

Современная концепция этиологии, патогенеза, роли антицитокиновой терапии и методов экстракорпорального лечения при новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2)

Обзор литературы

С.В. Масолитин, Т.Г. Ким, А.В. Яралян, Е.Ю. Калинин, Д.В. Лосев

ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ», отделение реанимации и интенсивной терапии с отделом экстракорпоральной детоксикации №1, 119049, Москва, Ленинский проспект, д. 8, Российская федерация

Для цитирования: Масолитин С.В., Ким Т.Г., Яралян А.В. и соавт. Современная концепция этиологии, патогенеза, роли антицитокиновой терапии и методов экстракорпорального лечения при новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2). Обзор литературы. *Нефрология и диализ.* 2022; 24(2):292-300. doi: 10.28996/2618-9801-2022-2-292-300

The modern concept of etiology, pathogenesis, the role of anticytokine therapy and methods of extracorporeal treatment for new coronavirus infection (SARS-CoV-2)

Review

S.V. Masolitin, T.G. Kim, A.V. Yaralian, E.Y. Kalinin, D.V. Losev

N.I. Pirogov Moscow City Clinical Hospital №1, Department of intensive care and extracorporeal detoxification N1, 8 Leninsky pr., Moscow, 119049, Russian Federation

For citation: Masolitin S.V., Kim T.G., Yaralian A.V. et al. The modern concept of etiology, pathogenesis, the role of anticytokine therapy and methods of extracorporeal treatment for new coronavirus infection (SARS-CoV-2). Review. *Nephrology and Dialysis.* 2022; 24(2):292-300. doi: 10.28996/2618-9801-2022-2-292-300

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, ангиотензин-превращающий фермент-2, цитокиновый шторм, провоспалительные цитокины, антицитокиновая терапия, экстракорпоральная детоксикация, гемосорбция

Резюме

В обзоре литературы освещены вопросы актуальности и значимости новой коронавирусной инфекции, дана характеристика вируса, пути инвазии и органного поражения. Акцентировано внимание на факторах риска вирусной инвазии и преморбидном фоне пациентов.

Особое внимание уделено взаимодействию вируса с ACE-2 рецепторами и роль последних в мультиорганной дисфункции. Системно освещены вопросы о роли иммунной системы в противовирусном ответе организма. Так же были рассмотрены независимые предикторы летального исхода при новой коронавирусной инфекции.

Значительное и немаловажное место в статье занимают механизмы поражения легких при COVID-19, большое внимание уделяется патофизиологическому механизму синтеза провоспалительных цитокинов.

Адрес для переписки: Масолитин Сергей Викторович

e-mail: ser.kot.2010@mail.ru

Corresponding author: Dr. Sergey V. Masolitin

e-mail: ser.kot.2010@mail.ru

тельных цитокинов и роль последних в органной дисфункции. В обзоре дано определение «цитокинового шторма», под которым принято понимать гиперактивный иммунный ответ с освобождением большого количества интерферонов, интерлейкинов, хемокинов и других медиаторов.

В обзоре выделены наиболее значимые и известные, в настоящее время, патогенетические цепочки выработки цитокинов. Среди провоспалительных цитокинов, наиболее значимыми являются ИЛ-1, ИЛ-6, TNF. Высокий уровень цитокинов, сопряжен с неблагоприятным исходом.

Отдельное внимание уделено целесообразности и роли антицитокиновой терапии препаратами тоцилизумаб и сарилумаб (Tocilizumab and Sarilumab). Отмечено, что лечение, направленное на патогенетические механизмы развития «цитокинового шторма», антагонистами рецептора к ИЛ-6, может прервать эту жизненно-угрожающую воспалительную реакцию, а, следовательно, и мультиорганную дисфункцию.

Проанализированы основные патогенетические пути и факторы риска развития острого почечного повреждения (Acute Kidney Injury – AKI) при SARS-CoV-2.

В настоящем обзоре уделено особое внимание экстракорпоральным методам лечения, как возможно основного метода борьбы с массивным выбросом пула среднемолекулярных соединений при развитии «цитокинового шторма». Отмечено, что наряду с антицитокиновой терапией для снижения уровня провоспалительных цитокинов, в том числе, для предотвращения полиорганного поражения, могут быть эффективно использованы экстракорпоральные методы лечения. Освещены основные вопросы целесообразности, роли и место применения различных экстракорпоральных методов в комплексной интенсивной терапии при новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2).

Abstract

The review highlights the relevance and significance of the new coronavirus infection, characterizes the virus, the route of invasion, and organ damage. The attention is focused on the risk factors of viral invasion, and the premorbid background of patients.

Special attention is paid to the virus interaction with the ACE-2 receptors and the role of the latter in multiorgan dysfunction. The role of the immune system in the antiviral response is covered. We also considered independent predictors of death in new coronavirus infection.

The mechanisms of lung damage in COVID-19 are reviewed with particular attention to the pathophysiological mechanism of the synthesis of pro-inflammatory cytokines and the role of the latter in organ dysfunction. A definition of the "cytokine storm" that is usually understood as an overactive immune response with the release of a large number of interferons, interleukins, chemokines, and other mediators is given.

The review highlights the most significant and currently known pathogenetic chains of cytokine production. Among them are proinflammatory cytokines, the most significant are IL-1, IL-6, TNF. High cytokine levels are associated with poor outcomes.

Special attention is paid to the feasibility and role of anti-cytokine therapy with drugs tocilizumab and sarilumab. It has been noted that treatment aimed at the pathogenetic mechanisms of the development of the "cytokine storm" by antagonists of the IL-6 receptor can interrupt this life-threatening inflammatory response and, consequently, multiorgan dysfunction.

The main pathogenetic pathways and risk factors for the development of acute kidney injury (Acute Kidney Injury – AKI) in SARS-CoV-2 have been analyzed.

The use of extracorporeal treatment methods, possibly the main methods of combating the massive release of the pool of medium-molecular compounds during the development of a "cytokine storm" are reviewed. It is noted that along with anti-cytokine therapy, extracorporeal methods can effectively reduce the level of proinflammatory cytokines and prevent multiple organ damage. The main issues of expediency, role and place of application of various extracorporeal methods in complex intensive care for new coronavirus infection (SARS-CoV-2) are highlighted.

Key words: novel coronavirus infection, angiotensin-converting enzyme-2, cytokine storm, proinflammatory cytokines, anticytokine therapy, extracorporeal detoxication, hemosorption

Введение

В 2019 году человечество и медицинская наука столкнулись с новым вызовом – эпидемией ранее неизвестного вирусного заболевания COVID-19 или новой коронавирусной инфекцией. 11 марта 2020 г.

Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию этой инфекции [1]. Ежедневно в мире и в России регистрируются тысячи новых случаев заболевания с относительно высокой смертностью [2, 3]. Возбудитель был идентифицирован в первый месяц эпидемии, им оказался ранее неизвестный

однопочечный РНК вирус – коронавирус, способный вызвать тяжелый острый респираторный синдром. Вскоре был расшифрован его геном [4].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2 [1].

Вирусная нагрузка и тяжесть течения заболевания

Было показано, что тяжесть течения новой инфекции связана с самим вирусом: его подтипом, вирусной нагрузкой, а также преморбидным фоном заболевшего – его возрастом, наличием сопутствующих заболеваний. В первые же месяцы пандемии исследователи из Китая заметили, что при тяжелом течении новой инфекции содержание вируса в образцах из носа и глотки у тяжелых пациентов была значимо выше, с максимальными значениями на 5-6 день после начала заболевания, однако описаны случаи максимального выделения вируса на 8-10 день [5]. При более детальном анализе выделения вируса из носоглотки методом ПЦР 76 пациентам, госпитализированным с 21.01 по 4.02.2020 г. в университетский госпиталь в Начанге, оказалось, что при госпитализации уже в первые дни вирусная нагрузка у пациентов с тяжелой COVID-19 инфекцией была примерно в 60 раз выше, чем у пациентов с более легким течением. Выделение вируса из носоглотки продолжалось у тяжелых больных более продолжительное время – до 30 дней, тогда как у большинства пациентов с легким течением ПЦР становилось отрицательным к 10 дню заболевания [6].

Высокая вирусная нагрузка при тяжелых формах заболевания частично объясняет мультиорганность поражения, так как рецепторы к ангиотензин-превращающему ферменту-2 (Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) Receptor), через которые вирус SARS-CoV-2 проникает в клетку, экспрессируются на клетках многих органов, включая не только легкие, но и почки, кишечник, а также эндотелиальные клетки сосудов и сердца.

Факторы, определяющие неблагоприятные исходы

S. Varga et al. (2020) представили доказательства присутствия вируса SARS-CoV-2 в эндотелиальных клетках и прямого поражения эндотелия сосудов с гибелью клеток эндотелия. Гистологическая картина при этом соответствовала картине эндотелиита, что, по мнению авторов, и приводит к развитию таких клинических симптомов как региональная

вазоконстрикция с развитием ишемии, воспаления и склонности к тромбообразованию и частично объясняет повышенную летальность лиц с предсуществующей эндотелиальной дисфункцией. Как известно, это состояние коррелирует с мужским полом, курением, гипертензией, диабетом, ожирением, кардиоваскулярными заболеваниями. Все эти состояния ассоциированы с повышенной смертностью при COVID-19 [7].

В начале пандемии развитие тяжелой формы заболевания и летальность были очень высоки. К примеру, в Италии в начале 2020 г. Примерно 47% диагностированных пациентов были госпитализированы и примерно 6% нуждались в оказании интенсивной и реанимационной помощи [8].

Как предполагается, причиной высокой летальности при тяжелом течении является развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и, так называемого, «цитокинового шторма». Летальность может достигать 40-50% в таких случаях [9-12].

Не вызывает сомнения факт вовлеченности иммунной системы как в защиту от вируса, так в патогенез самого заболевания. Чаще исследователи наблюдают развитие лимфопении, селективной утраты CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, НК-клеток и высокую экспрессию молекул, ингибирующих активность Т-лимфоцитов [13-15].

Кроме этого, все чаще публикуются наблюдения развития общевоспалительного синдрома, чаще у детей и подростков, который у детей может протекать по типу болезни Kawasaki, он получил временное определение мультисистемного воспалительного синдрома у детей (MIS-C). Этот синдром, наряду с ОРДС, требует, согласно протоколам, применения интенсивной терапии, в том числе, в редких случаях, экстракорпоральной мембранной оксигенации и детоксикации вследствие полиорганного поражения и развития шока. Однако о четкой связи этих синдромов с коронавирусной инфекцией пока говорить рано – клинические случаи собираются по всему миру для последующего анализа [7, 16, 17].

В одной из последних работ, на основе изучения течения и исходов тяжелой COVID-19 у 681 пациента Fang-fang C., et al. (2020) были выделены факторы, являющиеся независимыми предикторами летального исхода. Ими оказались отношение нейтрофилов к лимфоцитам (Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio (NLR)), острое повреждение миокарда, уровень СРБ и лактатдегидрогеназы и уровень CD3-T-лимфоцитов. Обнаружение этих предикторов высокой летальности диктует необходимость более агрессивной стратегии лечения этих пациентов. Особенно авторы выделили группу пациентов с тяжелым течением COVID-19, у которых наблюдается сочетание высокого отношения нейтрофилов к лимфоцитам (>0,66) и повреждение миокарда. Оценивая исходы заболевания, авторы отметили, что выживаемость пациентов с использованием не инвазивной

и инвазивной вентиляции легких была ниже, чем без их использования. Смертность в этом исследовании среди тяжелых пациентов составила 15,3%, причем, 80% случаев смерти наступали в течение 14 дней после госпитализации [18, 19].

Роль «цитокинового шторма» в патогенезе и анти-интерлейкиновая терапия

Хотя механизмы поражения легких при COVID-19 до конца не ясны, большое внимание уделяется такому патофизиологическому механизму как повышение синтеза провоспалительных цитокинов, который получил название «цитокинового шторма» больше в открытой, чем в научной, печати. Ранее гематологами предлагался другой термин – синдром высвобождения цитокинов (*cytokine release syndrome* – CRS) который имеет несколько другое значение, чем «цитокиновый шторм».

Само название «цитокиновый шторм» пока не имеет научного строгого определения, и не всеми исследователями поддерживается. В широком смысле, под ним понимают гиперактивный иммунный ответ с освобождением большого количества интерферонов, интерлейкинов, хемокинов и других медиаторов. В норме эти медиаторы являются частью хорошо регулируемой системы врожденного иммунного ответа, предназначенной, в том числе, для эффективного удаления инфекционных агентов. В случае же «цитокинового шторма» уровень медиаторов настолько высок, что представляет опасность для самого организма.

ИЛ-6 – провоспалительный цитокин, который считается ключевым в развитии гиперергического воспалительного ответа и «цитокинового шторма».

Однако несмотря на то, что ИЛ-6 стимулирует продукцию антител, в то же время он подавляет выработку ИЛ-1 и ФНО- α и повышает секрецию ИЛ-4 и ИЛ-10 [20-22]. Напротив, ИЛ-4 и ИЛ-10 дифференцированно влияют на цитокин-опосредованную экспрессию ИЛ-6 в эндотелиальных клетках [23-24].

Эта особенность ИЛ-6 определяет его двойственную роль в развитии воспаления: являясь по своим эффектам провоспалительным цитокином, он оказывает также противовоспалительное действие, ограничивая выработку других провоспалительных цитокинов. Биологический смысл этого, кажущегося парадоксальным, явления сводится к тому, что ИЛ-6, по всей видимости, завершает формирование воспалительного процесса. Основным источником ИЛ-6 являются Th2, макрофаги, нейтрофилы, фибробласты и эндотелиальные клетки, которые секретируют этот цитокин в ответ на ИЛ-1 и, в меньшей степени, на ФНО [24, 25]. Известно, что глюкокортикостероиды вызывают гипомодуляцию ИЛ-6, как и других провоспалительных цитокинов [26].

Многие исследователи подтвердили высокий уровень ИЛ-6 у тяжелых пациентов с ОРДС [27-31], что послужило основанием применения как анти-ИЛ-6 терапии, так и применения глюкокортикостероидов.

В мире продолжают исследования клинической эффективности таких препаратов как тоцилизумаб и сарилумаб (Tocilizumab and Sarilumab) – моноклональных антител к ИЛ-6 для снижения активности воспаления при тяжелом COVID-19 (зарегистрированные исследования – NCT04306705, NCT04322773).

Публикации последних месяцев подтверждают, что иммунный ответ на коронавирус SARS-CoV-2 имеет решающее значение для течения инфекции. Но если этот иммунный ответ слишком сильный, в том числе, сопровождается секрецией большого количества провоспалительных цитокинов, это ведет к развитию неконтролируемого воспаления и ОРДС.

Одним из механизмов формирования «цитокинового шторма» может быть механизм блокирования рецептора к АПФ2 вирусом SARS-CoV-2, который использует этот рецептор для проникновения в клетку и в результате вызывает повышение ангиотензина-2 (АГ-2) в крови. В свою очередь, АГ-2 способен запустить воспаление через влияние на NF- κ B и ИЛ-6-STAT3 в эндотелиальных и эпителиальных клетках с последующим повышением синтеза провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, и развитием «цитокинового шторма». Оба эти механизма – через NF- κ B и/или ИЛ-6-STAT3 возможны, и оба усиливаются с возрастом, повышая риск смерти в пожилом возрасте.

Возможно, эффективность тоцилизумаба связана с блокированием еще одного механизма действия ИЛ-6 – ИЛ-6 связанного сигнального пути индукции ингибитора-1 активации плазминогена (Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) из эндотелиальных клеток сосудов. Вероятно, именно этот механизм объясняет, каким образом ИЛ-6 участвует в развитии эндотелиальной дисфункции и коагулопатии [34]. Этот механизм может дополнять прямое поражающее влияние вируса на эндотелиальные клетки [7].

Лечение, направленное на описанные выше патогенетические механизмы, антагонистом рецептора к ИЛ-6 тоцилизумабом, по мнению Toshio Hirano, Masaaki Murakami (2020) может прервать эту жизнеугрожающую воспалительную реакцию [32].

Это важно не только для выживания пациентов, но и для дальнейшей их реабилитации, так как, как показано в работе Kaneko et al. (2020), высокий уровень провоспалительных цитокинов в крови при тяжелой COVID-19 и ОРДС препятствует формированию клеток памяти в лимфатических узлах и приводит к недолговечности секреции нейтрализующих антител к SARS-CoV-2 у этих пациентов [33].

Роль экстракорпоральных методов лечения в купировании «цитокинового шторма»

Снижение уровня провоспалительных цитокинов с помощью экстракорпоральных методов детоксикации и/или антицитокиновой терапии может иметь значение для повышения выживаемости тяжелых больных. Но если применение анти-ИЛ-6 препаратов, в частности, тоцилизумаба, уже вошло во многие национальные рекомендации, в том числе российские, хотя исследования в этом направлении продолжаются, то эффективность экстракорпоральных методов детоксикации для купирования «цитокинового шторма изучена» недостаточно и публикации практически отсутствуют.

Одна из пионерских работ в этом направлении проводится Rieder M., Wengenmayer T., Staudacher, D. et al. (2020) в Германии, которые описали опыт одновременного проведения процедур ЭКМО (экстракорпоральной мембранной оксигенации) и гемосорбции у 4 пациентов и показали значительное снижение ИЛ-6 после 24-часовой процедуры гемосорбции в отличие от 4 пациентов, получавших только ЭКМО [49]. Для уточнения влияния процедуры сорбции цитокинов одновременно с ЭКМО на клинические исходы авторами запланировано мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование CYCOV-II (регистрационный номер NCT04385771), результаты которого авторы надеются получить к концу 2021 г. с анализом эффективности предложенной тактики у 80 пациентов.

Одновременно в клинике Шарите в Германии с мая 2020 г. проводится исследование эффективности сорбции цитокинов (Cytosorb) в течение 3-7 дней у пациентов с тяжелой COVID-19 и развившимся шоком. В исследовании планируется 80-100 пациентов (по 40-50 в группе с цитосорбцией и без гемоперфузии) [50].

Некоторые авторы подвергают сомнению ведущую роль гиперсекреции провоспалительных цитокинов в развитии ОРДС. В недавней работе Matthijs Koh с соавт. (2020), опубликованной в журнале «Jama» (The Journal of the American Medical Association), сравнили уровень провоспалительных цитокинов (TNF-альфа, ИЛ-6, ИЛ-8) у тяжелых пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии: 46 пациентов с COVID-19, имеющих признаки тяжелой респираторной инфекции, 51 пациент с септическим шоком и тяжелой респираторной инфекцией, 15 – с септическим шоком и без тяжелой респираторной инфекции, 62 пациента с тяжелой сочетанной травмой и 30 пациентов с внегоспитальной остановкой сердечной деятельности (Out-of-Hospital Cardiac Arrest (OHCA)). В группе пациентов с COVID-19, наблюдалось более тяжелое поражение легких, сниженный уровень лейкоцитов в крови и чаще наблюдалась сердечно-сосудистая

недостаточность. Хотя во многих случаях тяжелой COVID-19 уровень провоспалительных цитокинов (TNF-альфа и ИЛ-6, ИЛ-8) был повышен, однако не достигал уровней пациентов с септическим шоком с наличием или без тяжелой респираторной инфекции. Секреция провоспалительных цитокинов была примерно на уровне пациентов с политравмой или перенесших остановку сердца, которые, как известно, не сопровождаются «цитокиновым штормом» [35]. Для сравнения, опубликованное в 2016 г. исследование Maude S, Barrett DM., показало уровень ИЛ-6 у пациентов со злокачественными заболеваниями крови, которым применяли в лечении тоцилизумаб, в 1000 раз выше, чем уровни ИЛ-6 при COVID-19 – до 10000 pg/ml [36].

На основании этих данных само понятие «цитокинового шторма» при COVID-19 нуждается в научном объяснении. Целесообразность антицитокиновой терапии у пациентов с тяжелым течением COVID-19 также должна быть обоснована должным образом, опираясь как на клинические проявления болезни, так и на уровень провоспалительных цитокинов. При этом чрезвычайно важно определить правильное время для применения моноклональных антител к ИЛ-6, что несомненно, представляет как область научного интереса, так и будет иметь значение для снижения летальности у тяжелых пациентов [37].

По мнению Sinha et al. (2020), сам термин «цитокиновый шторм» при COVID-19 должен быть переосмыслен, чтобы не вводить лечащих врачей в заблуждение. Повышенный синтез провоспалительных цитокинов это часть воспалительного ответа организма, сопровождающийся развитием эндотелиальной дисфункции и появлением таких симптомов как лихорадка, тахикардия, тахипноэ и гипотензия. Целевое подавление одного из провоспалительных цитокинов может быть недостаточно эффективно у части пациентов, как это уже наблюдалось при сепсисе, где больший эффект был получен при использовании экстракорпоральных методов лечения, а не антицитокиновой терапии [38].

У части тяжелых пациентов, несмотря на относительно низкие уровни циркулирующих в крови провоспалительных цитокинов, определяется тяжелое поражение сосудов всех жизненно-важных органов, особенно легких, включая альвеолярные микротромбы, которые при COVID-19 встречаются в 9 раз чаще, чем при ОРДС и при гриппе [39]. В последнее время появились исследования, подтверждающие повреждение эритроцитов: ряд структурных вирусных белков проникают внутрь эритроцитов и вытесняют железо из порфириновых ядер. Удалось идентифицировать три таких протеина – ORF1ab, ORF10 и ORF3a, связывание которых с бета-цепью молекулы гемоглобина приводит к диссоциации железа. Также в связывании с гемом могут участвовать поверхностный гликопротеин вируса и белок ORF8 (Wenzhong Liu, Hualan Li, в печати).

Поэтому вероятно участие других механизмов, кроме гиперсекреции провоспалительных цитокинов, в развитии ОРДС при новой коронавирусной инфекции, которые нуждаются в научном объяснении.

Место экстракорпоральных методов лечения при поражении почек и полиорганной недостаточности

Тяжелое течение новой коронавирусной инфекции характеризуется вовлечением в патологический процесс практически всех органов и систем, почек в том числе. Острое повреждение почек (острая почечная недостаточность – COVID-19-associated Acute Kidney Injury, АКІ) встречалось изолированно относительно редко. К примеру, в китайской когорте из 1099 пациентов, 93,6% были госпитализированы, у 91,1% была пневмония, 5,3% были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии (Intensive Care Units, ICUs), у 3,4% развился ОРДС и только у 0,5% пациентов развилось острое повреждение почек. Наиболее часто после бронхолегочной, страдала сердечно-сосудистая система [40, 41].

Однако вовлечение тканей почки в разной степени в патологический процесс было почти в 100%, с клиническими проявлениями от микропротеинурии до прогрессирующей почечной недостаточности. Потенциальными механизмами такого поражения по мнению Ronco С., Reis Т. (2020) могут быть повреждение ткани почек провоспалительными цитокинами, органное кросс-поражение (organ crosstalk) и системные эффекты от проводимой терапии в том числе. Все эти механизмы взаимосвязаны и подразумевают, по мнению этих специалистов, необходимость экстракорпоральной терапии. Но показания к ней не разработаны, так же как предикторы острого повреждения почек и развития острой почечной недостаточности [42].

Поэтому наряду с антицитокиновой терапией для снижения уровня провоспалительных цитокинов, в том числе, для предотвращения полиорганного поражения, могут быть эффективно использованы экстракорпоральные методы лечения. Ronco С., Reis Т., (2020) рассматривают 4 различных подхода для удаления цитокинов:

1. Прямая гемоперфузия с использованием нейтрального крупнопористого сорбента (neutro-macroporous sorbent).
2. Адсорбция плазмы после отделения плазмы из цельной крови (плазмаферез).
3. Гемодиализ СКРТ (continuous kidney replacement therapy, с применением полых волокнистых фильтров с адсорбирующими свойствами).
4. Постоянная продленная высокодозная заместительная почечная терапия с использованием мембран со средней или с высокой точкой от-

сечения (high-dose СКРТ with medium cut-off (MCO) or high cut-off (HCO) membranes)

На основании своего опыта они утверждают, что удаление цитокинов более эффективно при использовании нейтрального крупнопористого сорбента при проведении гемоперфузии в течение не менее 2 часов в течение 3 дней или при использовании гемофильтров со специальными мембранами.

Ткань почки может также повреждаться при совместном или кросс-поражении (organ crosstalk) ткани легких и почек при ОРДС. Ретроспективное исследование 357 пациентов с ОРДС, никогда ранее не имевших хронического заболевания почек, проведенное в 2019 г., показало, что пневмония была причиной ОРДС у 83% пациентов и у 68% развилось острое повреждение почек [43]. Независимыми факторами риска развития острого повреждения почек были пожилой возраст, повышенный индекс массы тела, сахарный диабет и положительный баланс жидкости (positive fluid balance).

Положительное давление на выдохе и позиция не оказывали влияния на поражение почек в этом исследовании, так же как применение нефротоксичных медикаментов.

Третий механизм поражения ткани почки, который предлагают рассмотреть Ronco С., Reis Т. (2020) – системный в результате повышенного введения жидкостей и развития положительного водного баланса и шока. Пока этот механизм при COVID-19 не исследован, так же как при септическом шоке [42].

Это предмет не только научного интереса. Высокая смертность среди таких пациентов диктует необходимость скорейшего завершения клинических исследований по этому направлению и определению места экстракорпоральных методов лечения при тяжелой коронавирусной инфекции. В настоящее время ряд исследований только начаты:

1. Clinical Research Trials Underway to Study COVID-19 Impact on Dialysis Patients: Baxter Enrolls First Patients in U.S. and Colombia Clinical Trials for HDx Therapy Enabled by THERANOVA.

2. Kidney Intel X in Multi-Center Study to Monitor and Predict Kidney Risk in COVID-19 Patients. Baxter Enrolls First Patient in U.S. Clinical Trial for VIVIA Investigational Home Hemodialysis System. Бактериальные и грибковые суперинфекции, характерные для тяжелого течения COVID-19, развиваются чаще, когда пациент уже получает лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии. Эндотоксины, выделяемые грамотрицательной микрофлорой, могут стать причиной развития септического шока. В когорте из 1099 пациентов, наблюдаемых в Китае, септический шок развился у 11 из 173 (6,4%) пациентов с тяжелой COVID-19 [44]. У таких пациентов острая почечная недостаточность может развиваться одновременно или параллельно с другими механизмами поражения почечной ткани. По мнению Ronco С., Reis Т. (2020 г.) в этих случаях метод выбора – экс-

тракорпоральная гемосорбция с использованием LPS-селективных сорбентов очевиден [45]. Однако результаты их использования весьма неоднозначны при различных способах и использовании различных картриджей [48-52]. Тем не менее, появляются работы положительного применения LPS-сорбции при тяжелом течении COVID-19, осложнённого септическим шоком [53, 54].

Настоящее состояние вопроса о предикторах развития острого повреждения почки и острой почечной недостаточности у пациентов с тяжелой COVID-19, показаний к проведению экстракорпоральных методов лечения, их сочетания с другими реанимационными пособиями (инвазивная и неинвазивная вентиляция легких, экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), прон-позиция, антикоагулянтная терапия и др.), режим проведения манипуляций для обеспечения эффективного удаления эндотоксинов, цитокинов и других факторов воспаления находится в сфере научного интереса единичных специалистов в мире [45-47, 50].

С этой точки зрения разработка экстракорпоральных методов лечения тяжелой COVID-19 на основе материалов и оборудования, имеющихся в Российской Федерации, и их скорейшее внедрение в практику имеет не только научное, но и сугубо практическое значение.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Лекарственная терапия при COVID-19: вариативные рекомендации. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021 г.
Drug therapy for COVID-19: variable recommendations. Geneva: World Health Organization; 2021. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342368/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.2-rus.pdf>
2. Lamontagne F., Agoristas T., Siemieniuk R. et al. A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19. *BMJ* 2021; 372: n526; doi: 10.1136/bmj.n526.
3. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group: Anti-interleukin-6 therapies for hospitalized patients with COVID-19: a protocol for a prospective meta-analysis of randomized trials. 2021. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-PMA_protocols-anti-IL-6-2021.1
4. Wu F., Zhao S., Yu B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China *Nature*. 2020; 579 (7798): 265-269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
5. Pan Y., Zhang D., Yang P. et al. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(4): 411-412. doi:10.1016/S1473-3099(20)30113-4.
6. Liu Y., Yan L.M., Wan L. et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(6): 656-657. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2.
7. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10234): 1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
8. Ministero della Salute. Covid-19. Situazione in Italia. URL: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagine_Aree_5351_30_file.pdf (2020)
9. Wu C., Chen X., Cai Y. Et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):1031. PMID: 32167524; PMCID: PMC7070509.
10. 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 [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2020; 8(4): e26]. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(5): 475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
11. 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.
12. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A. et al. Base-line characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *Lancet Respir Med*, 2020; 323(16): 1574-1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
13. Wang X., Ding Y.Q. et al. From SARS to COVID-19: pathogens, receptor, pathogenesis, and principles of the treatment. 2020; 49(6): 647-652. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200318-00220.
14. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(15): 762-768. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
15. Song J., Zhang C., Fan X. et al. Immunological and inflammatory profiles in mild and severe cases of COVID-19. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 3410. doi: 10.1038/s41467-020-17240-2.
16. WHO Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-COVID-19> Date accessed: September 23, 2020.
17. Jiang L., Tang K., Levin M. et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*; 2020; 20(11): e276-e288. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4.
18. Chen F.F., Zhong M., Liu Y. et al. The characteristics and outcomes of 681 severe cases with COVID-19 in China. *J Crit Care*. 2020; 60: 32-37. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.07.003.
19. Weiss P., Murdoch D.R. *Clinical course and mortality risk of severe COVID-19*. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1014-1015. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30633-4.
20. Zhao M., Lu J., Tang Y. et al. Tocilizumab for treating COVID-19: a systemic review and meta-analysis of retrospective studies. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021; 77(3): 311-19. doi: 10.1007/s00228-020-03017-5.
21. Davydov I.V., Krammer P.H., Li-Weber M. Nuclear factor Kappa β and IL-6 activate the human IL-4 promoter in T cells. *J*

Immunol. 1995; 155(11): 5273-9.

22. *Daftarian P.M., Kumar A., Kryworuchko M., Diaz-Mitoma E.J.* IL-10 and IL-4 production is enhanced in human T cells by IL-12 and IL-6 and monocytes by tumor necrosis factor-1. *J. Immunol.* 1996; 157(1): 12-20.

23. *Chen C.C., Manning A.M.* TGF- β -1, IL-10 and IL-4 differentially modulate the cytokine-induced expression of IL-6 and IL-8 in Human endothelial-cells. *Cytokine.* 1996; 8(1): 58-65. doi: 10.1006/cyto.1995.0008.

24. *Bradding P.* Human mast cell cytokines. *Clin Exp Allergy.* 1996; 26(1): 13-9. doi: 10.1111/j.1365-2222.1996.tb00051.x.

25. *Hariyanto T., Hardyson W., Kurniawan A.* Efficacy and Safety of Tocilizumab for Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drug Res (Stuttg).* 2021; 71(5): 265-74. doi: 10.1055/a-1336-2371.

26. *Brattsand R., Linden M.* Cytokine modulation by glucocorticoids – mechanisms and actions in cellular studies. *Alimentary pharmacology and Therapeutics.* 1996; 10 Suppl 2: 81-90; discussion 91-2. doi: 10.1046/j.1365-2036.1996.22164025.x.

27. *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(10229): 1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

28. *Mo P., Xing Y., Xiao Y. et al.* Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2021; 73(11): e4208-e4213. doi: 10.1093/cid/ciaa270.

29. *Cummings M.J., Baldwin M.R., Abrams D. et al.* Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10239): 1763-1770. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.

30. *Talukder A., Razu SR, Alif SM., Et al.* Association Between Symptoms and Severity of Disease in Hospitalised Novel Coronavirus (COVID-19) Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Multidiscip Healthc.* 2022 May 12;15:1101-1110. doi: 10.2147/JMDH.S357867. PMID: 35592814; PMCID: PMC9113266.

31. *Huang C., Wang Y., Li X. et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet.* 2020 Jan 30;]. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

32. *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.

33. *Kaneko N., Kuo H.H., Boucau J. et al.* Loss of Bcl-6-Expressing T Follicular Helper Cells and Germinal Centers in COVID-19. *Cell.* 2020; 183(1): 143-157.e13. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.025.

34. *Kang S., Tanaka T., Inoue H. et al.* IL-6 trans-signaling induces plasminogen activator inhibitor-1 from vascular endothelial cells in cytokine release syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020; 117(36): 22351-22356. doi: 10.1073/pnas.2010229117.

35. *Kox M., Waalders N.J.B., Kooistra E.J. et al.* Cytokine Levels in Critically Ill Patients With COVID-19 and Other Conditions [published online ahead of print, 2020 Sep 3]. *JAMA.* 2020; 324(15): 1565-1567. doi: 10.1001/jama.2020.17052.

36. *Maude S., Barrett D.M.* Current status of chimeric antigen receptor therapy for haematological malignancies. *Br J Haem*

matol. 2016; 172(1): 11-22. doi: 10.1111/bjh.13792.

37. *Sinha P., Matthay M.A., Calfee CS.* Is a "cytokine storm" relevant to COVID-19? Editorial. *JAMA Intern Med.* 2020; 180(9): 1152-1154. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3313.

38. *Girardot T., Schneider A., Rimmelé T.* Blood Purification Techniques for Sepsis and Septic AKI. *Semin Nephrol.* 2019; 39(5): 505-514. doi: 10.1016/j.semnephrol.2019.06.010.

39. *Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al.* Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383(2): 120-128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.

40. *Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18): 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

41. *Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M.* Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J.* 2020; 41(19): 1798-1800. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa231.

42. *Ronco C., Reis T.* Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16(6): 308-310. doi: 10.1038/s41581-020-0284-7.

43. *Panitchote A., Mehkri O., Hastings A. et al.* Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome [published correction appears in *Ann Intensive Care.* 2019; 9(1): 84]. *Ann Intensive Care.* 2019; 9(1): 74. Published 2019 Jul 1. doi: 10.1186/s13613-019-0552-5.

44. *Chen ATC, Coura-Filho GB, Rehder MHH.* Clinical Characteristics of COVID-19 in China. *N Engl J Med.* 2020 May 7;382(19):1860. doi: 10.1056/NEJMc2005203. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32220203.

45. *Ronco C., Reis T., Husain-Syed F.* Management of acute kidney injury in patients with COVID-19 *The Lancet Respiratory Medicine*, ISSN: 2020; 8(7): 738-742. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30229-0.

46. *Ronco C., Navalesi P., Vincent JL.* Coronavirus epidemic: preparing for extracorporeal organ support in intensive care. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(3): 240-241. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30060-6.

47. *De Rosa S., Samoni S., Ronco C.* Sequential extracorporeal therapy collaborative device and timely support for endotoxic, septic, and cardiac shock: a case report. *Blood Purif.* 2020; 49(4): 502-508. doi: 10.1159/000505146.

48. *Wenzhong L., Hualan L. Wenzhong L., Hualan L.* COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv.* Cambridge: Cambridge Open Engage; 2020; This content is a preprint and has not been peer-reviewed. doi:10.26434/chemrxiv.11938173.v7.

49. *Rieder M., Wengenmayer T., Staudacher D. et al.* Cytokine adsorption in patients with severe COVID-19 pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* 2020; 24(1): 435. doi: 10.1186/s13054-020-03130-y.

50. *Stockmann H., Keller T., Büttner S. et al.* CytoResc – "CytoSorb" Rescue for critically ill patients undergoing the COVID-19 Cytokine Storm: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2020; 21(1): 577. doi: 10.1186/s13063-020-04501-0.

51. *Mahmoodpoor A., Shadvar K., Ghamari A.A. et al.*

Management of Critically Ill Patients with COVID-19: What We Learned and What We Do. *Anesth Pain Med.* 2020; 10(3): e104900. doi: 10.5812/aapm.104900.

52. *Esmaili Vardanjani A., Ronco C., Rafiei H., et al.* Early Hemoperfusion for Cytokine Removal May Contribute to Prevention of Intubation in Patients Infected with COVID-19. *Blood Purif.* 2021; 50(2): 257-260. doi: 10.1159/000509107.

53. *Nihei Y., Nagasawa H., Fukao Y. et al.* Continuous extracorporeal treatments in a dialysis patient with COVID-19. *CEN Case Rep.* 2021; 10(2): 172-177. doi: 10.1007/s13730-020-00538-x.

54. *Ishiwari M., Togashi Y., Takoi H. et al.* Polymyxin B haemoperfusion treatment for respiratory failure and hyperferritinaemia due to COVID-19. *Respirol Case Rep.* 2020; 8(9): e00679. doi: 10.1002/rccr.2.679.

Дата получения статьи: 05.08.2021

Дата принятия к печати: 23.05.2022

Submitted: 05.08.2021

Accepted: 23.05.2022