

Критерии эффективности селективной гемосорбции цитокинов у пациентов с цитокиновым штормом, ассоциированным с COVID-19

А. М. Сарана^{1,2}, Т. В. Гладышева³, Е. Ю. Гарбузов³, С. В. Мосенко^{1,3},
С. П. Уразов³, О. А. Клиценко³, А. Ю. Асиновская^{1,3}, С. Г. Щербак^{1,3}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет,
Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

² Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга,
Российская Федерация, 191023, Санкт-Петербург, ул. Малая Садовая, 1

³ Городская больница № 40,
Российская Федерация, 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, 9

Для цитирования: Сарана А. М., Гладышева Т. В., Гарбузов Е. Ю., Мосенко С. В., Уразов С. П., Клиценко О. А., Асиновская А. Ю., Щербак С. Г. Критерии эффективности селективной гемосорбции цитокинов у пациентов с цитокиновым штормом, ассоциированным с COVID-19 // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2024. Т. 19. Вып. 3. С. 234–248.
<https://doi.org/10.21638/spbu11.2024.304>

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 часто сопровождается развитием у пациентов цитокинового шторма. Для снижения уровня цитокинов применяют селективную гемосорбцию цитокинов. Остаются не разработанными критерии эффективности этого метода у пациентов с тяжелой формой COVID-19. В ходе исследования на основании клинических и лабораторных показателей разрабатывалась модель с оценкой критериев эффективности селективной гемосорбции для лечения цитокинового шторма у пациентов с тяжелым течением COVID-19 инфекции. У пациентов оценивали клинические и биохимические показатели крови, клинический статус по шкалам NEWS, SOFA, PSI, а также результаты селективной гемосорбции цитокинов. Конечными точками были биологическая смерть или выписка. Прогностическую значимость и пороговые критерии эффективности гемосорбции определяли методом построения «классификации деревьев». Для пациентов с тяжелым течением COVID-19 определены наиболее значимые показатели выживаемости при проведении манипуляции: возраст, время начала селективной гемосорбции, индекс Чарлсона, значения шкал NEWS, PSI, SOFA, объем поражения легких, определенный по компьютерной томографии, уровни Д-димера, лактатдегидрогеназы и С-реактивного белка. Для этих показателей определены отношения шансов и получены пороговые значения, влияющие на эффективность селективной гемосорбции. При помощи метода логистической регрессии построена комплексная прогностическая модель оценки эффективности гемосорбции у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Определены наиболее значимые показатели выживаемости пациентов при проведении манипуляции и на их основе разработана прогностическая модель оценки ее эффективности у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Ключевые слова: селективная гемосорбция, цитокиновый шторм, COVID-19, тяжелое течение, критерии эффективности, прогностическая модель эффективности.

Введение

В декабре 2019 г. в Китае была зарегистрирована вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная коронавирусом острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), быстро распространившаяся на многие страны мира. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, на 1 ноября 2023 г. официально зарегистрировано 696 887 880 случаев заражения COVID-19 и 6930 516 смертей от COVID-19 в 231 стране мира¹.

Клинические симптомы COVID-19 инфекции варьируют от бессимптомной формы до манифестации опасных для жизни осложнений, включающих острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), сепсис, септический шок и полиорганную недостаточность [1]. Эти осложнения сопровождаются развитием у пациентов синдрома взаимного отягощения с прогрессирующей дыхательной и сердечной недостаточностью, что усугубляет их состояние и приводит к ранней инвалидизации и высокой смертности (15% и выше) [2]. Пациенты с дыхательной недостаточностью в критическом состоянии поступают в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для проведения комбинированной терапии, в том числе с экстракорпоральными процедурами [3].

Существенный вклад в развитие синдрома взаимного отягощения при COVID-19 вносит иммунный ответ организма хозяина на взаимодействие с Sars-Cov-2, сопровождающееся выраженным генерализованным гиперэргическим острофазным ответом и повышенной продукцией С-реактивного белка (СРБ), интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18. Цитокиновый шторм (ЦШ) сопровождается лихорадкой, цитопенией, гиперферритинемией, нарушением показателей печени, коагулопатией и поражением легких (ОРДС) [4]. Развитие ЦШ за короткое время способствует прогрессированию COVID-19 до тяжелой формы с гемодинамической нестабильностью, шоком, синдромами диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови и множественной органной дисфункции [5].

Для коррекции уровней цитокинов при ЦШ у пациентов с COVID-19 применяют антицитокиновую терапию ингибиторами интерлейкинов, в первую очередь, ИЛ-6 [6]. При терапии COVID-19 часто используют мембраны с повышенной адсорбционной способностью и специальные колонки для селективной гемосорбции цитокинов (СГСЦ). Раннее использование этих методов снижает концентрацию медиаторов гиперэргического острофазного ответа, что может предотвратить возникновение и развитие ОРДС, печеночной недостаточности и синдрома полиорганной дисфункции, улучшает оксигенацию, тем самым стабилизируя состояние пациента и снижая показатели смертности [7].

Не полностью изученными остаются механизмы воздействия экстракорпоральных методов, в частности СГСЦ, у пациентов с COVID-19. Ситуация осложняется тем, что пациенты имеют сильно различающиеся уровни цитокинов в крови, например, уровень ИЛ-6 может варьировать от менее 10 до более 1 млн Пг/мл. Обычно вирусно-бактериальные осложнения возникают уже к пятым суткам, особенно у пациентов, находящихся в ОРИТ и получающих респираторную терапию в виде искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Применение методов очистки

¹ COVID-19 Coronavirus Pandemic. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (дата обращения: 23.10.2023).

крови может быть полезным для одних пациентов и не иметь никакого эффекта или даже быть вредным для других. В связи с этим возможность быстро оценить вероятность неблагоприятного исхода COVID-19 и необходимость применения экстракорпоральных методов, в частности СГСЦ, связана с наличием клинических и биохимических критериев и прогностических моделей.

Исследование ставило своей целью разработать на основании клинических и биохимических показателей модель и критерии эффективного применения СГСЦ для лечения цитокинового шторма у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Материалы и методы

Группы пациентов. В неинтервенционное наблюдательное клиническое исследование включен 171 пациент (119 мужчин, 52 женщины) в возрасте 54 ± 12 лет с подтвержденной методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) инфекцией SARS-CoV-2. Лечение этих пациентов проходило в инфекционном отделении для взрослого населения Городской больницы № 40 г. Санкт-Петербурга с апреля 2020 г. по ноябрь 2021 г. Мы анализировали более 300 показателей, характеризующих состояние пациентов в день поступления, и ряд показателей на 3-й, 5-й, 7-й, 9-й дни лечения.

Критерии включения в исследование: 1) пациенты мужского и женского пола в возрасте 18–80 лет; 2) индекс массы тела (ИМТ) $18,5\text{--}35 \text{ кг/м}^2$; 3) госпитализация в ОРИТ с основным диагнозом «COVID-19, вирус идентифицирован» (U07.1) или «COVID-19, вирус не идентифицирован» (U07.2); 4) признаки тяжелого течения коронавирусной инфекции (частота дыхания ≥ 30 в минуту и/или сатурация крови кислородом $\leq 90\%$ и/или индекс $\text{PO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ мм рт. ст.); 5) наличие цитокинового шторма; 6) уровни СРБ > 75 мг/л, количество лимфоцитов $< 1 \times 10^9/\text{л}$, уровни Д-димера выше $2,1$ нг/мл и ИЛ-6 > 75 Пг/мл; 7) клинические признаки прогрессирующей дыхательной недостаточности; 8) период заболевания — до 10 суток с момента госпитализации; 9) зафиксированный эпизод повышения температуры тела $> 38^\circ\text{C}$.

Критерии исключения: 1) отказ пациента от участия в исследовании; 2) возраст пациента менее 18 лет или более 80 лет; 3) онкологическое заболевание; 4) психическое заболевание; 5) ВИЧ/СПИД; 6) известные аллергии на компоненты экстракорпоральной системы; 7) беременность; 8) количество тромбоцитов в крови $< 50 \times 10^9/\text{л}$; 9) морбидное ожирение с ИМТ более 40 кг/м^2 ; 10) кровотечение (все виды); 11) содержание гемоглобина менее 70 г/л ; 12) острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения; 13) сердечно-легочная реанимация; 14) тромбоз эмболия легочной артерии; 15) риск прогрессирования заболевания до смертельного исхода в течение следующих 24 ч; 16) активный туберкулез в анамнезе. Пациенты имели тяжелую и крайне тяжелую степень COVID-19, и им проводили СГСЦ вследствие повышенного уровня цитокинов.

Клинические методы и терапия пациентов с COVID-19. Все пациенты поступили на стационарное лечение в инфекционное отделение в экстренном порядке. Обязательным было оказание всего объема медицинских услуг в соответствии с действовавшей на момент госпитализации версией клинических рекомендаций [1]. У пациентов собран анамнез и проведено обследование с оценкой клинических показателей (частота сердечных сокращений, артериальное давление, SpO_2), тяже-

сти состояния по шкалам NEWS (National Early Warning Score), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), PSI (Pneumonia Severity Index); индекса Чарлсона [8–10]. В день поступления производили забор биоматериала, выполняли ЭКГ и КТ органов грудной клетки с оценкой формы заболевания. Каждому пациенту проводили суточное мониторирование ЭКГ в 12 отведениях на электрокардиографе КФС-01.001 «Кардиометр-МТ» (ЗАО «Микард-Лана», Россия) с расшифровкой согласно инструкции [11]. Эхокардиограмму выполняли на аппарате УЗИ LOGIQ E (GE Healthcare, США) согласно инструкции [12].

Пациентам выполняли профилактику гиперкоагуляции и ДВС-синдрома и оксигенотерапию. По показаниям проводили этапную респираторную и антибактериальную терапии, лечение сепсиса и септического шока, экстракорпоральную дезинтоксикацию и гемокоррекцию, экстракорпоральную мембранную оксигенацию [6, 13]. Основными конечными точками исследования была биологическая смерть или выписка. Констатацию биологической смерти проводил врач-реаниматолог. Перевод пациента в ОРИТ осуществляли по показаниям, указанным в клинических рекомендациях.

Молекулярные методы. Выделение РНК вируса SARS-CoV-2 из мазков из носоглотки проводили на станциях Magna Pure System (Roche, США) и KingFisher. Отбор положительных образцов (с $Cq < 25$) для дальнейшего исследования осуществляли методом ПЦР в реальном времени (ОТ-ПЦР) с наборами для диагностики вируса SARS-CoV-2 в клиническом материале (Пастеровский НИИ электромеханики) и GeneFinder COVID-19 plus RealAmp (OSANG Helthcare Co. Ltd, Южная Корея) на приборе CFX96 Real-Time PCR Detection System (Biorad, США) [14].

Общий и биохимический анализ крови. Анализ крови включал оценку 24 показателей, в том числе определение количества лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, базофилов, моноцитов, эозинофилов, эритроцитов, тромбоцитов, гемоглобина на гемоанализаторе XN-1000 (Sysmex Corporation, Япония), уровней ЛДГ, аспартатаминотрансферазы (АСТ), Д-димера, СРБ, креатинина, ферритина, фибриногена, ИЛ-6 и прокальцитонина, активированного частичного (парциального) тромбoplastинового времени, международное нормализованное отношение [15].

Определение уровня интерлейкина-6. Всем пациентам при поступлении проводили оценку риска развития ЦШ путем определения уровня ИЛ-6 в сыворотке крови с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа Elecsys IL-6 на анализаторе cobas e602 [16]. В соответствии с уровнем ИЛ-6 в крови пациентов им назначали антицитокиновую терапию [13].

Селективная гемосорбция цитокинов. В основе селективного метода экстракорпоральной гемокоррекции лежит удаление цитокинов из цельной крови путем сорбции на специальном гемосорбенте за счет особенностей его пористой структуры и внутренней поверхности. СГСЦ проводили на аппаратах multiFiltrate Ci-Ca (Fresenius Medical Care, Германия), Nikkiso Aquarius (Nikkiso Medical, Япония) и устройствах для гемосорбции «Джафрон» (Biomedical Co. Ltd, Китай), «Эфферон» (АО «Эфферон», Россия) и «Цитосорб» (CYTOSORB, США), согласно руководству². Эффективность СГСЦ контролировали с помощью оценки динамики клинико-лабораторных показателей крови.

² COVID-19: All haemofiltration systems including machines and accessories — serious risks if users don't follow manufacturer instructions for set-up (MDA/2020/013). URL: <https://www.gov.uk/drug-device->

Статистический анализ. Описательная статистика клинических и данных биомаркеров у пациентов выполнена с помощью программ STATISTICA для Windows (версия 10, лиц. BXXR310F964808FA-V) и GraphPad Prism 8. Сравнение количественных параметров в группах выживших и умерших пациентов осуществлялось с использованием критериев Манна — Уитни, Колмогорова — Смирнова, медианного χ^2 и модуля ANOVA. Частоты качественных показателей оценивали с помощью непараметрических методов, критерия Пирсона, критерия Фишера. Прогностическую значимость и пороговые критерии для оценки эффективности гемосорбции определяли с помощью метода построения «классификации деревьев» (Classification Trees). При наличии в таблице нулевых значений для расчета использовали поправку Халдейна. Методом логистической регрессии построена комплексная модель оценки эффективности СГСЦ. Достоверными результаты считали при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Основные демографические показатели пациентов с СГСЦ представлены в табл. 1.

Анализ демографических показателей показал, что в группе СГСЦ достоверно было больше мужчин, чем женщин (63,7 % vs 30,4 %, $p < 0,0001$).

Исход пациентов при проведении СГСЦ представлен на рис. 1. Показатель выписки у пациентов с СГСЦ был выше смертности (51,5 % vs 48,5 %, $p = 0,025$).

Клинические показатели пациентов группы СГСЦ представлены в табл. 2.

Следует отметить, что среднее время от госпитализации до начала СГСЦ составило 6 суток, а от начала заболевания до СГСЦ — 11 суток. У пациентов количество баллов по шкале NEWS возрастало к началу проведения СГСЦ ($6,9 \pm 0,2$) и сохранялось на этом уровне к выписке ($7,6 \pm 0,6$). Форма заболевания по КТ прогрессировала к началу проведения СГСЦ ($3,1 \pm 0,06$) и оставалась на высоком уровне к моменту выписки (табл. 2). Также пациенты группы СГСЦ имели высокие баллы по шкалам PSI-1 и SOFA-1, отражающим соответственно степень дыхательной и органной недостаточности, риска смерти и сепсиса.

На следующем этапе после первичного анализа всех имеющихся показателей у выписанных и умерших пациентов с СГСЦ выделены наиболее важные показатели (табл. 3).

Таблица 1. Базовые демографические показатели пациентов ($n = 171$) с СГСЦ

Показатель	Гемосорбция
Пол (мужчины/женщины), чел.	119/52
Доля мужчин, %	63,7
Доля женщин, %	30,4, $p < 0,0001$
Средний возраст, лет	$54,3 \pm 12,38$
Возраст мужчин, лет	$54 \pm 11,8$
Возраст женщин, лет	$56 \pm 13,7$ ($p = 0,336$)

alerts/covid-19-all-haemofiltration-systems-including-machines-and-accessories-serious-risks-if-users-don-t-follow-manufacturer-instructions-for-set-up-mda-2020-013 (дата обращения: 23.10.2023).

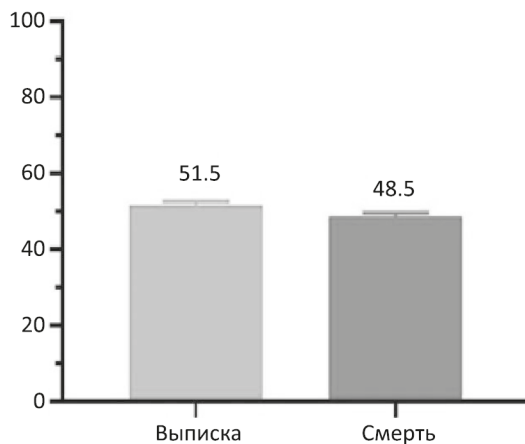


Рис. 1. Исход заболевания пациентов с СГСЦ (достоверные отличия, %, $p < 0,05$)

Таблица 2. Клинические показатели пациентов группы СГСЦ

Показатель	Значение
Количество дней, сутки:	
от опорной даты до выписки/смерти	$10,3 \pm 0,5$
от начала заболевания до госпитализации	$6,5 \pm 0,2$
от начала заболевания до госпитализации в ОРИТ	$9,4 \pm 0,2$
от начала заболевания до начала гемосорбции/терапии	$11,3 \pm 0,3$
Сумма баллов NEWS:	
при поступлении	$3,8 \pm 0,2$
к началу терапии	$6,9 \pm 0,2$
при выписке	$7,6 \pm 0,6$
при поступлении	$0,9 \pm 0,05$
Степень дыхательной недостаточности, баллы:	
к началу терапии	$1,6 \pm 0,05$
при выписке	$1,4 \pm 0,1$
PSI-1, баллы	$107,5 \pm 2,7$
SOFA-1	$3,3 \pm 0,1$
Форма заболевания по КТ, баллы:	
при поступлении	$1,8 \pm 0,07$
к началу терапии	$3,1 \pm 0,06$
при выписке	$3,0 \pm 0,07$
Объем поражения по КТ, баллы:	
при поступлении	$12,2 \pm 0,6$
к началу терапии	$18,1 \pm 0,4$
при выписке	$17,9 \pm 0,5$

Таблица 3. Наиболее важные показатели у пациентов группы СГСЦ (в числителе — среднее значение, в знаменателе — стандартное отклонение)

Показатель	Группа СГСЦ (n = 171)	Выписанные (n = 88)	Умершие (n = 83)	Уровень значимости, p
Возраст	54,30/12,38	52,56/13,07	56,14/11,40	0,0330
N_DAY5	4,76/3,60	4,08/3,02	5,48/4,03	0,0130
Индекс Чарлсона	3,49/2,81	2,95/2,68	4,05/2,85	0,0069
NEWS1	6,94/2,31	6,38/2,14	7,53/2,35	0,0012
PSI-1	107,47/34,66	95,99/31,03	119,64/34,30	0,0000
SOFA-1	3,30/1,74	2,99/1,69	3,63/1,73	0,0111
Объем поражения легких по КТ	18,11/4,61	16,17/4,03	20,23/4,28	0,0000
Д-димер	2,66/4,13	1,63/2,08	3,77/5,36	0,0011
IL-6	467,42/764,08	428,12/666,05	509,60/859,13	0,0808
ЛДГ	622,68/678,52	523,20/354,51	733,01/904,02	0,0144
Лейкоциты	8,97/4,76	8,37/4,05	9,60/5,36	0,1610
Лимфоциты	0,95/0,42	1,00/0,46	0,90/0,37	0,1343
Нейтрофилы	7,53/4,39	6,89/3,74	8,21/4,92	0,0694
СРБ	149,33/80,99	136,73/77,42	162,68/83,00	0,0330
Ферритин	1288,75/1028,51	1245,96/1073,85	1333,91/986,41	0,4396
ONL1	9,33/7,40	8,25/6,95	10,48/7,72	0,0118

Примечание: жирным шрифтом выделены достоверные уровни значимости между группами выписанных и умерших пациентов.

Данные табл. 3 показывают, что умершие и выписанные пациенты группы СГСЦ отличались по возрасту ($p = 0,033$), времени начала СГСЦ ($p = 0,013$), индексу Чарлсона, определяющему сопутствующую патологию ($p = 0,007$), показателям по шкалам NEWS ($p = 0,001$), PSI ($p = 0,00001$), SOFA ($p = 0,0111$), объему поражения легких, определенному по КТ ($p = 0,00001$), уровням Д-димера ($p = 0,0011$), ЛДГ ($p = 0,0144$), СРБ ($p = 0,0330$).

Для ряда показателей с помощью метода построения «классификации деревьев» получены принципиально важные пороговые значения, влияющие на эффективность СГСЦ (табл. 4).

На основе прогностической значимости для семи показателей, приведенных в табл. 4, методом логистической регрессии построена комплексная модель оценки эффективности СГСЦ. Модель логистической регрессии позволяет установить зависимость эффективности СГСЦ от степени выраженности предиктивных признаков (прогноз положительного эффекта дается при $y > 0,5$, отрицательного — при $y \leq 0,5$) и степень влияния одного или группы предиктивных признаков на эффективность СГСЦ.

Комплекс характеристик для оценки эффективности СГСЦ с помощью модели логистической регрессии приведен в табл. 5.

Таблица 4. Пороговые значения факторов, влияющих на эффективность СГСЦ

Показатель к началу СГСЦ	Пороговое значение	Отношение шансов (OR)
Возраст	53	2,25
Объем поражения легких по КТ	19,5	7,61
День проведения СГСЦ	4	2,27
NEWS-1	7	2,34
Индекс Чарлсона	4	2,33
PSI	124,5	8,59
IL-6	103,5	2,36
СРБ	137,5	2,22
Лейкоциты	15	2,54
Д-димер	3,3	6,64
Нейтрофилы	7,88	2,09

Таблица 5. Параметры модели логистической регрессии

Параметры модели к началу СГСЦ	Переменная	Величина коэффициентов A1–A7	Ранг прогностической значимости
Возраст, лет	X ₁	-0,015	4
День начала СГСЦ от момента госпитализации	X ₂	-0,01	6
Индекс Чарлсона, баллов	X ₃	-0,04	7
PSI	X ₄	-0,024	1
Объем поражения легких по КТ, баллов	X ₅	-0,257	3
Д-димер	X ₆	-0,11	2
СРБ	X ₇	-0,001	5
Свободный показатель	-	9,14	-

Подставив коэффициенты из табл. 5, мы получили уравнение, определяющее Ψ для оценки эффективности СГСЦ: $\Psi = 9,14 - 0,015 \times X_1 - 0,01 \times X_2 - 0,04 \times X_3 - 0,024 \times X_4 - 0,257 \times X_5 - 0,11 \times X_6 - 0,001 \times X_7$.

Каждый из коэффициентов регрессии описывает размер вклада соответствующего фактора. Положительный коэффициент регрессии означает, что данный фактор повышает вероятность анализируемого исхода, в то время как отрицательный коэффициент означает, что этот фактор при увеличении его значения уменьшает вероятность анализируемого исхода. Величина коэффициентов регрессии определяет влияние на совокупный риск, а также в случае разномасштабных, то есть измеряемых в разных единицах, переменных «выравнивает масштаб». В нашей модели все коэффициенты для показателей были отрицательными.

С помощью модели можно рассчитать функцию $\Psi y = \exp(\psi) / (1 + \exp(\psi))$ и по логистической кривой (рис. 2) определить эффективность СГСЦ.

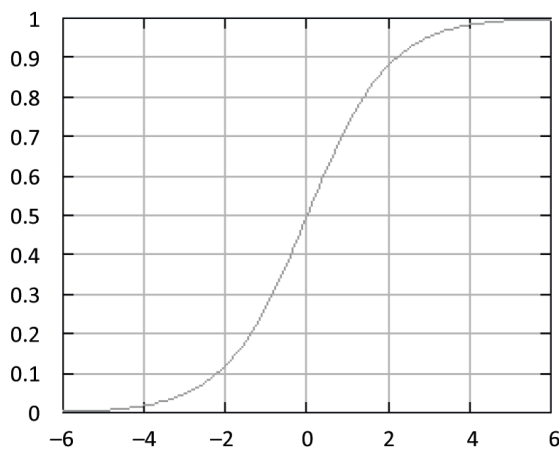


Рис. 2. Логистическая кривая эффективности СГСЦ

Поскольку логистическая кривая стандартна, можно использовать ключевые значения Ψ для оценки эффективности СГСЦ: $\Psi > 0$ — эффективность СГСЦ более 50 %, $\Psi > 2,94$ — эффективность СГСЦ более 95 %.

Расчитана оценка качества полученной модели (табл. 6): $\chi^2 = 56,21$; $p < 0,001$; OR = 19,39 (95 % ДИ 7,87–47,75).

Таблица 6. Показатели эффективности СГСЦ

Показатель	%
Чувствительность	89
Специфичность	70
Положительная прогностическая значимость	77
Отрицательная прогностическая значимость	85
Диагностическая точность	80

Таким образом, разработана прогностическая регрессионная модель для оценки эффективности СГСЦ у пациентов с тяжелым течением COVID-19 с чувствительностью 89 %, специфичностью 70 % и диагностической точностью 80 %.

Обсуждение

Результаты нашего исследования показывают, что выписанные пациенты были достоверно более молодого возраста, имели более низкие значения показателей шкал NEWS, PSI, SOFA, индекса Чарлсона, уменьшение объема поражения легких по КТ, уровней ЛДГ, СРБ, Д-димера по сравнению с пациентами с летальным исходом, табл. 3.

Эти изменения можно объяснить тем, что наблюдавшийся в острой фазе заболевания ЦШ удалось нормализовать [17]. Повышение уровня Д-димера свидетельствует о развитии гиперкоагуляции, которая также была остановлена

у выздоровевших пациентов. Аналогичные результаты наблюдал S. Uysal и соавт. из университета Фират (Турция) у 55 пациентов с COVID-19. Применение гемосорбции не влияло на уровни лейкоцитов ($p = 0,209$), лимфоцитов ($p = 0,135$), ферритина ($p = 0,298$). Вместе с тем авторы наблюдали снижение уровней фибриногена ($p = 0,007$), ЛДГ ($p = 0,021$) и уменьшение количества тромбоцитов ($p = 0,046$) после гемосорбции [18]. Напротив, С. Paisey и соавт. ретроспективно анализировали биомаркеры у 15 пациентов с тяжелой формой COVID-19 и обнаружили значительную разницу до и после гемосорбции в уровнях ферритина ($p = 0,022$), прокальцитонина ($p = 0,023$) и СРБ ($p = 0,008$). Как и в нашем исследовании, авторы не выявили достоверных изменений уровня ИЛ-6 после лечения ($p = 0,32$). Кроме того, исследователи не обнаружили различий уровней ИЛ-10 ($p = 0,31$), ИЛ-1 β ($p = 0,75$) и TNF- α ($p = 0,75$) [19]. Необходимо отметить, что на усиление ЦШ при COVID-19 может оказывать влияние повышение уровней кортизола, адренокортикотропного гормона, секретируемых гипофизом и надпочечниками во время гиперергического острофазного иммунного ответа [17].

Нами установлены пороговые значения и рассчитаны OR для ряда показателей у пациентов с СГСЦ (см. табл. 4). Показано, что наиболее сильными предиктивными показателями являются: индекс по шкале PSI (OR 8,59), объем поражения легких по КТ (OR 7,61) и уровень Д-димера (OR 6,64). Как в нашем исследовании, у пациентов перед выпиской наблюдалось снижение уровней СРБ после СГСЦ. В других исследованиях тяжелобольных пациентов с COVID-19 показано, что значительное снижение уровней Д-димера, ИЛ-6, СРБ после ГС повышает выживаемость этих пациентов [20]. Наблюдаемые различия могут быть результатом использования сорбционных колонок различных производителей: CytoSorb (CytoSorbents Corporation, США), HA330 (Jafron Biomedical Co., Ltd, Китай), «Эфферон» (АО «Эфферон», Россия). Российские сорбционные колонки содержат меньшее количество сорбента «Эфферон» — 200 мл, чем импортные (CytoSorb — 300 мл, HA330 — 330 мл). Например, применяемая в настоящее время, одобренная в США и Евросоюзе колонка CytoSorb содержит активную матрицу, состоящую из пористых полимерных гранул с высокой абсорбирующей способностью общей площадью более 45 тыс. м², позволяющих эффективно удалять молекулы цитокинов размером 55–60 кДа, миоглобина, билирубина и других веществ из крови [21]. Эти особенности CytoSorb позволяют предотвратить полное удаление более крупных молекул, таких как альбумины, факторы свертывания крови и иммуноглобулины. Эффективность применения этой колонки подтверждается метаанализом 14 клинических исследований пациентов с COVID-19 с декабря 2019 г. по декабрь 2021 г. Результаты этого метаанализа показывают, что совокупная смертность пациентов с COVID-19 составила 42,1 % (29,5–54,6 %), а уровни СРБ и ИЛ-6 снижались после применения CytoSorb с 147,6 до 92,4 мг/л и с 339,5 до 168,8 Пг/мл соответственно [22]. Аналогично в исследовании I. Alavi Darazam и соавт., проведенном с участием 128 пациентов с COVID-19, применение ГС на сорбционных колонках CytoSorb 300 и HA330 снижало ($p = 0,002$) смертность до 67,3 % против 89 % у лиц контрольной группы без гемосорбции [23]. Эти данные согласуются с результатами нашего исследования, в котором смертность пациентов с тяжелыми формами COVID-19 после СГСЦ составила 48,5 %. Немецкие исследователи наблюдали снижение 28-дневной смертности у пациентов

с COVID-19 при проведении гемосорбции по сравнению с группой пациентов, получавших только медикаментозную терапию (58 % против 67 %, $p < 0,05$) [24].

Нами установлены сильное влияние возраста, времени начала СГСЦ от момента госпитализации, индекса Чарлсона, показателей шкалы PSI, объема поражения легких, по КТ, уровней Д-димера и СРБ на исход заболевания у пациентов, получавших СГСЦ (см. табл. 5). Ранее нами выявлено у 458 пациентов с COVID-19, что основными факторами риска развития ЦШ являются концентрация ИЛ-6 выше 23 Пг/мл, динамика показателя по шкале NEWS, концентрации ферритина выше 485 нг/мл, Д-димера выше 2,1 нг/мл, СРБ выше 50 мг/л, количество лимфоцитов в крови $> 0,72 \times 10^9/\text{л}$ и возраст старше 40 лет [25]. S. Uysal и соавт. также показали существенное ($p = 0,01$) влияние уровня ферритина на выживаемость пациентов с COVID-19 [18]. Нами также разработана прогностическая шкала оценки ЦШ у пациентов с COVID-19. У пациентов с количеством факторов риска 0–1 вероятность развития ЦШ практически отсутствовала, у пациентов с 2–3 факторами риска вероятность составила 55 % (увеличилась в 35,5 раз), а у пациентов с 4 факторами риска она достигала 96 % (увеличение в 718 раз) [25]. Использование данной шкалы позволяет выявить пациентов с высоким риском развития ЦШ для проведения у них ранней противовоспалительной терапии.

В данном исследовании нами разработана с использованием вышеприведенных показателей прогностическая логистическая регрессионная модель эффективности СГСЦ у пациентов с COVID-19 с чувствительностью 89 %, специфичностью 75 % и диагностической точностью 80 % (см. табл. 6). В исследовании G. Wu и соавт. [26] разработана многофакторная модель поддержки принятия решений для прогнозирования и отнесения пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19 к определенной группе риска (карантин в домашних условиях или мобильной больнице, госпитализация в ОРИТ). Показатели определяли в день госпитализации. Пациенты были разделены на две группы: 239 человек (80 %) для построения прогностической модели и 60 пациентов (20 %) для внутренней валидации. Клинические характеристики включали общие данные (5 переменных), сопутствующие заболевания (11 переменных), симптомы заболевания (13 параметров), и 42 лабораторных показателя были включены в окончательную модель. Показатели площади под кривой (AUC) составили 0,86 (95 % ДИ 0,82–0,90) для построения прогностической модели и 0,90 (95 % ДИ 0,82–0,98) для группы валидации. Кроме того, модель была протестирована на пяти наборах данных с значениями AUC (0,84–0,93), диагностической точностью 74,4–87,5 %, чувствительностью 75,0–96,9 %, специфичностью 55–88 %. Точность оценки риска прогрессирования COVID-19 в когорте валидации оказалась аналогичной точности оценки в когорте деривации с AUC 0,88 (95 % ДИ 0,84–0,93) [26]. На основе выбранных признаков была создана номограмма для количественной оценки риска прогрессирования COVID-19, а также разработаны онлайн-калькуляторы.

Выводы

При проведении неинтервенционного наблюдательного клинического исследования с участием 171 пациента (119 мужчин и 52 женщины) в возрасте 54 ± 12 лет с подтвержденным диагнозом COVID-19 нами определены наиболее

значимые показатели выживаемости пациентов при проведении СГСЦ: возраст, время начала СГСЦ, индекс Чарлсона, значения шкал NEWS, PSI, SOFA, объем поражения легких, по КТ, уровни в крови Д-димера, ЛДГ и СРБ. Для этих показателей с помощью метода построения «классификации деревьев» определены отношения шансов и получены пороговые значения, влияющие на эффективность СГСЦ. Методом логистической регрессии построена комплексная прогностическая модель оценки эффективности СГСЦ у пациентов с тяжелым течением COVID-19 с чувствительностью 89 %, специфичностью 70 % и диагностической точностью 80 %.

Литература/References

1. *Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus disease (COVID-19). Version 17 of 14.12.2022.* [S.l., s. n.,] 2022, 260 p. (In Russian)
2. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J., Prescott H.C. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA*, 2020, vol. 324, no. 8, pp. 782–793.
3. Ronco C., Bagshaw S., Bellomo R., Clark W.R., Husain-Syed F., Kellum J.A., Ricci Z., Rimmelé T., Reis T., Ostermann M. Extracorporeal Blood Purification and Organ Support in the Critically Ill Patient during COVID-19 Pandemic: Expert Review and Recommendation. *Blood Purif.*, 2021, vol. 50, no. 1, pp. 17–27.
4. Diamanti A.P., Rosado M.M., Pioli C., Sesti G., Laganà B. Cytokine release syndrome in COVID-19 patients, a new scenario for an old concern: the fragile balance between infections and autoimmunity. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 9, p. 3330.
5. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, vol. 395, pp. 497–506.
6. Urazov S., Chernov A., Popov O., Klenkova N., Sushentseva N., Polkovnikova I., Apalko S., Kislyuk K., Pavlovich D., Ivanov A., Shcherbak S. Secretory phospholipase A2 and interleukin-6 levels as predictive markers of the severity and outcome of the patients with COVID-19 infections. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, vol. 24, p. 5540.
7. Vardanjani A., Ronco C., Rafiei H., Golitaleb M., Pishvaei M.H., Mohammadi M. Early hemoperfusion for cytokine removal may contribute to prevention of intubation in patients infected with COVID-19. *Blood Purif.*, 2021, vol. 50, no. 2, pp. 257–260.
8. National Early Warning Score (NEWS) 2: NEWS2 and deterioration in COVID-19. London, RCP, 16 p.
9. Na Y.S., Kim J.H., Baek M.S., Kim W.-Y., Baek A.-R., Lee B.Y., Seong G.M., Lee S.-I. In-hospital mortality prediction using frailty scale and severity score in elderly patients with severe COVID-19. *Acute Crit. Care*, 2022, vol. 37, no. 3, pp. 303–311.
10. Artero A., Madrazo M., Fernández-Garcés M., Miguez A.M., García A.G., Vieitez A.C., Guijarro E.G., Aizpuru E.M.F., Gómez M.G., Manrique M.A., Cilleros C.M., Fidalgo Moreno M.D.P., Amigo J.L., Sánchez R.G., Pejenaute E.R., Vázquez L.A., Navarro R.C., Solís Marquín M.N., Carrasco Sánchez F.J., Moraleja J.G., Rivas L.M., Sevilla J.E., Martín Escalante M.D., Gómez-Huelgas R., Ramos-Rincón J.M. Severity Scores in COVID-19 Pneumonia: a Multicenter, Retrospective, Cohort Study. *J. Gen. Intern. Med.*, 2021, vol. 36, no. 5, pp. 1338–1345.
11. Kligfield P., Gettes L.S., Bailey J.J., Childers R., Deal B.J., Hancock E.W., van Herpen G., Kors J.A., Macfarlane P., Mirvis D.M., Pahlm O., Rautaharju P., Wagner G.S., Josephson M., Mason J.W., Okin P., Surawicz B., Wellens H. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: The electrocardiogram and its technology: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation*, 2007, vol. 115, no. 10, pp. 1306–1324.

12. Mitchell C., Rahko P.S., Blauwet L.A., Canaday B., Finstuen J.A., Foster M.C., Horton K., Ogunyankin K.O., Palma R.A., Velazquez E.J. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2019, vol. 32, no. 1, pp. 1–64.
13. Shcherbak S.G., Anisenkova A.Y., Mosenko S.V., Glotov O.S., Chernov A.N., Apalko S.V., Urazov S.P., Garbuzov E.Y., Khabotnikov D.N., Klitsenko O.A., Minina E.M., Asaulenko Z.P. Basic predictive risk factors for cytokine storms in COVID-19 patients. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12, p. 745515.
14. *GeneFinder COVID-19 PLUS RealAmp Kit. Instructions for Use.* [S.l., S. n.,] 10 p.
15. *Automated Hematology Analyzer XN series (for system XN-1000).* [S.l., S. n.,] 2013, 430 p.
16. Liu Z., Li J., Chen D., Gao R., Zeng W., Chen S., Huang Y., Huang J., Long W., Li M., Guo L., Wang X., Wu X. Dynamic interleukin-6 level changes as a prognostic indicator in patients with COVID-19. *Front. Pharmacol.*, 2020, vol. 11, p. 1093.
17. Ryabkova V.A., Churilov L.P., Shoenfeld Y. Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: Cytokine storm — The common denominator and the lessons to be learned. *Clin. Immunol.*, 2021, vol. 223, p. 108652.
18. Uysal S., Merter M., Uysal A., Akbulut A. Effects of cytokine hemadsorption as salvage therapy on common laboratory parameters in patients with life-threatening COVID-19. *Transfus. Apher. Sci.*, 2023, vol. 62, no. 3, p. 103701.
19. Paisey C., Patvardhan C., Mackay M., Vuylsteke A., Bhagra S.K. Continuous hemadsorption with cytokine adsorber for severe COVID-19: A case series of 15 patients. *Int. J. Artif. Organs*, 2021, vol. 44, no. 10, pp. 664–674.
20. Faqih F., Alharthy A., Alodat M., Kutsogiannis D.J., Brindley P.G., Karakitsos D. Therapeutic plasma exchange in adult critically ill patients with life-threatening SARS-CoV-2 disease: A pilot study. *J. Crit. Care*, 2020, vol. 60, pp. 328–333.
21. Morris C., Gray L., Giovannelli M. Early report: the use of Cytosorb haemabsorption column as an adjunct in managing severe sepsis: initial experiences, review and recommendations. *J. Intensive Care Soc.*, 2015, vol. 16, no. 3, pp. 257–264.
22. Ruiz-Rodríguez J.C., Molnar Z., Deliaris E., Ferrer R. The Use of CytoSorb Therapy in Critically Ill COVID-19 Patients: Review of the Rationale and Current Clinical Experiences. *Crit. Care Res. Pract.*, 2021, vol. 2021, p. 769516.
23. Alavi Darazam I., Kazempour M., Pourhoseingholi M.A., Hatami F., Rabiei M.M., Javandoust Gharehbagh F., AmirDOSARA M., Hajiesmaeili M., Shabani M., Shokouhi S., Lotfollahi L., Mardani M., Haghghi-Morad M., Nassiri A.A., Rangraz D., Falahaty H., Syami H., Irannejad Y., Fallah M., Zangi M., Shafiq N. Efficacy of Hemoperfusion in Severe and Critical Cases of COVID-19. *Blood Purif.*, 2023, vol. 52, no. 1, pp. 8–16.
24. Jarczak D., Roedel K., Fischer M., de Heer G., Burdelski C., Frings D.P., Sensen B., Boenisch O., Tari-parast P.A., Kluge S., Nierhaus A. Effect of Hemadsorption Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19 (CYTOCOV-19): A Prospective Randomized Controlled Pilot Trial. *Blood Purif.*, 2023, vol. 52, no. 2, pp. 183–192.
25. Anisenkova A.Yu., Apalko S.V., Asaulenko Z.P., Bogdanov A.N., Vologzhanin D.A., Garbuzov E.Yu., Golota A.S., Kamilova T.A., Klitsenko O.A., Minina E.M., Mosenko S.V., Urazov S.P., Khabotnikov D.N., Shcherbak S.G. Major predictive risk factors for cytokine storm in COVID-19 patients (Clinical trials). *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*, 2021, vol. 13, no. 1, pp. 49–58.
26. Wu G., Yang P., Xie Y., Woodruff H.C., Rao X., Guiot J., Frix A.N., Louis R., Moutschen M., Li J., Li J., Yan C., Du D., Zhao S., Ding Y., Liu B., Sun W., Albarello F., D'Abbramo A., Schininà V., Nicastrì E., Occhipinti M., Barisione G., Barisione E., Halilaj I., Lovinfosse P., Wang X., Wu J., Lambin P. Development of a clinical decision support system for severity risk prediction and triage of COVID-19 patients at hospital admission: An international multicentre study. *Eur. Respir. J.*, 2020, vol. 56, no. 2, p. 2001104.

Статья поступила в редакцию 15 марта 2024 г.;
рекомендована к печати 14 июня 2024 г.

Контактная информация:

Сарана Андрей Михайлович — канд. мед. наук, доц.; asarana@mail.ru
Гладышева Татьяна Вадимовна — врач-нефролог; lenovo.smart.fox@gmail.com
Гарбузов Евгений Юльевич — анестезиолог; eugarbouzov@mail.ru
Мосенко Сергей Викторович — канд. мед. наук; neurologist@mail.ru
Уразов Станислав Петрович — врач-кардиолог; urasta@list.ru
Клиценко Ольга Анатольевна — канд. биол. наук; olkl@yandex.ru
Асиновская Анна Юрьевна — канд. мед. наук; anna_asinenskova@list.ru
Щербак Сергей Григорьевич — д-р мед. наук, проф.; sgsherbak@mail.ru

The criteria for the effectiveness of the cytokine hemoadsorption in the treatment of the patients with cytokine storm associated with COVID-19

A. M. Sarana^{1,2}, T. V. Gladysheva³, E. Yu. Garbuzov³, S. V. Mosenko^{1,3},
S. P. Urazov³, O. A. Klitsenko³, A. Yu. Asinovskaya^{1,3}, S. G. Shcherbak^{1,3}

¹ St. Petersburg State University,

7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

² Health Committee of the Administration of St. Petersburg,

1, ul. Malaya Sadovaya, St. Petersburg, 191023, Russian Federation

³ City Hospital no. 40,

9, ul. Borisova, Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russian Federation

For citation: Sarana A. M., Gladysheva T. V., Garbuzov E. Yu., Mosenko S. V., Urazov S. P., Klitsenko O. A., Asinovskaya A. Yu., Shcherbak S. G. The criteria for the effectiveness of the cytokine hemoadsorption in the treatment of the patients with cytokine storm associated with COVID-19. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2024, vol. 19, issue 3, pp. 234–248.
<https://doi.org/10.21638/spbu11.2024.304>

The new coronavirus infection COVID-19 is often accompanied by the development of a cytokine storm in patients. Cytokine hemoadsorption is used to reduce cytokine levels along with anti-cytokine therapy. Criteria for the effectiveness of the cytokine hemoadsorption in patients with severe COVID-19 remain undeveloped. Purpose of the study: based on clinical and laboratory indicators, to develop a model and criteria for assessing the effectiveness of the cytokine hemoadsorption for the treatment of the cytokine storm in patients with severe COVID-19. The non-interventional observational clinical study included 171 patients (119 men, 52 women) aged 54 ± 12 years diagnosed with COVID-19 who were treated at City Hospital no. 40 of St. Petersburg during 2020–2021. The patients were assessed for clinical and biochemical blood parameters, the clinical state according to the NEWS, SOFA, PSI, and the cytokine hemoadsorption to reduce cytokine levels. Endpoints were biological death or discharge. The prognostic significance and threshold criteria for assessing the effectiveness of the cytokine hemoadsorption were determined by constructing a “tree classification”. In 171 patients with severe COVID-19 infection, the most significant indicators of survival during the cytokine hemoadsorption were determined: age, time of onset of the cytokine hemoadsorption, Charlson index, NEWS, PSI, SOFA scale values, volume of lung damage on CT, D-dimer levels, LDH and CRP. For these indicators, odds ratios were determined and threshold values were obtained that affect the effectiveness of the cytokine hemoadsorption. Using the logistic regression method, a comprehensive prognostic model was built to assess the effectiveness of cytokine hemoadsorption in patients with severe COVID-19 with a sensitivity of 89 %, specificity of 70 %, and diagnostic accuracy of 80 %.

The most significant indicators of patient survival during the cytokine hemoadsorption were determined and, on its basis, the prognostic model to assess the effectiveness of the cytokine hemoadsorption procedures in patients with severe COVID-19 was developed.

Keywords: cytokine hemoadsorption, cytokine storm, COVID-19, severe course, criteria of effectiveness, predictive model for the effectiveness of CHA.

Received: March 15, 2024

Accepted: June 14, 2024

Authors' information:

Andrey M. Sarana — PhD in Medicine, Associate Professor; asarana@mail.ru

Tatyana V. Gladysheva — Nephrologist; lenovo.smart.fox@gmail.com

Evgeny Y. Garbuzov — Anesthesiologist; eugarbouzov@mail.ru

Sergey V. Mosenko — PhD in Medicine; neurologist@mail.ru

Stanislav P. Urazov — Cardiologist; urasta@list.ru

Olga A. Klitcenko — PhD in Biology; olkl@yandex.ru

Anna Yu. Asinovskaya — PhD in Medicine; anna_anisenkova@list.ru

Sergey G. Shcherbak — Dr. Sci. in Medicine, Professor; sgsherbak@mail.ru