь отчасти из-за своей селективной направленности на определенную группу цитокинов и рецепторов к ним, не затрагивая другие, не менее значимые факторы воспаления, не предотвращает дальнейшего образования цитокинов и новых рецепторов к ним и имеет длительный иммуносупрессивный эффект, осо-

бенно при повторном применении, и значительно увеличивает стоимость лечения.

Сорбция цитокинов в виде монотерапии, а также в сочетании с иммунобиологической терапией может являться существенным подспорьем в терапии больных как с НКИ обусловленным сепсисом, так и с инфекционно-обусловленной органной дисфункцией иной этиологии, но, как показывают выполненное и аналогичные исследования, требует своевременного применения [7, 25, 26]. Здесь следует заметить, что авторы не разделяли вклад сорбции и биологических препаратов в регресс системного воспаления, напротив, мы считаем, что эти методы надо использовать вместе.

Работа имеет ряд ограничений. Это одноцентровое, не рандомизированное исследование. На задержку с проведением гемосорбции могли повлиять утяжеляющие факторы (например, формирование гематом, тромбоцитопения и т. д.), что могло ухудшить результаты лечения. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы точнее определить показания и оптимальные сроки применения экстракорпоральных методов при НКИ.

## Заключение

Методика сорбции цитокинов с помощью отечественного гемосорбента Эфферон ЦТ показала свою клиническую эффективность у больных с тяжелым течением COVID-19 при раннем (до 10 сут) начале терапии, снижая летальность и уменьшая длительность госпитализации.

Наиболее важные факторы — предикторы неблагоприятного исхода — начало гемосорбции в период после 10 дней от манифестации НКИ и тяжесть полиорганной недостаточности.

Концентрация СРБ на фоне лечения значительно снижалась уже после первой процедуры гемоперфузии, что высоко коррелировало с концентрацией интерлейкина-6.

В отдаленный период концентрации Ил-6, СРБ, ферритина, Д-димера на фоне проводимой противовоспалительной фармакотерапии после гемосорбции значимо не менялись.

Инициацию сорбционной терапии следует рассматривать в комплексе с консервативным противовоспалительным лечением, а не как его альтернативу или «метод отчаяния».

## Литература

1. Очкин С.С., Самойлов А.С., Удалов Ю.Д., Кругляков Н.М., Багжанов Г.И. Эффективность и безопасность применения плазмообмена в лечении тяжелой формы COVID-19. *Анестезиология и реаниматология*. 2021; (4): 48–53. [Ochkin S.S., Samoylov A.S., Udalov Yu.D., Kruglyakov N.M., Bagzhanov G.I. Efficiency and safety of plasma exchange in the treatment of severe COVID-19. *Anesthesiol. Reanimatol / Anesteziologya i Reanimatologiya*. 2021; (4): 48–53. (In Russ.).]
2. Ярустовский М.Б., Шукевич Д.Л., Ушакова Н.Д., Соколов А.А., Рей С.И. Возможности и показания к применению методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; (5): 47–55. [Yarustovsky M.B., Shukevich D.L., Ushakova N.D., Sokolov A.A., Rey S.I. Blood purification methods in complex treatment of patients with a new coronavirus infection. *Anesthesiol. Reanimatol / Anesteziologya i Reanimatologiya*. 2020; (5): 47–55. (In Russ.).]
3. Временные методические рекомендации по лечению коронавирусной инфекции МЗ РФ. Версия 13 от

- 14.10.2021. Ссылка активна на 18.11.2021. [Temporary guidelines for the treatment of coronavirus infection of the Ministry of Health of the Russian Federation. Version 13, dated 14.10.2021. Accessed on 18.11.2021.]
4. *Полушин Ю.С., Акмалова Р.В., Соколов Д.В., Бовкун И.В., Гаврилова Е.Г., Шлык И.В., Паршин Е.В., Лапин С.В., Ткаченко О.Ю.* Изменение уровня некоторых цитокинов при использовании гемофильтрации с сорбцией у пациентов с COVID-19. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021; 18 (2): 31–39 [Polushin Yu.S., Akmalova R.V., Sokolov D.V., Bovkun I.V., GavriloVA E.G., Shlyk I.V., Parshin E.V., Lapin S.V., Tkachenko O.Yu. Changes in the levels of some cytokines when using blood purification in COVID-19 patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2021; 18 (2): 31–39. (In Russ.)].
  5. *Соколов А.А., Соколов Д.В., Певзнер Д.В., Попов А.В., Донских В.В.* Методы экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции: обзор возможностей. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020; 17 (4): 31–40. [Sokolov A.A., Sokolov D.V., Pevzner D.V., Popov A.V., Donskikh V.V. Extracorporeal blood purification in the complex treatment of the novel coronavirus infection: the review of opportunities. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2020; 17 (4): 31–40. (In Russ.)].
  6. *Nassiri A.A., Hakemi M.S., Miri M.M., Shahrami R., Koomleh A.A., Sabaghian T.* Blood purification with CytoSorb in critically ill COVID-19 patients: a case series of 26 patients. *Artif Organs*. 2021; 45(11): 1338–1347. DOI: 10.1111/aor.14024. PMID: 34152629
  7. *Vardanjani A.E., Ronco C., Rafiei H., Golitaleh M., Pishvaei M.H., Mohammadi M.* Early hemoperfusion for cytokine removal may contribute to prevention of intubation in patients infected with COVID-19. *Blood Purif*. 2021; 50 (2): 257–260. DOI: 10.1159/000509107. PMID: 32594085
  8. *Mikaeili H., Taghizadieh A., Nazemiyeh M., Rezaeifar P., Vahed S.Z., Safiri S., Ardalan M., Ansarin K.* The early start of hemoperfusion decreases the mortality rate among severe COVID-19 patients: a preliminary study. *Hemodial Int*. 2022; 26 (2): 176–182. DOI: 10.1111/hdi.12982. PMID: 34907633
  9. *Surasit K., Srisawai N.* The Efficacy of early additional hemoperfusion therapy for severe COVID-19 patients: a prospective cohort study. *Blood Purif*. 2022; 5(11): 879–888. DOI: 10.1159/000521713. PMID: 35139519
  10. *Ramírez-Guerrero G., Cifuentes V.T., Hernández R.B., Cortés F.V., Doll S.R., Alarcón R.O., Córdova C.L., Fernandez P.F., Coloma O.G.* Early cytokine removal in critical COVID-19 patients with extracorporeal therapies (HA-380 plus high volume hemofiltration) may prevent progression of acute respiratory distress syndrome: case report. *Blood Purif*. 2021; 50 (4–5): 575–577. DOI: 10.1159/000512982. PMID: 33264786
  11. *Liu Y., Gao W., Guo W., Guo Y., Shi M., Dong G., Ge Q., Zhu J., Lu J.* Prominent coagulation disorder is closely related to inflammatory response and could be as a prognostic indicator for ICU patient with COVID-19. Yang Liu et al. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 50 (4): 825–832. DOI: 10.1007/s 11239-020-02174-9. PMID: 32761495
  12. *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. PMID: 33079850
  13. *Кутепов Д.Е., Пасько В.Г., Гаврилов С.В., Хашукоева И.Х.* Опыт применения экстракорпоральных методов детоксикации у больных COVID-19. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2020; 3: 27–32. [Kutepov D.E., Pasko V.G., GavriloV S.V., Khashukoeva I.Kh. Experience in the use of extracorporeal methods of detoxification in patients with COVID-19. *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin/Kremlenskaya meditsina. Klinicheskii vestnik*. 2020; 3: 27–32 (In Russ.)]. DOI:10.26269/jtt-d019.
  14. *Hadid T., Kafri Z., Al-Katib A.* Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev*. 2021; 47: 100761. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100761. PMID: 33067035
  15. *Rampino T., Gregorini M., Perotti L., Ferrari F., Pattonieri E.F., Grignano M.A., Valente M., Garrone A., Islam T., Libetta C., Sepe V., Albertini R., Bruno R., Belliato M.* Hemoperfusion with CytoSorb as adjuvant therapy in critically ill patients with SARS-CoV2 pneumonia. *Blood Purif*. 2021; 50 (4–5): 566–571. DOI: 10.1159/000511725. PMID: 33181508
  16. *Al Shareef K., Bakouri M.* Cytokine blood filtration responses in COVID-19. *Blood Purif*. 2021; 50 (2): 141–149. DOI: 10.1159/000508278. PMID: 32464624.
  17. *Shadvar K., Tagizadiyeh A., Gamari A.A., Soleimanpour H., Mahmoodpoor A.* Hemoperfusion as a potential treatment for critically ill COVID-19 patients with cytokine storm. *Blood Purif*. 2021; 50 (3): 405–407. DOI: 10.1159/000511391. PMID: 33171470.
  18. *Iannaccone G., Scacciavillani R., Del Buono M.G., Camilli M., Ronco C., Lavie C.J., Abbate A., Crea F., Masetti M., Aspromonte N.* Weathering the cytokine storm in COVID-19: therapeutic implications. *Cardiorenal Med*. 2020; 10 (5): 277–287. DOI: 10.1159/000509483. PMID: 32599589
  19. *Koc S., Uysal H.* Literature review of hemadsorption therapy in severe COVID-19 cases: a narrative review. *Clin Lab*. 2022; 68 (2). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2021.210839. PMID: 35142202.
  20. *Stockmann H., Keller T., Büttner S., Jörres A., Kindgen-Milles D., Kunz J.V., Leebmann J., Spies C., Träger K., Treskatsch S., Uhrig A., Willam C., Enghard P., Slowinski T.* CytoResc Trial Investigators. CytoResc — “CytoSorb” Rescue for critically ill patients undergoing the COVID-19 cytokine storm: a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020; 21 (1): 577. DOI: 10.1186/s13063-020-04501-0. PMID: 32586396
  21. *Faqihi E., Alharthy A., Alodat M., Asad D., Aletreby W., Kutsogiannis D.J., Brindley P.G., Karakitsos D.* A pilot study of therapeutic plasma exchange for serious SARS CoV-2 disease (COVID-19): a structured summary of a randomized controlled trial study protocol. *Trials*. 2020; 21(1): 506. DOI: 10.1186/s13063-020-04454-4. PMID: 32513290
  22. *Song P., Li W., Xie J., Hou Y., You C.* Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clin Chim Acta*. 2020; 509: 280–287. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.017. PMID: 32531256
  23. *Ye Q., Wang B., Mao J.* The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19. *J Infect*. 2020; 80 (6): 607–613. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037. PMID: 32283152
  24. *Tufan A., Güler A.A., Matucci-Cerinic M.* COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing anti-rheumatic drugs. *Turk J Med Sci*. 2020; 50 (SI-1): 620–632. DOI: 10.3906/sag-2004-168. PMID: 32299202
  25. *Магомедов М.А., Ким Т.Г., Масолитин С.В., Яралян А.В., Калинин Е.Ю., Писарев В.М.* Использование сорбента на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом при гемоперфузии для лечения пациентов с септическим шоком. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (6): 31–53. *Magomedov M.A., Kim T.G., Masolitin S.V., Yaralyan A.V., Kalinin E.Yu., Pisarev V.M.* Use of sorbent based on hypercrosslinked styrene-divinylbenzene copolymer with immobilized LPS-selective ligand in hemoperfusion for treatment of patients with septic shock. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2020; 16 (6): 31–53. (In Russ. & Engl.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-6-31-53.
  26. *Морозов А.С., Бессонов И.В., Нуждина А.В., Писарев В.М.* Сорбенты для экстракорпорального удаления токсических веществ и молекул с нежелательной биологической активностью (обзор). *Общая реаниматология*. 2016; 12 (6): 82–107. [Morozov A.S., Bessonov I.V., Nuzhdina A.V., Pisarev V.M. Sorbents for extracorporeal removal of toxic substances and molecules with adverse biological activity (Review). *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2016; 12 (6): 82–107. (In Russ.)].

Поступила 24.05.2022  
Принята в печать 20.12.2022