DOI: 10.28996/2618-9801-2022-2-279-291

Опыт применения терапевтического плазмообмена при тяжелом течении COVID-19 у больных с почечной недостаточностью

Н.Ф. Фролова[1,2], Н.А.Томилина[1,2], К.Э. Лосс[1], Е.С. Столяревич[1,2,3], Р.Т. Исхаков[1], Г.Н. Арболишвили[1], М.А. Фролов[1], С.С. Усатюк[1], Ю.В. Стрельцов[1], Л.Ю. Артюхина[1], М.Л. Зубкин[4,5], О.Н. Котенко[1], Г.В. Волгина[2], М.А. Лысенко[1,6]

[1] «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения Москвы», 123182, Москва, ул. Пехотная, 3, Российская Федерация

[2] ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Минздрава России», 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, корп. 1, Российская Федерация

[3] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» МЗ РФ, 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1, Российская Федерация

[4] ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора», 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, Российская Федерация

[5] ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова" (филиал), 107392, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7, Российская Федерации

[6] ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедра общей терапии ФДПО, 117321, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6, Российская Федерация

Для цитирования: Фролова Н.Ф., Томилина Н.А., Лосс К.Э. и соавт. Опыт применения терапевтического плазмообмена при тяжелом течении COVID-19 у больных с почечной недостаточностью. Нефрология и диализ. 2022; 24(2):279-291. doi: 10.28996/2618-9801-2022-2-279-291

The use of therapeutic plasma exchange in the severe forms of COVID-19 in patients with renal failure

N.F. Frolova[1,2], N.A. Tomilina[1,2], K.E. Loss[1], E.S. Stolyarevich[1,2,3], R.T. Iskhakov[1], G.N. Arbolishvili[1], M.A. Frolov[1], S.S. Usatiuk[1], Yu.V. Streltsov[1], L.Y. Artyukhina[1], M.L. Zubkin[4,5], O.N. Kotenko[1], G.V. Volgina[2], M.A. Lysenko[1,6]

[1] Moscow City Hospital №52, Moscow Health Department, 3/2 Pekhotnaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation

[2] A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 20 Delegatskaya Str., Moscow, 127473, Russian Federation

[3] V.I. Shumakov National Medical Research Centre of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 1 Schukinskaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation

[4] G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov Str., Moscow, 125212, Russian Federation

[5] S.M. Kirov Military Medical Academy, 7 Malaya Cherkizovskaya Str., Moscow, 107392, Russian Federation

[6] Pirogov Russian National Research Medical University, 1, build. 6, Ostovitianov str., Moscow, 117321, Russian Federation

For citation: Frolova N.F., Tomilina N.A., Loss K.E. et al. The use of therapeutic plasma exchange in the severe forms of COVID-19 in patients with renal failure. Nephrology and Dialysis. 2022; 24(2):279-291. doi: 10.28996/2618-9801-2022-2-279-291

Адрес для переписки: *Томилина Наталья Аркадьевна*
e-mail: *natomilina@yandex.ru*

Corresponding author: *Dr. Natalia A. Tomilina*
e-mail: *natomilina@yandex.ru*
https://orcid.org/0000-0002-3603-8524

Ключевые слова: *COVID-19, терапевтический плазмообмен, цитокины, почечная недостаточность, летальность*

Резюме

Синдром высвобождения цитокинов играет ключевую роль в патофизиологии и прогрессировании COVID-19. Терапевтический плазмообмен (ТПО) рассматривается как метод, который, удаляя патогенные цитокины, может благоприятно влиять на течение тяжелых форм этого заболевания. Однако убедительные исследования этого вопроса до настоящего времени отсутствуют. Публикуются лишь описания отдельных клинических случаев или результаты небольших когортных исследований. Данные о применении ТПО у больных с почечной недостаточностью в литературе отсутствуют.

Цель работы: **оценить эффект ТПО при тяжелом течении COVID-19 у больных с далеко зашедшей почечной недостаточностью.**

Материал и методы: **в ретроспективное неконтролируемое наблюдательное одноцентровое исследование включено 211 больных (129 мужчин и 82 женщины) в возрасте в среднем 60,4±13,2 г. Из них 90,5% получали заместительную почечную терапию: 66,8% – гемодиализом (ГД), 9,5% – постоянным амбулаторным перитонеальным диализом (ПАПД), 14,2% были реципиентами почечного трансплантата в стадии умеренной или выраженной дисфункции, у 9,5% было острое повреждение почек на фоне хронической болезни почек, не требовавшее лечения диализом.**

Результаты: **все больные разделены на 2 группы: 124 (58,8%) больных в возрасте 61,1±13,3 г, наблюдавшихся с 01.07.2020 по 16.12.2020, лечившихся ТПО (группа ТПО), и 87 (41,2%) пациентов в возрасте 63,5±14,0 лет, наблюдавшихся с 01.04.2020 по 30.06.2020, не получавших ТПО (контрольная группа). Состояние больных обеих групп при поступлении было тяжелым и примерно сопоставимым. В клинической картине болезни доминировала тяжелая пневмонии. Тяжесть поражения легких в группах статистически значимо не различалась. Значимые различия в показателях маркеров воспаления также отсутствовали: в обеих группах определялись высокий и не различающийся значимо уровень СРБ, ферритина, лактатдегидрогеназы, а также Д-Димера. Обе группы практически не различались по уровню лимфопении, тромбоцитопении и степени азотемии.**

Летальность в группе пациентов, не получавших ТПО, составила 73,5%, в контрольной группе – 45,16% (p<0,001). Среди больных на хроническом диализе летальность в контрольной подгруппе была равна 74,6%, на фоне ТПО – 44,15% (p<0,001).

Заключение: **терапевтический плазмообмен является эффективным подходом к лечению тяжелых вариантов COVID-19 у больных с далеко зашедшей почечной недостаточностью, которая, однако, может ограничивать его эффект в связи с повышением риска смерти вследствие уремии.**

Abstract

Cytokine release syndrome plays a key role in the pathogenesis of COVID-19. Therapeutic plasma exchange (TPE) by removing pathogenic cytokines, can favorably influence the course of severe forms of this disease. However, conclusive studies on this issue are still lacking. Only descriptions of individual clinical cases or small cohort studies have been published. There are no data on the use of TPE in patients with renal failure in the literature.

The study aims **to evaluate the effect of TPE in the severe forms of COVID-19 in patients with advanced renal failure.**

Material and Methods: **a retrospective, uncontrolled, observational study enrolled 211 patients aged 60,4±13,2. 90.5% of them received renal replacement therapy: 66.8% – hemodialysis, 9.5% – peritoneal dialysis, 14.2% renal transplant recipients with moderate to severe dysfunction, and 9.5% had acute kidney injury on chronic kidney disease that did not require dialysis treatment.**

Results. **All patients were divided into 2 groups: 124 (58.8%) patients (treated from 01.07. to 15.12.2020), who received TPE (TPE group), and 87 (41.2%) patients (observed from 01.04. to 30.06.2020), who did not treat with TPE (control group). The condition of patients in both groups at admission was approximately comparable. The clinical picture of the disease was dominated by severe pneumonia. There were no significant differences in inflammatory markers: both groups had no significant differences in levels of CRP, ferritin, lactate dehydrogenase, or D-dimer. The groups also did not differ significantly in lymphopenia, thrombocytopenia, and azotemia.**

The mortality rate in the group of patients who did not receive TPE was 73.5%, while in the TPE group it was 45.16% (p<0.001). Among patients on chronic dialysis, the mortality rate in the control subgroup was 74.6%, and in the TPE subgroup – 44.15% (p<0.001).

Conclusion: **therapeutic plasma exchange is an efficient approach to the treatment of severe forms of COVID-19 in patients with advanced renal failure. Its effect, however, may be limited by the risk of death due to uremia.**

Key words: *COVID-19, therapeutic plasma exchange, cytokines, renal failure, the mortality rate*

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции, обозначенной ВОЗ как COVID-19 («коронавирусная болезнь 2019 года»), упорно продолжается уже на протяжении 2 лет, несмотря на интенсивно проводимую вакцинацию, и это не только делает ее всемирной проблемой для системы здравоохранения, но и имеет глубокие социально-экономические последствия. К концу 2021 г. общее число заболевших в мире превысило 289 млн человек, количество умерших при этом составило около 5,4 млн человек. В России число заболевших к этому сроку достигло 10,5 млн человек, из них умерло около 310 тыс. человек (доля вакцинированных к тому же сроку составила около 45%) [1, 2].

COVID-19 является респираторным заболеванием с весьма гетерогенным течением и широким спектром клинических проявлений – от бессимптомного носительства или легких респираторных симптомов (примерно в 80% случаев) до тяжелой распространенной пневмонии, потенциально ведущей к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) и/или полиорганной дисфункции/недостаточности. В таких случаях заболевание протекает с нарастающей гипоксемией и дыхательной недостаточностью, причем примерно у 5-6% пациентов возникает критическое состояние с уровнем летальности, достигающим 37-49 и даже 61% [3-7].

В качестве причин столь различного клинического течения COVID-19 в настоящее время обсуждаются сложные взаимодействия между вирусом и индивидуальными особенностями иммунной системы хозяина. Полагают, что при бессимптомном или легком течении заболевания развивается эффективный иммунный ответ, опосредованный как врожденным, так и приобретенным иммунитетом [8-10]. В то же время главным фактором, определяющим тяжелое течение COVID-19, по мнению подавляющего большинства авторов, является гипериммунный ответ с развитием синдрома цитокинового шторма или массивного высвобождения цитокинов и хемокинов подобно тому, как это происходит при гриппе или при тяжелом остром респираторном синдроме (SARS) [6, 11-15]. Соответственно под цитокиновым штормом в настоящее время понимают опасный для жизни системный воспалительный синдром, который характеризуется повышением уровня циркулирующих цитокинов и гиперактивацией иммунных клеток и возникает в ответ на инфекцию или другие воздействия, в том числе связанные с рядом онкологических, аутоиммунных и некоторых других состояний [16]. При COVID-19 цитокиновый шторм обусловлен вызываемой коронавирусом SARS-CoV-2 дисрегуляцией иммунной системы с потерей регуляторного контроля продукции провоспалительных цитокинов как на местном, так и на системном уровнях. Это приводит к гиперпродукции последних с развитием усиленного системного воспалительного ответа с тяжелым повреждением легких вплоть до ОРДС, что сопровождается нарушениями гемодинамики, полиорганной дисфункцией/недостаточностью и может стать причиной смерти [13, 17, 18]. При цитокиновом шторме, ассоциированном с COVID-19, в сыворотке крови повышаются уровни интерлейкинов (IL): IL-1β, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, гранулоцитарного колоний-стимулирующего фактора, интерферон гамма индуцированного протеина 10 (IP-10), фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), интерферона-γ, воспалительного белка макрофагов (MIP) 1α и 1β, сосудистого эндотелиального фактора роста, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP1), образующих патогенный каскад заболевания. При этом IL-6, продуцируемый наиболее активированными лейкоцитами, играет, как полагают, ключевую патогенетическую роль, способствуя дифференцировке Т-лимфоцитов и активированных В-лимфоцитов и выработке белков острой фазы, а также действуя на многие типы клеток, в том числе эндотелиальные с развитием их дисфункции и эндотелиопатии [3, 13, 14, 19-21]. Последняя активирует два независимых молекулярных пути – воспалительный и микротромботический. Первый из них способствует дальнейшему высвобождению провоспалительных цитокинов и усилению процессов воспаления, а второй – приводит к активации тромбоцитов и избыточному образованию мультимеров фактора фон Виллебранда, что инициирует микротромбообразование и запускает диссеминированный внутрисосудистый тромбоз (ДВС-синдром), ассоциированный с тромбоцитопенией потребления и микроангиопатической гемолитической анемией (вторичная тромботическая микроангиопатия). Полагают также, что такой вариант тромботической микроангиопатии, подобный тромботической тромбоцитопенической пурпуре (TTP-like), связан и со снижением активности ADAMTS 13 – дизентегрин-подобной металлопротеазы, расщепляющей фактор фон Виллебранда, поскольку системное воспаление инфекционной этиологии может приводить к приобретенному дефициту или ингибированию активности этого фермента. Низкие уровни ADAMTS13 коррелируют с нарастанием мультимеров фактора фон Виллебранда. Таким образом, в целом эффект цитокинов не ограничивается только индукцией воспаления, но приводит также к развитию тяжелой коагулопатии и микроциркуляторных тромбозов, которые лежат в основе развития ОРДС с тяжелой гипоксемией и полиорганной недостаточности и в конечном счете являются причиной фатального исхода [22-26].

Лечение тяжелых форм COVID-19, особенно при развитии критического состояния, несмотря на уже накопленный опыт, все еще представляет значительные трудности. Хотя за время пандемии в те-

рапевтической тактике в этой области и достигнут несомненный прогресс, тем не менее, летальность в популяции больных, нуждающихся в интенсивной терапии, изменилась относительно мало и в целом остается высокой. В связи с этим большинство авторов, исходя из современных представлений об иммунопатогенезе цитокинового шторма, полагает, что при лечении упомянутой категории больных первостепенное значение имеет не столько прямое противовирусное действие, которое пока не достижимо, сколько воздействие на системный ответ [25, 27].

Такое воздействие включает применение иммуномодуляторов, направленных на купирование патогенного каскада цитокинового шторма, для чего с известным успехом используются кортикостероиды, нацеленные на подавление воспаления [6], а также моноклональные антитела, предотвращающие выработку или связывающие избыточное количество провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, TNF-α, или ингибирующие янус-киназы и некоторые хемокины. При этом наибольшее распространение в терапевтической практике получили антагонисты IL-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб), благоприятный эффект которых при COVID-19 продемонстрирован многими авторами [28-31], что явилось основанием для включения этих препаратов во многие практические рекомендации, в том числе и во Временные Методические Рекомендаций по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции Минздрава России, в которых они рекомендуются при среднетяжелой и тяжелой COVID-19-пневмонии [32]. И все же эффективность этих препаратов в литературе оценивается неоднозначно, а показания к их применению являются предметом дискуссии [14, 33, 34,].

Что касается моноклональных антител к другим цитокинам, то следует отметить лишь единичные сообщения об успешном применении при цитокиновом шторме моноклональных антител к IL-1 и к IL-1β (анакинра, канакинумаб) [35, 36], тогда как возможность использования других моноклональных антител лишь изучается. И в целом следует признать, что проблема применения медикаментозной антицитокиновой терапии COVID-19 пока находится только в стадии разработки [17, 18, 27, 37].

Таким образом современные фармакологические методы терапии тяжелого течения COVID-19, особенно при его стремительном прогрессировании с развитием критического состояния, подчас не дают ожидаемого результата, что явилось отправной точкой для разработки подходов к лечению цитокинового шторма нефармакологическими методами, а именно применением экстракорпорального очищения крови. [17, 18, 24, 27]. Среди этих методов наибольшее распространение при COVID-19 получил терапевтический плазмообмен (ТПО), то есть воздействие, в процессе которого плазма крови пациента фильтруется через высокопористый фильтр или подвергается центрифугированию для удаления крупномолекулярных субстанций либо молекул, связанных с белком, при том, что плазмофильтрат замещается альбумином и/или свежезамороженной плазмой. Таким образом обеспечивается удаление из циркуляции ряда патогенных субстанций, в том числе аутоантител, иммунных комплексов, парапротеинов, липопротеинов, а также медиаторов воспаления и, в частности, провоспалительных цитокинов. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о том, что ТПО с использованием плазмы здоровых доноров может способствовать нормализации уровня мультимеров фактора фон Виллебранда [38]. И в настоящее время ТПО применяется при лечении таких заболеваний и патологических состояний как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, атипичный гемолитико-уремический синдром, вторичные микроангиопатии, в том числе ДВС-синдром, антитело-опосредованное отторжение трансплантированной почки, васкулит, ассоциированный с действием антинейтрофильных цитоплазматических антител, криоглобулинемия, фокальный сегментарный гломерулосклероз, синдром Гудпасчера, Синдром Гийена-Барре и некоторые другие [18, 23, 39, 40].

Наряду с этим ТПО может с успехом применяться и при лечении цитокинового шторма, в том числе индуцированного инфекциями. Его эффективность продемонстрирована, в частности, при лечении тяжелого сепсиса и септического шока, при которых ТПО способствовал значимому уменьшению летальности, что ассоциировалось со значительным снижением уровня медиаторов воспаления, в частности циркулирующих провоспалительных цитокинов и факторов проницаемости, а также с устранением гиперкоагуляции [41-43].

При этом его дополнительным достоинством являются немедленный клинический эффект в сравнении с относительным отсроченным действием медикаментозных иммуномодуляторов, что особенно важно при стремительном прогрессировании цитокинового шторма, а также при ограниченных возможностях применения антагонистов рецепторов IL-6 в условиях лейкопении и/ или признаков бактериальной инфекции. Кроме того, в силу благоприятного действия на иммунную систему, ТПО может способствовать повышению чувствительности к медикаментам [18].

Опубликованы также сообщения о благоприятном эффекте ТПО при лечении цитокинового шторма, осложнившего течение тяжелого гриппа. Так P. Patel и соавт. применили этот метод у трех пациентов в возрасте 8, 11 и 17 лет, находившихся в критическом состоянии при гриппе, вызванном вирусом A pH1N1. В этой ситуации применение ТПО в течение 3 последовательных дней способствовало уменьшению потребности в вазопрессорной поддержке, купированию гипоксемии и прекращению

ИВЛ (в одном случае и экстракорпоральной мембранной оксигенации), что в конечном счете привело к выздоровлению [44]. Liu X. и соавт., применив ТПО в сочетании с постоянной вено-венозной гемофильтрацией, констатировали благоприятный исход у 10 из 16 больных птичьим гриппом А (H7N9), находившихся в критическом состоянии. При этом улучшение клинического состояния во всех случаях сочеталось с устранением гиперцитокинемии [45].

Применение ТПО получило известное распространение и при лечении цитокинового шторма у больных с COVID-19, что нашло отражение в ряде публикаций в виде демонстраций отдельных случаев и серий наблюдений, иллюстрирующих положительный эффект его воздействия. При этом ТПО применялся в виде 1-3 процедур, проводившихся ежедневно или через день. Показаниями к нему было критическое состояние больных, характеризовавшееся рефрактерностью к проводимой терапии, тяжелой гипоксемией на фоне ОРДС и септического шока с потребностью в подавляющем большинстве случаев в ИВЛ и вазопрессорах. В 2 наблюдениях на фоне критического состояния диагностированы артериальные и венозные тромбозы, причем в одном из них имел место катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС). Типичным эффектом ТПО во всех наблюдениях было немедленное улучшение клинического состояния на фоне быстрого и значительного снижения уровня маркеров воспаления и/или воспалительных цитокинов (как правило, IL-6). Исход болезни в большинстве случаев, в том числе у пациента с КАФС, был благоприятным, летальный исход констатирован только в единичных случаях [46-54]. Такой же очевидный эффект терапии наблюдался при сочетании ТПО с последующим введением плазмы реконвалесцентов [55, 56].

Целенаправленные проспективные, в том числе контролируемые рандомизированные исследования эффективности ТПО при COVID-19 пока находятся только в начальной стадии [57], и в литературе представлены лишь единичные наблюдательные ретроспективные исследования, демонстрирующие, как и отмеченные выше отдельные наблюдения, несомненный благоприятный терапевтический эффект этого метода [58, 59].

Таким образом, обобщая сказанное выше, следует признать, что в современной литературе представлено достаточно сведений о положительном влиянии ТПО на течение тяжелого, главным образом, критического состояния больных с COVID-19. При этом полагают, что основными составляющими эффекта этой терапии являются удаление из плазмы крови воспалительных цитокинов и других токсичных субстанций, стабилизация эндотелиальных мембран и устранение гиперкоагуляции. Предполагается также роль ТПО в удалении частиц вируса [25, 60.]. Как следствие, большинство авторов относят этот метод лечения тяжелых форм COVID-19 к «терапии спасения». Однако ряд исследователей не разделяют такую точку зрения, предостерегая от некорректной интерпретации результатов исследований, которая может привести к ошибочным выводам. Высказываются также сомнения в достоверности данных о выведении некоторых медиаторов и маркеров воспаления в силу их высокого молекулярного веса. Кроме того, отмечается, что ТПО может ослаблять адаптивный ответ на инфекцию, способствуя снижению уровня иммуноглобулинов крови и компонентов комплемента, и тем более, удаляя протективные антитела к SARS-CoV-2, уже выработанные за время болезни. Из менее значимых недостатков отмечаются определенные проблемы в связи с возможным удалением при проведении процедуры ТПО ряда применяемых одновременно медикаментов. Обращается внимание на возможность побочных реакций, и прежде всего трансфузионных осложнений, что, однако, наблюдается редко [61-63].

Говоря о распространении ТПО в современной клинической практике, следует также отметить, что его применение, несмотря на отмеченные выше несомненные достоинства, все еще не нашло достаточно широкого распространения и ограничивается лишь относительно небольшим количеством центров. Это может быть объяснено и разными другими причинами, причем связанными не только с изложенными выше сомнениями в действенности ТПО, но и с определенными трудностями при организации этого лечения, необходимостью соответствующего оборудования и достаточного обеспечения свежезамороженной плазмой, а также рядом других обстоятельств. И все же наиболее вероятно, что главной причиной является отсутствие уверенности в достаточной терапевтической эффективности этого метода при значительных затратах, связанных с его организацией и проведением.

В ГКБ №52 Департамента здравоохранения Москвы, перепрофилированной для лечения больных COVID-19, за время пандемии накоплен значительный использования ТПО при лечении этого заболевания.

Целью настоящей работы явились анализ нашего опыта и оценка эффективности ТПО при лечении тяжелых вариантов COVID-19 у больных с почечной недостаточностью.

Материалы и методы

В ретроспективное неконтролируемое наблюдательное одноцентровое исследование включено 211 больных (129 мужчин и 82 женщины) в возрасте от 24 до 86 лет (в среднем 60,4±13,2 г.) с почечной недостаточностью разной природы, осложненной тяжелым течением COVID-19. Все больные лечились с апреля по декабрь 2020 г. в нефрологических отделениях ГБУЗ ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы, перепрофилированных для

оказания медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией.

По поводу почечной недостаточности у 191 больного (90,5%), проводилась заместительная почечная терапия (ЗПТ), причем 141 пациент (66,8%) получал гемодиализ (ГД), из них 128 больных находились на программном гемодиализе (ПГД). Двадцать пациентов (9,5%) до заболевания COVID-19 лечились постоянным амбулаторным перитонеальным диализом (ПАПД), но были временно переведены на ГД в связи с развившейся инфекцией. Тридцать пациентов (14,2%) имели почечный трансплантат в стадии умеренной или выраженной дисфункции. У 20 больных (9,5%) диагностировано острое повреждение почек (ОПП), развившееся на фоне хронической болезни почек (ОПП на ХБП), не требовавшее лечения диализом.

Вся когорта из 211 пациентов была разделена на 2 группы. В одну из них было включено 124 (58,8%) больных, лечившихся с 01июля по 15 декабря 2020 г., у которых в комплекс терапии COVID-19 (см ниже) был включен ТПО (группа ТПО). К другой группе отнесено 87 (41,2%) пациентов, лечившихся ранее – с 01 апреля по 30 июня 2020 и не получавших ТПО («исторический контроль», контрольная группа). В группе ТПО было 82 мужчины и 42 женщины в возрасте 61,1±13,3 г., в контрольной группе мужчин было 47, женщин – 40 в возрасте 63,5±14,0 лет.

Распределение больных в выделенных группах в зависимости от характера почечной недостаточности и варианта ЗПТ представлено в таблице 1. Как показано в таблице 1, состав больных в сравниваемых группах несколько различался, в частности доля больных на программном гемодиализе (ПГД) в группе ТПО была ниже, а доля реципиентов с дисфункцией почечного трансплантата – выше, чем в контрольной группе. И в целом суммарный удельный вес больных, получавших хронический диализ (ПГД+ПАПД), в контрольной группе был примерно на 20% выше, чем в группе пациентов, лечившихся ТПО (табл. 1).

COVID-19 диагностировался на основании клинической картины болезни и подтверждался данными полимеразной цепной реакции (ПЦР) с целью выявления РНК вируса из материала мазка, полученного из носоглотки, а также результатами компьютерной томографии (КТ) грудной клетки.

ПЦР выполнялась с помощью тест-систем «Ампли Тест SARS-CoV-2» (ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России), «Поливир SARS-CoV-2 Express» (ООО Научно-производственная фирма «Литех», Россия), «РеалБест РНК SARS-CoV-2» ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» (Россия).

КТ-диагностика и лабораторное обследование проводились соответственно изданным Минздравом России временным методическим рекомендациям

Таблица 1 | Table 1

Число больных в сравниваемых группах в зависимости от вида заместительной почечной терапии*

Number of patients in the compared groups depending on the type of renal replacement therapy

Вариант ЗПТ	Группа ТПО	Контрольная группа	*p*
	Число больных %	Число больных %	
ПГД	66-53,2%	62-71,3%	<0,01
ПАПД	11-8,9%	9-10,3%	
ПГД+ПАПД	77-62,1%	71-81,3%	<0,01
ОПП на ХБП, включая ГД-потребное	23-18,55% 6-4, 84%	10-11,5% 7-8, 04%	
Дисфункция почечного трансплантата	24-19,35%	6-6,9%	<0,01
Всего больных в группе	124	87	

* ТПО – терапевтический плазмообмен, ПГД – программный гемодиализ, ПАПД – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, ОПП на ХБП – острое повреждение почек на фоне хронической болезни почек

по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции [64]. У всех больных проводилась регулярная пульсоксиметрия с измерением SpO2 для диагностики дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии, выполнялись и контролировались в динамике клинический анализ крови с определением уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, а также биохимическое исследование уровня в сыворотке крови мочевины, креатинина, электролитов, глюкозы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего билирубина, альбумина и лактатдегидрогеназы. Как основные лабораторные маркеры активности заболевания определялись С-реактивный белок (СРБ) и ферритин сыворотки крови, исследовался Д-димер. Тяжесть состояния больных оценивалась по шкалам APACHE II и SOFA. ОРДС диагностировали на основании положений Берлинской классификации 2012 г [65].

Лечение COVID-19 также проводилось в соответствии с временными рекомендациями Минздрава России [32, 64, 66]. Соответственно все пациенты получали противовирусную терапию лопинавиром (200 мг/сут), бустированным ритонавиром (50 мг/сут) в сочетании с гидроксихлорохином (200 мг/сут) и антибиотиками. Кроме того, в большинстве случаев применялся антагонист рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаб, который вводился внутривенно в дозе 6-8 мг/кг однократно или дважды с интервалом 24 час. С целью профилактики тромботических осложнений всем пациентам вводились препараты низкомолекулярного гепарина.

У реципиентов трансплантированной почки изменялся режим иммуносупрессии, в связи с чем отменялись микофенолаты, минимизировались дозы ингибиторов кальцинейрина, тогда как доза кортико-

стероидов повышалась в 2 раза в сравнении с исходной.

Процедуры ТПО проводились на аппарате Plasauto (Япония) с набором магистралей и плазмофильтром Plasmaflow 0,5. в режиме через день (редко ежедневно), в количестве 3-5 сеансов плазмообмена с введением до 2,5-3,0 л свежезамороженной плазмы.

В связи с дыхательной недостаточностью все пациенты получали кислородную поддержку, которая обеспечивалась назальной инсуфляцией увлажненным кислородом, а при ее недостаточной эффективности применялись высокопоточная назальная оксигенация, неинвазивная вентиляция легких или ИВЛ.

Лечение гемодиализом в группе пациентов на ПГД проводилось в обычном режиме по 12 час. в неделю в виде сеансов интермиттирующего гемодиализа или гемодиафильтрации на аппаратах FRESENIUS 5008. Как отмечено выше, больные, лечившиеся до заболевания COVID-19 ПАПД, временно переводились на интермиттирующий ГД.

Статистический анализ: при нормальном распределении непрерывных переменных рассчитывались средние значения и среднеквадратическое отклонение, а в случаях их неправильного распределения вычислялись медиана, 25 и 75 персентили. Результаты лечения оценивали по уровню летальности. Сравнительный анализ средних показателей, а также относительных величин выполнялся по t-критерию Стьюдента, а при неправильном распределении переменных – по критерию Манна-Уитни. При сравнении переменных значимыми считали различия при $p<0,05$. При статистической обработке данных использовали пакет программ SPSS (версия 22).

Результаты исследования

Диагноз КОВИД-19 у всех наблюдавшихся больных был подтвержден результатами ПЦР, а также данными КТ грудной клетки, выявлявшей характерную картину пневмонии, свойственную этому заболеванию.

Важнейшие исходные клинико-лабораторные параметры пациентов с COVID-19 в ТПО и контрольной группах представлены в таблице 2. При поступлении состояние всех больных было примерно сопоставимо тяжелым и оценивалось по шкале SOFA медианой 7 (5;8) баллов в группе ТПО и 6 (5;8) баллов в контрольной группе (p 0,4), что позволяет отнести обе группы к одной и той же прогностической категории.

Таблица 2 | **Table 2**

Важнейшие исходные клинико-лабораторные параметры у пациентов групп ТПО и контрольной*

The most important baseline clinical and laboratory characteristics in patients in the TPE and control groups

Параметр	Группа ТПО	Контрольная группа	*p*
Возраст, лет	61,1±13,3	63,5±14,0	0,2
SOFA , балл	7 (5; 8)	6 (5; 8)	0,4
СРБ, мг/л	80,0 (35,5; 140,0)	67,0 (27,5; 104,8)	0,1
ПКТ, нг/мл	1,1 (0,17; 2,0)	2,0 (0,9; 4,9)	0,037
ЛДГ, Ед/л	612.6 (463,1; 818,3)	495,0 (329,0; 709,0)	0,045
Ферритин, мкг/л	613,0 (351,7; 754,5)	537,9 (368,0; 709,3)	0,09
Д-димер, мкг FEU/мл	1036,0 (248,8; 1942,3)	809,0 (401,5; 1992,3)	0,7
Альбумин, г/л	31,5 (29,4; 35,9)	32,7 (27,9; 36,2)	0,97
Креатинин, мкмоль/л	506,0 (110,9; 624,4)	459,5 (334,2; 585,0)	0,38
Мочевина, ммоль/л	22,0 (9,55; 25,7)	17,6 (11,3; 25,9)	0,06
Hb, г/л	93,0 (89,0; 131,0)	94,0 (83,8; 109,0)	0,9
Лимфоциты, $x10^9$/л	0,6 (0,4; 1,0)	0,6 (0,5; 0,9)	0,18
Тромбоциты, $x10^9$/л	164,0 (117,0; 207,3)	150,0 (119,8; 226,5)	0,27

* В таблице представлены значения медиан приведенных показателей и 25 и 75 персентилей.
Условные обозначения: СРБ – С-реактивный белок, ПКТ – прокальцитонин, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, Hb – гемоглобин

Лихорадка с температурой тела 38°С и выше определялась у 18% пациентов группы ТПО и у 35,6% – контрольной группы ($p<0,01$). У большинства остальных пациентов наблюдался субфебрилитет.

В клинической картине болезни доминировала симптоматика тяжелой пневмонии. Распределение больных в обеих группах в зависимости от тяжести поражения легких представлено в таблице 3. Как показано в таблице, более чем в половине случаев как в группе ТПО, так и в группе контроля объем поражения легких составлял 50-75%, а в части случаев даже превышал 75%, что по данным КТ соответствует COVID-19-пневмонии 3-4 степени тяжести. Поражение 25-50% ткани легких, соответствующее КТ 2 степени, в обеих группах диагностировано только примерно в одной трети случаев. Лишь в единичных случаях изменения в легких были менее распространенными и соответствовали КТ 1 ст. Таким образом по тяжести и распространенности поражения легких сравниваемые группы были также сопоставимы (табл. 3).

Таблица 3 | **Table 3**

Число больных в сравниваемых группах в зависимости от тяжести поражения легких

Number of patients in the compared groups depending on the severity of lung damage

Градации изменений по КТ	Группа ТПО Число больных (%)	Контрольная группа Число больных (%)	*p*
КТ ≥ 3	83 (66,9%)	47 (54%)	>0,1
КТ ≥ 2	36 (29%)	27 (31%)	>0,1
КТ ≥ 1	5 (4%)	13 (14,9%)	<0,01

Все больные нуждались в респираторной поддержке, которая примерно у половины из них обеспечивалась назальной инсуффляцией увлажненным кислородом потоком 4-5 л/мин, а у остальных – проводились высокопоточная назальная оксигенация, неинвазивная вентиляция легких или ИВЛ. При этом в контрольной группе, в отличие от группы ТПО, преобладала ИВЛ, что может быть частично связано с ее предпочтением на ранних этапах, до начала применения ТПО, в то время как с внедрением последнего сложилось впечатление некоторого ослабления гипоксемии, что позволило чаще использовать неинвазивные методики.

В целом анализ клинической картины болезни свидетельствует о том, что тяжесть состояния пациентов обеих групп была примерно сопоставимой и определялась прежде всего тяжелой распространенной пневмонией с дыхательной недостаточностью и гипоксемией на фоне системного воспалительного ответа, обусловленного новой коронавирусной инфекцией. О последнем, в частности, свидетельствовали и лабораторные данные. Как следует из таблицы 2, в обеих группах определялись высокий и не различающийся значимо уровень СРБ, ферритина, лактатдегидрогеназы, а также Д-Димера. Кроме того, обе группы практически не различались как по уровню лимфопении и тромбоцитопении, так и по степени азотемии (табл. 2).

Тяжелому течению COVID-19 соответствовал и высокий уровень летальности, который, однако, существенно различался в сравниваемых группах. Среди получавших ТПО умерло 56 из 124 больных, в контрольной группе – 64 из 87 пациентов. Соответственно показатель летальности в группе пациентов, не получавших ТПО, составил 73,5%, в то время как на фоне применения ТПО он был равен 45,16% (p<0,001) (рис. 1).

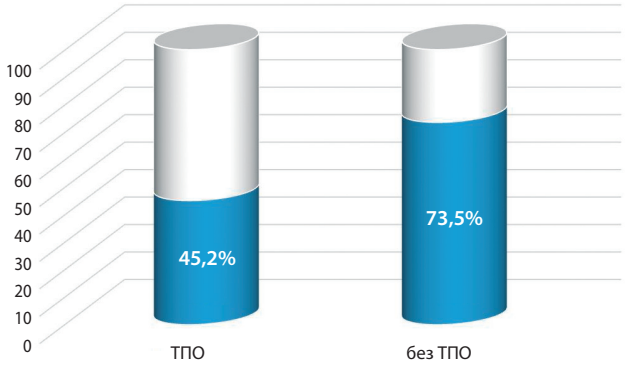


Рис.1. Летальность пациентов с COVID-19 в группе ТПО в сравнении с контрольной (p<0,001)

Fig. 1. Mortality rate in patients with COVID-19 in the TPE group compared to the control group (p<0.001)

Обсуждение

В нашей работе мы проанализировали результаты применения ТПО при лечении тяжелой формы COVID-19 у больных с почечной недостаточностью, подавляющее большинство из которых (90,5%) получали заместительную почечную терапию, как правило, диализом и существенно реже имели почечный трансплантат. При этом выяснилось, что ТПО способствует существенному снижению летальности этой категории больных в сравнении с таковой среди таких же пациентов со сходной тяжестью заболевания, которым проводилась только противовирусная, антибактериальная и иммуномодулирующая терапия. Эти данные полностью согласуются с литературными, демонстрирующими эффект ТПО в лечении тяжелых форм COVID-19 по результатам как единичных наблюдений, так и когортных исследований (46-53). Так V. Jaiswal и соавт. [55], применив ТПО в комплексе с последующим введением плазмы реконвалесцентов у 14 больных в критическом состоянии, констатировали во всех случаях улучшение клинического состояния, которое сопровождалось значительным снижением уровней в крови маркеров воспаления и показателя летальности в сравнении с литературными данными, полученными у подобных же больных, леченных традиционно. В другом исследовании F. Khamis и соавт. [58] оценили результаты наблюдений 11 больных с тяжелой дыхательной недостаточностью и признаками ОРДС или с одышкой ≥30 дыханий в минуту, в части случаев с септическим шоком и/или полиорганной дисфункцией, которым проводился ТПО в режиме 5 процедур в каждом случае. К концу курса лечения авторами отмечено снижение показателей SOFA, уровней D-димера, ферритина и IL-6, а также статистически высоко значимое снижение летальности: с 35% в контрольной группе, к которой было отнесено 20 подобных же пациентов, до нулевого уровня в группе ТПО. Следует отметить, однако, что слабым местом приведенных выше исследований является отсутствие рандомизации, что делает уязвимым заключение о корректности и правомочности сравнения леченной и контрольной групп.

В этой связи с этим заслуживают специального внимания результаты ретроспективного исследования S.M. Kamran и соавт. [59], которые с целью оценки эффекта ТПО применили метод псевдорандомизации, то есть специальный анализ с корректировкой исходных данных для получения более достоверных результатов сравнения (Propensity Score Matching). В это исследование авторы включили 90 больных, разделенных на 2 группы (леченных и не леченных ТПО) по 45 чел., исходно сходных по всем важнейшим клинико-лабораторным параметрам. В каждой группе было по 6,6% пациентов со среднетяжелым течением болезни, по 44,4% – с тяжелым течением и по 49% – в критическом со-

стоянии. Выживаемость больных к 28 дню болезни в группе ТПО составляла 91,1%, тогда как в контрольной группе – только 61,5% (p<0,001), причем это различие определялось, главным образом, более низкой выживаемостью больных в критическом состоянии, при котором она была равна 81,8% в ТПО-подгруппе и 40,9% в контроле. В подгруппе ТПО сокращался срок разрешения тяжелого/критического состояния и длительность госпитализации. Полученные данные позволили авторам характеризовать ТПО как жизнеспасающий метод лечения.

С приведенными данными, однако, не согласуются результаты исследования F. Faqihi и соавт., которое планировалось как открытое контролируемое и рандомизированное, но было закончено преждевременно. Все пациенты были госпитализированы в ОРИТ, нуждались в ИВЛ и имели признаки септического шока и/или полиорганной дисфункции. На фоне ТПО отмечено восстановление числа лимфоцитов периферической крови и уровня ADAMTS-13, а также снижение уровня в крови ферритина, D-димера, ЛДГ и IL-6. В более поздние сроки у этих больных было также констатировано снижение тяжести состояния по шкале APACHE II. Летальность к 35 дню заболевания в группе ТПО составила 20,9%, в группе контроля – 34,1%, однако эти различия не достигли статистической значимости [67].

В целом анализ литературы позволяет сделать вывод о несомненной эффективности ТПО в лечении COVID-19 и о снижении при его применении летальности больных в тяжелом или критическом состоянии до 21-28% и даже до нулевого уровня. В то же время, в наших наблюдениях уровень летальности как в контрольной, так и в леченной ТПО группах был значительно выше. Фактически у наблюдавшихся нами больных с тяжелым течением COVID-19 с выраженной гипоксемией, требовавшей в половине случаев инвазивной или неинвазивной ИВЛ, если они лечились только противовирусными, антибактериальными и иммуномодулирующими препаратами летальность была крайне высокой и достигала 73,5%. И только в условиях ТПО, который мы сочетали с применением антагонистов ИЛ-6, было достигнуто ее снижение до 45%. Причина столь высокой летальности, отличающей наши данные от литературных, вероятнее всего связана с тем, что в отличие от других авторов, изучавших эффективность ТПО у больных в критическом состоянии в общей популяции, мы применили этот лечебный подход при выраженной, как правило, далеко зашедшей почечной недостаточности, у пациентов, 91% из которых получал заместительную почечную терапию. Исследований, посвященных этому вопросу, в доступной литературе мы не встретили. В связи с этим представляется весьма вероятным, что высокий уровень летальности в наших наблюдениях может быть обусловлен наблюдаемой у большинства наших пациентов хронической уремией со свойственными ей нарушениями иммунной регуляции и сдвигами параметров гомеостаза, что способствует усилению риска смерти этих больных при возникновении у них тяжелых форм COVID-19. Косвенным подтверждением этого предположения являются данные о более тяжелом течении COVID-19 и повышенном в сравнении с общей популяцией уровне летальности при этом заболевании как больных с ХБП, так и особенно получающих программный гемодиализ или имеющих дисфункцию трансплантированной почки [68-73].

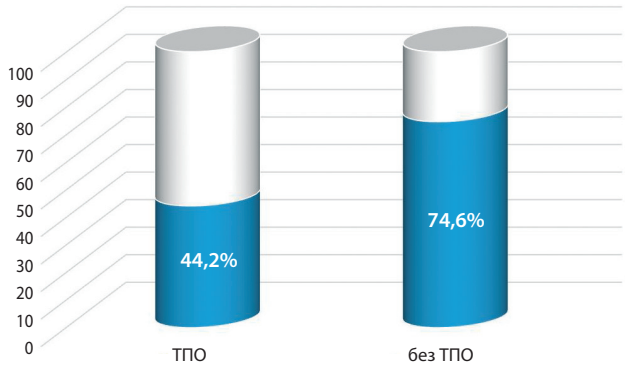


Рис. 2. Летальность пациентов с COVID-19, получающих лечение диализом, в группе ТПО в сравнении с контрольной группой (p<0,001)

Fig. 2. Mortality rate in COVID-19 patients treated with dialysis in the TPO group compared to the control group (p<0.001)

Определенным ограничением нашего исследования является значимое преобладание больных на хроническом диализе (гемо и перитонеальном) в контрольной группе в сравнении с группой ТПО (81,5%, против 62,1%, p<0,01). В связи с этим для исключения возможной некорректности сравнения выделенных групп даже при том, что исходный уровень маркеров воспаления в этих группах был сопоставим, мы оценили эффект ТПО только среди больных, получающих хронический диализ. В связи с этим были выделены две подгруппы, в одну из которых включено 77 больных на ПГД или ПАПД, которым проводился ТПО, в другую – 71 такой же больной, но не леченный ТПО. Уровень летальности в контрольной подгруппе, в которой ТПО не проводился, составил 74,6%, в то время как в условиях ТПО он снизился до 44,15% (p<0,001) (рис. 2). Эти данные являются дополнительным аргументом в пользу применения ТПО при тяжелом течении COVID-19 у больных с хронической почечной недостаточностью, то есть в условиях действия уремических факторов, усугубляющих риск смерти при этом заболевании.

Заключение

Терапевтический плазмообмен, способствуя снижению уровня в крови провоспалительных цитокинов и маркеров воспаления, является действенным,

жизнеспасающим подходом к лечению тяжелых вариантов COVID-19, доказавшим свою эффективность в общей популяции. Наши данные демонстрируют его благоприятное действие и у больных с далеко зашедшей почечной недостаточностью, хотя у последних эффект ТПО может быть до известной степени ограничен влиянием уремических факторов, включающих как действие уремических токсинов, так и свойственную уремии дисфункциию иммунной системы, что определяет повышенный риск смерти при COVID-19 пациентов на диализе и после трансплантации почки.

Проблема применения ТПО приобретает особую актуальность в свете спорных вопросов эффективности существующих методов лечения COVID-19 у больных на заместительной почечной терапии, в том числе рисков развития у них инфекционных осложнений при применении антицитокиновых моноклональных антител и кортикостероидов. В этом отношении ТПО, направленный на купирование цитокинового шторма, элиминацию медиаторов воспаления и провоспалительных цитокинов, уровень которых особенно возрастает при почечной недостаточности, представляется одним из действенных подходов к лечению тяжелых вариантов COVID-19 у этой категории больных. Дополнительными достоинствами этого метода являются также восстановление коагуляционного статуса и возможность снижения при применении ТПО доз антагонистов рецепторов IL-6, усугубляющих иммуносупрессию на фоне вирусной инфекции.

Сказанное выше, как и полученные нами результаты наблюдений, позволили сформулировать протокол показаний и методики проведения ТПО при тяжелом течении COVID-19 у больных с далеко зашедшей почечной недостаточностью, утвержденный для работы в ГКБ 52 Департамента здравоохранения Москвы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Вклад авторов. *Н.Ф. Фролова, Н.А. Томилина, М.Л. Зубкин – концепция и дизайн исследования; К.Э. Лосс, Р.Т. Исхаков, Г.Н. Арболишвили, М.А. Фролов, С.С. Усатюк, Ю.В. Стрельцов, Л.Ю. Артюхина – сбор и обработка материала; Е.С. Столяревич – статистическая обработка данных; Н.А. Томилина, Н.Ф. Фролова, Г.В. Волгина – написание текста; Н.А Томилина, Н.Ф. Фролова, Г.В. Волгина редактирование; Н.А Томилина, Н.Ф. Фролова, Г.В. Волгина, О.Н. Котенко, М.А. Лысенко – утверждение окончательного варианта статьи.*

Authors' contribution. *N.A. Tomilina, N.F. Frolova, M.L. Zubkin – research concept and design; K.E. Loss, R.T. Iskhakov, G.N. Arbolishvili, M.A. Frolov, S.S. Usatyuk, Yu.V. Streltsov, L.Yu. Artyukhina – collection and processing of material; E.S. Stolyarevich– statistical data processing; N.A. Tomilina, N.F. Frolova, G.V. Volgina – text writing; N.A. Tomilina, N.F Frolova, G.V. Volgina – editing; N.A. Tomilina, N.F. Frolova, G.V. Volgina, O.N. Kotenko, M.A. Lysenko – approval of the final version of the article.*

Список литературы

1. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. Arcgis Johns Hopkins University coronavirus.jhu.edu CSSEGISandData / COVID-19 Public
2. Official data from local governments via gogov.ru
3. *Huang C., Wang Y., Li X. et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395: 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. *Wu Z., McGoogan J.M.* Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020; 323(13): 1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
5. *Yang X., Yu Y., Xu J. et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020; 8: 475-81. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
6. *Horby P., Lim S., Emberson J.R. et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. The RECOVERY Collaborative Group. N Engl J вставить страницы Med nejm.org. doi: 10.1056/NEJMoa2021436 2021 Feb 25;384(8):693-704.
7. *Zhou F., Yu T., Du R. et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395: 1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
8. *Azkur A.K., Akdis M., Azkur D. et al.* Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. Allergy. 2020; 75: 1564-1581. doi: 10.1111/all.14364.
9. *Ye Yi., Lagniton P.N., Ye S. et al.* COVID-19: What has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. Int J Biol Sci. 2020; 16: 1753-1766. doi: 10.7150/ijbs.45134.
10. *Peng Y., Mentzer A.J., Liu G. et al.* Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. Nat Immunol. 2020; 21: 1336-1345. doi: 10.1038/s41590-020-0782-6.
11. *Wong C.K., Lam C.W.K., Wu A.K.L. et al.* Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. Clin Exp Immunol. 2004; 136: 95-103. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x.
12. *Baillie J.K., Digard P.* Influenza — time to target the host? N Engl J Med. 2013; 369:191-3. doi: 10.1056/NEJMcibr1304414.
13. *Moore J.B., June C.H.* Cytokine release syndrome in severe COVID-19. Science. 2020; 368(6490): 473-474. doi:10.1126/science.abb8925.
14. *Gupta S., Leaf D.E.* Tocilizumab in COVID-19: some

clarity amid controversy. Lancet. 2021; 397(10285):1599-1601. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00712-1.

15. *Ye Q., Wang B., Mao J.* The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. Journal of Infection. 2020; 80: 607-613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.

16. *Fajgenbaum D.C., June C.H.* Cytokine Storm. N Engl J Med. 2020; 383(23): 2255-2273. doi:10.1056/NEJMra2026131.

17. *Abdurrahman T, Aslihan A. Güler, Marco M-C.* COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs Turk J Med Sci. 2020 Apr 21; 50 (SI-1): 620-632. doi: 10.3906/sag-2004-168.

18. *Kim J. S., Lee J.Y., Yang J.W. et al.* Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19 Theranostics. 2021; 11(1): 316-329. doi: 10.7150/thno.49713.

19. *Ruan Q., Yang K., Wang W. et al.* Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [published correction appears in Intensive Care Med. 2020 Apr 6;:]. Intensive Care Med. 2020; 46(5): 846-848. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.

20. *Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T.* IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014; 6:a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295.

21. *Pelaia C., Tinello C., Vatrella A. et al.* Lung under attack by COVID-19-induced cytokine storm: Pathogenic mechanisms and therapeutic implications. Ther Adv Respir. Dis. 2020; 14: 1753466620933508. doi: 10.1177/1753466620933508.

22. *Chang J.C.* Sepsis and septic shock: endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease. Thromb J. 2019; 17: 10. doi: 10.1186/s12959-019-0198-4.

23. *Pujari R., Thommana M.V., Ruiz Mercedes B., et al.* Therapeutic Options for COVID-19: A Review. Cureus. 2020; 12(9): e10480. doi: 10.7759/cureus.10480.

24. *Tabibi S., Tabibi T., Conic R.R.Z. et al.* Therapeutic Plasma Exchange: A potential Management Strategy for Critically Ill COVID-19 Patients. Journal of Intensive Care Medicine. 2020; 35(9): 827-835. doi: 10.1177/0885066620940259.

25. *Keith P., Day M., Perkins L. et al.* A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19 Critical Care. 2020; 24:128 https://doi.org/10.1186/s13054-020-2836-4.

26. *Balagholi S., Dabbaghi R., Eshghi P. et al.* Potential of therapeutic plasmapheresis in treatment of COVID-19 patients: Immunopathogenesis and coagulopathy Transfus Apher Sci. 2020; 59(6): 102993. doi: 10.1016/j.transci.2020.102993.

27. *Iannaccone G., Scacciavillani R., Del Buono M.G. et al.* Weathering the Cytokine Storm in COVID-19: Therapeutic Implications. Cardiorenal Med. 2020; 10(5): 277-287. doi: 10.1159/000509483.

28. *Guaraldi G., Meschiari M., Cozzi-Lepri A. et al.* Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol. 2020; 2(8): e474–e484. doi:10.1016/S2665-9913(20)30173-9.

29. *Somers E.C., Eschenauer G.A., Troost J.P. et al.* Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. Clin Infect Dis. 2021; 73(2): e445–e454. doi: 10.1093/cid/ciaa954.

30. *Biran N., Ip A., Ahn J. et al.* Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. Lancet Rheumatol. 2020; 2 (10): e603–e612. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30277-0.

31. *Hermine O. Mariette X., Tharaux P.L. et al.* Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial [published correction appears in JAMA Intern Med. 2021 Jan 1;181(1):144] [published correction appears in JAMA Intern Med. 2021 Jul 1;181(7):1021]. JAMA Intern Med. 2021; 181(1): 32-40. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6820

32. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). 11 версия. Министерство здравоохранения Российской федерации Москва 07.05.2021.

Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). 11 versiya. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy federatsii Moskva 07.05.2021

33. *Ghosn L., Chaimani A., Evrenoglou T. et al.* Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2021; 3(3): CD013881. Published 2021 Mar 18. doi:10.1002/14651858.CD013881.

34. *Parr J.B.* Time to Reassess Tocilizumab's Role in COVID-19 Pneumonia. JAMA Intern Med. 2021; 181(1): 12-15. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6557.

35. *Cavalli G., De Luca G., Campochiaro C. et al.* Interleukin 1 blockade with high dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol. 2020 Jun; 2(6): e325–e331.doi: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2.

36. *Ucciferri C., Auricchio A., Di Nicola M. et al.* Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. Lancet Rheumatol. 2020; 2(8): e457–ee458. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30167-3.

37. *Смирнов В.С., Тотолян А.А.* Некоторые возможности иммунотерапии при коронавирусной инфекции. Инфекция и иммунитет. 2020; 10(3): с.446-458. doi: 10.15789/2220-7619-SPO-1470.

Smirnov V.S., Totolyan A.A. Nekotoryye vozmozhnosti immunoterapii pri koronavirusnoy infektsii. Infektsiya i immunitet. 2020; 10(3): s.446-458doi: 10.15789/2220-7619-SPO-1470.

38. *Rock G., Anderson D., Clark W. et al.* Canadian Apheresis Group; Canadian Association of Apheresis Nurses. Clinical Trial. Does cryosupernatant plasma improve outcome in thrombotic thrombocytopenic purpura? No answer yet. Br J Haematol. 2005; 129(1): 79-86. doi: 10.1111/j.1365-2141.

39. *Clark W.F., Huang S.-H.S., Walsh M.W. et al.* Plasmapheresis for the treatment of kidney diseases. Kidney International. 2016; 90: 974-984; http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.06.009.

40. *Nguyen T.C., Han Y.Y.* Plasma exchange therapy for thrombotic microangiopathies. Organogenesis. 2011; 7(1): 28-31. doi:10.4161/org.7.1.14027.

41. *Keith P.D., Wells A.H., Hodges J. et al.* The therapeutic efficacy of adjunct therapeutic plasma exchange for septic shock with multiple organ failure: a single center experience. Critical Care. 2020; 24: 518. https://doi.org/10.1186/s13054-020-03241-6.

42. *Rimmer E., Houston B.L., 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; 18

(6): 699. doi: 10.1186/s13054-014-0699-2.

43. *Knaup H., Stahl K., Schmidt B.M.W. 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; 22(1):285. doi: 10.1186/s13054-018-2220-9.

44. *Patel P., Nandwani V., Vanchiere J. et al.* Use of therapeutic plasma exchange as a rescue therapy in 2009 pH1N1 influenza A—An associated respiratory failure and hemodynamic shock. Pediatr Crit Care Med. 2011; 12(2): e87–e89. doi:10.1097/PCC.0b013e3181e2a569.

45. *Liu X., Zhang Y., Xu X. et al.* Evaluation of plasma exchange and continuous veno-venous hemofiltration for the treatment of severe avian influenza A (H7N9): a cohort study. Ther Apher Dial. 2015; 19(2): 178-84. doi: 10.1111/1744-9987.12240.

46. *Adeli S.H., Asghari A., Tabarraii R. et al.* Therapeutic plasma exchange as a rescue therapy in patients with coronavirus disease 2019: a case series. Pol Arch Intern Med. 2020; 130(5): 455-458. doi:10.20452/pamw.15340.

47. *Altmayer V., Saheb S., Rohaut B. et al.* Therapeutic plasma exchange in a critically ill Covid-19 patient. J Clin Apher. 2021; 36:179-182. doi: 10.1002/jca.21830.

48. *Morath C., Weigand M.A., Zeier M. et al.* Plasma exchange in critically ill COVID-19 patient. Critical Care 2020; 24: 481. doi: 10.1186/s13054-020-03171-3.

49. *Fernandez J., Gratacos-Gines J., Olivas P. et al.* for the Covid Clinic Critical Care (CCCC) Group Plasma Exchange. An Effective Rescue Therapy in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 Infection. Critical Care Medicine. 2020; 48 (12): e1350–e1355. doi: 10.1097/CCM.0000000000004613.

50. *Hua T., Li M., Li.* Therapeutic plasma exchange therapy support for critical COVID-19: A case report. Ther Apher Dial. 2021; 25: 533-535. doi: 10.1111/1744-9987.13586.

51. *Keith P., Day M., Choe C. et al.* The successful use of therapeutic plasma exchange for severe COVID-19 acute respiratory distress syndrome with multiple organ failure. SAGE Open Med Case Rep. 2020; 8: 2050313X20933473. doi: 10.1177/2050313X20933473.

52. *Zhang L., Zhai H., Ma S. et al.* Efficacy of therapeutic plasma exchange in severe COVID-19 patients. Br J Haematol. 2020; 190(4): e181–e183. doi: 10.1111/bjh.16890.

53. *Ma J., Xia P., Zhou Y. et al.* Potential effect of blood purification therapy in reducing cytokine storm as a late complication of critically ill COVID-19. Clin Immunol. 2020; 214: 108408. doi:10.1016/j.clim.2020.108408.

54. *Shi H., Zhou C., He P. et al.* Successful treatment with plasma exchange followed by intravenous immunoglobulin in a critically ill patient with COVID-19 International Journal of Antimicrobial Agents. 2020; 56(2): 105974. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105974.

55. *Jaiswal V., Nasa P., Raouf M. et al.* Therapeutic plasma exchange followed by convalescent plasma transfusion in critical COVID-19—An exploratory study. International Journal of Infectious Diseases. 2021; 102: 332-334. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.085.

56. *Varghese J., Subramanian P., Jayanthi V.* Therapeutic Plasma Exchange Using Convalescent Plasma Replacement Therapy in Severe COVID-19 Infections: A Potential Therapeutic Option. EMJ Innov. 2021; 5 (1): 78-83. DOI/10.33590/emjinnov/20-00183. https://doi.org/10.33590/emjinnov/20-00183.

57. *Sarfraz A., Singh-Makkar S., Sarfraz Z. et al.* Therapeutic Plasma Exchange and COVID-19: A Rapid Review. J Clin Immunol Immunother. 2020; 6: 041. DOI: 10.24966/CIIT-8844/1000041.

58. *Khamis F., Zakwani I., Hashmi S. A.et al.* Therapeutic plasma exchange in adults with severe COVID-19 Infection. International Journal of Infectious Diseases 2020; 99: 214-218. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.064.

59. *Kamran S.M., Mirza Z.E., Naseem A. et al.* Therapeutic plasma exchange for coronavirus disease-2019 triggered cytokine release syndrome; a retrospective propensity matched control study. PLoS One. 2021; 16(1): e0244853. Published 2021 Jan 7. doi:10.1371/journal.pone.0244853

60. *Patidar G.K., Land K.J., Vrielink H. et al.* Understanding the role of therapeutic plasma exchange in COVID-19: preliminary guidance and practices Vox Sang. 2021; 116(7): 798-807. doi: 10.1111/vox.13067.

61. *Honore P.M., Gutierrez L. B., Kugener L. et al.* TPE seems to be a treatment that may improve outcomes by effectively removing fibrin degradation products and restoring coagulation status: fact or fiction? Critical Care 2020; 24:599. doi: 10.1186/s13054-020-03309-3.

62. *Honore P. M., Mugisha P. M., Kugener L. et al.* Therapeutic plasma exchange as a routine therapy in septic shock and as an experimental treatment for COVID-19: we are not sure. Critical Care. 2020; 24: 226. doi: 10.1186/s13054-020-02943-1.

63. *Stahl K., Bode C., David S.* First do no harm—beware the risk of therapeutic plasma exchange in severe COVID-19. Critical Care. 2020; 24: 363 https://doi.org/10.1186/s13054-020-03070-7.

64. Временные методические рекомендации. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». 8 версия. Министерство здравоохранения Российской федерации 03.09.2020. Москва

Vremennye metodicheskie rekomendatsii. «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)». 8 versiya. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi federatsii 03.09.2020. Moskva

65. *Ranien V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T. et al.* Acute respiratory distress syndrome. The Berlin definition. JAMA. 2012; 307 N23: 2526-2533 doi: 10.1001/jama.2012.5669.

66. Временные методические рекомендации. "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)". 9 версия. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Москва 26.10.2020.

Vremennye metodicheskie rekomendatsii. «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)». 9 versiya. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi federatsii 26.10.2020. Moskva

67. *Faqihi F., Alharthy A., Abdulaziz S. et al.* Therapeutic plasma exchange in patients with life-threatening COVID-19: a randomised controlled clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents. 2021; 57: 106334. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106334.

68. *Henry B.M., Lippi G.* Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. Int Urol Nephrol. 2020; 52(6): 1193-1194.

doi:10.1007/s11255-020-02451-9.

69. *Томилина Н.А., Фролова Н.Ф., Артюхина Л.Ю. и соавт.* Covid-19: связь с патологией почек. Обзор литературы. Нефрология и диализ. 2021; 23(2): 147-159. doi: 10.28996/2618-9801-2021-2-147-159.

Tomilina N.A., Frolova N.F., Artyukhina L.Yu. et al. Covid-19: relationship with kidney diseases. Literature review. Nephrology and dialysis. 2021; 23(2): 147-159. doi: 10.28996/2618-9801-2021-2-147-159.

70. *Ким И.Г., Артюхина Л.Ю., Фролова Н.Ф. и соавт.* SARS-CoV-2 инфекция у реципиентов почечного трансплантата. Нефрология и диализ. 2021; 23(2): 174-184. doi: 10.28996/2618-9801-2021-2-174-184

Kim I.G., Artyukhina L.Yu., Frolova N.F. et al. SARS-CoV-2 infection in kidney transplant recipients. Nephrology and Dialysis. 2021; 23(2): 174-184. doi: 10.28996/2618-9801-2021-2-174-184

71. *Фролова Н.Ф., Ким И.Г., Ушакова А.И. и соавт.* COVID-19 у больных с терминальной стадией хронической болезни почек: анализ работы одного диализного центра. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021; 10(1): 14-23. doi: https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-1-14-23.

Frolova N.F., Kim I.G., Ushakova A.I. et al. COVID-19 in hemodialysis patients. Infection Diseases, news, opinions, training. 2021; 10 (1): 14-23. doi: https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-1-14-23.

72. *Goicoechea M., Ca´mara L.A.S., Macı´as N. et al.* COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. Kidney International. 2020; 98: 27-34. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.031.

73. *Alberici F., Delbarba E., Manenti C. et al.* A report from the Brescia Renal COVID Task Force on the clinical characteristics and short-term outcome of hemodialysis patients with SARS-CoV-2 infection. Kidney International. 2020; 98: 27-34 doi: 10.1016/j.kint.2020.04.030.

Дата получения статьи: 21.03.2022

Дата принятия к печати: 28.04.2022

Submitted: 21.03.2022

Accepted: 28.04.2022