

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ДЕТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ COVID-19

Д.Е. Кутепов*, В.Г. Пасько, С.В. Гаврилов, И.Х. Хашукоева
ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, Москва

EXTRACORPOREAL DETOXIFICATION TECHNIQUES APPLIED IN COVID-19 PATIENTS

D.E. Kutepov*, V.G. Pasko, S.V. Gavrilov, I.Kh. Khashukoeva
Clinical Hospital No1 of Department of President Administration, Moscow, Russia

E-mail: kutepovde@gmail.com

Аннотация

Цель исследования — оценить эффективность экстракорпоральных методов детоксикации у больных COVID-19. **Материалы и методы.** В исследование включено 7 больных (4 мужчины, 3 женщины) в возрасте от 61 до 81 года (средний возраст 70.7 ± 2.9 года), находившихся в отделении реанимации с диагнозом COVID-19, вирус идентифицирован. Показаниями для начала экстракорпоральных методов детоксикации являлись: сатурация $< 93\%$, индекс оксигенации < 300 мм рт. ст., прогрессивное повышение маркеров воспаления (С-реактивный белок, ферритин) и Д-димера. Экстракорпоральные методы детоксикации применялись в двух режимах: гемосорбция и комбинация гемосорбция+гемодиализация.

Результаты и обсуждение. У всех больных на момент начала сеансов экстракорпоральной детоксикации отмечалась лимфопения и тромбоцитопения. Индекс оксигенации составлял 156.3 ± 29.2 мм рт. ст., что указывало на тяжелую дыхательную недостаточность. Одновременно регистрировались высокие показатели С-реактивного белка и ферритина, которые превышали нормальные значения в 35.3 и 7.9 раза соответственно. На фоне проведения экстракорпоральных методов детоксикации отмечено повышение индекса оксигенации в 1.3 раза ($p > 0.05$). Повышение уровня лимфоцитов в 2 раза ($p < 0.05$) и тромбоцитов в 1.5 раза ($p > 0.05$) было достигнуто на 7-е сутки наблюдения. **Заключение.** Наш опыт лечения больных COVID-19 показал, что комбинированное применение различных видов экстракорпоральной детоксикации позволяет стабилизировать их состояние, избежать перевода ряда больных на инвазивную вентиляцию легких.

Ключевые слова: COVID-19, «цитокиновый шторм», гемосорбция, гемодиализация.

Abstract

Purpose. To assess effectiveness of extracorporeal detoxification techniques in patients with COVID-19.

Material and methods. 7 patients (4 men, 3 women) aged 61- 81 (average age – 70.7 ± 2.9 years) were in the intensive care unit with a verified diagnosis of COVID-19. Indications for extracorporeal detoxification were: saturation $< 93\%$, oxygenation index < 300 mm Hg, progressive increase of inflammatory markers: C-reactive protein, ferritin, D-dimer. Two techniques were used for extracorporeal detoxification: hemosorption and combination of hemosorption and hemodiafiltration.

Results and discussion. All patients had lymphopenia and thrombocytopenia at the beginning of extracorporeal detoxification sessions. The oxygenation index was 156.3 ± 29.2 mmHg, thus indicating a severe respiratory failure. Simultaneously, there were registered high values of C-reactive protein and ferritin which exceeded normal values by 35.3 and 7.9 folds, accordingly. The oxygenation index was noted to increase by 1.3 times ($p > 0.05$) under extracorporeal detoxification. Increased levels of lymphocytes by 2 times ($p < 0.05$) and platelets by 1.5 times ($p > 0.05$) were seen on Day 7.

Conclusion. Our experience in treating patients with COVID-19 demonstrates that the combined application of various extracorporeal detoxification techniques stabilizes patients' state which allows to avoid the invasive lung ventilation in some of them.

Key words: COVID-19, cytokine storm, hemosorption, hemodiafiltration.

Ссылка для цитирования: Кутепов Д.Е., Пасько В.Г., Гаврилов С.В., Хашукоева И.Х. Опыт применения экстракорпоральных методов детоксикации у больных COVID-19. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 3: 27-32.

Коронавирус относится к РНК-содержащим вирусам. Первоначально он выявлялся среди птиц, диких и домашних животных. Ситуация изменилась в конце 2019 г. В декабре 2019 г. в Китае были зафиксированы первые случаи тяжелого респираторного заболевания у людей. В начале 2020 г. заболевание охватило все континенты и превратилось

в пандемию. Источником пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) является вирус SARS-Cov-2.

Тяжелое течение заболевания сопровождается развитием такого осложнения, как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Дыхательная недостаточность как проявление ОРДС явля-

ется причиной смерти у 70% больных. «Цитокиновый шторм» как ответ организма на вирус, присоединение вторичной инфекции и развитие сепсиса являются причиной смерти у 28% больных COVID-19 [1].

Механизм, с помощью которого вирус SARS-Cov-2 «извращает» врожденный цитокиновый ответ, полностью не изучен, однако установлено, что вирус способен внедрять свою РНК в клетку человека после взаимодействия с рецептором ACE2. Данные рецепторы являются компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, задействованной в системе интерферона. Контакт вируса с рецепторами ACE2 приводит к активации интерферона и дополнительному образованию новых рецепторов ACE2. В результате вокруг пораженной клетки появляются новые «входные ворота» для вируса [2,3].

Репликация вируса SARS-Cov-2 в эпителии дыхательных путей приводит к развитию пироптоза и синдрома капиллярной утечки. Пироптоз — это вид программируемой гибели клеток, которая сопровождается развитием воспалительной реакции [4,5]. В свою очередь, пироптоз запускает повышенную секрецию провоспалительных цитокинов. Чрезмерная продукция цитокинов, или «цитокиновый шторм», превращает защитную физиологическую реакцию организма в патологическую [6]. По данным Huang, С. и соавт. (2020), у больных с тяжелым течением COVID-19 отмечались высокие концентрации интерлейкинов- ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10, макрофагального белка воспаления 1а и фактора некроза опухоли (ФНО) в сыворотке крови [7].

Дополнительно к прямому повреждению, вызванному вирусом SARS-Cov-2, поражение легких возникает в результате секреции протеаз и активных форм кислорода. Они приводят к диффузному альвеолярному повреждению, включающему десквамацию альвеолярных клеток, образованию гиалиновых мембран и развитию отека легких [8,9].

Таким образом, «цитокиновый шторм» приводит к развитию полиорганной недостаточности (ПОН) и летальному исходу.

Применение экстракорпоральных методов детоксикации (ЭМД) у больных в критических состояниях не является новой концепцией. Главная задача ЭМД — снижение уровня цитокинов и временное замещение утраченных функций органов и систем. Доступными вариантами ЭМД, применяемыми при «цитокиновом шторме», являются фильтрация и адсорбция [10,11]. Фильтрационные методы- гемофильтрация и гемодиализация (ГДФ) — впервые были применены для терапии «цитокинового шторма» в 1993г. В настоящее

время используются диализаторы с мембранами высокой отсечки, например мембраны из полиметилметакрилата, поверхностно-обработанные мембраны AN69 (AN69SN) и модифицированные мембраны AN69ST (oXiris®). Это позволяет элиминировать не только низко- и среднемoleкулярные токсины, а также цитокины и крупномoleкулярные вещества, включая лёгкие цепи иммуноглобулинов [11-13].

Адсорбция цитокинов стала доступна после появления системы CytoSorb (Cytosorbents Inc, США). Система CytoSorb представляет собой высокотехнологичный гранулированный полимер, позволяющий адсорбировать молекулы до 55 кДа. Это ведёт к элиминации ключевых цитокинов, которые принимают участие в «цитокиновом шторме», таких как ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО [11,14].

Возникшая пандемия, вызванная вирусом SARS-Cov-2, потребовала мобилизации всех ресурсов, направленных на лечение больных COVID-19. В данной ситуации ЭМД являются «вторым фронтом» в борьбе с «цитокиновым штормом» в современных реалиях пандемии.

Цель исследования — оценить эффективность экстракорпоральных методов детоксикации у больных COVID-19.

Материалы и методы

В исследование включено 7 больных (4 мужчины, 3 женщины) в возрасте от 61 до 81 года (средний возраст 70.7 ± 2.9 года), находившихся в отделении реанимации с диагнозом COVID-19, вирус идентифицирован с 30.04 по 31.05.2020.

Исходное состояние больных представлено в табл 1.

Тяжесть состояния больных при поступлении в отделение реанимации по шкале APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) и шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) составила 20.4 ± 2.5 и 4.8 ± 0.8 балла соответственно.

Результаты компьютерной томографии легких показали, что у больных COVID-19 объем поражения легких в среднем составлял $64.3 \pm 7.6\%$.

Инвазивная вентиляция легких проводилась 42.8% больным, и 57.4% больных нуждались в неинвазивной вентиляции легких или высокопоточной оксигенотерапии.

Как видно из табл.1, течение основного заболевания осложнилось развитием ОРДС (71.4%), острым повреждением почек (ОПП) (57.1%), сепсисом (28.6%) и ДВС-синдромом (28.6%).

Необходимо отметить, что все больные имели избыточный вес — индекс массы тела в среднем составлял 32.5 ± 1.9 кг/м².

Исходное состояние больных COVID-19

№ п/п	Пол	Возраст, годы	Диагноз	APACHE II, баллы	SOFA, баллы
1	М.	61	COVID-19, вирус идентифицирован, тяжёлое течение. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. КТ-4	16	4
2	М.	67	COVID-19, вирус идентифицирован, тяжелое течение. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. КТ-3. ОРДС. ДН III степени. Сепсис. ПОН: дыхательная, ОПП 3й стадии. ДВС-синдром. Полинейропатия критических состояний	32	8
3	Ж.	81	COVID-19, вирус идентифицирован, тяжелое течение. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. КТ-3. ОРДС	18	2
4	Ж.	78	COVID-19, вирус идентифицирован, среднетяжелое течение. Внебольничная двусторонняя пневмония, КТ-3. ОРДС	14	4
5	М.	78	COVID-19, вирус идентифицирован, тяжелое течение. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. КТ-3. ОПП 3й стадии. ДВС-синдром. ТЭЛА	26	7
6	Ж.	63	COVID-19, вирус идентифицирован, тяжелое течение. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. КТ-4. ОРДС. Сепсис. Септический шок. ПОН: церебральная, дыхательная, сердечно-сосудистая, печеночная, ОПП 2 стадии	21	3
7	М.	72	COVID-19, вирус идентифицирован, тяжелое течение. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. КТ-3. ОРДС. ПОН: церебральная, сердечно-сосудистая, ОПП 3 стадии	17	6

Примечание: ПОН – полиорганная недостаточность, ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром, ОПП – острое повреждение почек, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, КТ – компьютерная томография, APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, SOFA – Sepsis-related Organ Failure Assessment.

Сопутствующая патология включала гипертоническую болезнь (100%), ишемическую болезнь сердца (71.4%) и сахарный диабет (42.8%).

Всем больным в условиях отделения реанимации проводили противовирусную, инфузионную терапию, направленную на достижение нормоволемии, коррекцию водно-электролитных нарушений, кислотно-основного состояния и ЭМД.

ЭМД начинали на 4-е сутки (3.8 ± 1.2 сут) от момента поступления больных в отделение реанимации или их перевода из инфекционных отделений в связи с нарастанием дыхательной недостаточности.

В соответствии с методическими рекомендациями Федерации анестезиологов и реаниматологов (2020) показаниями для начала ЭМД являлись: сатурация $<93\%$, индекс оксигенации (ИО) <300 мм рт. ст., прогрессивное повышение маркеров воспаления (С-реактивный белок (СРБ), ферритин), Д-димеров.

ЭМД включали такие методики, как гемосорбция (ГС), комбинация ГС+ГДФ и селективная сорбция липополисахаридов (ЛПС). Применение комбинации ГС+ГДФ было связано с ОПП (стадия 2-3 по критериям AKIN).

ГС проводилась на аппарате АК-10 (Gambro, Швеция), Multifiltrat (Fresenius, Германия) и ГЕМА (Россия) со скоростью кровотока 150-220 мл/

мин. В качестве сорбента использовался CytoSorb (Cytosorbents Inc, США). Всего выполнено 32 сеанса ГС.

Комбинация ГС+ГДФ проводилась на аппарате Multifiltrat (Fresenius, Германия) с использованием набора kit 8 и диализатора AV 1000S (Fresenius, Германия) или ВК-1.6F (FILTRYZER, Япония). CytoSorb устанавливался в экстракорпоральный контур перед диализатором. Скорость кровотока составляла 220-250 мл/мин. Объём субституата и эффлюента зависел от степени гипергидратации. Выполнено 20 сеансов ГДФ, из которых 12 – комбинация ГС+ГДФ. Продолжительность сеансов ЭМД с использованием CytoSorb составила 9.1 ± 0.5 ч.

В связи с развитием сепсиса, септического шока одному больному дополнительно было выполнено 2 сеанса селективной сорбции ЛПС. Селективная сорбция ЛПС проводилась на аппарате ГЕМА (Россия) с использованием сорбционной колонки «ТОКСИПАК» (ПОКАРД, Россия). Продолжительность сеансов составила 4.1 ± 0.1 ч.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по двум критериям. Первый критерий – динамика ИО, СРБ, прокальцитонина (ПКТ), ферритина, креатинфосфокиназы (КФК), лактата, pH артериальной крови, креатинина, Д-димера, лим-

Динамика исследуемых показателей у больных COVID-19

Показатели	Период наблюдения, сутки				
	исходно	2-е	5-е	7-е	10-е
ИО, мм рт. ст.	156.3±29.2	162.7±31.2	151.1±19.0	174.1±24.7	202.1±37.7
СРБ, мг/л	176.6±39.7	56.0±17.1*	30.1±10.6*	16.3±8.5*	34.7±15.5*
Ферритин, нг/мл	1180.1± 271.9	1578.1± 457.2	1171.0± 322.8	1083.3± 421.3	721.8± 270.3
КФК, ед/л	485.4±195.6	614.3±247.4	333.0±157.7	293.3±95.5	560.0±297.0
Креатинин, мкмоль/л	124.1±21.5	112.6±24.0	93.1±16.6	97.1±25.1	104.6±30.6
pH	7.39±0.02	7.40±0.01	7.39±0.03	7.38±0.03	7.35±0.03
Лактат, ммоль/л	1.87±0.23	1.81±0.27	2.13±0.27	2.15±0.41	2.15±0.43
Д-димер, мг/л	2.6±0.8	2.7±0.8	3.5±1.7	3.4±1.2	3.7±0.9
Лимфоциты, $10^9/$л	0.48±0.05	0.53±0.06	0.64±0.11	0.96±0.12*	0.98±0.14*
Тромбоциты, $10^9/$л	163.4±32.9	169.0±26.0	185.4±19.7	242.8±26.2	218.4±25.6

Примечание: ИО – индекс оксигенации, СРБ – С-реактивный белок, КФК – креатинфосфокиназа, * – $p < 0.05$ по сравнению с исходными показателями, t -критерий Стьюдента.

фоцитов и тромбоцитов. Вторым критерий – 14-суточная летальность.

Обследование проводили при поступлении больного в отделение реанимации (исходно), на 2, 5, 7, 10-е сутки интенсивной терапии.

Полученные данные обрабатывали статистически. Для каждого вариационного ряда рассчитывали среднюю арифметическую (M) величину и среднеквадратическое отклонение (σ). Оценку достоверности различий результатов исследования проводили по t -критерию Стьюдента. Изменения считались достоверными, если величина p не превышала 0.05.

Результаты и обсуждение

У всех больных на момент начала сеансов ЭМД отмечалась лимфопения и тромбоцитопения (табл. 2). ИО составлял 156.3 ± 29.2 мм рт. ст., что указывало на тяжелую дыхательную недостаточность (см. табл. 2). Как видно из табл. 2, у данной группы больных регистрировали высокие показатели СРБ и ферритина, которые превышали нормальные значения в 35.3 и 7.9 раза.

На фоне проводимой интенсивной терапии с использованием ЭМД показатели ИО имели тенденцию к повышению на 10-е сутки динамического наблюдения ($p > 0.05$) (см. табл. 2).

Повышение уровня лимфоцитов и тромбоцитов было достигнуто на 7-е сутки наблюдения. Так, концентрация лимфоцитов на 7-е сутки составила $0.96 \pm 0.12 \cdot 10^9 / \text{л}$ (исходно – $0.48 \pm 0.05 \cdot 10^9 / \text{л}$, $p < 0.05$), тромбоцитов – $242.8 \pm 26.2 \cdot 10^9 / \text{л}$ (исходно – $163.4 \pm 32.9 \cdot 10^9 / \text{л}$, $p > 0.05$) (см. табл. 2).

При анализе показателей маркеров воспаления

нами была отмечена следующая тенденция: СРБ достоверно снижался на 2-е сутки, и эта тенденция сохранялась весь период динамического наблюдения. Уровень ферритина повышался на 2-е сутки, несмотря на проводимую терапию. Снижение ферритина наблюдалось на 10-е сутки ($p > 0.05$) (см. табл. 2).

14 суточная летальность в отделении реанимации составила 14.3%.

Клинический опыт применения ЭМД показывает, что у больных COVID-19 динамика лабораторных показателей носила разнонаправленный характер. На фоне улучшения таких показателей, как ИО, СРБ, лимфоциты и тромбоциты, отмечалась отрицательная динамика КФК, Д-димера (см. табл. 2). Это можно связать с тяжёлым состоянием больных или отрицательной динамикой течения заболевания. Для подтверждения данного предположения мы ретроспективно разделили всех больных на 2 группы. В 1-ю группу ($n=4$) вошли больные с положительной динамикой на фоне интенсивной терапии, во 2-ю ($n=3$) – больные с отсутствием изменений или с отрицательной динамикой (табл. 3).

Результаты представлены в табл.3. Следует отметить, что у больных 1-й группы положительная динамика отмечалась на 2– 5-е сутки наблюдения. У больных 2-й группы прослеживалась отрицательная динамика, несмотря на проводимую интенсивную терапию. В частности, показатели ферритина, Д-димера и КФК имели тенденцию к росту по сравнению с исходными значениями, несмотря на интенсивную терапию, включая ЭМД. СРБ оставался высоким на протяжении всего периода наблюдения (см. табл. 3).

Динамика лабораторных показателей у больных COVID-19 в зависимости от эффективности терапии

Показатели	Группа	Период наблюдения, сут				
		исходно	2-е	5-е	7-е	10-е
СРБ, мг/л	1-я	227.8±45.9	69.6±29.1*	34.7±16.4*	8.4±1.7*	31.3±26.7*
	2-я	109.6±50.7	38.9±4.9	25.7±14.8	27.5±19.8	40.1±13.3
Ферритин, нг/мл	1-я	901.0±343.5	962.7±284.4	690.3±181.7	492.1±117.6***	402.5±105.4***
	2-я	1553.0±384.7	2398.9±829.1	1812.7±537.7	2791.9±160.8*	2062.7±629.6
Д-димер, мг/л	1-я	2.57±0.77	1.78±0.40	1.48±0.27	3.41±1.00	3.07±0.61
	2-я	2.63±1.83	4.06±1.72	6.30±3.90	3.42±2.71	8.05±3.48
КФК, ед/л	1-я	572.0±343.9	886.0±376.5	504.1±247.5	409.2±139.1	384.2±167.9
	2-я	370.5±104.2	252.2±127.3	105.7±14.1	139.0±47.4	794.3±714.6

Примечание: ИО — индекс оксигенации, СРБ — С-реактивный белок, КФК — креатинфосфокиназа, * — $p < 0.05$ по сравнению с исходными показателями, *** — $p < 0.05$ — сравнение между группами, t-критерий Стьюдента

В 1-й группе больных летальных исходов не зафиксировано. Во 2-й группе за период наблюдения умер 1 больной (33.3%), 2 больных (66.7%) находились в крайне тяжелом состоянии.

Таким образом, предикторами неблагоприятного течения заболевания у больных COVID-19 являются такие показатели как, ферритин, Д-димер, СРБ, а также избыточный вес и сопутствующая патология. Полученные нами результаты соответствуют данным, представленными Ruan Q. и соавт. (2020) [15].

Заключение

Пандемия COVID-19 продемонстрировала две серьёзные проблемы, которые стоят перед реаниматологами. Первой проблемой является прогрессирующее поражение лёгких, развитие ОРДС и тяжёлая дыхательная недостаточность. Вторая проблема — это «цитокиновый шторм» как ответ на внедрение вируса SARS-CoV-2 в организм хозяина. В результате «цитокинового шторма» развивается синдром капиллярной утечки и ПОН. ЭМД, такие как ГДФ и ГС, открывают новые возможности для временного замещения утраченных функций органов и систем в критический период заболевания. В настоящее время накоплен первый опыт применения ГС (CytoSorb) у больных COVID-19. Основанием для применения CytoSorb является его способность элиминировать провоспалительные цитокины [4].

Наш опыт лечения больных COVID-19 указывает, что комбинированное применение различных видов ЭМД (ГДФ, ГС, селективная сорбция ЛПС) позволяет стабилизировать их состояние, избежать перевода ряда больных на инвазивную вентиляцию лёгких и снизить ожидаемую летальность на 25.7%. При поступлении в отделение реанимации

тяжесть состояния больных по шкале APACHE II была 20.4 ± 2.5 балла, что соответствовало летальности 40.0%.

Однако высокие значения ферритина, Д-димера и СРБ, которые сохраняются у больных на протяжении интенсивной терапии, являются предикторами неблагоприятного исхода. Высокий уровень Д-димера, вероятно, свидетельствует о наличии тромбоза, и чаще это происходит в системе лёгочной артерии.

Таким образом, наше исследование показало, что применение ЭМД у больных COVID-19 следует начинать на ранних этапах, не дожидаясь развития «почечных» показаний. Это позволяет снизить частоту развития ПОН и септических осложнений.

Литература

1. Tay M. Z. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // *Nature Reviews Immunology*. — 2020. — P. 1-12. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
2. Zhou P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature*. — 2020. — Т. 579. — №. 7798. — P. 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
3. Ronco C., Reis T., De Rosa S. Coronavirus epidemic and extracorporeal therapies in intensive care: si vis pacem para bellum // *Blood Purification*. — 2020. — V. 49. — №. 3. — P. 255-258. doi: 10.1159/000507039.
4. Park W. B. et al. Virus isolation from the first patient with SARS-CoV-2 in Korea // *Journal of Korean Medical Science*. — 2019. — V. 35. — №. 7. — С. 84. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e84.
5. Fink S. L., Cookson B. T. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells // *Infection and immunity*. — 2005. — V. 73. — №. 4. — P. 1907-1916. doi: 10.1128/IAI.73.4.1907-1916.2005.
6. Singer M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *JAMA*. — 2016. — V. 315. — №. 8. — P. 801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
7. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *The Lancet*. — 2020. — V. 395. — №. 10223. — P. 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

8. Xu Z. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *The Lancet respiratory medicine*. — 2020. — Т. 8. — №. 4. — С. 420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

9. Tian S. et al. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer [e-pub ahead of print] // *J Thorac Oncol*. 2020 — V.15. — №5. — P. 700-704. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.

10. Villa G. et al. Nomenclature for renal replacement therapy and blood purification techniques in critically ill patients: practical applications // *Critical care*. — 2016. — V. 20. — №. 1. — P. 283. doi: 10.1186/s13054-016-1456-5.

11. Bonavia A. et al. Clinical utility of extracorporeal cytokine hemoadsorption therapy: a literature review // *Blood purification*. — 2018. — V. 46. — №. 4. — P. 337-349. doi: 10.1159/000492379.

12. Hattori N., Oda S. Cytokine-adsorbing hemofilter: old but new modality for septic acute kidney injury // *Renal Replacement Therapy*. — 2016. — V. 2. — №. 1. — P. 41. doi: 10.1186/s41100-016-0051-1.

13. Doi K. et al. Associations of polyethylenimine-coated AN69ST membrane in continuous renal replacement therapy with the intensive care outcomes: observations from a claims database from Japan // *Blood purification*. — 2017. — V. 44. — №. 3. — P. 184-192. doi: 10.1159/000476052.

14. Poli E. C., Rimmele T., Schneider A. G. Hemoadsorption with CytoSorb® // *Intensive care medicine*. — 2019. — V. 45. — №. 2. — P. 236-239. doi: 10.1007/s00134-018-5464-6.

15. Ruan Q. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // *Intensive care medicine*. — 2020. — V. 46. — №. 5. — P. 846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.

CytoSorb

БОЛЕЕ 600 ПУБЛИКАЦИЙ

БОЛЕЕ 88 000 ПРИМЕНЕНИЙ ВО ВСЕМ МИРЕ

Используют:

- ЭКМО
- ОПП, ОпечН, ПОН
- Covid-19
- Политравма
- ССВО, сепсис
- Кардиохирургия выс. риска
- Трансплантология

