

## Эффект гемосорбции с помощью адсорбера CytoSorb при тяжелых осложнениях COVID-19

А. С. Рыбалко<sup>1,2\*</sup>, С. Н. Галкина<sup>1,2</sup>, А. С. Сарыглар<sup>1,2</sup>, А. В. Воронин<sup>1,2</sup>,  
М. И. Резяпова<sup>1,2</sup>, Н. И. Чаус<sup>1,2,3</sup>, С. Н. Переходов<sup>1,2</sup>, Н. А. Карпун<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Московский клинический центр инфекционных болезней «Вороновское»,  
Россия, 108811, г. Москва, поселение Вороновское, квартал № 10

<sup>2</sup> Городская клиническая больница им. В. П. Демикова Департамента здравоохранения г. Москвы,  
Россия, 109263, г. Москва, ул. Шкулева, д. 4

<sup>3</sup> Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,  
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

**Для цитирования:** Рыбалко А. С., Галкина С. Н., Сарыглар А. С., Воронин А. В., Резяпова М. И., Чаус Н. И., Переходов С. Н., Карпун Н. А. Эффект гемосорбции с помощью адсорбера CytoSorb при тяжелых осложнениях COVID-19. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (4): 30–38. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-4-30-38> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Александр Сергеевич Рыбалко, [rybalko\\_a@internet.ru](mailto:rybalko_a@internet.ru)

### Резюме

**Цель исследования.** Определение влияния гемосорбции с помощью адсорбера CytoSorb на течение воспалительного ответа, дыхательной недостаточности и летальность у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции.

**Материалы и методы.** В ретроспективное одноцентровое когортное сравнительное исследование включили данные 124 госпитализированных пациентов с диагнозом COVID-19, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Пациентов включали в одну из 2-х групп: основную группу с проведением гемосорбции (группа 1,  $n=93$ ), или группу сравнения, где гемосорбцию не проводили (группа 2,  $n=31$ ). В группе 1 тяжесть дыхательной недостаточности до начала гемосорбции была значимо выше, по остальным клиническим и демографическим параметрам группы были сопоставимы.

**Результаты.** У больных группы 1 наблюдали значимые изменения 9 клинико-инструментальных и лабораторных параметров из 13 отслеживаемых: снижение температуры тела ( $p=0,005$ ), концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ( $p<0,001$ ), С-реактивного белка (СРБ) ( $p<0,001$ ) и IL-6 ( $p<0,001$ ), а также рост отношения  $SpO_2/FiO_2$  ( $p=0,041$ ), числа лимфоцитов ( $p=0,003$ ) и лейкоцитов ( $p<0,001$ ), отсутствие динамики по шкале SOFA ( $p=0,068$ ) по сравнению с данными до начала гемосорбции. У больных группы 2 значимый положительный тренд выявили только для температуры тела ( $p=0,003$ ). Остальные значимые изменения были неблагоприятными: снижение отношения  $SpO_2/FiO_2$  ( $p=0,002$ ), рост фракции кислорода во вдыхаемой смеси  $FiO_2$  ( $p=0,001$ ), рост числа лейкоцитов ( $p<0,05$ ), концентрации ЛДГ ( $p=0,038$ ), ПКТ ( $p<0,001$ ) и IL-6 ( $p=0,005$ ), рост баллов по шкале SOFA с 3,0 до 7,0 (ДИ 3,0; 9,0) ( $p=0,001$ ). Госпитальная летальность от любых причин в группе 1 составила 37,63%, в группе 2 — 74,20%.

**Заключение.** Применение гемосорбции, как патогенетического метода лечения гипервоспалительной реакции в рамках алгоритма ведения больных с тяжелыми осложнениями COVID-19, находящихся в ОРИТ, ассоциировалось с регрессом воспалительной реакции и дыхательной недостаточности, а также значимо снизило летальность.

**Ключевые слова:** гемосорбция; гемоперфузия; CytoSorb; COVID-19; цитокины; гипериммунный ответ; воспалительная реакция; цитокиновый шторм; ПОН; дыхательная недостаточность

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The Effect of Hemoadsorption with CytoSorb on Severe COVID-19 Complications

Andrey S. Rybalko<sup>1,2\*</sup>, Svetlana N. Galkina<sup>1,2</sup>, Aydys S. Saryglar<sup>1,2</sup>, Alexander V. Voronin<sup>1,2</sup>,  
Marina I. Rezyapova<sup>1,2</sup>, Nikolay I. Chaus<sup>1,2,3</sup>, Sergey N. Perekhodov<sup>1,2</sup>, Nikolay A. Karpun<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Moscow Clinical Center for Infectious Diseases «Voronovskoye»,  
10 block Voronovskoye settlement, 108811 Moscow, Russia

<sup>2</sup> Demikhov City Clinical Hospital, Moscow City Health Department,  
4 Shkulev Str., 109263 Moscow, Russia

<sup>3</sup> Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,  
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

### Summary

**The aim of the study** was to assess the effect of hemoadsorption with CytoSorb on the inflammatory response, respiratory failure, and mortality in patients with severe novel coronavirus infection.

**Materials and methods.** A retrospective single-center cohort comparative study of hemoadsorption using the CytoSorb therapy included data from 124 COVID-19 ICU patients. Patients were divided into two groups: the study arm with hemoadsorption (group 1,  $N=93$ ) and the control arm without hemoadsorption (group 2,  $N=31$ ). Patients in group 1 had more severe respiratory failure at baseline, but were otherwise comparable to patients in group 2 in terms of clinical and demographic parameters.

**Results.** After hemoadsorption, group 1 patients showed significant improvement in 9 of 13 monitored clinical, instrumental, and laboratory parameters: fever ( $P=0.005$ ), lactate dehydrogenase (LDH) ( $P<0.001$ ), C-reactive protein (CRP) ( $P<0.001$ ), and IL-6 ( $P<0.001$ ) levels, as well as an increase in  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  ratio ( $P=0.041$ ), leukocyte count ( $P<0.001$ ) and lymphocyte count ( $P=0.003$ ), as well as no significant changes in SOFA score ( $P=0.068$ ). The only improvement seen in group 2 patients was a reduction in fever ( $P=0.003$ ). Other significant changes in group 2 were unfavorable, such as a decrease in  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  ratio ( $P=0.002$ ), an increase in inspiratory oxygen fraction  $\text{FiO}_2$  ( $P=0.001$ ), leukocyte count ( $P<0.05$ ), LDH ( $P=0.038$ ), procalcitonin ( $P<0.001$ ), and IL-6 ( $P=0.005$ ), as well as an increase in SOFA score from 3.0 to 7.0 (95%CI, 3.0–9.0) ( $P=0.001$ ). The all-cause hospital mortality rate was 37,63% in group 1 and 74.20% in group 2.

**Conclusion.** The use of hemoadsorption with CytoSorb as a pathogenetic therapy targeting the hyperinflammatory response in the management algorithm of ICU patients with severe COVID-19 complications resulted in resolution of the inflammatory response and respiratory failure, as well as a significant reduction in mortality.

**Keywords:** *hemoadsorption; hemoperfusion; CytoSorb; COVID-19; cytokines; hyperimmune response; inflammatory response; cytokine storm; multiorgan failure; respiratory failure*

**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

В связи с высокой летальностью пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с тяжелым течением COVID-19 изучение адъювантных методик, повышающих эффективность стандартной интенсивной терапии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), остается актуальным на сегодняшний день. Как известно, COVID-19 может вызывать гиперактивацию иммунной системы и неконтролируемое перепроизводство цитокинов [1]. В последние годы появляется все больше данных о роли провоспалительных цитокинов в патогенезе COVID-19 и его осложнений [2–4].

В исследованиях убедительно продемонстрировано, что острый респираторный дистресс синдром (ОРДС) на фоне COVID-19 индуцируется не вирусной нагрузкой, а чрезмерным иммунным ответом [5–7].

Рассматривая реакции с участием IL-6, традиционно применяющегося для характеристики выраженности воспалительной реакции [8–10], возможно оценить его роль в патофизиологических нарушениях газообмена и нарастании легочной дисфункции. После продукции и связи с рецептором комплекс IL-6/sIL-6R далее связывается с мембранным белком gp130, что приводит к димеризации и активации пути Янускиназы/передатчика сигнала и активатора транскрипции (JAK/STAT). Ввиду экспрессии gp130 в различных клетках, высокое содержание IL-6/sIL-6R и последствия активации JAK/STAT3 приводят к развитию гиперпродукции и выбросу в кровоток различных цитокинов, таких как IL-8, IL-6, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), MCP-1 и Е-кадгерин. VEGF и Е-кадгерин усиливают проницаемость сосудов и способствуют развитию синдрома капиллярной утечки, что приводит к патофизиологическим нарушениям газообмена и легочной дисфункции [11].

Фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), избыточные концентрации которого вызывают гиперреактивность бронхов, является еще од-

ним цитокином, играющим значимую роль в прогрессировании легочной недостаточности. TNF- $\alpha$  способствует уменьшению диаметра дыхательных путей, а также повышению миграции нейтрофилов в их эпителий. Кроме того, этот цитокин может непосредственно разрушать респираторный эпителий, что само по себе приводит к росту продукции других провоспалительных цитокинов, таких как GM-CSF, IL-8, а также молекул межклеточной адгезии (ICAM). Кроме того, TNF- $\alpha$  может индуцировать высвобождение нейтрофилами MMP-9. Все эти события приводят к необратимым изменениям в легочной ткани с последующим развитием фиброза легких [12]. Кроме того, сообщалось, что IL-17A и TNF- $\alpha$  играют существенную роль в повреждении легких при заболевании COVID-19 у больных с ожирением [13]. Учитывая важную роль избыточных концентраций цитокинов в развитии, патогенезе и исходе легочного повреждения при COVID-19, сопровождающегося тяжелыми осложнениями, контроль и быстрое снижение концентраций медиаторов воспаления представляется клинически и патофизиологически обоснованным вмешательством.

Первичным методом противовоспалительной терапии в стационаре является применение глюкокортикоидных препаратов. При неэффективности первичной противовоспалительной терапии назначают антицитокиновую терапию, цель которой — изолированное блокирование рецепторов одного из цитокинов, сигнальный путь которого видится желательным преградить. Однако, ввиду того, что цитокины имеют дублирующие механизмы воздействия, а функции цитокинов плеiotропны и перекрываются, моноклональные антитела, блокируя только один из сигнальных путей, оказываются неспособными в достаточной мере повлиять на механизмы развития гипервоспалительной реакции [14].

Гемосорбция является адъювантным методом контроля гиперпродукции цитокинов и может служить в качестве эскалации противовос-

палительной терапии при респираторной недостаточности на фоне COVID-19. Проведение гемосорбции позволяет удалять из цельной крови пациента широкий спектр субстанций, способствующих усугублению гипервоспалительной реакции и развитию повреждений органов и тканей, без потребности сепарации плазмы. Безопасность гемосорбции с применением адсорбера CytoSorb доказана в целом ряде крупных работ [15–17], а ее применение в терапии больных COVID-19 ассоциируется с улучшением клинических исходов [18–26] в ряде зарубежных и отечественных работ [27]. Учитывая доказанную безопасность применения гемосорбции CytoSorb, высокую биосовместимость колонки, а также потенциальную пользу ее применения, эта терапия определенно занимает место в арсенале реаниматолога. Однако поскольку проведение гемосорбции в настоящее время не входит в рекомендации по интенсивной терапии (за исключением нескольких европейских сообществ [28, 29]) при тяжелых осложнениях COVID-19, эту методику используют не широко. При этом именно проведение гемосорбции позволяет проводить патогенетическое лечение гипервоспалительной реакции, являющейся причиной органных дисфункций у подобных пациентов.

Сорбционные методики широко освещаются в научной литературе, однако однозначных выводов по показаниям к их применению еще не сделано, и обсуждения продолжают по сегодняшний день. В книге «Адсорбция: Новые горизонты экстракорпоральной очистки крови», изданной в 2023 г. под редакцией Ronco и Bellomo, авторы приходят к выводу о том, что требуется как можно больше исследований для накопления данных о гемосорбции и ее роли в интенсивной терапии при критических состояниях [30].

Цель нашей работы — определение влияния гемосорбции на течение воспалительного ответа, дыхательной недостаточности и госпитальную летальность пациентов с тяжелыми осложнениями COVID-19.

## Материал и методы

Одноцентровое ретроспективное когортное сравнительное исследование провели на базе ГКБ им. В. П. Демикова Московского клинического центра инфекционных болезней Вороновское. В исследование включили 124 пациента ОРИТ с тяжелым течением COVID-19 и клиническими и лабораторными проявлениями гипериммунной реакции, находившихся на лечении в период с 1 января по 31 декабря 2021 г.

Критериями включения больных в исследование служили следующие: лабораторно подтвержденный диагноз COVID-19; пребывание в ОРИТ; возраст старше 18 лет; специфическое повреждение легких по данным компьютерной томографии; отношение

$\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  мм рт. ст.; проведение гемосорбции в режиме гемоперфузии с применением адсорбера CytoSorb.

Критерии исключения пациентов: применение гемосорбции в комбинации с продленной заместительной почечной терапией (ЗПТ) или в комбинации с ЭКМО, применение иных адсорбционных систем.

В течение 2021 г. в ОРИТ стационара поступило 5293 пациента с диагнозом COVID-19. Из них 136 пациентов получали экстракорпоральную терапию с применением адсорбера CytoSorb в ОРИТ ( $n=136$ ). 43 пациента отсеяли по критериям исключения (применение гемосорбции в контуре ЗПТ и боковом потоке ЭКМО). Таким образом, основная группа сократилась до 93 больных (группа 1). В группу сравнения (группа 2) включили 31 пациента, последовательно поступавших в ОРИТ с прогрессированием дыхательной недостаточности на фоне гипервоспалительной реакции.

Первичной конечной точкой являлась оценка влияния гемосорбции на течение воспалительного ответа и дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19, вторичной конечной точкой — сравнение госпитальной летальности в группах исследования.

Обследование пациентов, диагностику основного заболевания, его осложнений, сопутствующих заболеваний и оценку тяжести состояния больных проводили согласно Временным методическим рекомендациям (ВМР) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версии 8 и 9, актуальным на момент проведения исследования.

В стационаре больные обеих групп получали первичную противовоспалительную терапию согласно положениям, изложенным в ВМР. В качестве первичной противовоспалительной терапии применяли метилпреднизолон или дексаметазон. При неэффективности первичной противовоспалительной терапии применяли антицитокиновые препараты (тоцилизумаб, левилимаб, олокизумаб).

После перевода в ОРИТ пациентам группы 1 в течение 48 ч после поступления начинали применение следующего этапа терапии гипервоспалительной реакции — гемосорбцию.

Для проведения гемосорбции в группе 1 применяли адсорбер субстанций из цельной крови CytoSorb, рассматриваемый в книге под редакцией всемирно признанных авторитетов в области экстракорпоральных методов Ronco и Bellomo, выпущенной в 2023 г., как наиболее широко исследованная и часто применяющаяся по всему миру система для сорбционной детоксикации [30]. Гемосорбцию проводили в режиме гемоперфузии, в качестве насоса крови использовали аппарат для продленной заместительной почечной терапии MultiFiltrate (Fresenius Medical Care AG, Германия), в контур которого добавляли адсорбер CytoSorb. Длительность одной сессии гемосорбции составляла 24 ч. Пациенты группы 1 получили в среднем  $2,67 \pm 1,3$  сеанса гемосорбции.

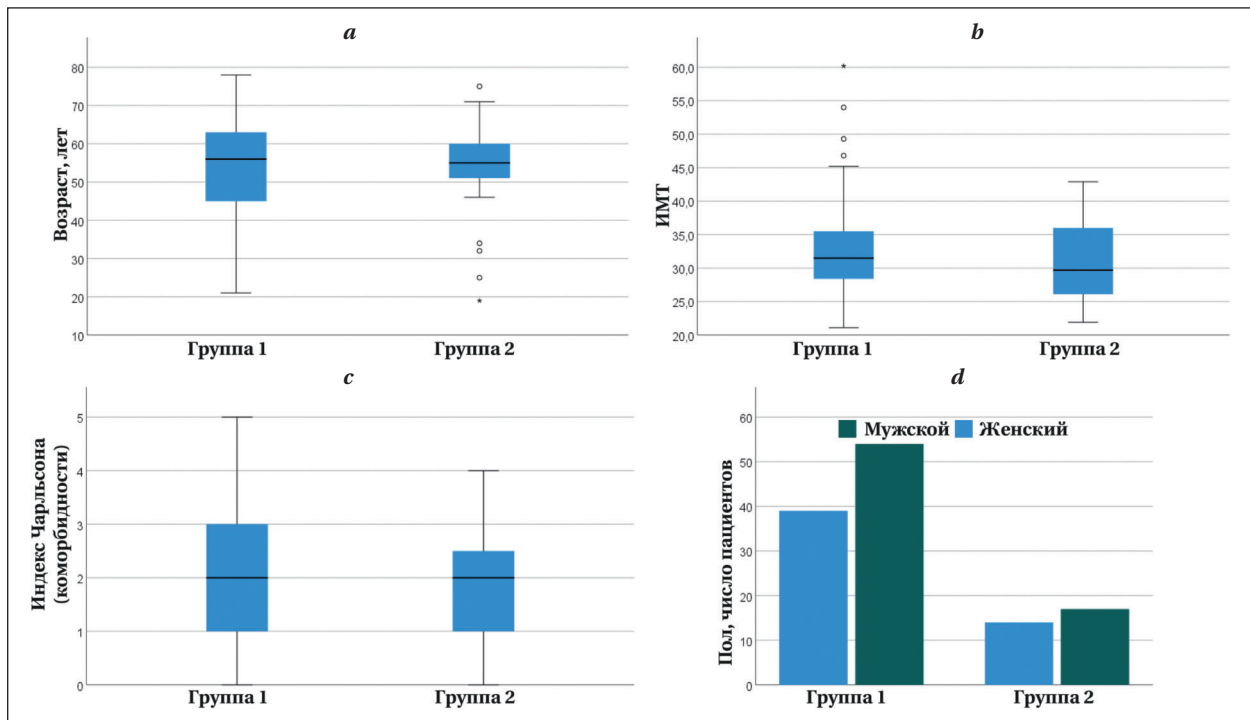


Рис. 1. Демографические показатели и индекс коморбидности групп 1 (до начала гемосорбции) и 2.

Таблица 1. Характеристика повреждения легких по данным КТ.

| Группа        | Частота случаев повреждения легких различной степени |            |            |          | Значение <i>p</i> |
|---------------|------------------------------------------------------|------------|------------|----------|-------------------|
|               | 1 (<25%)                                             | 2 (25–50%) | 3 (50–75%) | 4 (>75%) |                   |
| 1 (основная)  | 1                                                    | 19         | 45         | 28       | <0,001            |
| 2 (сравнения) | 8                                                    | 9          | 4          | 10       |                   |

Таблица 2. Динамика исследуемых параметров у пациентов 1-й группы за 7 сут лечения в ОРИТ.

| Показатель                         | Значения показателей на этапах лечения |                         | <i>p</i> |
|------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------|----------|
|                                    | T <sub>0</sub>                         | T <sub>1</sub>          |          |
| t, °C                              | 36,80 (36,65; 37,45)                   | 36,7 (36,55; 36,95)     | 0,005    |
| ЧД, в/мин                          | 22,00 (20,00; 22,5)                    | 22,0 (20; 23,5)         | 0,272    |
| SpO <sub>2</sub> , %               | 95 (93,0; 96,0)                        | 96,0 (94,0; 97,0)       | 0,082    |
| FiO <sub>2</sub> , %               | 70 (60,0; 80,0)                        | 70 (55,0; 80,0)         | 0,056    |
| SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> | 134 (117,5; 161,67)                    | 137,14 (120,00; 175,45) | 0,041    |
| ROX-индекс                         | 6,33 (5,23; 7,64)                      | 6,45 (5,19; 10,14)      | 0,024    |
| SOFA                               | 3,0 (2,0; 3,0)                         | 3,0 (3,0; 4,0)          | 0,068    |
| Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л      | 8,7 (5,95; 11,30)                      | 10,30 (8; 15,0)         | <0,001   |
| Лимфоциты, абс.                    | 0,78 (0,56; 1,09)                      | 0,91 (0,67; 1,28)       | 0,003    |
| ЛДГ, Ед/л                          | 1033 (812,5; 1288,5)                   | 898,0 (694; 1225,75)    | <0,001   |
| СРБ, Ед/л                          | 51,4 (12,75; 103,9)                    | 10,40 (3,5; 36,08)      | <0,001   |
| ПКТ, пг/мл                         | 0,14 (0,12; 0,23)                      | 0,17 (0,12; 0,44)       | 0,051    |
| IL-6, нг/мл                        | 785 (54,55; 1000)                      | 186,0 (31,0; 1000)      | <0,001   |

У пациентов группы 2 гемосорбцию не применяли. Группы были сопоставимы по демографическим характеристикам (пол, возраст, ИМТ), а также индексу коморбидности/индексу Чарльсона (рис. 1).

Статистически значимые межгрупповые различия выявили по количеству пациентов с различной степенью повреждения легких по данным КТ (табл. 1), что, однако, часто встречается в сравнительных исследованиях с группами ретроспективного сравнения и не противоречит проведению сравнения.

Данные собирали в двух точках: при поступлении в ОРИТ (до начала гемосорбции в группе 1) —

время T<sub>0</sub>; и на 7-е сут госпитализации в ОРИТ (после завершения гемосорбции в группе 1) — время T<sub>1</sub>.

При сравнении ряда показателей в точке T<sub>0</sub> определили, что пациенты группы 1 имели более выраженную дыхательную недостаточность, что подтверждается более низким показателем отношения SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (табл. 2). При этом показатель температуры тела был выше в группе 2. Других статистически значимых различий между группами не выявили.

Таким образом, больные групп 1 и 2 были сопоставимы по 9 из 13 клинических показателей, при этом пациенты группы 1 находились в более тяжелом

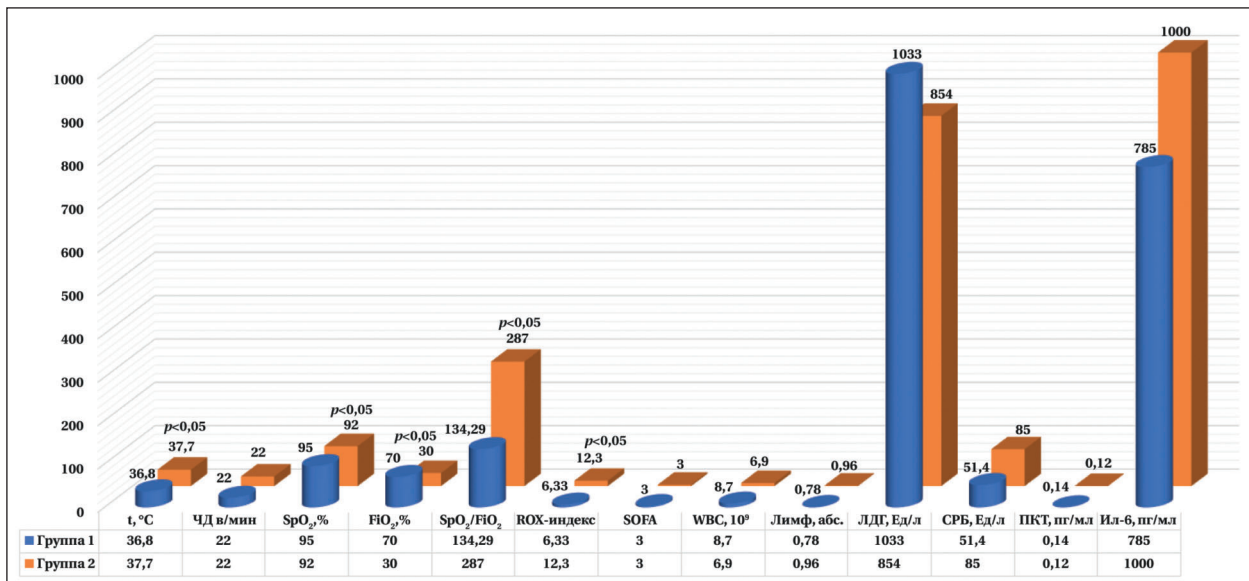


Рис. 2. Клинические характеристики групп 1 и 2 в точке T0.

состоянии по дыхательной недостаточности, чем пациенты группы 2 (рис. 2).

Всем пациентам выполняли одинаковый спектр лабораторных, клинических и биохимических анализов, а также анализ газового состава крови и кислотно-основного состояния.

Традиционно для характеристики выраженности гипервоспалительной реакции принято оценивать концентрацию IL-6, отражающую текущий иммунный статус и ассоциированную с выраженностью воспалительного ответа [8–10]. Концентрацию IL-6 измеряли с помощью иммуноферментного анализа (технология Вектор Бест, Россия). Инструментальные параметры в ходе исследования собирали и фиксировали на прикроватных мониторах Mindray N15 (Mindray, Китай).

Накопление и первичный анализ данных проводили в табличном процессоре Microsoft Excel, после чего проводили сравнительный статистический анализ с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 27.0. Выборки статистически описывали по основным показателям (минимум, максимум, среднее, 25 центиль, 50 центиль (медиана), 75 центиль, стандартное отклонение). Визуализация данных включала построение графиков box-plot для оценки выборки по каждому показателю, кроме того, использовали столбчатые диаграммы. Для уточнения применимости параметрического инструментария провели оценку соответствия распределения переменных нормальному закону распределения при помощи критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лилиефорса. Выявили, что, ввиду малого числа исходов, для всех показателей параметрические критерии сравнения не применимы, поэтому для сравнительного внутригруппового анализа связанных выборок применяли непараметрический критерий Уилкоксона. Для сравнительного межгруппового анализа применили непараметрический *H*-критерий Крускала–Уоллеса (для количественных пара-

метров) и  $\chi^2$  критерий Пирсона (для категориальных и бинарных параметров). Для оценки статистически значимых различий по времени при оценке дожития пациентов до определенного исхода/события (летальный исход) применяли Log-Rank критерий. Уровень значимости, при котором отвергали нулевую гипотезу об отсутствии различий между изучаемыми группами при разных методах лечения, выбрали равным 0,05.

В случае обнаружения статистически значимых различий использовали непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни с поправкой Бонфферони–Хольма на множественные сравнения (для количественных показателей) и  $\chi^2$  критерий Пирсона с поправкой Бонфферони–Хольма (для категориальных и бинарных параметров). Уровень значимости, при котором отвергали нулевую гипотезу об отсутствии различий между изучаемыми группами, выбрали равным 0,05, а при использовании поправки Бонфферони–Хольма — 0,017.

## Результаты

Отметили положительную динамику ряда показателей в 1-й группе, как с течением времени, так и в сравнении со 2-й группой, в том числе — летальности. Так, отметили значимые изменения 9 параметров из 13 отслеживаемых: снижение температуры тела ( $p=0,005$ ), концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ( $p<0,001$ ), С-реактивного белка (СРБ) ( $p<0,001$ ) и IL-6 ( $p<0,001$ ), а также рост отношения SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ( $p=0,041$ ), увеличение числа лимфоцитов ( $p=0,003$ ) и лейкоцитов ( $p<0,001$ ), отсутствие динамики по шкале SOFA ( $p=0,068$ ) по сравнению с данными до начала гемосорбции (см. табл. 2). Летальность в 1 группе составила 37,63%.

У пациентов 2-й группы, которым не проводили гемосорбцию, отметили положительную направленность изменений температуры тела

**Таблица 3. Динамика исследуемых параметров у пациентов 2-й группы за 7 сут лечения в ОРИТ.**

| Показатель                         | Значения показателей на этапах лечения |                      | p      |
|------------------------------------|----------------------------------------|----------------------|--------|
|                                    | T <sub>0</sub>                         | T <sub>1</sub>       |        |
| t, °C                              | 37,7 (37,1; 38,6)                      | 37,0 (36,6; 37,5)    | 0,003  |
| ЧД, в/мин                          | 22,0 (20,0; 24,0)                      | 20,0 (18,0; 24,0)    | 0,168  |
| SpO <sub>2</sub> , %               | 92,0 (88,0; 96,0)                      | 93,0 (88,0; 96,0)    | 0,927  |
| FiO <sub>2</sub> , %               | 30 (30,0; 70,0)                        | 80,0 (30,0; 90,0)    | 0,001  |
| SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> | 287 (138,0; 316,70)                    | 116,3 (103,5; 287,0) | 0,002  |
| ROX-индекс                         | 12,03 (5,83; 15,1)                     | 5,88 (4,31; 15,71)   | 0,090  |
| SOFA                               | 3,0 (2,0; 4,0)                         | 7,0 (3,0; 9,0)       | 0,001  |
| Лейкоциты, 10 <sup>9</sup>         | 6,90 (5,5; 10,0)                       | 11,5 (9,1; 22,98)    | <0,001 |
| Лимфоциты, абс.                    | 0,96 (0,53; 1,18)                      | 1,16 (0,54; 1,8)     | 0,115  |
| ЛДГ, Ед/л                          | 854 (596,0; 1368,0)                    | 1131 (703,0; 1612,0) | 0,038  |
| СРБ, Ед/л                          | 85 (34,9; 150,8)                       | 53,0 (23,0; 166,6)   | 0,468  |
| ПКТ, пг/мл                         | 0,12 (0,12; 0,3)                       | 2,9 (0,3; 9,1)       | 0,001  |
| IL-6, нг/мл                        | 1000 (500,6; 1000)                     | 1000 (1000; 1000)    | 0,005  |

( $p=0,003$ ). Другие параметры менялись неблагоприятно — наблюдали снижение отношения SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ( $p=0,002$ ), рост числа лейкоцитов ( $p<0,001$ ), ЛДГ ( $p=0,038$ ), ПКТ ( $p=0,001$ ) и IL-6 ( $p=0,005$ ). Статистически значимый рост баллов по шкале SOFA с 3,0 до 7,0 ( $p=0,001$ ) свидетельствовал о прогрессировании органических дисфункций в этой группе (табл. 3). Летальность в группе 2 составила 74,20%.

При сравнении групп 1 и 2 на 7-е сут лечения в ОРИТ выявили значимо более высокие значения SpO<sub>2</sub> ( $p=0,003$ ) и отношения SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ( $p<0,001$ ), ROX-индекса ( $p<0,001$ ), более низкие — температуры тела ( $p<0,001$ ) и FiO<sub>2</sub> ( $p<0,001$ ) в группе 1 (табл. 2, 3).

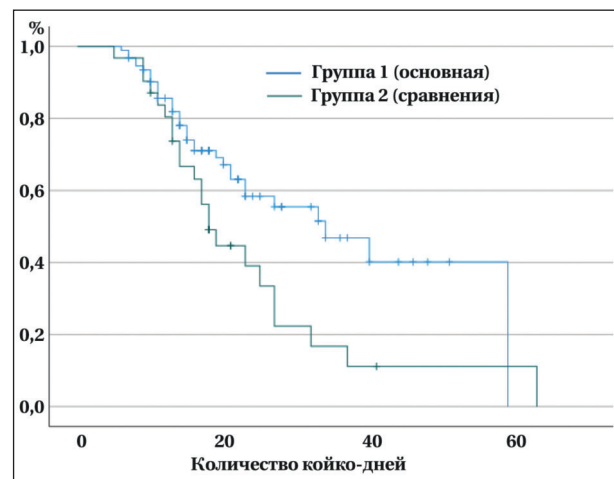
В группе 1 отметили статистически значимое снижение концентрации СРБ ( $p<0,001$ ), IL-6 ( $p<0,001$ ) по сравнению с группой 2. Так же стоит отметить, что во 2 группе чаще формировался паттерн вторичных бактериальных осложнений, проявляющийся в росте числа лейкоцитов  $11,5 \times 10^9$  (9,1; 22,98),  $p<0,001$ , концентрации ПКТ 2,9 пг/мл (0,3; 9,1)  $p=0,001$ ; СРБ 53,0 Ед/л (23,0; 166,6)  $p=0,468$ ; IL-6 1000 нг/мл (1000; 1000),  $p=0,005$ .

Летальность в 1-й группе оказалась на 36,57% (в 1,97 раз) ниже, чем во 2-й  $p=0,017$  (рис. 3).

### Обсуждение

Полученные данные указывают на выраженное положительное влияние гемосорбции на течение гипервоспалительной реакции, выраженность острой дыхательной недостаточности и госпитальную летальность больных с тяжелыми осложнениями COVID-19 как в рамках внутригруппового анализа, так и в результате межгруппового сравнения.

Применение гемосорбции позволило эффективнее контролировать концентрации провоспалительных цитокинов, а отсутствие гемосорбции в алгоритме интенсивной терапии сопровождалось нарастанием концентраций провоспалительных цитокинов и органических дисфункций.



**Рис 3. Распределение летальных исходов по срокам лечения.**

Каузальная терапия, направленная на обеспечение контроля над дисрегуляцией иммунного ответа в стационаре, чаще всего ограничивается применением моноклональных антител. На фоне дублирующих механизмов действия цитокинов [31] моноклональные антитела не всегда способны полноценно остановить развитие воспалительной реакции, что ведет к прогрессированию ОРДС на фоне COVID-19, равно как и целого ряда других осложнений, приводящих к необратимым изменениям организма больного.

Таким образом, в случаях если первичное противовоспалительное лечение оказывается недостаточно эффективным, и в ОРИТ не проводится гемосорбция, то пациент не получает истинной каузальной терапии ОРДС [6, 7].

Известно, что высокие концентрации провоспалительных цитокинов способствуют развитию вторичной иммуносупрессии и формированию паттерна вторичных инфекционных осложнений у больных с COVID-19.

В работе Е. А. Coomes и соавт. [9] отмечено, что у 86,8% госпитализированных больных при наличии осложнений COVID-19 содержание IL-6 было значимо выше, по сравнению с пациентами

с неосложненным течением заболевания, причем у 22,9% — наблюдалось более чем десятикратное увеличение концентрации этого цитокина в плазме крови. В работе A. Alharthy и соавт., посвященной анализу осложнений COVID-19, показано, что концентрация IL-6 у пациентов ОРИТ являлась прогностическим маркером летальности [32, 33].

Выявили, что своевременное включение гемосорбции в комплексную терапию пациентов с тяжелыми осложнениями COVID-19 позволяет эффективно контролировать концентрацию IL-6, характеризующего выраженность воспалительной реакции. С этим соотносятся результаты целого ряда работ [16, 34, 35], а также экспериментального исследования A. Jansen и соавт., опубликованного в 2023 г., в ходе которого при применении стандартизированной высоко воспроизводимой методики исследователи продемонстрировали статистически значимое снижение TNF (–58%,  $p < 0,0001$ ), IL-6 (–71%,  $p = 0,003$ ), IL-8 (–48%,  $p = 0,02$ ) и IL-10 (–26%,  $p = 0,03$ ) *in vivo* в результате применения той же сорбционной системы, что и в нашем исследовании [17].

Об адекватном контроле воспалительной реакции свидетельствовало также статистически значимое снижение СРБ в группе гемосорбции. Подобные эффекты описаны в работе F. Nawchar и соавт., посвященной анализу результатов лечения более 1400 пациентов, получавших гемосорбцию [15], где сопутствующее снижение СРБ служило дополнительным свидетельством редукции острой фазы воспаления.

Наблюдаемое выраженное положительное влияние гемосорбции на течение дыхательной недостаточности связываем с уменьшением выраженности гипервоспалительной реакции, избыточной концентрации цитокинов и ограничением их вторичного повреждающего воздействие на ткань легких и газообмен.

Подобные результаты описаны в работе S. David и соавт., крупном обзоре A. Akil и соавт., исследовании группы A. Alharty и соавт., а также в нашей предыдущей работе [32, 36–39].

В исследовании, проведенном группой A. Supady и соавт., авторы отметили отсутствие положительного влияния гемосорбции на газообмен [40]. Однако в рамках этой работы гемосорбцию проводили на этапе экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), которую начинали значительно позднее, чем рекомендовано EuroELSO (через 11 сут ИВЛ против рекомендуемых 3-х), поэтому приведенные результаты не могут служить убедительным доказательством отсутствия эффектов адьювантной терапии в целом.

В рамках исследования C. Sharf и соавт. с применением псевдорандомизации, в результате

анализа 19 пар пациентов авторы не наблюдали различий между клиническими показателями пациентов, получавших либо не получавших гемосорбцию [41]. Однако, причины включения гемосорбции в комплексную терапию больных, описанных в работе, были крайне гетерогенными: одним пациентам проводили трансплантацию органов, другие поступали в политравмой, у третьих наблюдалось развитие ОРДС на фоне других заболеваний, у некоторых пациентов был диагностирован сепсис и септический шок, а продолжительность гемосорбции (90 мин) не представлялась достаточной для получения каких-либо положительных изменений [42].

Наблюдаемая нами значимо более низкая летальность в 1-й группе соотносится с данными J. W. A. Nayanga и соавт., приведенными в реестре, посвященном проведению ЭКМО у пациентов с COVID-ассоциированным ОРДС, а также с результатами группы D. Jarczak и соавт., описывающих более высокую выживаемость пациентов с тяжелыми осложнениями COVID-19 при использовании гемосорбции (11 из 12 пациентов выжили в группе гемосорбции, 6 из 12 пациентов выжили в группе стандартной терапии) [18, 43]. J. C. Ruiz-Rodriguez и соавт. в обзоре публикаций, посвященных применению гемосорбции в качестве адьювантной терапии COVID-19, также наблюдали тренд к снижению летальности, описанный в целом ряде публикаций, вошедших в статью [23]. J. He и соавт. сообщали о статистически значимом росте выживаемости при использовании гемосорбции в терапии пациентов с COVID-19 на этапе до начала ЭКМО [44]. K. Kogelmann и соавт., изучив данные более 500 пациентов с точки зрения времени начала гемосорбции, пришли к выводу о том, что раннее начало такой терапии оказывает выраженное положительное влияние на выживаемость, а каждый час задержки увеличивает летальность на 1,5% ( $p = 0,034$ ) [16].

Таким образом, начиная гемосорбцию в течение первых двух суток от момента поступления больного в ОРИТ, руководствовались изложенными выше соображениями, а также выводами крупных современных работ по этой теме, опубликованных в 2023 и 2024 гг.: исследования B. Einollahi и соавт. [45] включающего 578 пациентов с COVID-19, масштабного обзора D. Tomescu и соавт. [46], работы I. Calamani и соавт., где исследователи регистрировали более высокую выживаемость при меньшей отсрочке начала гемосорбции [47], и целого ряда других работ [48–50, 51, 52].

Полученные в рамках настоящей работы данные вносят вклад в увеличение объема знаний о роли гемосорбции при тяжелых осложнениях COVID-19.

## Заключение

В результате исследования определили, что своевременное включение гемосорбции в комплексную терапию пациентов с гипервоспалительной реакцией на фоне коронавирусной инфекции позволяет эффективно контроли-

ровать концентрации цитокинов, оказывать выраженное статистически значимое положительное влияние на течение дыхательной недостаточности, приводя к ее регрессу, а также снижать летальность пациентов с тяжелыми осложнениями COVID-19.

## Литература

1. 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.
2. Fara A., Mitrev Z., Rosalia R.A., Assas B.M. Cytokine storm and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines. *Open Biol.* 2020; 10 (9): 200160. DOI: 10.1098/rsob.200160. PMID: 32961074.
3. Hirano T., Murakami M. COVID-19: A new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome. *Immunity.* 2020; 52 (5): 731–733. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.04.003. PMID: 32325025.
4. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (4): 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600 (20)30076-X. PMID: 32085846.
5. Grasselli G., Tonetti T., Protti A., Langer T., Girardis M., Bellani G., Laffey J., et al; collaborators. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (12): 1201–1208. DOI: 10.1016/S2213-2600 (20)30370-2. PMID: 32861276.
6. Liu Y., Zhang C., Huang F., Yang Y., Wang F., Yuan J., Zhang Z., et al. Elevated plasma levels of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury. *Natl Sci Rev.* 2020; 7 (6): 1003–1011. DOI: 10.1093/nsr/nwaa037. PMID: 34676126.
7. Ragab D., Salah E.H., Taeimah M., Khattab R., Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What we know so far. *Front Immunol.* 2020; 11: 1446. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01446. PMID: 32612617.
8. Rostamian A., Ghazanfari T., Arabkheradmand J., Edalatfard M., Ghaffarpour S., Salehi, M., Raeeskarami S.R., et al. Interleukin-6 as a potential predictor of COVID-19 disease severity in hospitalized patients and its association with clinical laboratory routine tests. *Immunoregulation.* 2020: 29–36. DOI: 10.32598/IMMUNOREGULATION.3.1.4.
9. Coomes E.A., Haghighyan H. Interleukin-6 in covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020; 30 (6): 1–9. DOI: 10.1002/rmv.2141. PMID: 32845568.
10. Zhang Y., Li J., Zhan Y., Wu L., Yu X., Zhang W., Ye L., et al. Analysis of serum cytokines in patients with severe acute respiratory syndrome. *Infect Immun.* 2004; 72 (8): 4410–5. DOI: 10.1128/IAI.72.8.4410-4415.2004. PMID: 15271897.
11. Johnson D.E., O'Keefe R.A., Grandis J.R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15 (4): 234–248. DOI: 10.1038/nrclinonc.2018.8. PMID: 29405201.
12. Kalliolias G.D., Ivaschkiv L.B. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol.* 2016; 12 (1): 49–62. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.169. PMID: 26656660.
13. Leija-Martínez J.J., Huang F., Del-Río-Navarro B.E., Sánchez-Muñoz F., Muñoz-Hernández O., Giacomani-Martínez A., Hall-Mondragon M.S., et al. IL-17A and TNF- $\alpha$  as potential biomarkers for acute respiratory distress syndrome and mortality in patients with obesity and COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020; 144: 109935. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109935. PMID: 32795834.
14. Widayarsi K., Kim J. A review of the currently available antibody therapy for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Antibodies (Basel).* 2023; 12 (1): 5. DOI: 10.3390/antib12010005. PMID: 36648889.
15. Hawchar F., Tomescu D., Träger K., Joskowiak D., Kogelmann K., Soukup J., Friesecke S., et al. Hemoadsorption in the critically ill-Final results of the International CytoSorb Registry. *PLoS One.* 2022; 17 (10): e0274315. DOI: 10.1371/journal.pone.0274315. PMID: 36282800.
16. Kogelmann K., Hübner T., Schwameis E., Drüner M., Scheller M., Jarczak D. First evaluation of a new dynamic scoring system intended to support prescription of adjuvant CytoSorb hemoadsorption therapy in patients with septic shock. *J Clin Med.* 2021; 10 (13): 2939. DOI: 10.3390/jcm10132939. PMID: 34209001.
17. Jansen A., Waalders N.J.B., van Lier D.P.T., Kox M., Pickkers P. CytoSorb hemoperfusion markedly attenuates circulating cytokine concentrations during systemic inflammation in humans in vivo. *Crit Care.* 2023; 27 (1): 117. DOI: 10.1186/s13054-023-04391-z. PMID: 36945034.
18. Hayanga J.W.A., Song T., Durham L., Garrison L., Smith D., Molnar Z., Scheier J., et al. Extracorporeal hemoadsorption in critically ill COVID-19 patients on VV ECMO: the CytoSorb therapy in COVID-19 (CTC) registry. *Crit Care.* 2023; 27 (1): 243. DOI: 10.1186/s13054-023-04517-3. PMID: 37337243.
19. Rodeia S.C., Martins E.L., Fortuna P., Bento L. Cytokine adsorption therapy during extracorporeal membrane oxygenation in adult patients with COVID-19. *Blood Purif.* 2021; 2: 1–7. DOI: 10.1159/000518712. PMID: 34856539.
20. Pieri M., Fominskiy E., Nardelli P., Bonizzoni M.A., Scandroglio A.M. CytoSorb purification in critically ill SARS-CoV-2 patients. *Int J Artif Organs.* 2021: 3913988211052572. DOI: 10.1177/03913988211052572. PMID: 34702109.
21. Wunderlich-Sperl F., Kautzky S., Pickem C., Hörmann C. Adjuvant hemoadsorption therapy in patients with severe COVID-19 and related organ failure requiring CRRT or ECMO therapy: a case series. *Int J Artif Organs.* 2021; 44 (10): 694–702. DOI: 10.1177/03913988211030517. PMID: 34256643.
22. Mehta Y., Mehta C., Nanda S., Kochar G., George J.V., Singh M.K. Use of CytoSorb therapy to treat critically ill coronavirus disease 2019 patients: a case series. *J Med Case Rep.* 2021; 15 (1): 476. DOI: 10.1186/s13256-021-03021-y. PMID: 34535189.
23. Ruiz-Rodríguez J.C., Molnar Z., Deliairys E.N., Ferrer R. The use of CytoSorb therapy in critically ill COVID-19 patients: review of the rationale and current clinical experiences. *Crit Care Res Pract.* 2021: 7769516. DOI: 10.1155/2021/7769516. PMID: 34336280.
24. Damiani M., Gandini L., Landi E., Borleri G., Fabretti F., Gritti G., Riva I. Extracorporeal cytokine hemadsorption in severe COVID-19 respiratory failure. *Respir Med.* 2021; 185: 106477. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106477. PMID: 34102594.
25. 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. DOI: 10.1111/aor.14024. PMID: 34152629.
26. Schroeder I., Scharf C., Zoller M., Wassilowsky D., Frank S., Stecher S.S., Stemmler J., et al. Charakteristika und outcome von 70 beatmeten COVID-19-Patienten: bilanz nach der ersten welle an einem universitären Zentrum [Characteristics and outcome of 70 ventilated COVID-19 patients : summary after the first wave at a university center]. *Anaesthesist.* 2021; 70 (7): 573–581. German. DOI: 10.1007/s00101-020-00906-3. PMID: 33369696.
27. Кутепов Д.Е., Паскьо В.Г., Гаврилов С.В., Хашукова И.Х. Опыт применения экстракорпоральных методов детоксикации у больных COVID-19. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2020; (3): 27–32. Кутепов Д.Е., Паскьо В.Г., Гаврилов С.В., Хашукова И.Х. (2020). Extracorporeal detoxification techniques applied in COVID-19 patients. *Kremlin medicine. Clinical Bulletin=Kremlevskaya Meditsina. Klinicheskii Vestnik.* 2020; (3): 27–32. (in Russ.). DOI: 10.26269/jtd-d019.

28. Zarbock A., Nadim M.K., Pickkers P., Gomez H., Bell S., Joannidis M., Kashani K., et al. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2023; 19 (6): 401–417. DOI: 10.1038/s41581-023-00683-3. PMID: 36823168.
29. Kietai S., Ahmed A., Afshari A., Albaladejo P., Aldecoa C., Barauskas G., De Robertis E., et al. Management of severe peri-operative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: second update 2022. *Eur J Anaesthesiol.* 2023; 40 (4): 226–304. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001803. PMID: 36855941.
30. Ronco C., Bellomo R. (eds): Adsorption: the new frontier in extracorporeal blood purification. *Contrib Nephrol. Basel, Karger.* 2023; 200. DOI: 10.1159/000527344.
31. Meier-Schellersheim M., Varma R., Angermann B.R. Mechanistic models of cellular signaling, cytokine crosstalk, and cell-cell communication in immunology. *Front Immunol.* 2019; 10: 2268. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02268. PMID: 31681261.
32. Alharthy A., Faqihi F., Memish Z.A., Balhamar A., Nasim N., Shahzad A., Tamim H., et al. Continuous renal replacement therapy with the addition of CytoSorb cartridge in critically ill patients with COVID-19 plus acute kidney injury: a case-series. *Artif Organs.* 2021; 45 (5): E101–E112. DOI: 10.1111/aor.13864. PMID: 33190288.
33. Magomedov M., Kim T., Masolitin S., Yarialian A., Kalinin E., Pisarev V. Hemoperfusion with the Efferon CT extracorporeal adsorbers containing mesoporous styrene-divinylbenzene copolymer (SDC) in patients with severe COVID-19. *Critical Care.* 2021; 25 (Suppl): P041.
34. Persic V., Jerman A., Vrecko M.M., Berden J., Gorjup V., Stecher A., Lukic M., et al. Effect of CytoSorb coupled with hemodialysis on interleukin-6 and hemodynamic parameters in patients with systemic inflammatory response syndrome: a retrospective cohort study. *J Clin Med.* 2022; 11 (24): 7500. DOI: 10.3390/jcm11247500. PMID: 36556116.
35. Pieri M., Bonizzoni M.A., Belletti A., Calabrò M.G., Fominskiy E., Nardelli P., Ortalda A., et al. Extracorporeal blood purification with CytoSorb in 359 critically ill patients. *Blood Purif.* 2023; 1–9. DOI: 10.1159/000530872. PMID: 37669640.
36. Dominik A., Stange J. Similarities, differences, and potential synergies in the mechanism of action of albumin dialysis using the MARS albumin dialysis device and the CytoSorb hemoperfusion device in the treatment of liver failure. *Blood Purif.* 2021; 50 (1): 119–128. DOI: 10.1159/000508810. PMID: 32615564.
37. David S., Thamm K., Schmidt B.M.W., Falk C.S., Kielstein J.T. Effect of extracorporeal cytokine removal on vascular barrier function in a septic shock patient. *J Intensive Care.* 2017; 5: 12. DOI: 10.1186/s40560-017-0208-1. PMID: 28127437.
38. Akil A., Napp L.C., Rao C., Klaus T., Scheier J., Pappalardo F. Use of CytoSorb® hemoabsorption in patients on venovenous ECMO support for severe acute respiratory distress syndrome: a systematic review. *J Clin Med.* 2022; 11 (20): 5990. DOI: 10.3390/jcm11205990. PMID: 36294309.
39. Рыбалко А.С., Воронин А.В., Вагулин А.О., Сарыглар А.С., Заболотская Л.В., Переходов С.Н., Карпун Н.А., с соавт.. Опыт раннего применения селективной сорбции цитокинов при COVID-19-ассоциированном респираторном дистресс-синдроме. *Медицинский алфавит.* 2021; (17): 71–75. Rybalko A.S., Voronin A.V., Vagulin A.O., Saryglar A.S., Zabolotskaya L.V., Perekhodov S.N., Karpun N.A., et al. Early use of cytokine adsorption in treatment of COVID-19-associated respiratory distress syndrome. *Medical Alphabet = Meditsinskiy Alfavit.* 2021; (17): 71–75. (in Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2021-17-71-75.
40. Supady A., Weber E., Rieder M., Lother A., Niklaus T., Zahn T., Frech E., et al. Cytokine adsorption in patients with severe COVID-19 pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation (CYCOV): a single centre, open-label, randomized, controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021; 9 (7): 755–762. DOI: 10.1016/S2213-2600 (21)00177-6. PMID: 34000236.
41. Scharf C., Schroeder I., Paal M., Winkels M., Irlbeck M., Zoller M., Liebchen U. Can the cytokine adsorber CytoSorb® help to mitigate cytokine storm and reduce mortality in critically ill patients? A propensity score matching analysis. *Ann Intensive Care.* 2021; 11 (1): 115. DOI: 10.1186/s13613-021-00905-6. PMID: 34292421.
42. Schultz P., Schwier E., Eickmeyer C., Henzler D., Köhler T. High-dose CytoSorb hemoabsorption is associated with improved survival in patients with septic shock: A retrospective cohort study. *J Crit Care.* 2021; 64: 184–192. DOI: 10.1016/j.jcrc.2021.04.011. PMID: 33962219.
43. Jarczok D., Roedel K., Fischer M., de Heer G., Burdelski C., Frings D.P., Sensen B., et al. Effect of hemadsorption therapy in critically ill patients with COVID-19 (CYTOCOV-19): a prospective randomized controlled pilot trial. *Blood Purif.* 2023; 52 (2): 183–192. DOI: 10.1159/000526446. PMID: 36075200.
44. He J., Lin Y., Cai W., Lin Y., Qin W., Shao Y., Liu Q. Efficacy of supplemental hemoabsorption therapy on severe and critical patients with COVID-19: an evidence-based analysis. *Shock.* 2023; 60 (3): 333–344. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002189. PMID: 37548606.
45. Einollahi B., Javanbakht M., Ebrahimi M., Ahmadi M., Izadi M., Ghasemi S., Einollahi Z., et al. Surveying haemoperfusion impact on COVID-19 from machine learning using Shapley values. *Inflammopharmacology.* 2024. DOI: 10.1007/s10787-024-01494-z. PMID: 38762840.
46. Tomescu D., Popescu M., Akil A., Nassiri A.A., Wunderlich-Sperl F., Kogelmann K., Molnar Z., et al. The potential role of extracorporeal cytokine removal with CytoSorb® as an adjuvant therapy in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Int J Artif Organs.* 2023; 46 (12): 605–617. DOI: 10.1177/0391398231211740. PMID: 38037333.
47. Calamai I., Giuntini R., Mori I., Venturi L., Tani C., Peruzzi S., Bichi L., Spina R., Bichi L. Workshop purification therapies — from research to clinical evidence. *Scispace. Open access.* 2022; 51 (Suppl 3): 2–100. <https://typeset.io/papers/workshop-purification-therapies-from-research-to-clinical-2pm1z6pb?ysclid=lmze36gd870389236>.
48. Mitzner S., Kogelmann K., Ince C., Molnár Z., Ferrer R., Nierhaus A. Adjunctive hemoabsorption therapy with CytoSorb in patients with septic/vasoplegic shock: a best practice consensus statement. *J Clin Med.* 2023; 12 (23): 7199. DOI: 10.3390/jcm12237199. PMID: 38068250.
49. Rampino T., Gregorini M., Perotti L., Ferrari F., Pattonieri E.F., Grignano M.A., Valente M., et al. 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.
50. Popescu M., Dima S., David C., Tudor A., Simionescu M., Tomescu D. Standard renal replacement therapy combined with hemoabsorption in the treatment of critically ill septic patients. *Ther Apher Dial.* 2021; 25 (5): 663–670. DOI: 10.1111/1744-9987.13612. PMID: 33270367.
51. Ратников В.А., Щеглов А.Н., Абрамовский С.В., Симутис И.С., Данилов М.С., Иванова Г.Г., Сыроватский А.А. Предикторы клинической эффективности гемосорбции цитокинов при COVID-19. *Общая реаниматология.* 2023; 19 (1): 20–26. Ratnikov V.A., Sheglov A.N., Abramovskiy S.V., Simutis I.S., Danilov M.S., Ivanova G.G., Syrovatskii A.A. Predictors of clinical efficacy of cytokine hemoabsorption in COVID-19 (clinical trial). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya.* 2023; 19 (1): 20–26. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-1-2224.
52. Полушин Ю.С., Акмалова Р.В., Соколов Д.В., Бовкун И.В., Шлык И.В., Паршин Е.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 Y.S., Akmalova R.V., Sokolov D.V., Bovkun I.V., Shlyk I.V., Parshin E.V., Tkachenko O.Y. 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.). DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-31-39.

Поступила 09.01.2024  
Принята 31.05.2024