



COVID-19

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-3-12-25>

Динамика легочного повреждения и экстракорпоральные методы гемокоррекции у пациентов с Sars-Cov-2

© Ревিশвили А.Ш.¹, Кармазановский Г.Г.^{1,2*}, Плотников Г.П.¹,
Замятина К.А.¹, Гейзе А.В.¹, Галстян А.В.¹, Рубцов М.С.¹

¹ ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского" Минздрава России; 117997 Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава России; 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российская Федерация

Цель исследования: оценить изменения степени легочного повреждения у пациентов с Sars-CoV-2 после проведения экстракорпоральных методов гемокоррекции (ЭКМГК).

Материал и методы. 27 пациентам с Sars-CoV-2 проведено 48 процедур ЭКМГК – плазмосепарации, неселективные цитосорбционные гемоперфузии, диализно-фильтрационные методики. При поступлении выполнялась МСКТ органов грудной клетки с использованием стандартного протокола и реконструкции soft и high-resolution на томографе Philips Ingenuity CT 64. Параметры сканирования: коллимация 64 × 0,625, реконструкция 1 мм, инкремент 0,5 мм. Оценка полученных изображений в модуле просмотра Dicom-изображений "АрхиМед" (Med-Ray, Россия, 2004). Процент поражения легочной паренхимы, а также степень тяжести (КТ1–4) были оценены с использованием рекомендаций "Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов". Сравнивались КТ-исследования не ранее чем за 4 дня до ЭКМГК и не позднее 5 дней после.

Результат. При изолированной плазмосепарации зоны "матового стекла" перешли в зоны консолидаций, общий объем поражения уменьшился, пневматизация повысилась. При изолированной гемоперфузии динамика разнонаправленная: зон консолидаций больше, зон "матового стекла" меньше, в целом стабилизация процесса и уменьшение зон поражения легочной ткани. При изолированной гемодиализации зоны консолидации уменьшились, пневматизация легочной ткани повысилась, в дальнейшем объем поражения и зоны консолидаций значительно увеличились. При комбинированных процедурах разнонаправленная динамика.

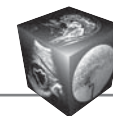
Заключение. Влияния применения ЭКМГК на степень и объем повреждения легочной ткани у пациентов с Sars-CoV-2 не выявлено.

Ключевые слова: экстракорпоральные методы лечения, Covid-19, МСКТ органов грудной клетки, консолидация, "матовое стекло"

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Ревিশвили А.Ш., Кармазановский Г.Г., Плотников Г.П., Замятина К.А., Гейзе А.В., Галстян А.В., Рубцов М.С. Динамика легочного повреждения и экстракорпоральные методы гемокоррекции у пациентов с Sars-Cov-2. *Медицинская визуализация*. 2020; 24 (3): 12–25.
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-3-12-25>

Поступила в редакцию: 20.08.2020. **Принята к печати:** 31.08.2020. **Опубликована online:** 30.09.2020.



Dynamics of pulmonary injury and extracorporeal methods of hemocorrection in patients with Sars-CoV-2

© Amiran Sh. Revishvili¹, Grigory G. Karmazanovsky^{1, 2*}, Georgy P. Plotnikov¹, Kseniia A. Zamyatina¹, Anton V. Geise¹, Andranik V. Galstyan¹, Mikhail S. Rubtsov¹

¹ A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bol'shaya Serpukhovskaya str., Moscow, 117997, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia; 1, Ostrivnyanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

Purpose. To assess changes in the degree of pulmonary injury in patients with Sars-CoV-2 after extracorporeal hemocorrection methods (ECHCM).

Material and methods. 27 patients with Sars-CoV-2 underwent 48 ECHCM procedures - plasma separation, nonselective cytosorption hemoperfusion, dialysis-filtration techniques. After arriving in the hospital all patients underwent MSCT of the chest organs. The examination was conducted according to the standard protocol of MSCT of the chest organs and reconstruction of soft and high-resolution on a Philips Ingenuity CT 64 multi-detector computed tomograph. The following scanning parameters were used for the standard protocol: 64 × 0.625 collimation, 1 mm reconstruction, 0.5 mm increment. The patient was lying on his back with his arms thrown back behind his head during the procedure. A scan area including the chest was planned by the plan scan. Assessment of the scans was carried out in the Dicom-images viewing module of medical hardware- software complex "ArchiMed" (Med-Ray, Russia, 2004). The percentage of lung parenchyma lesions as well as the severity (CT-1–4) were evaluated according to the recommendations "Radiation diagnosis of coronavirus disease (COVID-19): organization, methodology, interpretation of the results". CT examinations were compared not earlier than 4 days before ECHCM and not later than 5 days after.

Result. With isolated plasmaseparation, the "ground glass" zones passed into the consolidation zones, the total volume of the lesion decreased and the pneumatization increased. In isolated hemoperfusion the dynamics is multidirectional: there are more consolidation zones, less ground glass zones in general, the process is stabilized and the zones of lung tissue damage are reduced. With isolated hemodiafiltration, the consolidation zones decreased, the pneumatization of the lung tissue increased, and subsequently the volume of the lesion and the consolidation zones increased significantly. By combined procedures there are multidirectional dynamics.

Conclusion. The effect of ECMGC use on the degree and volume of lung tissue damage in patients with Sars-CoV-2 was not revealed.

Keywords: extracorporeal treatments, COVID-19, CT, ground-glass opacity, consolidation

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.

For citation: Revishvili A.Sh., Karmazanovsky G.G., Plotnikov G.P., Zamyatina K.A., Geise A.V., Galstyan A.V., Rubtsov M.S. Dynamics of pulmonary injury and extracorporeal methods of hemocorrection in patients with Sars-CoV-2. *Medical Visualization*. 2020; 24 (3): 12–25. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-3-12-25>

Received: 20.08.2020.

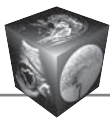
Accepted for publication: 31.08.2020.

Published online: 30.09.2020.

Введение

Во время продолжающейся пандемии COVID-19 более 13,8% случаев заболевания являются тяжелыми, 6,1% – критическими [1]. У пациентов данных подгрупп возможно развитие гиперцитокинемии, или "цитокинового шторма" [2], с синдромом капиллярной утечки и дисфункцией легких, сердца и почек. Среди других медиаторов интерлейкин-6 обычно увеличивается вместе с ферритином и С-реактивным белком, и это также считается фактором риска развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [3]. Имеющиеся современные данные указывают на логичность ис-

пользования методов экстракорпоральной гемокоррекции (ЭКМГК) для очистки крови от провоспалительных агентов и борьбы с "цитокиновым штормом" [4]. Большой метаанализ применения плазмафереза для лечения тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного SARS-CoV, пандемии 2009 гриппа А H1N1, птичьего гриппа H5N1 и других вирусных инфекций показал статистически значимое снижение смертности (OR 0,25, 95% CI 0,14–0,45), а также отсутствие значимых побочных эффектов [5]. ВОЗ предполагала данный метод многообещающим при MERS, но эффективность также оставалась сомнительной из-за



отсутствия адекватных исследований [6]. В рекомендациях Ассоциации анестезиологов-реаниматологов РФ по использованию ЭКМГК определены три сценария их применения [7], частично вошедшие и в 7-е Временные рекомендации по лечению коронавирусной инфекции Минздрава России [8]. В нашей практике интенсивной терапии Covid-19 мы использовали различные мембранные технологии ЭКМГК у пациентов в критическом состоянии, находившихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Цель исследования

Оценить динамику изменений степени легочного повреждения у пациентов с Sars-CoV-2 после проведения ЭКМГК.

Материал и методы

В период пандемии коронавируса SARS-CoV-2 Институт хирургии имени А.В. Вишневского был перепрофилирован в госпиталь для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Было развернуто 150 специализированных (т.е. имевших точки централизованной подачи кислорода) коек в 4 инфекционных отделениях, из них 28 реанимационных коек и интенсивной терапии (ОРИТ), с возможностью проведения аппаратной ИВЛ и неинвазивной вентиляции (НИВЛ) или высокопоточной оксигенации (ВПО). Средний возраст пациентов составил $69 \pm 11,3$ (min 24, max 97) года, из них в старческом (по классификации ВОЗ) – 21 (>80 лет), что составило 13,5% от всех пациентов в ОРИТ. Тяжесть состояния при поступлении по шкале National Early Warning Score (NEWS) $6,9 \pm 2,7$ (min 4, max 9), в ОРИТ по шкале Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) $8,1 \pm 3,1$ (min 3, max 16). Продленная ИВЛ проводилась 84 (20,3% от всех поступивших, или 50,6% от поступивших в ОРИТ) пациентам. Степень тяжести поражения легких КТ4 диагностирована у 94 (60,2%) пациентов. При поступлении в стационар выполнялись исследования ПЦР, КТ, ЭКГ, клинико-биохимические исследования. Базовая терапия назначалась согласно 5-й и 6-й версиям Временных рекомендаций Минздрава РФ по лечению коронавирусной инфекции [8]. Все пациенты получали трехкомпонентную базовую противовирусную терапию (лопинавир/ритонавир + гидроксихлорохин + азитромицин); аскорбиновую кислоту 0,1 г/кг; парацетамол до 4 г/сут; витаминный комплекс, включавший D₃, H-блокаторы; эноксапарин в лечебной дозировке. Использована стратегия последовательной респираторной поддержки: переменное нахождение пациентов в прон-позиции с мониторингом не только сатурации, но и газо-

вого состава артериальной и/или венозной крови. При ухудшении вентиляционных показателей на назальной или масочной оксигенации в прон-позиции переходили к ВПО, при неэффективности – НИВЛ, далее – интубация и перевод на принудительную вентиляцию. Отлучение от ИВЛ с использованием неинвазивных методик в обратной последовательности. При поступлении всем пациентам выполнялась МСКТ органов грудной клетки. Исследование проводилось с использованием стандартного протокола для МСКТ органов грудной клетки и реконструкции soft и high-resolution на мультidetекторном компьютерном томографе Philips Ingenuity CT 64. Для стандартного протокола были использованы следующие параметры сканирования: коллимация $64 \times 0,625$, реконструкция 1 мм, инкремент 0,5 мм.

Исследование проводили в положении больного лежа на спине с запрокинутыми за голову руками. По сканограмме планировали зону сканирования, включавшую в себя грудную клетку. Оценка полученных изображений производилась в модуле просмотра Dicom-изображений медицинского аппаратно-программного комплекса “АрхиМед” (Med-Ray, Россия, 2004). Постпроцессинговую обработку осуществляли с использованием программного обеспечения Philips IntelliSpace Portal (Philips Medical Systems, Cleveland).

Процент поражения легочной паренхимы, а также степень тяжести (КТ1–4) были оценены с использованием рекомендаций “Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов” ГБУЗ города Москвы “Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы” версия 2 (17.04.2020) [9]. Кроме первичного КТ-исследования, проводились исследования в динамике через 4 дня или при изменении клинической картины.

Результаты и их обсуждение

Методики экстракорпоральной коррекции гомеостаза применялись у 27 пациентов в возрасте $67 \pm 9,7$ (min 38, max 87) года, из них мужчин 15, женщин 12. Коморбидная патология наблюдалась в 100% случаев, чаще две и более: сахарный диабет – 17 (62,9%); гипертоническая болезнь – 19 (70,4%); хроническая обструктивная болезнь легких – 8 (29,6%); хроническая болезнь почек – 6 (22,2%); хроническая сердечная недостаточность – 4 (14,8%); резидуальный период ОНМК – 2 (7,4%). Показаниями к инициации процедуры служили: “цитокиновый шторм”/септический (“виремический”) шок – в 17 случаях (10,9% в ОРИТ,

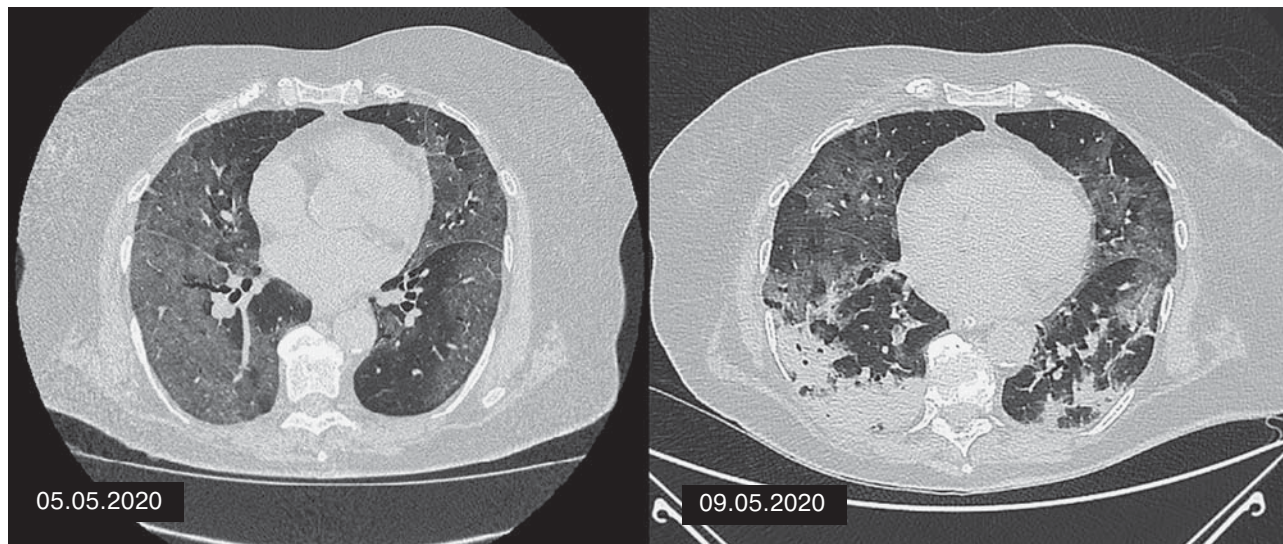
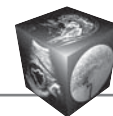


Рис. 1. Пациент X. Изолированная плазмосепарация. По сравнению с первичным исследованием от 05.05.2020 при контрольном исследовании от 09.05.2020 зоны “матового стекла” перешли в зоны консолидаций, общий объем поражения немного уменьшился, пневматизация повысилась.

или 4,1% от всех пациентов); ОРДС/гипергидратация без признаков шока – в 5 случаях (3,2% в ОРИТ); прогрессирование ХПН/ОПН – в 5 случаях (3,2% от всех пациентов в ОРИТ, или 1,2%). Использовались гемопротессоры “MultiFiltate” и “Aquarius” с гемофильтрами “Toray” Filtrizer BK U-2,1; Evaclio EC-3C20; “Ultraflux AV 1000”; Aquamax HF; Jafron HA-330-I в различных комбинациях. С момента поступления в профильное Covid-19-отделение (стационар) до начала ЭКМГК в среднем проходило $4,9 \pm 1,9$ (min 1, max 6) сут. Всего проведено 48 сеансов ЭКМГК-лечения 27 больным (30 фильтрационных процедур, 18 цитосорбций в разных вариациях – гемоперфузии и плазмосепарации). Длительность процедур от min 6 ч до max 64 ч. Изменения степени легочного повреждения у пациентов с Sars-CoV-2 после проведения ЭКМГК оценивались по результатам исследований МСКТ органов грудной клетки. Сравнивались КТ-исследования не ранее чем за 4 дня до ЭКМГК и не позднее 5 дней после. Из 27 пациентов 4 умерли до второго оценочного КТ-исследования, поэтому всего проанализировано 46 первичных и контрольных КТ-исследований 23 пациентов. На изображениях КТ-исследований оценивались объем поражения легочной ткани до и после проведения ЭКМГК, а также изменения структуры поражения: переход зон “матового стекла” в зоны консолидаций или, наоборот, после процедуры.

Предполагается, что у пациентов в критическом состоянии наиболее эффективна селективная плазмофильтрация [10], обеспечивающая удаление патогенных циркулирующих молекул,

провоспалительных цитокинов и замещение проактивными плазменными белками, необходимыми для коагуляции (активированный белок С, антитромбин), фибринолиза (протеазы, расщепляющие фактор Виллебранда), противодействующие воспалению и сосудистому повреждению (ангиопоэтин-1, фактор роста эндотелия сосудов) [11]. При эпидемии SARS в 2005 г. проводилось нерандомизированное исследование 1775 пациентов, 80 из которых лечили плазмаферезом совместно с противовирусными препаратами, – наблюдалась более низкая смертность (12,5%) по сравнению с общей смертностью от атипичной пневмонии (17%), побочные эффекты зарегистрированы не были [12]. Изолированная плазмосепарация выполнялась троим заболевшим COVID-19: двоим в 2 сеанса и одному в 1 сеанс. Оценивалось поражение легких по первичному исследованию и второму контрольному исследованию после двух или одного сеансов. После двух процедур процент поражения легочной ткани немного уменьшился (с 72 до 60% и с 80 до 76%). После одной процедуры контрольное исследование без динамики по объему поражения. Во всех случаях зоны “матового стекла” перешли в зоны консолидации (рис. 1).

У всех трех пациентов, находившихся в шоковом состоянии, удалось в течение процедуры стабилизировать гемодинамику и добиться приемлемых параметров ИВЛ с удовлетворительным индексом оксигенации, однако через 6–8 ч по окончании плазмосепарации в двух случаях был рецидив, потребовавший возобновления процедуры.

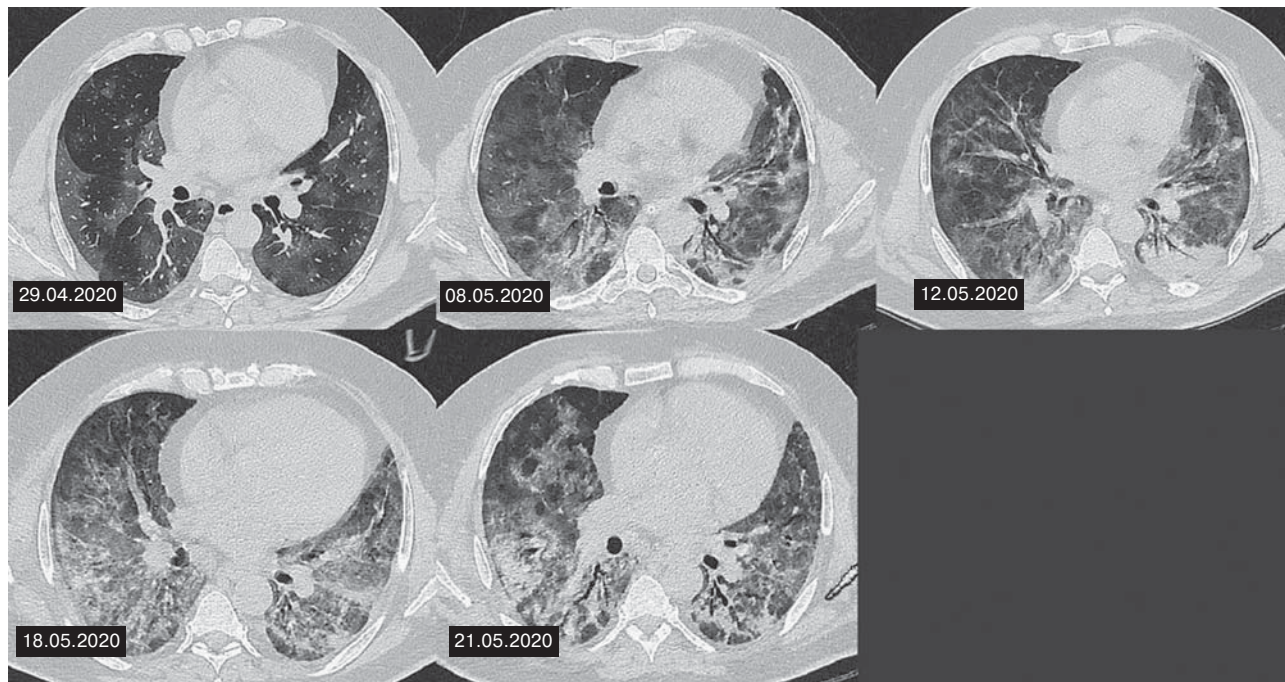
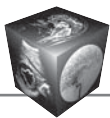


Рис. 2. Пациент X. Изолированная гемоперфузия. При первичном исследовании от 29.04.2020 объем поражения 92%, преобладают зоны “матового стекла”, при первом контрольном исследовании от 08.05.2020 процент поражения повышается, зоны “матового стекла” частично переходят в консолидации. При КТ-исследовании от 12.05.2020 динамика разнонаправленная: зон консолидаций больше, зон “матового стекла” меньше, при исследовании от 18.05.2020 отрицательная динамика, воздушность легочной ткани снижается. Исследование от 21.05.2020 демонстрирует стабилизацию процесса и уменьшение зон поражения легочной ткани.

Так как мы не можем постоянно контролировать уровень цитокинов, разумный подход может заключаться в неспецифическом удалении их при условии, что цитокины с самой высокой концентрацией удаляются с более высокой скоростью [13]. Стратегия цитокиновой сорбции на различных гемоперфузионных сетах применялась по всему миру в 58 странах с положительным результатом снижения органной дисфункции при COVID-19 [14]. Нами у двух пациентов была выполнена изолированная гемоперфузия на гемофильтре Jafron HA330. В результате единичного сеанса динамика на КТ-снимках заболевшего не была выявлена. После 6 сеансов лечения, которое оценивалось на первичном и четырех контрольных КТ-исследованиях легких: после 1-го, после 2, 3 и 4-го, после 5-го и после 6-го сеансов динамика была разнонаправленной (рис. 2).

Как и при плазмосепарации, при стабилизации гемодинамических и вентиляционных показателей существенной динамики в объеме и степени поражения легочной ткани после изолированной гемоперфузии не зарегистрировано.

После процедур изолированной гемодиалитрации у 4 пациентов по показаниям по поводу декомпенсации хронической болезни почек оце-

нивались 8 исследований (одно до и одно после), у 1 пациента – после 4 сеансов по трем КТ-исследованиям в динамике: до 1-го, после 1-го и 2-го и после 4-го сеансов. В результате у двух пациентов объем поражения увеличился за счет новых участков “матового стекла” с переходом из КТ3 в КТ4 (рис. 3), у двух процент объема поражения не изменился, но зоны консолидации перешли в зоны “матового стекла”, что можно расценивать как улучшение. У больного с ХПН и ХСН, которому было выполнено 4 сеанса, сначала после 1-го и 2-го сеансов отмечалось незначительное уменьшение зон консолидаций и процента поражения легких с 85 до 80%. После 4 сеансов зоны консолидаций и объем поражения увеличились до 90%, через 13 сут от 1-го и 9 сут после 4-го сеансов пациент умер (рис. 4) на фоне прогрессирования сердечной недостаточности и двусторонней полисегментарной пневмонии.

В основном (17 пациентов) использовались комбинированные методики – гемосорбция с CVVHDF. Было показано, что изолированные процедуры позволяют быстро купировать явления шока и стабилизировать гемодинамику, но после них можно ожидать ухудшение состояния за счет тканевого выброса. Комбинация методов позво-

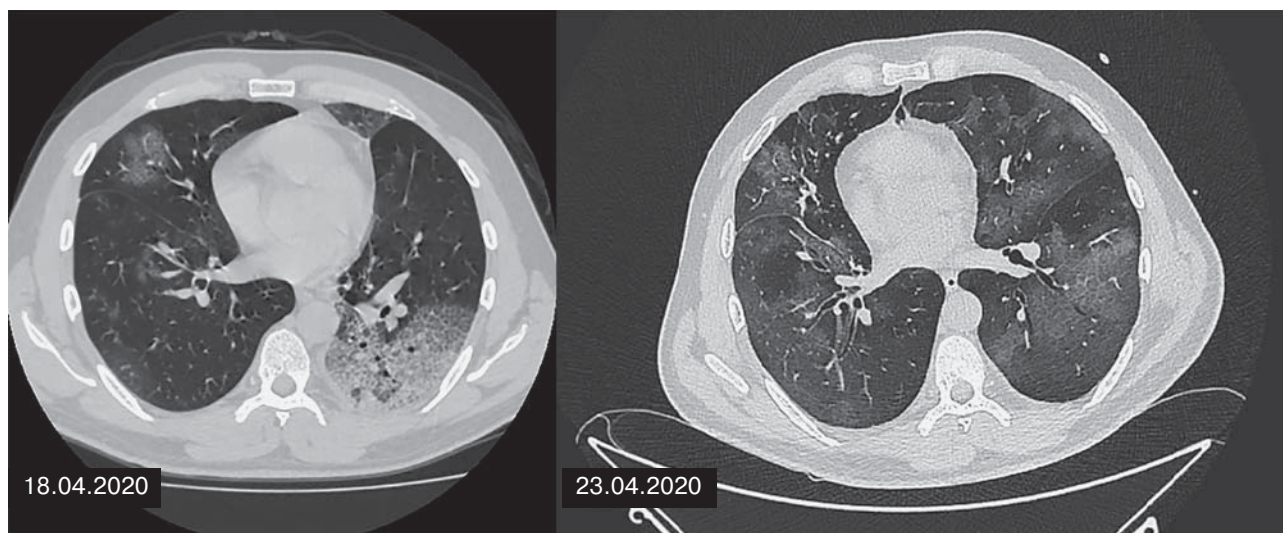


Рис. 3. Пациент X. Изолированная гемодиализация. При первичном КТ-исследовании от 18.04.2020 справа и слева определялись участки консолидации легочной ткани. При контрольном исследовании от 23.04.2020 отмечается “расправление” участков консолидации и появление новых зон “матового стекла”.

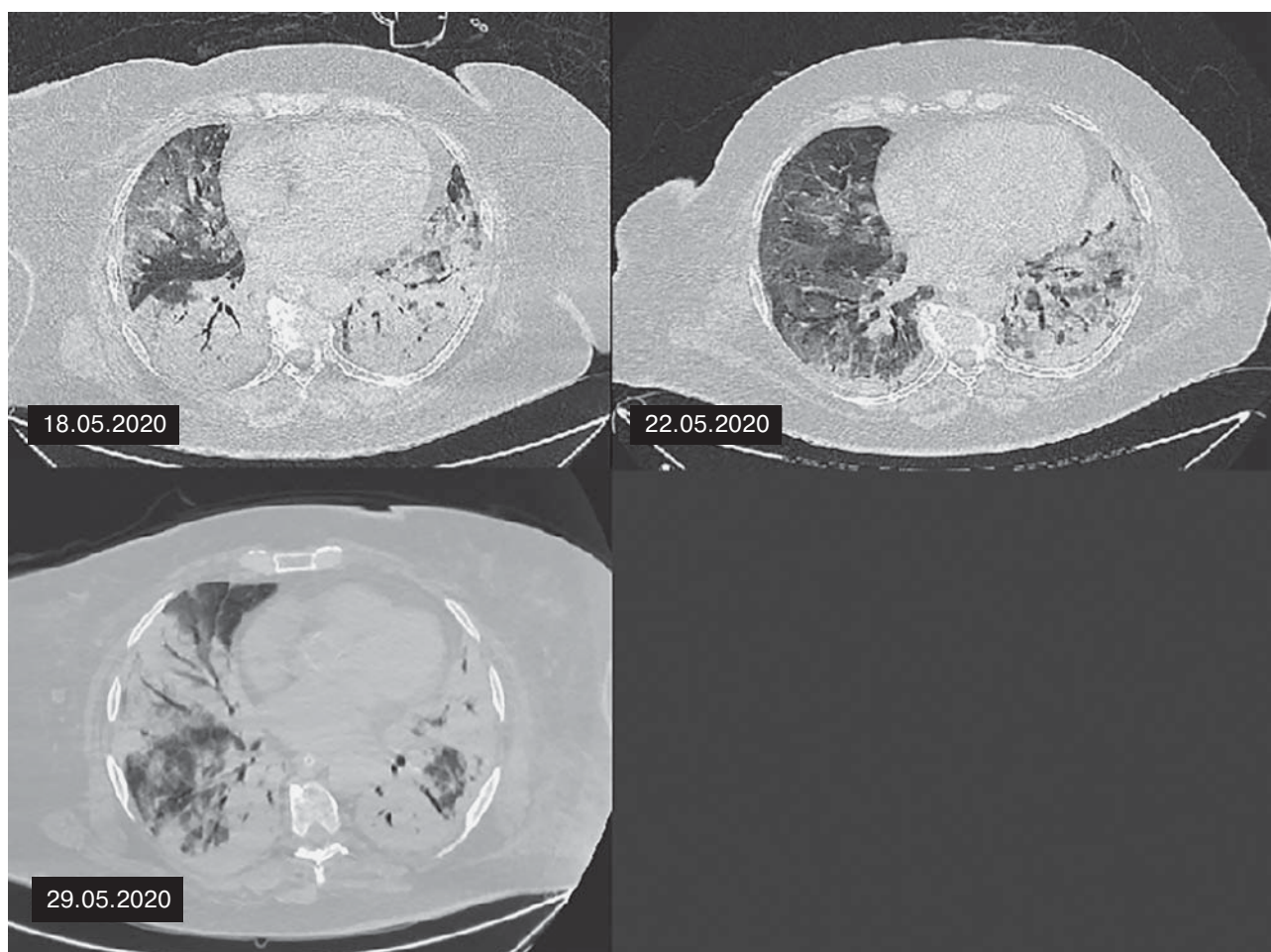
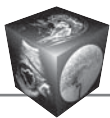


Рис. 4. Пациент X. Изолированная гемодиализация. На первом контрольном КТ-снимке зоны консолидации уменьшились, пневматизация легочной ткани повысилась. При втором контрольном КТ-исследовании объем поражения и зоны консолидаций значительно увеличились.



ляет избегать этого недостатка и регулировать гидратацию и температуру [15]. Трем пациентам комбинированная гемоперфузия была выполнена по одному разу. После нее на КТ-снимках по проценту поражения легочной ткани у них наблюдалась и положительная, и отрицательная динамика, и ее отсутствие. Другим пациентам лечение проводилось в 2 или 3 сеанса. У одного из них контрольное КТ-исследование было выполнено только после одного сеанса с отрицательной динамикой по сравнению с предыдущим исследованием, у двух других после последнего (2-го и 3-го) сеанса – с положительной динамикой. В основном в нашей практике использовались неселективные картриджи, различающиеся по точкам отсечения для адсорбции различных веществ, тем не менее получены существенные клинические результаты при ОРДС и шоке, включая значимое улучшение индекса оксигенации, что подтверждается и другими авторами [16].

Основным механизмом легочного повреждения при Sars-CoV-2 считается прямое повреждение сосудов и эндотелия, вызывающее образование микрососудистых сгустков и ангиопатию [17]. Поэтому мы предполагаем, что даже при показанной эффективности ЭКМГК в купировании шоковых состояний они не оказывают существенного влияния на динамику процесса в легочной ткани. Вероятно, изменения КТ-семиотики обусловлены естественным течением процесса при регрессии поражений и осложнениями при ухудшениях. Некоторые авторы также предпочитают показатель p_aO_2/F_iO_2 , а не насыщение кислородом, как лучший маркер оксигенации при остром респираторном повреждении [18]. Следует отметить, что большинство выживших пациентов, получавших ЭКМГК (70,4%), переведены в процессе лечения с ИВЛ на самостоятельное дыхание и экстубиро-

ваны при достижении индекса оксигенации $p_aO_2/F_iO_2 > 200$, при этом у 8 (29,6%) пациентов при МСКТ оставалась степень поражения КТ4.

Заключение

Наш небольшой опыт не показал влияния применения экстракорпоральных методов гемокоррекции (при относительно удовлетворительных клинических результатах с позиции коррекции полиорганной дисфункции) на степень и объем повреждения легочной ткани у пациентов с Sars-CoV-2.

Ограничения исследования

Наиболее важными ограничениями этого исследования были отсутствие контрольной группы, малый размер выборки исследуемой популяции, отсутствие показателей баланса жидкости у пациентов и отсутствие возможности контроля цитокинового профиля.

Участие авторов

Ревишвили А.Ш. – идея, дизайн, корректура, утверждение окончательного варианта текста статьи.

Кармазановский Г.Г. – идея, дизайн, корректура, утверждение окончательного варианта текста статьи.

Плотников Г.П. – идея, дизайн, написание текста статьи, утверждение окончательного варианта текста статьи, Организация процесса и лечение пациентов в реанимационном отделении и в палате интенсивной терапии, подбор индивидуальной терапии, первичный анализ результатов лечения.

Замятина К.А. – сбор и анализ первичных КТ-данных, написание текста статьи, перевод текста на английский язык.

Гейзе А.В. – сбор и обработка данных.

Галстян А.В. – сбор и обработка данных.

Рубцов М.С. – сбор и обработка данных.

Introduction

During the ongoing COVID-19 pandemic, more than 13.8% of cases are severe and 6.1% are critical [1]. Hypercytokinemia or “cytokine storm” with capillary leak syndrome and dysfunction of the lungs, heart and kidneys can develop by patients of these groups [2]. Among other mediators, interleukin-6 usually increases with ferritin and C-reactive protein, and this is also considered a risk factor for the development of acute respiratory distress syndrome (ARDS) [3].

The available modern data indicate the logic of using the methods of extracorporeal hemocorrection (ECHCM) to purify the blood from pro-inflammatory

agents and fight the cytokine storm [4]. A large meta-analysis of the use of plasmapheresis for the treatment of severe acute respiratory syndrome caused by SARS-CoV, the 2009 H1N1 influenza A pandemic, H5N1 avian influenza and other viral infections showed a statistically significant reduction in mortality (OR 0.25, 95% CI 0.14–0.45), and no significant side effects [5]. WHO assumed this method to be promising for MERS, but its effectiveness also remained questionable due to the lack of adequate studies [6]. In the recommendations of the Association of Anesthesiologists and Intensive Care Physicians of the Russian Federation on the use of ECHCM, three scenarios of their use are identified [7],



which are partially included in the 7th Temporary Recommendations for the Treatment of Coronavirus Infection of the Ministry of Health of the Russian Federation [8]. In our Covid-19 intensive care practice, we have used various ECHCM membrane technologies in critically ill patients on mechanical ventilation (ALV).

Purpose

To assess changes in the degree of pulmonary injury in patients with Sars-CoV-2 after extracorporeal hemocorrection methods (ECHCM).

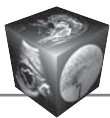
Material and methods

During the SARS-CoV-2 coronavirus pandemic, the Institute of Surgery. A.V. Vishnevsky was reassigned to a hospital to treat patients with a new coronavirus infection. 150 specialized (i.e., having centralized oxygen supply points) beds were deployed in 4 infectious wards, including 28 resuscitation beds and intensive care (ICU), with the possibility of mechanical ventilation and non-invasive ventilation (NIV) or high-flow oxygenation (HFO). The average age is 69 ± 11.3 (min 24, max 97) years, of which 21 (>80 years) are senile age (according to the WHO classification), which was 13.5% of all ICU patients. The severity of the condition on admission according to the National Early Warning Score (NEWS) scale is 6.9 ± 2.7 (min 4, max 9), in the ICU according to the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scale 8.1 ± 3.1 (min 3, max 16). Extended mechanical ventilation was carried out in 84 (20.3% of all admitted patients, or 50.6% of those admitted to the ICU) patients. The diagnosed severity of lung lesions at the CT-4 level in 94 patients (60.2%). Upon admission to the hospital, PCR, CT, ECG, clinical and biochemical studies were performed. Basic therapy was prescribed according to versions 5 and 6 of the temporary recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation for the treatment of coronavirus infection [8]. All patients received three-way basic antiviral therapy (*lopinavir* / *ritonavir* + *hydroxychloroquine* + *azithromycin*); ascorbic acid 0.1 g / kg; paracetamol up to 4 g / day; vitamin complex containing D3; H blockers; enoxaparin in a therapeutic dosage. The strategy of sequential respiratory support included: variable presence of patients in prone position with monitoring not only saturation, but also the gas composition of arterial and / or venous blood. With the deterioration of ventilation parameters on nasal or mask oxygenation in the prone position, they switched to VPO, if ineffective – NIV, then intubation and transfer to forced ventilation. Weaning from mechanical ventilation using non-invasive techniques in reverse order. When arrived at the hospital, all

patients underwent MSCT of the chest organs. The examination was conducted according to the standard protocol of MSCT of the chest organs and reconstruction of soft and high-resolution on a Philips Ingenuity CT 64 multi-detector computed tomograph. The following scanning parameters were used for the standard protocol: 64×0.625 collimation, 1 mm reconstruction, 0.5 mm increment. The patient was lying on his back with his arms thrown back behind his head during the procedure. A scan area including the chest was planned by the plan scan. Assessment of the scans was carried out in the Dicom-images viewing module of medical hardware- software complex "ArchiMed" (Med-Ray, Russia, 2004). Postprocessing was performed by means of Philips IntelliSpace Portal software (Philips Medical Systems, Cleveland). The percentage of lung parenchyma lesions, as well as the severity (CT-1–4) were evaluated according to the recommendations "Radiation diagnosis of coronavirus disease (COVID-19): organization, methodology, interpretation of the results" of the Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Scientific and Practical Clinical Diagnostic Center and telemedicine technologies of the Moscow Health Department" version 2 (04.17.2020) [9]. Except for the primary CT-scan, follow-up examinations were carried out every 4 days or when clinical presentation changed.

Results and discussion

The methods of extracorporeal correction of homeostasis were used in 27 patients aged 67 ± 9.7 (min 38, max 87), including 15 men, 12 women. Comorbid pathology in 100% of cases, more often two or more diseases: diabetes mellitus – 17 (62.9%); essential hypertension – 19 (70.4%); chronic obstructive pulmonary disease – 8 (29.6%); chronic kidney disease – 6 (22.2%); chronic heart failure – 4 (14.8%); residual period of acute cerebrovascular accident (ACVA) – 2 (7.4%). The indications for initiating the procedure were: cytokine storm / septic ("viremic") shock – in 17 cases (10.9% in ICU, or 4.1% of all); acute respiratory distress syndrome (ARDS) / overhydration without signs of shock – in 5 cases (3.2% in ICU); progression of chronic renal failure / acute renal failure – in 5 cases (3.2% of all in the ICU, or 1.2% of all). Used hemoprocessors "MultiFiltate" and "Aquarius" with hemofilters "Toray" Filtrizer BK U-2,1; Evaclio EC-3C20; Ultraflux AV 1000; Aquamax HF; Jafron HA-330-I in various combinations. From the moment of admission to the specialized covid-19 department (hospital) to the beginning of ECMHC, it was 4.9 ± 1.9 (min 1, max 6) days. A total of 48 ECMGC sessions were performed in 27 patients (30 filtration procedures, 18 cytosorptions in different variations – hemoperfusion and plasma separation).



Duration of procedures from min 6 hours to max 64 hours. Changes in the severity of pulmonary injury in patients with Sars-CoV-2 after ECHCM were assessed based on the results of MSCT studies of the chest organs. CT-examinations were compared not earlier than 4 days before ECHCM and not later than 5 days after. Of the 27, 4 patients died before the second CT examination, so a total of 46 primary and follow-up CT examinations were analyzed in 23 patients. On the images of CT studies, the volume of lung tissue lesions before and after ECHCM was assessed, as well as changes in the structure of the lesion were analysed: whether the number of “ground glass” zones and consolidations increased or decreased after the procedure. It is assumed, that in critically ill patients selective plasmafiltration is most effective [10], which removes pathogenic circulating molecules, pro-inflammatory cytokines and replaces protective plasma proteins necessary for coagulation (activated protein C, antithrombin), fibrinolysis (proteases that break down von Willebrand factor), counteracting inflammation and vascular damage (angiopoietin-1, vascular endothelial growth factor) [11]. During the SARS epidemic in 2005, a non-randomized study of 1775 patients was conducted, 80 of whom were treated with plasmapheresis in conjunction with antiviral drugs – there was a lower mortality (12.5%) compared to the total mortality from SARS (17%), no side effects were recorded [12]. Isolated plasmaseparation was performed for three patients with COVID19: two in 2 sessions and one in 1 session. Lung damage was assessed according to the primary study and the second control study after 2 or 1 sessions. After 2 procedures, the percentage

of lung tissue damage decreased slightly (from 72% to 60% and from 80% to 76%). After 1 procedure, a control study without changes in the volume of the lesion. In all cases, the “ground glass” zones passed into the consolidation zones (Fig. 1).

In all three patients who were in shock, hemodynamics were stabilized during the procedure and acceptable ventilation parameters with a satisfactory oxygenation index were achieved; however, 6–8 hours after the end, two cases had a relapse that required the procedure to be resumed.

Since we can't constantly monitor the level of cytokines, a reasonable approach may be to remove them nonspecifically, provided that the cytokines with the highest concentration are removed at a faster rate [13].

The strategy of cytokine sorption on various hemoperfusion sets has been used worldwide in 58 countries with a positive result of reducing organ dysfunction in COVID-19 [14]. We underwent isolated hemoperfusion in two patients using a Jafron HA330 hemofilter. As a result of a single session, the dynamics of the patient's CT images were not revealed. After treatment in 6 sessions, which was assessed on the primary and four control CT scans of the lungs: after the 1st, after the 2nd, 3rd and 4th sessions, after the 5th and after the 6th sessions, the dynamics was multidirectional (Fig. 2).

As in the case of plasmaseparation, with stabilization of hemodynamic and ventilation parameters, no significant dynamics in the volume and degree of damage to the lung tissue after isolated hemoperfusion was registered.

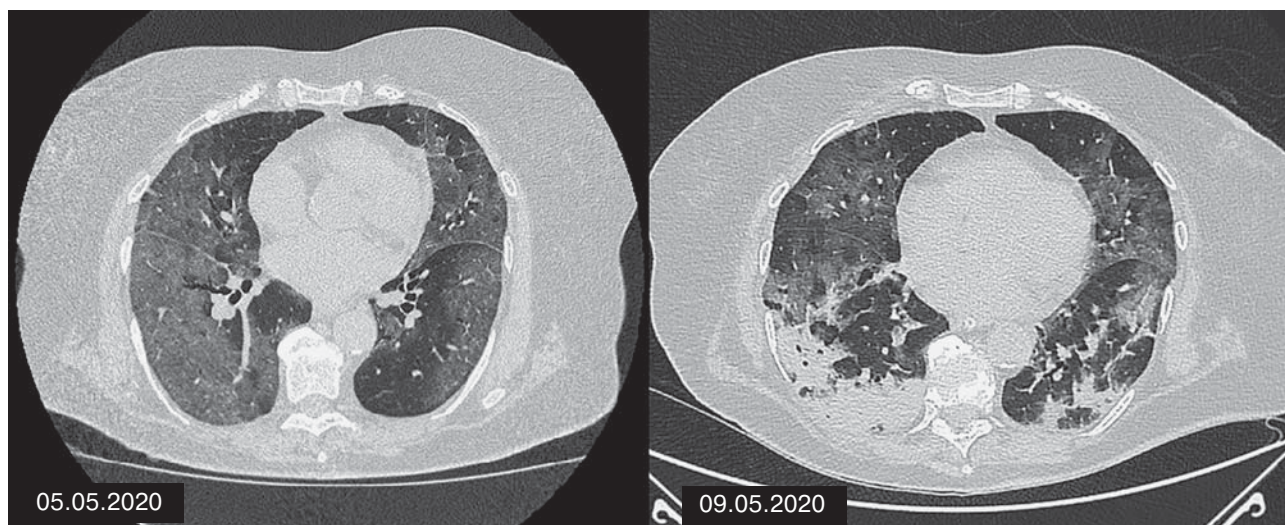


Fig. 1. Patient X. Isolated plasmaseparation. When comparing the primary study from 05.05.2020 to the control study from 09.05.2020, the “ground glass” zones turned into the consolidation zones, the total lesion volume slightly decreased, and pneumatization increased.



After isolated hemodiafiltration procedures for classical “renal” indications in 4 patients with decompensation of chronic kidney disease, 8 studies were assessed (each had one before and one after), and in 1 patient after 4 procedures three CT studies in dynamics were analysed: up to the 1st, after the 1st and 2nd and after the 4th sessions.

As a result, in two patients the lesion volume increased due to emergence of new areas of “ground glass” with the transition of severity from CT3 to CT4 (Fig. 3), and in two patients – the percentage of the lesion volume did not change, but the consolidation zones passed into the “ground glass” zones, which can be regarded as an improvement. In a patient with chronic renal failure and chronic heart failure who underwent 4 sessions, at first, after the 1st and 2nd sessions, there was a slight decrease in the consolidation zones and the percentage of lung damage from 85% to 80%. After 4 sessions, there was the increase in the consolidation zones and the volume of the lesion up to 90%, 13 days from the 1st and 9th days after the 4th session, the patient died (Fig. 4) against progression of heart failure and bilateral polysegmental pneumonia.

In general (17 patients) were used combined techniques – hemosorption with CVVHDF. Since it has

been shown that isolated procedures can quickly stop shock and stabilize hemodynamics, but deterioration of the condition can be expected after due to tissue release. A combination of methods allows to avoid this deficiency and regulate hydration and temperature [15]. Three patients underwent combined hemoperfusion once. After it, CT scans showed both positive and negative dynamics, and its absence in terms of the percentage of lung tissue damage. For others, combined hemoperfusion was performed in 2 or 3 sessions. In one of them, a control CT scan was performed only after the 1st session with negative dynamics compared to the previous study, in two others, after the last one (2nd and 3rd) session – with positive dynamics. Generally, in our practice, we used non-selective cartridges differing in cut-off points for the adsorption of various substances; nevertheless, significant clinical results were obtained in ARDS and shock, including a significant improvement in the oxygenation index, which is also confirmed by other authors [16].

The main mechanism of pulmonary injury in Sars-CoV-2 is considered to be direct vascular and endothelial injury, which causes microvascular clot formation and angiopathy [17]. Therefore, we assume that even with the demonstrated effectiveness of

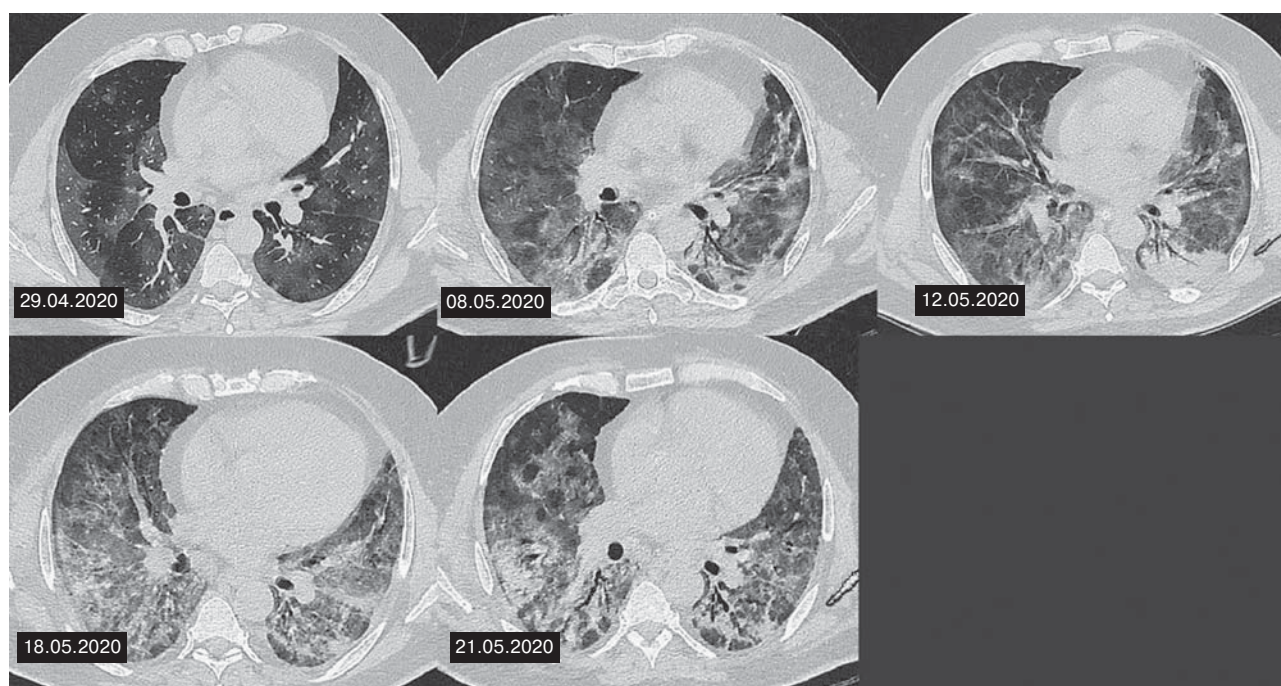


Fig. 2. Patient X. Isolated hemoperfusion. In the primary examination from 29.04.2020, the volume of the lesion is 92%, the areas of “ground glass” predominate, during the first control examination from 08.05.2020, the percentage of damage increases, the areas of “ground glass” partially turned into consolidation. On a CT scan from 12.05.2020, the dynamics are multidirectional: there are more consolidation zones, fewer “ground glass” zones. On a study from 18.05.2020 there are negative dynamics, the airiness of the lung tissue decreases. A study dated 21.05.2020 demonstrates the stabilization of the process and a decrease in the areas of lung tissue damage.

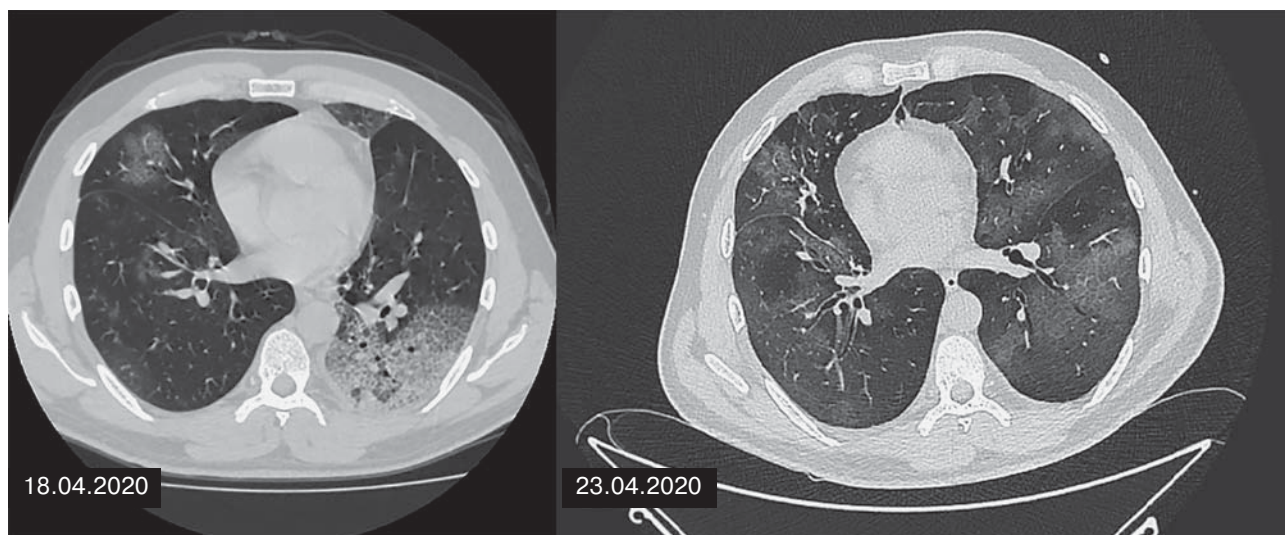


Fig. 3. Patient X. Isolated hemodiafiltration. In the primary CT scan dated 18.04.2020 areas of consolidation of the lung tissue were determined on the right and left. In the control study of 23.04.2020, there is a “spreading” of the consolidation areas and the appearance of new “ground glass” zones.

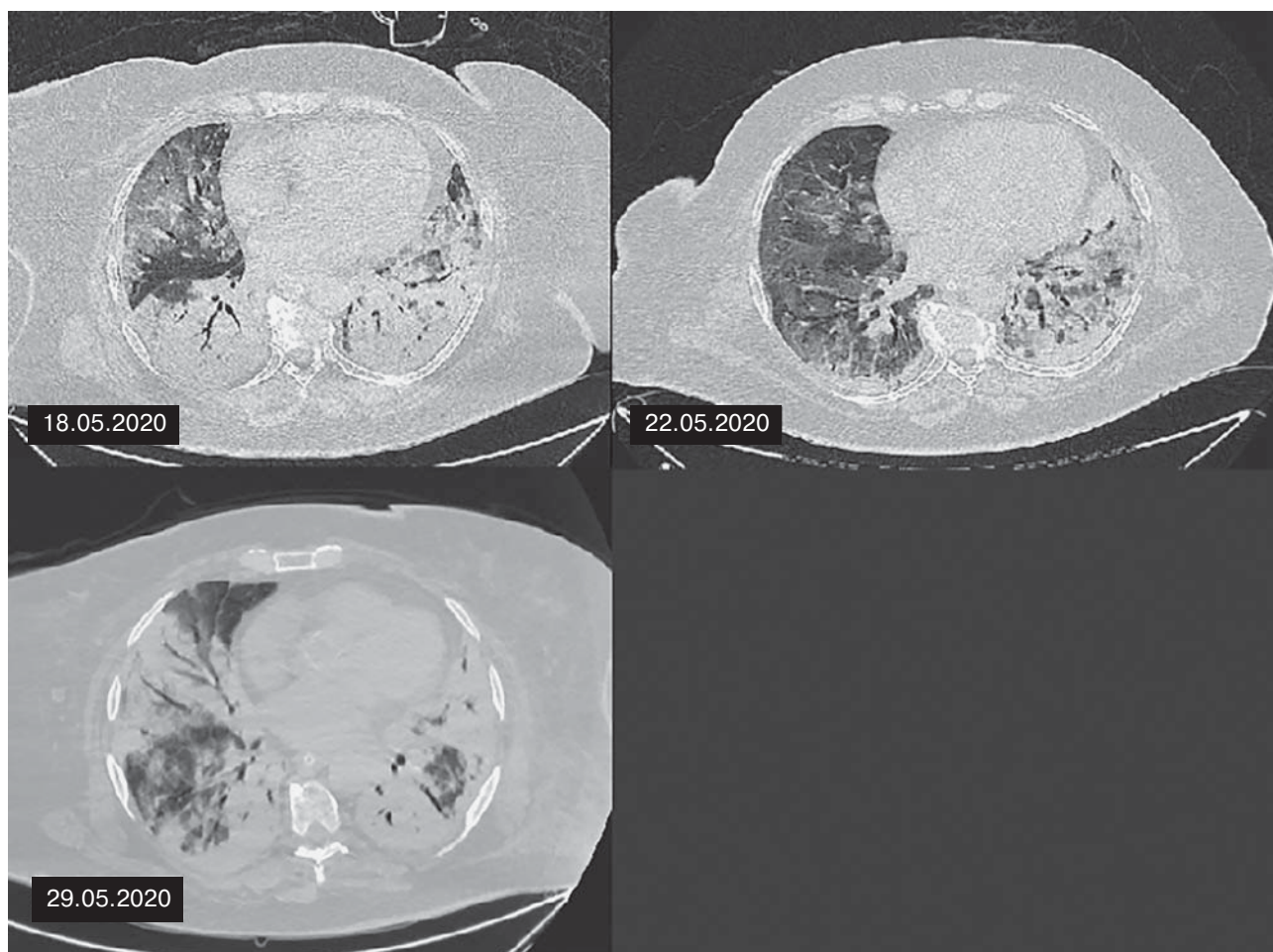
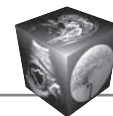


Fig. 4. Patient X. Isolated hemodiafiltration. On the first control CT scan, the consolidation zones decreased, the pneumatization of the lung tissue increased. On the second control CT examination, the lesion volume and consolidation zones increased significantly.



ECMHC in relieving shock conditions, they do not significantly affect the dynamics of the process in the lung tissue. Probably, the changes in CT of semiotics are due to the natural course of the process during regression of lesions and complications during deterioration. Some authors also prefer p_aO_2/F_iO_2 over oxygen saturation as the best marker of oxygenation in acute respiratory injury [18]. It should be noted that the majority of surviving patients receiving ECMHC (70.4%) were transferred during treatment with mechanical ventilation to spontaneous breathing and extubated when the oxygenation index $p_aO_2/F_iO_2 > 200$, while in 8 patients (29.6%) with MSCT remained the degree of CT4 lesion.

Conclusion

Our little experience has not shown the effect of the use of extracorporeal methods of hemocorrection (with relatively satisfactory clinical results in terms of correction of multiple organ dysfunction) on the degree and volume of lung tissue damage in patients with Sars-CoV-2.

Список литературы

1. Ma J., Xia P., Zhou Y., Liu Z., Zhou X., Wang J., Li T., Yan X., Chen L., Zhang S., Qin Y., Li X. Potential effect of blood purification therapy in reducing cytokine storm as a late complication of critically ill COVID-19. *Clin. Immunol.* 2020; 214: 108408. <http://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108408>. Epub 2020 Apr 1.
2. 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; 395 (10223): 497–506. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5). Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet.* 2020 Jan 30.
3. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., Huang H., Zhang L., Zhou X., Du C., Zhang Y., Song J., Wang S., Chao Y., Yang Z., Xu J., Zhou X., Chen D., Xiong W., Xu L., Zhou F., Jiang J., Bai C., Zheng J., Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020; 180 (7): 1–11. <http://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>. Epub ahead of print.
4. Рубцов М.С., Шукевич Д.Л. Современные экстракорпоральные методы лечения критических состояний, обусловленных системным воспалительным ответом (обзор литературы). *Анестезиология и реаниматология.* 2019; 4: 20–30.
5. Mair-Jenkins J., Saavedra-Campos M., Baillie J.K., Cleary P., Khaw F.M., Lim W.S., Makki S., Rooney K.D., Nguyen-Van-Tam J.S., Beck C.R. Convalescent Plasma Study Group. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology:

Research limitations

The most important limitations of this study were the absence of a control group, the small sample size of the study population, the lack of indicators of fluid balance in patients, and the lack of control over the cytokine profile.

Authors' participation

Revishvili A.Sh. – idea, concept and design of the study and approval of the final version of the article.

Karmazanovsky G.G. – idea, concept and design of the study and approval of the final version of the article.

Plotnikov G.P. – idea, concept, writing text, and design of the study and approval of the final version of the article, Organization of the process and treatment of patients in the infectious ward, selection of individual therapy, initial analysis of treatment results.

Zamyatina K.A. – collection and analysis of primary CT data, writing the text of the article.

Geise A.V. – collection and analysis of data.

Galstyan A.V. – collection and analysis of data.

Rubtsov M.S. – collection and analysis of data.

- a systematic review and exploratory meta-analysis. *J. Infect. Dis.* 2015; 211 (1): 80–90. <http://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>. Epub 2014 Jul 16.
6. Mustafa S., Balkhy H., Gabere M.N. Current treatment options and the role of peptides as potential therapeutic components for Middle East Respiratory Syndrome (MERS): A review. *J. Infect. Public Health.* 2018; 11 (1): 9–17. <http://doi.org/10.1016/j.jiph.2017.08.009>. Epub 2017 Aug 31.
7. Практические рекомендации Ассоциации анестезиологов-реаниматологов и общественной организации “Российский сепсис-форум” по использованию экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов с COVID-19 (Версия 1.0 от 20.04.2020). <https://association-ar.ru/wp-content/uploads/2020/04/%D0%A%D0%9C%D0%9B-%D0%BF%D1%80%D0%B8-COVID-%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8.pdf>
8. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения РФ 03.06.2020. URL: http://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9C%D0%9B-%D0%BF%D1%80%D0%B8-COVID-19_v7.pdf
9. Морозов С.П., Проценко Д.Н., Сметанина С.В., Андрейченко А.Е., Амброси О.Е., Баланюк Э.А., Владзимирский А.В., Ветшева Н.Н., Гомболевский А.В., Ледихова Н.В., Лобанов М.Н., Павлов Н.А., Панина Е.В., Полищук Н.С., Риджен Т.В., Соколова И.А., Тураилова Е.В., Федоров С.С., Чернина В.Ю., Шулькин И.М. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов. М.: ДЗ г. Москвы, 2020. 81 с.
10. Соколов А.А., Попов А.В. Каскадная плазмодифльтрация: характеристика метода, выбор оборудования.



- ## References



- convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2005; 24 (1): 44–46. <http://doi.org/10.1007/s10096-004-1271-9>.
13. Ronco C., Reis T., De Rosa S. Coronavirus Epidemic and Extracorporeal Therapies in Intensive Care: si vis pacem para bellum. *Blood Purif.* 2020; 49 (3): 255–258. <http://doi.org/10.1159/000507039>. Epub 2020 Mar 13.
 14. Kang J.H. Multiscale Biofluidic and Nanobiotechnology Approaches for Treating Sepsis in Extracorporeal Circuits. *Biochip J.* 2020: 1–9. <http://doi.org/10.1007/s13206-020-4106-6>. Epub ahead of print.
 15. Kudryavtsev A.N., Kulabukhov V.V., Chizhov A.G. The selection of hemofiltration regimen in sepsis. *General Reanimatology.* 2016; 12 (2): 43–55. <http://doi.org/10.15360/1813-9779-2016-2-43-55>. (In Russian)
 16. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S., Tan Y.Y., Chen S.D., Jin H.J., Tan K.S., Wang D.Y., Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil. Med. Res.* 2020; 7 (1): 11. <http://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
 17. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395 (10234): 1417–1418. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5). Epub 2020 Apr 21.
 18. Griffiths M.J.D., McAuley D.F., Perkins G.D., Barrett N., Blackwood B., Boyle A., Chee N., Connolly B., Dark P., Finney S., Salam A., Silversides J., Tarmey N., Wise M.P., Baudouin S.V. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir. Res.* 2019; 6 (1): e000420. <http://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000420>.

Для корреспонденции*: Кармазановский Григорий Григорьевич – 117997 Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27. НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского Минздрава России. E-mail: karmazanovsky@ixv.ru

Ревишвили Амиран Шотаевич – академик РАН, доктор мед. наук, профессор, директор ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-1791-9163>. E-mail: amirevi@mail.ru

Кармазановский Григорий Григорьевич – член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России; профессор кафедры лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета ФГБОУ ВО “РНИМУ имени Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>. E-mail: karmazanovsky@ixv.ru

Плотников Георгий Павлович – доктор мед. наук, заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-4291-3380>. E-mail: geo-plotnikov@yandex.ru

Замятина Ксения Андреевна – ординатор ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-1643-6613>. E-mail: catos-zama@mail.ru

Гейзе Антон Викторович – канд. мед. наук, врач отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-7145-8516>

Галстян Андраник Варужанович – врач отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-6542-8257>

Рубцов Михаил Сергеевич – врач отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-5527-7494>

Contact*: Grigory G. Karmazanovsky – 27, Bol'shaya Serpukhovskaya str., 117997, Moscow, Russian Federation. A.V. Vishnevsky Medical Research Center of Surgery. Email: karmazanovsky@ixv.ru

Amiran Sh. Revishvili – Academician of the Russian Academy of Science, Doct. of Sci. (Med.), Professor, Director of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-1791-9163>. E-mail: amirevi@mail.ru

Grigory G. Karmazanovsky – Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of X-ray and magnetic resonance studies department with ultrasound of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Professor of radiology department of Pirogov Russian National Research Medical University? Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>. E-mail: karmazanovsky@ixv.ru

Georgy P. Plotnikov – Doct. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-4291-3380>. E-mail: geo-plotnikov@yandex.ru

Kseniia A. Zamyatina – Resident in the specialty “radiology” of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-1643-6613> E-mail: catos-zama@mail.ru

Anton V. Geise – Cand. of Sci. (Med.), doctor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-7145-8516>

Andranik V. Galstyan – doctor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-6542-8257>

Mikhail S. Rubtsov – doctor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-5527-7494>