

ВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

по использованию методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19

(от Правления «Научного Общества Специалистов Экстракорпорального очищения крови в Интенсивной Терапии»)

В настоящее время все усилия по борьбе с коронавирусом направлены на противоэпидемические мероприятия и создание новых противовирусных лекарственных средств и вакцин. Последние могут иметь решающее значение, однако, появятся в лучшем случае лишь к концу года. При отсутствии этиотропной терапии важное значение приобретает патогенетическая терапия – терапия, направленная на ключевые факторы патогенеза критических состояний, возникающих у пациентов.

По данным Китайской Ассоциации нефрологов (Huang С. и соавт., 2020) синдром цитокинового шторма считается важным патофизиологическим триггером для прогрессирования COVID-19 и развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) за счет дисфункции иммунной системы, чрезмерным выделением провоспалительных цитокинов приводящих к диффузному альвеолярному повреждению, образованию гиалиновых мембран, экссудации фибрина и других проявлений травмы легких. В тяжелых случаях «цитокиновый шторм» приводит к дисфункции сердечно-сосудистой системы, шоку, ДВС-синдрому и, в конечном счете, СПОН. Уровни как про-, так и противовоспалительных цитокинов у больных тяжелым COVID-19 значительно выше, что может быть ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [1]. Ретроспективное, многоцентровое исследование, основанное на изучении 150 случаев коронавирусной инфекции COVID-19 в Ухане показало, что предиктором летального исхода являлся высокий уровень ферритина (в среднем 1297 нг/мл у умерших против 614 нг/мл у выживших, $p < 0,001$) и IL-6 ($p < 0,0001$). Кроме этого, большинство больных при тяжелом течении имели гипертермию, гепато- и спленомегалию, цитопению, повышение уровня фибриногена, гипертриглицеридемию, гемофагоцитоз в аспирате костного мозга и иммуносупрессию неизвестного генеза. Исследования показали, что новый коронавирус (COVID-19) проникает в клетки через ангиотензин-превращающий фермент 2 мембранного белка (ACE2). Экспрессия ACE2 в почечной ткани примерно в 100 раз выше, чем в легочной ткани, главным образом в эпителиальных клетках проксимальных канальцев, что определяет уровень повреждения нефрона. По данным Китайских авторов около 63% пациентов с COVID-19 имеют протеинурию, 19% имеют повышенный уровень креатинина сыворотки, у 29% тяжелых пациентов развивается острое почечное повреждение (ОПП) [2,3].

Учитывая особенности патогенеза важное место в составе патогенетического лечения больных тяжелым течением коронавирусной инфекции должны занимать методы экстракорпоральной гемокоррекции, которые обладают комплексными плеiotропными (множественными) эффектами и позволяют быстро нормализовать уровни цитокинов и других факторов патогенеза, тем самым предотвратить или уменьшить степень тяжести органных нарушений.

1. Выбор метода гемокоррекции

Учитывая особенности патогенеза (молекулы мишени для экстракорпорального воздействия относятся к средномолекулярным и высокомолекулярным веществам) и доступность для массового применения методами выбора являются:

1.1 Плазмотехнологии

- Плазмообмен с замещением СЗ донорской плазмой (рекомендованный объем эсфузии плазмы – 1 ОЦП). При отсутствии достаточного объема СЗП, возможно использование плазмообмена с плазмосорбцией;
- Селективная плазмофильтрация;
- Каскадная плазмофильтрация.

1.2 Селективные сорбционные технологии

- Селективная гемосорбция (цитокинов)

Примечание: Huang C. и соавт. (2020) использовали схему 2+1+1 – в 1-е сутки 2 колонки НА330 со сменой через 12 ч., 2-е-3-и сутки по 1 колонке со сменой через 24 ч.

Ronco C. и соавт. (2020) рекомендует применение колонки CytoSorb продолжительностью 24 часа. Возможна комбинация с продолжительной гемофильтрацией, гемодиафильтрацией [3].

- Селективная гемосорбция липополисахаридов.

Примечание: у больных, находящихся в состоянии шока, характерна ишемия кишечника, при которой может произойти транслокация бактерий и/или эндотоксина непосредственно в кровоток. Концепция «оси кишечник-легкое», в которой эпителий кишки и легкого рассматривается как непрерывная поверхность, обобщена Openshaw (Nature, Commentary 2009). Вирусные инфекции легких могут аналогичным образом влиять на кишечник. Симптоматика со стороны кишечника во время коронавирусных инфекций может быть вызвана прямым инфекционным повреждением слизистой оболочки кишечника, но также может быть следствием снижения антибактериальной защиты, повышенной проницаемости слизистой оболочки, бактериальной транслокации и системной утечки эндотоксина. Возможный механизм этого открытия описан Doughty с соавт в J. Immunology (2001)[4]. Эта статья демонстрирует наличие иммунной перекрестной связи между эффектами, вызванными вирусной и бактериальной инфекцией. Имеются

клинические данные, опубликованные в Ухане, которые описывают клинические характеристики больных COVID-19 с симптомами со стороны пищеварительной системы в провинции Хубэй, Китай [5].

1.3 Фильтрационные технологии

- Гемофильтрация с использованием мембран с повышенными сорбционными свойствами на основе либо полиметилметакрилата (PMMA), либо мембраны AN69S модифицированной полиэтиленгликолем;
- Гемофильтрация (гемодиафильтрация) с использованием высокопроницаемых гемофильтров.

1.4 Комбинация методов экстракорпоральной гемокоррекции и комбинированные методики

- Гемосорбция (цитокинов селективная) и/или селективная гемосорбция липополисахаридов совместно с продолжительной гемофильтрацией, гемодиафильтрацией;
- Гемофильтрация в сочетании с плазмообменом (не менее 1 ОЦП);
- Плазмосорбция сочетанная с гемофильтрацией.

Выбор метода определяется конкретной клинической ситуацией, наличием ОПП, ОРДС и, что очень важно, возможностями медицинской организации.

2. Показания к раннему применению

Решающим значением является своевременность и обоснованность начала экстракорпоральных процедур. Максимального эффекта можно достичь, если экстракорпоральное лечение выполняется в ранние сроки появления клинической и лабораторной манифестации синдрома «цитокинового шторма» и СПОН.

К внепочечным показаниям для применения заместительной почечной терапии, особенно постоянной или непрерывной, можно отнести: поддержание терморегуляции, коррекция водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия при гипергидратации, правожелудочковая недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром при отсутствии эффекта от консервативной терапии.

Кроме того, показанием к срочному началу экстракорпорального лечения являются:

- клинические признаки прогрессирующей дыхательной недостаточности;
- признаки тяжелого течения коронавирусной инфекции (частота дыхания ≥ 30 в мин и/или сатурация кислорода кровью $\leq 93\%$ и/или индекс $PO_2/FiO_2 \leq 200$ мм рт ст);
- выявление прогрессирования поражения легких с использованием одного из методов визуализации $\geq 10\%$ в сутки;
- прогрессивное повышение уровня маркеров воспаления (CRP, IL-6 или др.) [3].

Приложение

Устройства для проведения рекомендуемых методов экстракорпоральной гемокоррекции

Селективная плазмофильтрация/плазмодиафильтрация

Фракционаторы плазмы Evaclio (Kawasumi Laboratories, Япония). Регистрационное удостоверение на медицинское изделие РЗН 2013/202 от 25.02.2013. Известно, что лечебный плазмаферез с позиций выведения всех типов токсических субстанций, в том числе, связанных белками, обладает максимальным потенциалом детоксикации. Поскольку размер пор мембран Evaclio составляет от 0,008 до 0,03 мкм и (промежуточный между размером пор диализаторов и обычных плазмофильтров), основная особенность селективной плазмофильтрации заключается в возможности удаления всего спектра средне- и высокомолекулярных токсических субстанций. Компоненты плазмы с молекулярной массой выше альбумина остаются в кровотоке. Это позволяет увеличить объем экстракции до 10 л при минимизации потери белка и упрощении состава плазмозамещающих растворов. Степень просеивания альбумина можно варьировать в зависимости от задач терапии, используя фильтры с различным диаметром пор.

Каскадная плазмофильтрация

Фракционатор плазмы Evaflux (Kawasumi Laboratories, Япония). Регистрационное удостоверение на медицинское изделие РЗН 2015/3263 от 05.11.2015).

Сепаратор компонентов плазмы Cascadeflo EC (Asahi Kasei Medical, Япония). (Регистрационное удостоверение на медицинское изделие РЗН 2016/4048 от 18.04.2019). Патогенетическим обоснованием является возможность экстракорпорального удаления вирусов и вирус-содержащих частиц и, тем самым, снижение вирусной нагрузки [6,7,8].

Метод включен в клинические рекомендации и оплачивается системой страхования Японии.

Селективные сорбционные технологии

Гемосорбция (цитокинов селективная)

- **Гемосорбент CytoSorb** (США). Регистрационное удостоверение на медицинское изделие 2016/4028 от 27.04.2016. Система CytoSorb - непиrogenная стерильная биосовместимая система для однократного применения, предназначенная для удаления цитокинов из крови путем адсорбции их с помощью горошин адсорбента, содержащихся внутри системы. Гемосорбция с использованием гемосорбента CytoSorb была применена при лечении COVIN-19 в Китае (China-French New City Hospital of Tongji Hospital, Wuhan; <https://garnixoderguru.com/2020/03/07/china-kracher>). Очистка крови была **рекомендована** 7-

м изданием «Диагностика и лечение». Руководство по применению COVID-19 для пациентов с тяжелыми состояниями и цитокиновым приступом Национальной комиссией здравоохранения Китая [9]. CytoSorb Therapy вошла в **рекомендации** лечения больных COVID-19 Италии [3]. Целевая группа Brescia Renal Covid (Италия) **рекомендует** использовать терапию CytoSorb у COVID-19 пациентов диализзависимой ХПН и COVID-19 [10]. CytoSorb Therapy также рекомендуется в недавних национальных руководствах Панамы для взрослых пациентов COVID-19 (пункт 4) [11].

- **Гемосорбент НА330** (Jafron Biomedical, Китай). Регистрационное удостоверение на медицинское изделие 2020/9652 от 14.02.2020. Одноразовые картриджи Jafron заполнены адсорбирующим материалом — сополимером стирола и дивинилбензола. Адсорбирующий материал разных моделей картриджей серии «НА» имеет разную пористость гранул. За счет этого, а также гидрофобного и ионного взаимодействия, происходит удаление из кровотока целевых молекул — токсинов, цитокинов, билирубина и других. Гемосорбция с использованием колонки НА330 эффективно использовалась при лечении COVID-19 в Китае. В настоящее время **рекомендована** к применению при лечении COVID-19 в Италии [3,12].

Селективная гемосорбция липополисахаридов

- **Колонка TORAYMYXIN** (Toray, Япония). Регистрационное удостоверение на медицинское изделие 2017/5534 от 21.03.2017. Высокоаффинное связывание эндотоксина полимиксином В может удалять до 90% циркулирующего эндотоксина после двух процедур гемоперфузии. Помимо нейтрализации эндотоксина были продемонстрированы и механизмы иммуномодуляции. Некоторые из них вызваны удалением эндотоксина [13,14], тогда как другие являются результатом прямой адсорбции активированных иммунных клеток (моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов), что приводит к снижению медиаторов воспаления, таких как IL-6, HMGB-1, PAI-1 и многих других. В настоящее время накоплен большой клинический опыт использования гемоперфузии с иммобилизованным полимиксином В у пациентов вирусной инфекцией (грипп H1N1-H5N1), у которых развилась тяжелая пневмония или ОРДС [15-19]. Применение полимиксиновой сорбции у больных COVID-19 внесено в рекомендации лечения данной категории больных Включены: в руководство штаб квартиры Министерства здравоохранения, Труда и Социального обеспечения Японии “Новая коронавирусная инфекция COVID-19» (<https://www.mhlw.go.jp/content/000609467.pdf>); **рекомендации** кафедры неотложной медицинской помощи при медицинском Университете Нагоя [20]; **рекомендации** по терапии пациентов COVID-19 в Италии [3].

- **Колонка Alteco LPS Adsorber** (Alteco Medical АББ, Швеция). Регистрационное удостоверение на медицинское изделие 2011/09685 от 28.04.2011. Картридж предназначен для лечения больных сепсисом и септическим шоком. Применение Alteco® LPS Adsorber снижает уровень липополисахарида (ЛПС). Устройство состоит из корпуса, заполненного пористыми пластинами из полиэтилена. На поверхности пористых пластин зафиксирован специальный пептид с высокой способностью к связыванию ЛПС. Продемонстрирована сорбционная емкость ЛПС-адсорбера и его эффективность в элиминации из кровотока не только ЛПС, но и избытка цитокинов. После процедуры улучшаются параметры газообмена. Оптимальный эффект от применения достигается в ранней фазе развития эндотоксемии [21,22,23,24,25,26].

- **Колонка Токсипак** (НПО ПОКАРД, Россия) Регистрационное удостоверение на медицинское изделие РЗН 2015/3100 от 06.10.2017. Предназначена для селективной гемосорбции ЛПС грамотрицательных бактерий при лечении сепсиса и септического шока. Активный ингредиент колонки — сорбент, синтезированный на основе полисахаридной гранулированной матрицы и химического лиганда, специфичного к липополисахариду грамотрицательных бактерий. ЛПС-адсорбция с использованием колонок «Токсипак» способствует ослаблению клинических и лабораторных проявлений системной воспалительной реакции, снижению тяжести органной дисфункции [27].

Диализаторы с повышенными сорбционными свойствами

- **Устройство PRISMAFLEX OXIRIS set.** (Baxter, США). Регистрационное удостоверение РЗН 2016/4169 от 02.10.2018. Специфичная мембрана AN69S обеспечивает неселективную элиминацию (в том числе с помощью сорбционного массопереноса) всех молекул до 45 кДа, в том числе, цитокинов, реализовывая тройной механизм действия: удаление эндотоксинов, удаление цитокинов, удаление жидкости и уремических токсинов [28,29,30].

- **Половолоконные диализаторы с мембраной на основе полиметилметакрилата (PMMA) – FILTRYZER BK-F, BK-U** (Toqua, Япония). Регистрационное удостоверение РЗН 2017/5533 от 25.03.2017. Обладают высокой гемо- и биосовместимостью. Обеспечивают 3-и механизма детоксикации – диффузия, конвекция, адсорбция; возможность удаления молекул, участвующих в воспалительном каскаде; реализация 3-х уровней терапии – иммунопротекция, иммуномодуляция, почечная поддержка. Диализаторы с мембраной на основе PMMA обеспечивают эффективное выведение провоспалительных медиаторов при септическом шоке и ОРДС [31,32,33,34]. **Включены в руководство штаб квартиры Министерства здравоохранения, Труда и Социального обеспечения Японии “Новая коронавирусная инфекция COVID-19»**

(<https://www.mhlw.go.jp/content/000609467.pdf>); **рекомендации** кафедры неотложной медицинской помощи при медицинском Университете Нагоя [35].

Высокопроницаемые диализаторы

- **Ultraflux EMiC2** (Фрезениус, Германия). Характеристики: высокая проницаемость пор с заданным cut-off на уровне до 40 кДа; Повышенный клиренс молекул средней массы, цитокинов и других медиаторов воспаления; кривая коэффициента просеивания мембраны практически идентична кривой просеивания клубочковой мембраны почки.

- **Устройство PRISMAFLEX SepteX set** (Baxter, США). Регистрационное удостоверение РЗН 2016/4169 от 02.10.2018. Мембрана с высоким коэффициентом просеивания на основе полиарилэтерсульфона. Специфичная мембрана septeX обеспечивает неизбирательное удаление всех молекул до 100 кДа, в том числе, цитокинов [36,37,38,39].

Комбинированные методы

Плазмосорбция сочетанная с гемофильтрацией (система CPFA) – может проводиться на аппаратах **Lynda** Bellco (Италия) (регистрационное удостоверение 2008/03108 от 17.03.2010) и **HF440** (Швейцария) (регистрационное удостоверение на аппарат РЗН 2016/3818 от 29.03.2016, на расходные материалы ФСЗ 2011/11047 от 15.11.2011) [40,42,43].

Литература

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* . 2020 Feb; 395(10223): 497–506.
2. Chen N et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet* 2020; 395(10223): 507 – 513.
2. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* . 2020, Epub ahead of print.
3. Ronco C, Reis T, De Rosa S. Coronavirus Epidemic and Extracorporeal Therapies in Intensive Care: si vis pacem para bellum. *Blood Purif*. March 9, 2020. Published online. DOI: 10.1159/000507039.
4. Doughty LA, Nguyen KB, Durbin JE, Biron CA. A Role for IFN- β in Virus Infection-Induced Sensitization to Endotoxin. *J Immunol*. 2001; 166:2658-2664.
5. Kobosz T. COVID-19 może rozpoczynać się od braku apetytu i biegunki. Co to oznacza dla dalszego przebiegu choroby? https://journals.lww.com/ajg/Documents/COVID_Digestive_Symptoms_AJG_Preproof.pdf.

6. Kaneko S. и соавт. Эффективность и безопасность каскадного плазмафереза в сочетании с интерферонотерапией в лечении гепатита С. *Hepatology Research* 2010; 40: 1072-1081).
7. Медников Р.В. и соавт. Применение каскадной плазмофильтрации в комплексном лечении пациентов с моноинфекцией вирусным гепатитом С и коинфекцией вирусным гепатитом С и вирусом иммунодефицита человека. ВИЧ – инфекция и иммуносупрессия. 2014; 6(3):58–72.
8. Mednikiv R.V. et al. Double Filtration Plasmapheresis in Treatment of Patients With Co-Infection of Hepatitis C and Human Immunodeficiency Virus. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2016; 20(4):413–419.
9. Liang T (editor-in-Chief). Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Compiled According to Clinical Experience. <https://video-intl.alicdn.com/Handbook/20of/20COVID19/20Prevention/and/20Treatment.pdf>
10. Brescia Renal Covid Task Force : Alberici F et al., GESTIONE DEL PAZIENTE IN DIALISI E CON TRAPIANTO DI RENE IN CORSO DI INFEZIONE DA CORONAVIRUS COVID-19, published March 18th by the Italian Society of Nephrology on https://sinitaly.org/wpcontent/uploads/2020/03/COVID_guidelines_1703_finale.pdf and by ERA-EDTA (English version): https://www.era-edta.org/en/wpcontent/uploads/2020/03/COVID_guidelines_finale_eng-GB.pdf.
11. Asociación Panameña de Medicina Critica y Terapia Intensiva, GUÍAS NACIONALES DE ATENCIÓN DE PACIENTES ADULTOS COVID-19 VERSION 2.0, <https://medcriticapanama.com>.
12. Hoehl S, Berger A, Kortenbusch M, Cinatl J, Bojkova D, Rabenau H, et al. Evidence of SARS-CoV-2 Infection in Returning Travelers from Wuhan, China. *N Engl J Med* . 2020, Epub ahead of print.
13. Yaroustovsky M. et al. Selectiv LPS adsorbtion using polymyxin D-immobilized fiberbcartuiges in sepsis patienys following cardiac surgery. *Shock*. 2018; 49(6): 658-666.
14. Ушакова Н.Д. и соавт. Экстракорпоральная детоксикация при абдоминальном сепсисе у онкологических больных. 2018;14(2):25-34.
15. Kumagai T, Takeyama N, Yabuki T et al., Apheresis of activated leukocytes with an immobilized polymyxin B filter in patients with septic shock, *Shock*, vol. 34, no. 5, pp. 461–466, 2010.
16. Kushi H., Miki T., Okamaoto K. et al. Early hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Critical Care*, vol. 9, no. 6, pp. R653– R661, 2005.

17. Lee C.T., Tu Y.K., Yeh Y.C. et al; Behalf of the NTUH Center of Microcirculation Medical Research (NCMMR). Effects of polymyxin B hemoperfusion on hemodynamics and prognosis in septic shock patients. *J. Crit. Care.* 2018; 43:202–206.
18. Nishibori M, Takahashi H.K, Katayama H. et al., “Specific removal of monocytes from peripheral blood of septic patients by polymyxin B-immobilized filter column, *Acta Medica Okayama*, vol. 63, no. 1, pp. 65–69, 2009/
19. Ono S., Kimura A., Hiraki S. et al., Removal of increased circulating CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers, *Surgery*, vol. 153, no. 2, pp. 262–271, 2013.
20. Ono S., Tsujimoto H., Matsumoto A. et al. Modulation of human leukocyte antigen-DR on monocytes and CD16 on granulocytes in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber, *American Journal of Surgery*, vol. 188, no. 2, pp. 150– 156, 2004.
21. «Contribution: Critical Care against New Coronavirus SARS-CoV2
Perspective 13 Bundles for COVID-19 Treatment in Emergency and Critical Care»
<https://blog.goo.ne.jp/matsubomb>.
22. Логинов С.П. и соавт. Применение адсорбера липополисахарида у больных с септическим шоком. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*, 2018;3:46–52.
23. Khubutiia M.Sh. et al. Selective adsorption of endotoxin in the complex treatment of patients with severe sepsis. *Anesteziol Reanimatol.* 2010; Sep-Oct;(5):65-9.
24. Громова Е.Г. и соавт. Липополисахаридная адсорбция адсорберами ALTECO у больных с сепсисом и септическим шоком. *Медицинский алфавит.* 2018; 3(28):32-36.23.
25. Хубутия М.Ш., Абакумов М.М., Александрова И.И., Рей С.И. и соавт. Селективная сорбция эндотоксина у больных тяжелым сепсисом. *Анестезиология и реаниматология.* 2010;5:65-69.
26. Хорошилов С. Е. и соавт. Селективная гемосорбция эндотоксина в лечении абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология.* 2009; 5(5):83-87.
27. Гендель Л.Л, Соколов А.А, Губанова С.Н., Адамова И.Ю., Левашов П.А. Первый клинический опыт применения колонок для ЛПС-адсорбции «Токсипак» для лечения больных с сепсисом. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2017;14(5):42-50.
28. Thomas M. et al. AN69: Evolution of the world’s first high permeability membrane. *Contrib Nephrol.* 2011;173:119–129.
29. Broman M.E. et al. (2019). Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: A randomized crossover double-blind study. DOI:10.1371/journal.pone.0220444Corpus ID: 207376835.
30. Malard B. et al. In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices. *Intensive Care Medicine Experimental.* 2018; 6:12.

31. Nakada T., Oda S, Matsuda K, Sadahiro T. et al. High-Performance Membrane Dialyzers. *Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2011; 173:137-147.*
32. Suzuki H, Hirasawa H. et al. Continuous Hemodiafiltration with PMMA Hemofilter in the Treatment of Patients with Septic Shock. *Acute Blood Purification. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2010;166:73–82.*
33. Nakamura M, Oda S, Sadahiro T et al. Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock by CHDF Using a PMMA Membrane Hemofilter as a Cytokine Modulator. *Acute Blood Purification. Contrib. Nephrol. Basel, Karger, 2010; 166:83–92.*
34. Saito A, Kawanishi H. Yamashita AC, Mineshima M. et al. High-Performance Membrane Dialyzers in Critical Care: High-Performance Membrane Dialyzers. *Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2011;173:172-181.*
35. Contribution: Critical Care against New Coronavirus SARS-CoV2
Perspective 13 Bundles for COVID-19 Treatment in Emergency and Critical Care.
<https://blog.goo.ne.jp/matsubomb>.
36. Morgera S. et al. Renal replacement therapy with high-cut-off haemofilters: Impact of convection and diffusion on cytokine clearances and protein status. *American Journal of Kidney Diseases* 2004, 43(3): 444-453.
37. Morgera S. et al. Intermittent high permeability haemofiltration in septic patients with acute renal failure. *Intensive Care Med*, 2003;
38. Haase et al; Haemodialysis Membrane With a High-Molecular-Weight Cutoff and Cytokine Levels in Sepsis Complicated by Acute Renal Failure: A Phase 1 Randomized Trial. *AJKD* 2007; 50:296-304.
39. Uchino S., et al. Cytokine Dialysis: an ex-vivo study. *ASAIO Journal*, 2002; 48: 650-3.
40. Di Maso V, Cozzi M, Gerini U et al. Coupled Plasma Filtration Adsorption for Treatment of Capillary Leak Syndrome Superimposed to Acute Generalized Exanthematous Pustolosis: A Case Report. *Blood Purif.* 2020 Feb 18;1-7. doi: 10.1159/000503770. [Epub ahead of print].
41. Ankawi G, Neri M, Zhang J, Breglia A, Ricci Z, Ronco C. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls. *Crit Care.* 2018 Oct 25;22(1):262.
42. La Manna G, Donati G. Coupled Plasma Filtration Adsorption: A Multipurpose Extracorporeal Detoxification Therapy. *Blood Purif.* 2018;46(3):228-238. Epub 2018 Jul 4.
43. Berlot G, Falini S, Negro V, Agbedjro A, Tomasini A, Iskra F, Bianco F, Gerini U, Boscutti G. Influence of Timing of Initiation and Volume of Processed Plasma on the Outcome of Septic Shock Patients Treated with Coupled Plasma Filtration and Adsorption. *Blood Purif.* 2018;46(4):274-278. Epub 2018 Jul 3.

Подписано:

Борисов А.С., д. м. н., руководитель отделения гемодиализа и детоксикации Национальный медицинский исследовательский центр им. ак. Е.Н.Мешалкина Минздрава РФ., Новосибирск

Громова Е.Г., д.м.н., профессор, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии №2 (детоксикации) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, Москва.

Логинов С.П., руководитель отделения экстракорпоральных методов лечения ГКБ им. С.П.Боткина, Москва.

Рей С.И., к.м.н., старший научный сотрудник отделения лечения острых эндотоксикозов ГБУЗ «НИИ Скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ведущий специалист ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ».

Соколов А.А., д.м.н., профессор кафедры нефрологии и эфферентной терапии ВМедА им. С.М.Кирова МО РФ, исполнительный директор НП «Национальное общество специалистов в области гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции», Санкт-Петербург.

Ушакова Н.Д., д.м.н., профессор, руководитель блока гемодиализа и экстракорпоральной детоксикации, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Минздрава РФ, Ростов-на-Дону.

Федорова Т.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела трансфузиологии и экстракорпоральной гемокоррекции ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова Минздрава РФ, Москва.

Фомин А.М., д.м.н., профессор, руководитель отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации ГБУЗ МО "МОНИКИ им.М.Ф.Владимирского", Москва.

Хорошилов С.Е., д.м.н., начальник отделения гемодиализа Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н.Бурденко МО РФ, Москва.

Шукевич Д.Л., д.м.н., профессор, заведующий лабораторией критических состояний ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава РФ, президент Ассоциации анестезиологов и реаниматологов Кемеровской области.

Ярустовский М.Б., член-корр. РАН, профессор, заместитель директора по научной работе ИКХ им.В.И.Бураковского, руководитель отделения гравитационной хирургии крови и эндоскопии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева Минздрава РФ Москва.