



Влияние гемофильтрации с сорбцией на систему гемостаза у пациентов с COVID-19

Р. В. АКМАЛОВА, Ю. С. ПОЛУШИН, Д. В. СОКОЛОВ, И. В. ШЛЫК, Е. В. ПАРШИН, О. В. ГАЛКИНА

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель – оценить результаты воздействия продолжительной (24–72 ч) гемофильтрации с сорбцией на систему гемостаза.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включили 91 пациента с COVID-19, которым в рамках комплексной терапии проводили продолжительную гемофильтрацию с сорбцией (система Prismaflex). Группа разделена на 2 подгруппы с учетом окончательного исхода заболевания. У всех больных до процедуры и после ее завершения исследовали уровень D-димера, фибриногена, число тромбоцитов, процент крупных тромбоцитов, показатели тромбоэластограммы, отражающие внешний и внутренний пути коагуляции (Intem, Extem). В 35 случаях были дополнительно проанализированы уровни сериновых протеаз (tPA, PAI).

Результаты. Выявлено повышение уровня D-димера после сорбции при одновременном уменьшении концентрации фибриногена, особенно заметное у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания (в 2,8 раза). Показатели тромбоэластограммы после процедуры не выходили за пределы нормы, а уровень как tPA, так и PAI снижался в обеих подгруппах ($p < 0,001$), при этом на исход заболевания данные изменения не влияли.

Заключение. Проведение продолжительной гемофильтрации с сорбцией у больных COVID-19 не оказывает негативного влияния на систему гемостаза. Снижение концентрации фибриногена после процедуры связано с механическим выведением его из циркуляции вследствие оседания фибрина на мембране фильтра и в системе магистралей, а повышение уровня D-димера не следует связывать с усилением деградации фибриновых сетей.

Ключевые слова: гемостаз, тромбоэластограмма, фибриноген, D-димер, COVID-19, продолжительная заместительная почечная терапия

Для цитирования: Акмалова Р. В., Полушин Ю. С., Соколов Д. В., Шлык И. В., Паршин Е. В., Галкина О. В. Влияние гемофильтрации с сорбцией на систему гемостаза у пациентов с COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 67–74. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-67-74.

The influence of prolonged high-adsorption membrane hemofiltration on the hemostatic system in patients with COVID-19

R. V. AKMALOVA, Yu. S. POLUSHIN, D. V. SOKOLOV, I. V. SHLYK, E. V. PARSHIN, O. V. GALKINA

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective was to evaluate the effects of prolonged (24–72 h) high-adsorption membrane hemofiltration on the hemostatic system.

Materials and methods. A retrospective study included 91 patients with COVID-19 who received prolonged high-adsorption membrane hemofiltration (Prismaflex system) as part of complex therapy. The group was divided into two subgroups, taking into account the outcome of the disease. We analyzed the level of D-dimer, fibrinogen, platelet count, percentage of large platelets, thromboelastogram indicators, reflecting external and internal coagulation pathways (Intem, Extem) before and after the procedure. The levels of serine proteases (tPA, PAI) were additionally analyzed in 35 cases.

Results. An increase in the D-dimer level, accompanied by a decrease in the fibrinogen concentration, was detected after sorption, which was especially noticeable in patients with unfavorable outcome (by 2.8 times). The thromboelastogram parameters after the procedure did not go beyond the normal range, the level of tPA and PAI became lower in both subgroups but there was no connection with the outcome.

Conclusion. Prolonged high-adsorption membrane hemofiltration in COVID-19 patients does not have a negative influence on hemostasis system. A decrease in fibrinogen level after the procedure is associated with its mechanical removal from the circulation because of fibrin adhesion on the filter's membrane and on sets' walls; an increase in the D-dimer level should not be associated with the detection of degradation of fibrin networks.

Keywords: hemostasis, thromboelastogram (TEG), fibrinogen, D-dimer, COVID-19, continuous renal replacement therapy (CRRT)

For citation: Akmalova R. V., Polushin Yu. S., Sokolov D. V., Shlyk I. V., Parshin E. V., Galkina O. V. The influence of prolonged high-adsorption membrane hemofiltration on the hemostatic system in patients with COVID-19. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 3, P. 67–74. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-67-74.

Для корреспонденции:

Регина Валерьевна Акмалова
E-mail: regina.akmalova@gmail.com

Correspondence:

Regina V. Akmalova
E-mail: regina.akmalova@gmail.com

Введение

Одну из ведущих ролей в патогенезе COVID-19 отводят так называемому цитокиновому шторму, при котором имеет место синтез «провоспалительных», иммунорегуляторных, «антивоспалительных» цитокинов и хемокинов, приводящих к поражению эндотелия сосудов с последующим возникновением коагулопатии [2, 9, 11, 21]. Активация коагуляционного каскада во время вос-

палительного иммунного ответа на инфекцию, в свою очередь, тоже влияет на усиление продукции различных провоспалительных цитокинов. Например, известно, что IL-1 α , который широко экспрессируется активированными тромбоцитами, эндотелиальными клетками и циркулирующими моноцитами, функционирует как связующее звено между каскадом коагуляции и воспалительной реакцией [20]. Чтобы воздействовать на данное

Таблица 1. Влияние гемофильтрации с сорбцией на показатели D-димера, концентрацию фибриногена, число тромбоцитов и процент содержания крупных тромбоцитов*Table 1. The influence of high-adsorption membrane hemofiltration on D-dimer levels, fibrinogen concentration, platelet count and platelet-large cell ratio*

Показатель	Группа	Момент	Медиана (Q1-Q3)	p
Концентрация фибриногена, г/л	выжившие	до	6,94 (5,22–7,83)	< 0,001**
		после	4,29 (3,39–5,22)	
	умершие	до	6,6 (5,22–8,49)	< 0,001**
		после	4,26 (2,95–5,75)	
D-димер, мкг/л	выжившие	до	790 (555–1128)	< 0,001*
		после	1086 (695–1941)	
	умершие	до	1097 (711–3792)	< 0,01*
		после	3116 (1386–6348)	
Число тромбоцитов, 10 ⁹ /л	выжившие	до	250 (199–303)	< 0,001**
		после	296 (242–354)	
	умершие	до	212 (140–273)	0,074**
		после	229 (157–319)	
P-LCR, %	выжившие	до	26 (22,5–30,3)	0,169**
		после	26,8 (22,5–33,8)	
	умершие	до	28 (22,3–33,6)	0,129**
		после	29,3 (23,2–36,3)	

Здесь и в табл. 2, 3 * – ненормальное распределение, использовались непараметрические методы статистики; ** – нормальное распределение, использовались параметрические методы статистики.

звено патогенеза, ряд специалистов, занимавшихся лечением больных коронавирусной инфекцией, и мы в том числе [5], эмпирически включали в комплексную терапию гемофильтрацию с сорбцией с расчетом на удаление из кровотока цитокинов и хемокинов, чтобы, если и не остановить, то замедлить раскручивание маховика аутоактивации патологических механизмов, ведущих к гемокоагуляционным расстройствам.

Цель – оценить результаты воздействия продолжительной (24–72 ч) гемофильтрации с сорбцией на систему гемостаза.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включили 91 пациента с COVID-19, которым в рамках комплексной терапии проводили продолжительную гемофильтрацию с сорбцией (система Prismaflex). К ней прибегали при отрицательной динамике заболевания и высоком или быстро нарастающем уровне С-реактивного белка (выше 100 мг/л) и ферритина (более 600 мкг/л), а также прогрессирующей лимфопении. Длительность процедуры – 24 ч при наличии изменений в легких при компьютерном томографическом исследовании (КТ) в пределах 2/3, 48–72 ч – при КТ-4. Доза эффлюента – 30,0±6,4 мл/кг в 1 ч. В качестве антикоагулянтной терапии использовали регионарную цитратную антикоагуляцию согласно стандартному протоколу. Группа разделена на 2 подгруппы с учетом окончательного исхода заболевания. В 1 вошли все выжившие ($n = 62$), во 2 – умершие ($n = 29$). Среди выживших было 17 женщин и 45 мужчин. Возраст больных колебался от 21 до 78 лет. Среди больных с

неблагоприятным исходом было 8 женщин, 21 мужчина. Их возраст был от 43 до 82 лет.

У всех больных до процедуры и после ее завершения исследовали уровень D-димера, фибриногена, число тромбоцитов, процент крупных тромбоцитов, показатели тромбоэластограммы, отражающие внешний и внутренний пути коагуляции (Intem, Extm). В 35 случаях были дополнительно проанализированы уровни сериновых протеаз (tPA, PAI).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы MedCalc® (версия 20.104). Использованы: описательная статистика, корреляционный анализ, проверка типа распределения количественных данных, сравнения количественных переменных в группах с помощью параметрических и непараметрических критериев. Для сравнения количественных переменных в парных выборках с распределением, отличным от нормального, использован критерий Вилкоксона, являющийся непараметрической альтернативой парному t-критерию Стьюдента.

Выявленные достоверные различия визуализированы в диаграммах сравнения данных «ящик с усами» с нанесением на диаграммы точек данных.

Анализовалась возможность группировки признаков с наибольшим числом значимых корреляционных связей в корреляционной матрице в кластеры.

Для решения задач диагностики использовалась логистическая регрессия, использующая отнесение исследуемого объекта к одной из 2 ранее известных групп (группа «выжил» и группа «умер»). Необходимые расчеты ROC-анализа (в том числе расчет оптимального порога отсечения) автоматически производились в программе MedCalc® на основе

построения четырехпольных таблиц сопряженности с последующим построением ROC-кривых (Receiver operating characteristic) с учетом максимального значения индекса Юдена.

Результаты

В табл. 1 представлены данные, свидетельствующие о повышении уровня D-димера после сорбции при одновременном уменьшении концентрации фибриногена. Однако, если степень снижения уровня фибриногена в обеих подгруппах оказалась практически одинаковой, то повышение уровня D-димера было особенно заметным (в 2,8 раза) у пациентов с конечным неблагоприятным исходом. При этом ROC-анализ показал отчетливую зависимость исхода заболевания от величины этого показателя (рис. 1), а точка отсечения «D-димер после сорбции», указывавшая на большую вероятность неблагоприятного течения заболевания, составила 1186 нг/мл. Влияние данного показателя на исход (AUC – 0,730, качество модели хорошее) в рассматриваемой ситуации оказалось не менее значимым, чем распространенность воспалительных изменений в легочной ткани (AUC – 0,710, качество модели хорошее) и сроки, прошедшие от начала заболевания (AUC – 0,711, качество модели хорошее) (рис. 2). Проведение сорбции не сопровождалось разрушением тромбоцитов. Наоборот, как в 1, так и во 2 подгруппах выявлена тенденция к повышению их числа при сохранении процента содержания крупных тромбоцитов на том же уровне, хотя в группе умерших как до сорбции, так и после нее абсолютные значения числа тромбоцитов были ниже, чем у лиц с благоприятным исходом.

Изменения показателей тромбоэластограммы после процедуры оказались минимальными (табл. 2, 3) и в основном проявлялись при оценке внешнего пути коагуляции (Extem CT, Extem A20). Одновременное значимое изменение данных, полученных при анализе показателей в тестах как Extem, так и Intem, отмечено лишь в подгруппе лиц с благоприятным исходом в отношении усиления фибринолиза (причем весьма незначительного и без выхода за рамки нормы).

Уровень сериновых протеаз после гемофильтрации с сорбцией снижался в обеих подгруппах ($p < 0,001$), при этом значимых различий в значениях переменных PAI и tPA ни до, ни после сорбции между подгруппами выживших и умерших выявлено не было («р» по U-критерию Манна – Уитни во всех случаях было больше 0,3) (табл. 4).

Обсуждение

Неудовлетворенность результатами лечения больных COVID-19 обуславливает сохранение интереса к оценке эффективности применявшихся в период разгара пандемии различных методов лечения несмотря на существенное сокращение в

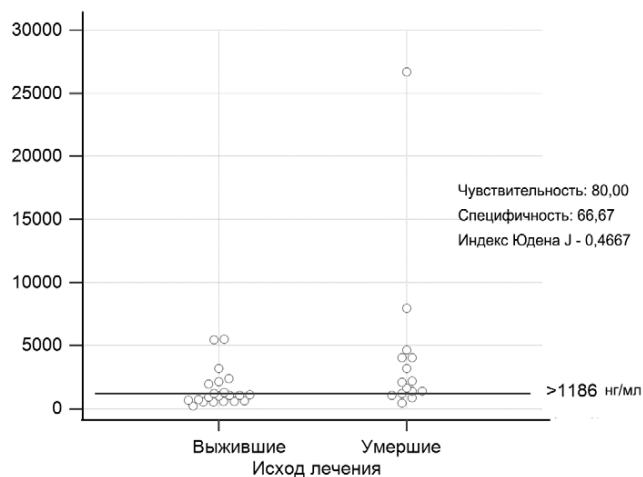


Рис. 1. Оптимальный порог отсечения (optimal cut-off value) модели диагностической эффективности показателя «Значение D-димера после сорбции» в прогнозировании летального исхода

Fig. 1. Optimal cut-off value of the diagnostic efficiency model of the indicator «D-dimer level after sorption» in predicting a fatal outcome

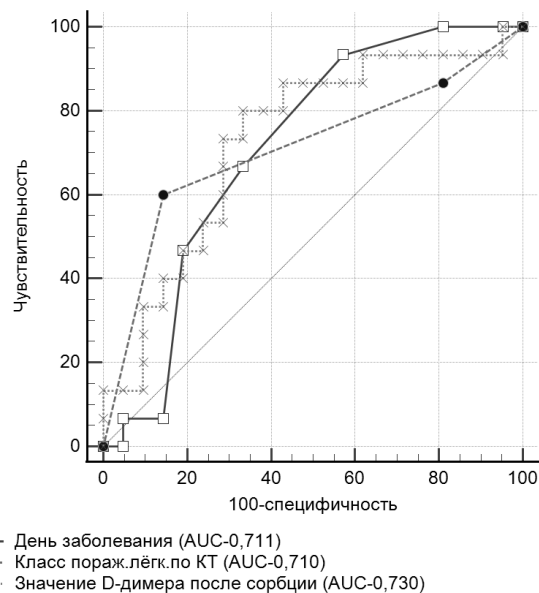


Рис. 2. ROC-кривые наиболее информативных показателей бинарного прогнозирования летального исхода в исследованной группе больных

Fig. 2. ROC curves of the most informative indicators of binary prediction of death in the studied group of patients

настоящее время числа болеющих этой инфекцией. В серии опубликованных ранее работ мы показали важность использования у таких больных гемофильтрации с сорбцией в продолжительном режиме с учетом возможности снижать уровень провоспалительных цитокинов, играющих важную роль в формировании цитокинового шторма. Наши данные указали на то, что величина снижения концентрации ИЛ-6 значимо коррелировала с исходом, особенно при умеренном распространении поражения легких (КТ-2) [4, 5, 7]. Роль интерлейкинов в возникновении дисбаланса процессов свертывания и фибринолиза хорошо известна. Например, установлено, что ИЛ-6 в положительной воспалительной

Таблица 2. Изменение некоторых показателей в тесте ROTEM-EXTEM в ответ на гемофильтрацию с сорбцией
Table 2. Changes in some indicators in the ROTEM-EXTEM test in response to high-adsorption membrane hemofiltration

Показатель	Группа	Момент	Медиана (Q1–Q3)	p
Extem CT, с	выжившие	до	73,5 (67,5–85,5)	0,016**
		после	68 (60–83)	
	умершие	до	85 (76–100)	0,031**
		после	75 (65–84)	
Extem CFT, с	выжившие	до	56,5 (48–65,75)	0,994*
		после	57 (48–67)	
	умершие	до	72 (58–79)	0,414*
		после	67 (52–83)	
Extem a, °	выжившие	до	79 (77–80)	0,937*
		после	79 (76–80)	
	умершие	до	76 (74–79)	0,577*
		после	76 (74–79)	
Extem A10, мм	выжившие	до	68 (63,5–71)	0,055**
		после	66 (61–70)	
	умершие	до	65 (56–69)	0,101**
		после	61 (57–69)	
Extem A20, мм	выжившие	до	72,5 (68–75)	0,059**
		после	71 (66–74)	
	умершие	до	70 (65–73)	0,046**
		после	67 (63–72)	
Extem MCF, мм	выжившие	до	73 (69,5–76)	0,081**
		после	69 (69–75)	
	умершие	до	71 (66–74)	0,063**
		после	68 (65–72)	
Extem ML, %	выжившие	до	4 (1,25–7)	0,013*
		после	3 (1–6)	
	умершие	до	3 (0–6)	0,115*
		после	(0–5)	

петле обратной связи инактивирует АПФ-2, пролонгируя действие ангиотензина-II, приводя тем самым к активации эндотелия и к воспалению [8]. В связи с этим оценка того, как данная технология могла повлиять на изменение отражающих ее состояние некоторых показателей, представлялась нам важной.

Результаты работы показали, что после завершения гемофильтрации с сорбцией имеют место: а) снижение концентрации в крови фибриногена с повышением уровня D-димера (особенно при наиболее тяжелых вариантах течения заболевания); б) повышение числа тромбоцитов в периферической крови, в) снижение уровня сериновых протеаз, влияющих как на активацию, так и на торможение процесса фибринолиза. Важно отметить, что эти изменения не привели к каким-либо явным нарушениям в системе гемостаза. Оценка ее с помощью тромбоэластографии показала, что после процедуры все показатели, отражающие как внешний (EXTEM), так и внутренний (INTEM) пути коагуляции, не только не вышли за пределы нормы, но и, наоборот, даже нормализовались в тех случаях, когда исходно они ей не соответствовали (Extem: CT, A10, A20).

Стабильность показателей ROTEM-INTEM позволяла исключить влияние антикоагулянтной терапии на систему коагуляции, тем более что технология сама по себе предусматривала цитратную, а не гепариновую антикоагуляцию.

Вместе с тем зафиксированная динамика уровней фибриногена и D-димера не могла не обратить на себя внимание. На сегодня уже хорошо известно, что повышение уровня продуктов деградации фибриногена при тяжелом течении COVID-19 вполне закономерно [1, 6, 15]. Наши данные не только подтвердили этот факт, но и показали отчетливую связь повышения концентрации D-димера с летальным исходом, поэтому значимое нарастание концентрации данного показателя после сорбции, особенно в подгруппе больных с неблагоприятным исходом, настораживало.

Известно, что наиболее часто появление D-димера в кровотоке связывают с разрушением фибриновой сети при активации фибринолитической системы после формирования сгустка [17]. В наших наблюдениях снижение уровня фибриногена после сорбции было значимым, причем в обеих подгруппах и примерно на одну и ту же величину. Одна-

Таблица 3. Изменение показателей в тесте ROTEM-INTEM в ответ на гемофильтрацию с сорбцией

Table 3. Change of indicators in the ROTEM-INTEM test in response to high-adsorption membrane hemofiltration

Показатель	Группа	Момент	Медиана (Q1–Q3)	p
Intem CT (сек)	выжившие	до	199 (173–245)	0,901**
		после	197 (173–280)	
	умершие	до	238 (191–327)	0,102**
		после	217 (157–281)	
Intem CFT (сек)	выжившие	до	64 (52,3–75,5)	0,626*
		после	63 (49–76,3)	
	умершие	до	78 (54,5–99,5)	0,282*
		после	70 (54–97)	
Intem a (°)	выжившие	до	77 (74,8–79,3)	0,687*
		после	77 (74,8–80)	
	умершие	до	74 (70,5–79,5)	0,345*
		после	76 (71–79)	
Intem A10 (мм)	выжившие	до	63,5 (59–68)	0,645**
		после	63,5 (59–68)	
	умершие	до	59 (56–68)	0,892**
		после	60 (54–66)	
Intem A20 (мм)	выжившие	до	68,5 (64–72)	0,836**
		после	69,5 (63–72)	
	умершие	до	65 (62–71)	0,753**
		после	65 (60–71)	
Intem MCF (мм)	выжившие	до	69,5 (66–73)	0,856**
		после	71 (65–73)	
	умершие	до	66 (63–71)	0,816**
		после	66 (62–71)	
Intem ML (%)	выжившие	до	3 (0–6)	0,013*
		после	1 (1–4)	
	умершие	до	3,5 (0–6)	0,115*
		после	2 (0–5)	

Таблица 4. Изменения уровня сериновых протеаз в ответ на гемофильтрацию с сорбцией

Table 4. Changes in the level of serine proteases in response to high-adsorption membrane hemofiltration

Показатель, нг/мл	Группа	Момент	Медиана	Межквартильный размах	Z критерий Вилкоксона	p
tPA	выжившие	до	15,47	14,83	–3,98	< 0,001
		после	6,16	9,81		
	умершие	до	13,92	8,25	–3,41	0,001
		после	6,6	6,17		
PAI	выжившие	до	40,65	40,66	–4,02	< 0,001
		после	21,29	31,83		
	умершие	до	53,78	38,81	–3,41	0,001
		после	17,01	35,16		

ко изменения показателей тромбоэластографии и уровня сериновых протеаз не дали нам оснований говорить о существенном усилении фибринолиза. Наоборот, исследование как внешнего (EXTEM), так и внутреннего (INTEM) путей коагуляции демонстрировало даже некоторое подавление фибринолиза (снижение значений ML) при оставшихся стабильными времени образования сгустка и угле альфа, отражающем скорость роста фибриновой сети и ее структурообразования. Некоторое уменьшение плотности сгустка (Extem A10 и Extem

A20, причем значимое в подгруппе № 2) после процедуры экстракорпоральной гемокоррекции подтверждало выход фибриногена из циркуляции, однако одновременное снижение концентрации тканевого активатора плазминогена (tPA) не позволяло связывать это с его разрушением. Полагаем, что снижение фибриногена и одновременное уменьшение концентрации сериновых протеаз (как активатора плазминогена, так и его ингибитора – PAI) было обусловлено удалением их из крови при довольно продолжительной (от 24 до 72 ч) гемофильтрации

с сорбцией (выведение и сорбция протеаз, оседание фибрина в колонке и магистралах). В целом эти изменения, по нашему представлению, были позитивными, так как свидетельствовали как об уменьшении субстрата для тромбообразования, так и о снижении активности факторов, связанных с этим процессом: установлено, что высокие уровни tPA и PAI у больных COVID-19 ассоциированы с ухудшением респираторного статуса [22]. Более того, в обзорной статье Л. А. Некрасовой и др., посвященной оценке взаимосвязи белков системы фибринолиза с тяжестью течения COVID-19, показано, что чем выше значения tPA и PAI, тем выше вероятность неблагоприятного исхода заболевания в целом [3]. Имеются данные и о том, что выживаемость в группе пациентов с концентрацией PAI-1 выше 50,6 пг/мл значительно хуже по сравнению с группой пациентов с более низкими его значениями [16]. В наших наблюдениях медиана PAI у умерших составляла 53,78, а после процедуры – 17,01. Это указывало на отсутствие негативного влияния примененной технологии на процесс тромбообразования и подтверждало обоснованность ее включения в алгоритмы лечения.

Рост D-димера нередко является проявлением синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), вероятность развития которого при COVID-19 довольно велика [13, 14]. Однако продемонстрированные выше данные об уровне фибриногена, числе тромбоцитов, показателях тромбоэластограммы не только до, но и после предпринятой интервенции, в классическую картину ДВС не вписывались: концентрация фибриногена не падала до критически значимых цифр, а число тромбоцитов, еще и изначально не выходявшее за границы нормы, после процедуры не уменьшалось, а даже повышалось, особенно у пациентов наиболее тяжелой категории (на 18,5%, $p < 0,001$). Возможно, следует обратить внимание на предложение, выдвинутое группой исследователей, о целесообразности использования показателя числа тромбоцитов с целью оценки не только системы коагуляции, но и степени воспалительной реакции. Авторы указали на то, что избыточная продукция цитокинов и медиаторов острой фазы воспаления влияет на мегакариопоз, приводя к высвобождению незрелых тромбоцитов из костного мозга, что и вызывает изменение их числа [18]. Мы, однако, не зафиксировали уменьшения

процента крупных тромбоцитов в крови после гемокоррекции вследствие предполагаемого удаления цитокинов. Очевидно, что повышению числа тромбоцитов в рассматриваемой ситуации следует искать новое объяснение.

Полученные нами данные выявили отчетливую связь высоких значений D-димера с исходом, что сочетается с мнением ряда авторов о возможности использования этого показателя в качестве предиктора тяжести течения заболевания [17]. Однако полной ясности с интерпретацией значимости повышения уровня D-димера при COVID-19 в настоящее время нет. Накапливаются данные о том, что его изменения при данном заболевании являются прямым следствием повреждения легочной паренхимы [12] и отражением клеточно-индуцированного апоптоза эндотелия [10]. Определенную роль в повышении уровня D-димера может играть и имеющаяся у пациентов сопутствующая патология (септические осложнения, онкологические заболевания, сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения) [17, 19]. Подобные изменения можно связывать и с последствиями воздействия самой процедуры, которая сопровождалась, исходя из присущих ей эффектов, некоторым улучшением реологических свойств крови с последующим вымыванием в активную циркуляцию продуктов деградации фибриногена. В любом случае зафиксированные изменения коагуляционного статуса нельзя считать настолько негативными, чтобы поставить под сомнение целесообразность применения исследованной технологии экстракорпоральной гемокоррекции у больных коронавирусной инфекцией.

Выводы

1. Проведение продолжительной гемофильтрации с сорбцией у больных COVID-19 не оказывает негативного влияния на систему гемостаза.
2. Снижение концентрации фибриногена после гемофильтрации с сорбцией наиболее вероятно связано с механическим выведением его из циркуляции вследствие оседания фибрина на мембране фильтра и в системе магистралей. Соответственно, повышение уровня D-димера после окончания процедуры не следует связывать с усилением деградации фибриновых сетей под воздействием экстракорпоральной интервенции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

Благодарность. Авторский коллектив выражает благодарность за помощь в реализации технологии на практике всем сотрудникам отделения реанимации и интенсивной терапии № 4 для экстренной детоксикации Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии Первого Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И. П. Павлова.

Acknowledgment. The authors express their deepest gratitude for the help in implementing the technology in practice to all employees of Intensive Care Unit № 4 for Emergency Detoxification of the Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, Pavlov University.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Бахтиярова К. С., Папоян А. О., Алексеев А. В. и др. Ранние изменения клинико-лабораторных показателей у пациентов, умерших от COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 55–62. Doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-55-62.
2. Ладозская-Гапенко Е. Е., Храпов К. Н., Полушин Ю. С., Шлык И. В., Вартанова И. В. и др. Оценка состояния микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19 методом капилляроскопии ногтевого ложа // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 27–36. Doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-27-36.
3. Некрасова Л. А., Нестерова О. Ю., Самоходская Л. М., Семина Е. В., Камалов А. А. Взаимосвязь белков системы фибринолиза с тяжестью течения COVID-19. Обзор актуальных клинических данных и перспективных терапевтических стратегий // Кардиологический вестник. – 2022. – Т. 7, № 3. – С. 29–38. Doi: 10.17116/Cardiobulletin20221703129.
4. Полушин Ю. С., Акмалова Р. В., Бовкун И. В., Соколов Д. В., Шлык И. В., Гаврилова Е. Г., Паршин Е. В. Острая дисфункция почек у больных новой коронавирусной инфекцией // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 7–14. Doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-7-14.
5. Полушин Ю. С., Акмалова Р. В., Соколов Д. В., Бовкун И. В., Гаврилова Е. Г. и др. Изменение уровня некоторых цитокинов при использовании гемофильтрации с сорбцией у пациентов с COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 31–39. Doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-31-39.
6. Самородов А. В., Золотухин К. Н., Заболотский Д. В., Александрович Ю. С., Баширова Л. И. Особенности тромбоэластографического профиля пациентов с COVID-19 в условиях ОРИТ // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 39–44. Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-39-44.
7. Сироткина О. В., Улитина А. С., Кулабухова Д. Г. и др. Корреляция лабораторных маркеров активации системы гемостаза с концентрацией и размером внеклеточных микрочастиц плазмы крови у пациентов с COVID-19 // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2022. – Т. 29, № 1. – С. 28–36. Doi: 10.24884/1607-4181-2022-29-1-28-36.
8. Biswas I., Khan G. A. Coagulation disorders in COVID-19: role of toll-like receptors // J Inflamm Res. – 2020. – Vol. 29, № 13. – P. 823–828. Doi: 10.2147/JIR.S271768.
9. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet. – 2020. – № 395. – P. 507–513. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
10. Guler N., Siddiqui F., Fareed J. Is the reason of increased D-dimer levels in COVID-19 Because of ACE-2-induced apoptosis in endothelium? // Clin Appl Thromb Hemost. – 2020. – № 26. – P. 1076029620935526. Doi: 10.1177/1076029620935526.
11. Lai C., Shih T., Ko W. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2020. – № 55. – P. 105924. Doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
12. Lehmann A., Prosch H., Zehetmayer S., Gysan M. R. et al. Impact of persistent D-dimer elevation following recovery from COVID-19 // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, № 10. – e0258351. Doi: 10.1371/journal.pone.0258351.
13. Levi M., Iba T. COVID-19 coagulopathy: is it disseminated intravascular coagulation? // Intern Emerg Med. – 2021. – Vol. 16, № 2. – P. 309–312. Doi: 10.1007/s11739-020-02601-y.
14. Marvi T. K., Stubblefield W. B., Tillman B. F. et al. Serial thromboelastography and the development of venous thromboembolism in critically ill patients with COVID-19 // Crit Care Explor. – 2022. – Vol. 4, № 1. – e0618. Doi: 10.1097/CCE.0000000000000618.
15. Nagashima S., Mendes M. C., Camargo Martins A. P. et al. Endothelial dysfunction and thrombosis in patients with COVID-19-brief report // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2020. – Vol. 40, № 10. – P. 2404–2407. Doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314860.
16. Pine A. B., Meizlish M. L., Goshua G. et al. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19 // Pulmonary Circulation. – 2020. – Vol. 10, № 4. – P. 2045894020966547. Doi: 10.1177/2045894020966547.
17. Rostami M., Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review // Expert Rev Hematol. – 2020. – Vol. 13, № 11. – P. 1265–1275. Doi: 10.1080/17474086.2020.1831383.
18. Shankaralingappa A., Tummi S., Arun Babu T. Diagnostic value of platelet indices in COVID 19 infection: a case-control study from a single tertiary care center // Egypt J Intern Med. – 2022. – Vol. 34, № 1. – P. 35. Doi: 10.1186/s43162-022-00123-x.
1. Bakhtiyarova K.S., Papoyan A.O., Alekseev A.V. et al. Early changes in clinical and laboratory parameters in patients who died from COVID-19. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 5, pp. 55–62. Doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-55-62.
2. Ladozhskaya-Gapeenko E.E., Khrapov K.N., Polushin Yu.S., Shlyk I.V., Vartanova I.V. et al. Evaluation of microcirculation disorders in patients with severe COVID-19 by nail bed capillaroscopy. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 1, pp. 27–36. Doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-27-36.
3. Nekrasova L.A., Nesterova O.Yu., Samokhodskaya L.M., Semina E.V., Kamalov A.A. Relationship of fibrinolysis system proteins with severity of COVID-19. A review of current clinical data and promising therapeutic strategies. *Russian Cardiology Bulletin*, 2022, vol. 17, no. 3, pp. 29–38. Doi: 10.17116/Cardiobulletin20221703129.
4. Polushin Yu.S., Akmalova R.V., Bovkun I.V., Sokolov D.V., Shlyk I.V., Gavrilova E.G., Parshin E.V. Acute Kidney Injury in Patients with the New Coronavirus Infection. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 3, pp. 7–14. Doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-7-14.
5. Polushin Yu.S., Akmalova R.V., Sokolov D.V., Bovkun I.V., Gavrilova E.G. et al. Changes in the levels of some cytokines when using blood purification in COVID-19 patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 31–39. Doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-31-39.
6. Samorodov A.V., Zolotukhin K.n., Zabolotskiy D.V., Aleksandrovich Yu.S., Bashirova L.I. Specific parameters of the thromboelastographic profile of patients with COVID-19 in the intensive care unit. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 6, pp. 39–44. Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-39-44.
7. Sirotkina O.V., Ulitina A.S., Kulabukhova D.G. et al. Correlation of laboratory markers of hemostatic system activation with concentration and size of plasma extracellular microparticles in patients with COVID-19. *The Scientific Notes of the Pavlov University*, 2022, vol. 29, no. 1, pp. 28–36. Doi: 10.24884/1607-4181-2022-29-1-28-36.
8. Biswas I., Khan G.A. Coagulation disorders in COVID-19: role of toll-like receptors. *J Inflamm Res.*, 2020, vol. 29, no. 13, pp. 823–828. Doi: 10.2147/JIR.S271768.
9. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020, no. 395, pp. 507–513. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
10. Guler N., Siddiqui F., Fareed J. Is the reason of increased D-dimer levels in COVID-19 Because of ACE-2-induced apoptosis in endothelium? *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020, no. 26, 1076029620935526. Doi: 10.1177/1076029620935526.
11. Lai C., Shih T., Ko W. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020, no. 55, pp. 105924. Doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
12. Lehmann A., Prosch H., Zehetmayer S., Gysan M.R. et al. Impact of persistent D-dimer elevation following recovery from COVID-19. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 10, e0258351. Doi: 10.1371/journal.pone.0258351.
13. Levi M., Iba T. COVID-19 coagulopathy: is it disseminated intravascular coagulation? *Intern Emerg Med*, 2021, vol. 16, no. 2, pp. 309–312. Doi: 10.1007/s11739-020-02601-y.
14. Marvi T.K., Stubblefield W.B., Tillman B.F. et al. Serial thromboelastography and the development of venous thromboembolism in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care Explor*, 2022, vol. 4, no. 1, e0618. Doi: 10.1097/CCE.0000000000000618.
15. Nagashima S., Mendes M.C., Camargo Martins A. P. et al. Endothelial dysfunction and thrombosis in patients with COVID-19-brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, vol. 40, no. 10, pp. 2404–2407. Doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314860.
16. Pine A.B., Meizlish M.L., Goshua G. et al. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19. *Pulmonary Circulation*, 2020, vol. 10, no. 4. Doi: 10.1177/2045894020966547.
17. Rostami M., Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol*, 2020, vol. 13, no. 11, pp. 1265–1275. Doi: 10.1080/17474086.2020.1831383.
18. Shankaralingappa A., Tummi S., Arun Babu T. Diagnostic value of platelet indices in COVID 19 infection: a case-control study from a single tertiary care center. *Egypt J Intern Med*, 2022, vol. 34, no. 1, pp. 35. Doi: 10.1186/s43162-022-00123-x.

19. Schutte T., Thijs A., Smulders Y.M. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness // *Neth J Med.* – 2016. – Vol. 74, № 10. – P. 443–448. PMID: 27966438.
20. Van der Poll T., de Jonge E., ten Cate an H. Cytokines as regulators of coagulation // *Madame Curie Bioscience Database.* – Austin (TX): Landes Bioscience. – 2000–2013. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6207.
21. Wright F.L., Vogler T.O., Moore E.E. et al. Fibrinolysis shutdown correlation with thromboembolic events in severe COVID-19 Infection // *J. Am. Coll. Surg.* – 2020. – Vol. 231, № 2. – P. 193–203. Doi: 10.1016/j.jamcoll-surg.2020.05.007.
22. Zuo Y., Warnock M., Harbaugh A. et al. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized COVID-19 patients // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11. – P. 1580. Doi: 10.1038/s41598-020-80010-z.
19. Schutte T., Thijs A., Smulders Y.M. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness. *Neth J Med*, 2016, vol. 74, no. 10, pp. 443–448. PMID: 27966438.
20. Van der Poll T., de Jonge E., ten Cate an H. Cytokines as regulators of coagulation. *Madame Curie Bioscience Database*, Austin (TX): Landes Bioscience, 2000–2013. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6207.
21. Wright F.L., Vogler T.O., Moore E.E. et al. Fibrinolysis shutdown correlation with thromboembolic events in severe COVID-19 Infection. *J. Am. Coll. Surg.*, 2020, vol. 231, no. 2, pp. 193–203. Doi: 10.1016/j.jamcoll-surg.2020.05.007.
22. Zuo Y., Warnock M., Harbaugh A. et al. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized COVID-19 patients. *Sci Rep*, 2021, vol. 11, pp. 1580. Doi: 10.1038/s41598-020-80010-z.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Акмалова Регина Валерьевна

научный сотрудник группы эфферентной гемокоррекции, врач анестезиолог-реаниматолог Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: regina.akmalova@gmail.com, SPIN: 2556-7693

Полушин Юрий Сергеевич

академик РАН, профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, руководитель Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: polushin1@gmail.com, SPIN: 2006-1194,

ORCID: 0000-0002-6313-5856

Соколов Дмитрий Васильевич

научный сотрудник группы эфферентной гемокоррекции Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: sokolovdv82@gmail.com, SPIN: 8046-0146

Шлык Ирина Владимировна

д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, заместитель руководителя Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заместитель главного врача университетской клиники по анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: irina_shlyk@mail.ru, SPIN: 1715-1770,

ORCID: 0000-0003-0977-808

Паршин Евгений Владимирович

д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, руководитель научной группы экстракорпоральной гемокоррекции.

E-mail: parshin756@gmail.com, SPIN: 8174-8091

Галкина Ольга Владимировна

канд. биол. наук, зав. лабораторией биохимического гомеостаза Научно-исследовательского института нефрологии.

E-mail: ovgalkina@mail.ru, SPIN-код: 4251-6056

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pavlov University,

6-8, Lva Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia.

Akmalova Regina V.

Research Fellow of Efferent Hemocorrection Group, Anesthesiologist and Emergency Physician of the Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.

E-mail: regina.akmalova@gmail.com, SPIN: 2556-7693

Polushin Yuriy S.

Academician of RAS, Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Head of the Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.

E-mail: polushin1@gmail.com, SPIN: 2006-1194,

ORCID: 0000-0002-6313-5856

Sokolov Dmitry V.

Research Fellow of Efferent Hemocorrection Group of the Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.

E-mail: sokolovdv82@gmail.com, SPIN: 8046-0146

Shlyk Irina V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Deputy Head of the Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, Deputy Head Physician of University Clinic for Anesthesiology and Intensive Care.

E-mail: irina_shlyk@mail.ru, SPIN: 1715-1770,

ORCID: 0000-0003-0977-808

Parshin Evgeniy V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Head of Research Group for Extracorporeal Hemocorrection.

E-mail: parshin756@gmail.com, SPIN: 8174-809

Galkina Olga V.

Dr. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Biochemical Homeostasis, Research Institute of Nephrology.

E-mail: ovgalkina@mail.ru, SPIN: 4251-6056