Цитокиновая сорбция и селективная плазмофильтрация при COVID-2019. Клинический случай

Певзнер Д.В., ПРИТ Отдела неотложной кардиологии

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии МЗ РФ

Симптомы ЦШ при COVID-19

Головная боль, спутанность, делирий, афазия, тремор, судороги

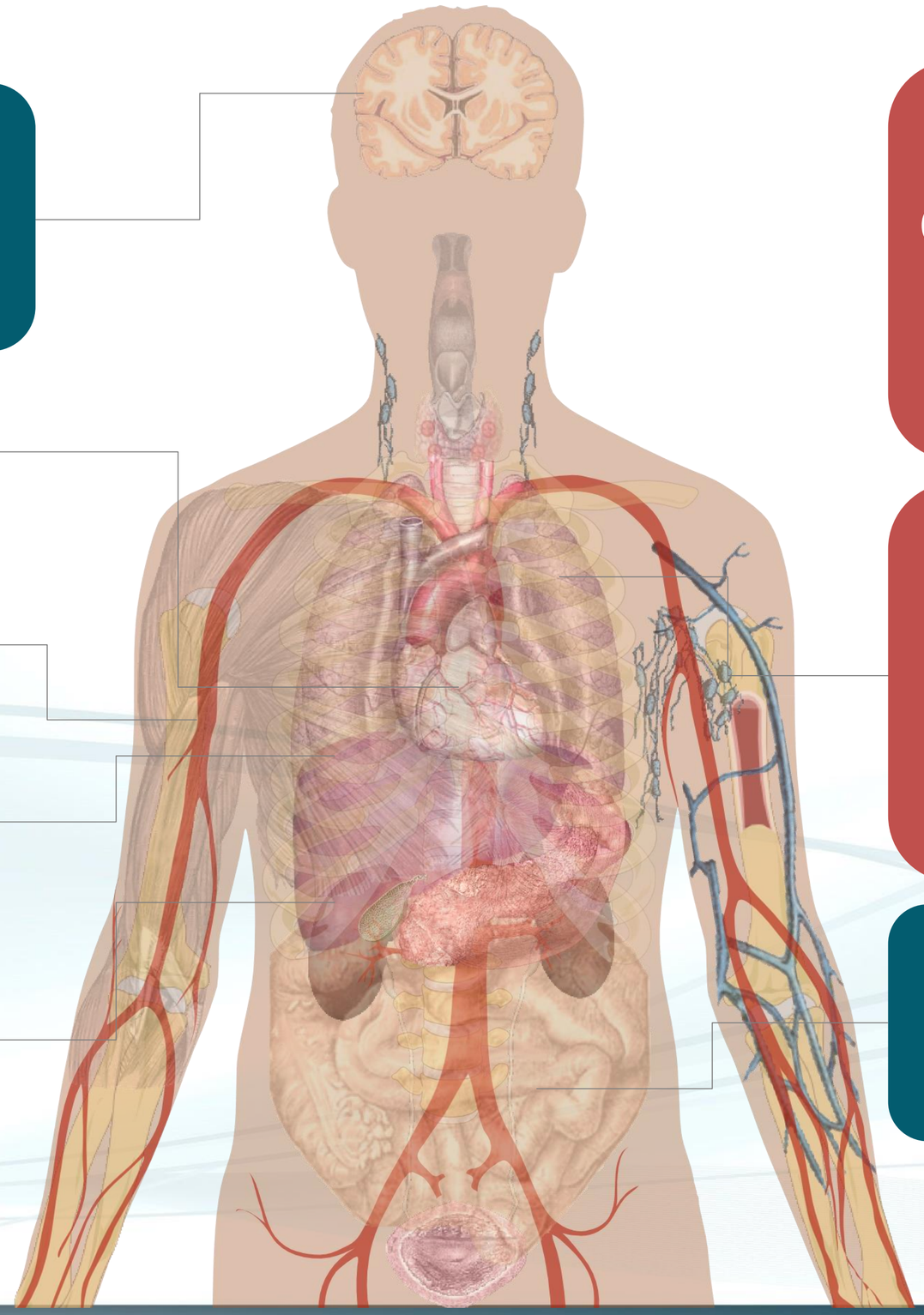
Тахикардия, гипотензия

Тромбозы/ кровотечения

ОПП

Печеночное повреждение

Сыпь



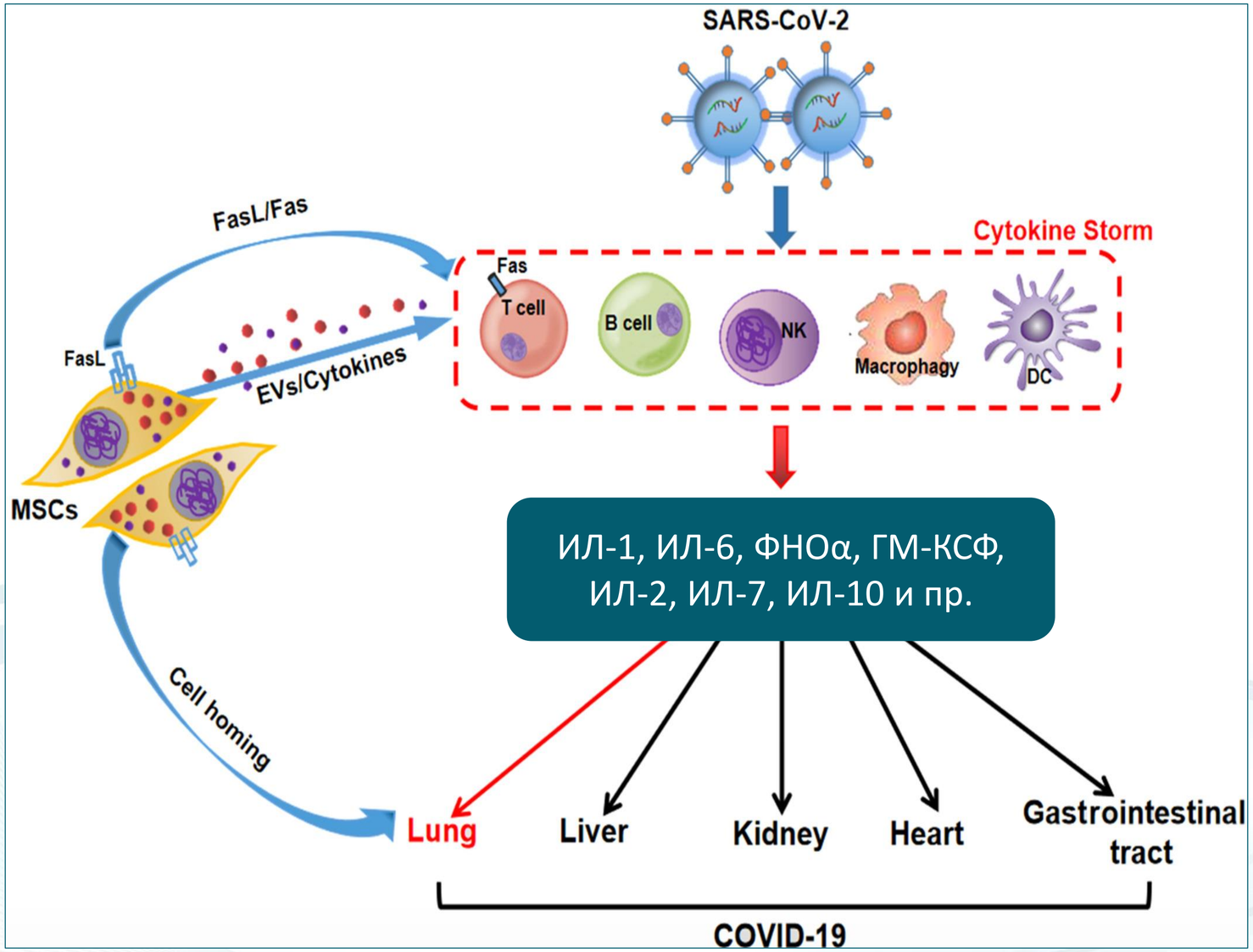
Стойкая фебрильная лихорадка

Быстрое нарастание дыхательной недостаточности

Тошнота, рвота, диарея

COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet, 2020

Цитокиновый шторм при COVID-19



Лабораторные признаки цитокинового шторма:

- Тромбоцитопения и лейкопения
- ↑ Ферритин
- ↑С-РБ
- ↑ Триглицериды
- ↑ ЛДГ
- ↑ АЛТ, АСТ, билирубин
- ↑ Фибриноген, D-димер
- ↑ИЛ-6

STEM CELLS Transl Med. 2020;1–2.

Методы иммунокоррекции при COVID-19

Методы лечения ЦШ

Медикаментозные

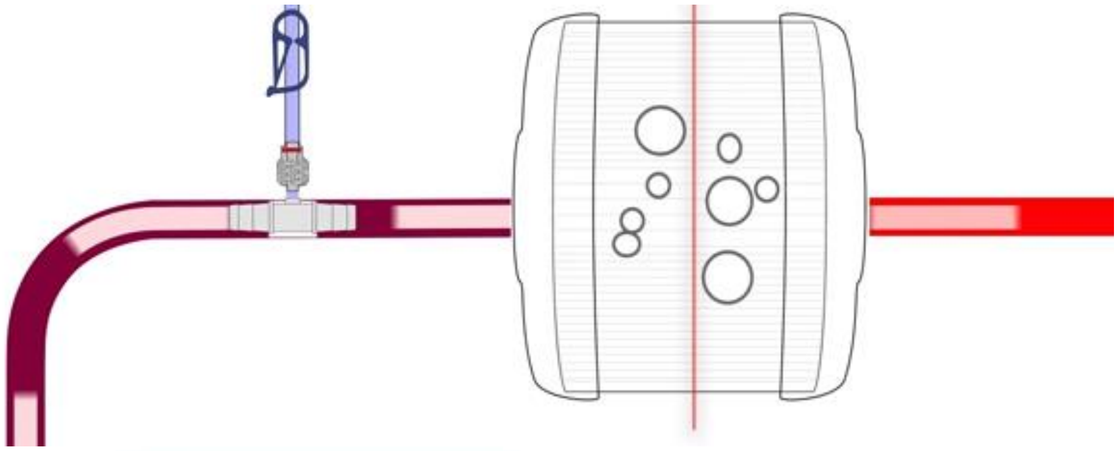
- Глюкокортикоиды
- Антагонисты ИЛ-1, -6, -17 и пр.
- Ингибиторы Янус-киназ
- Колхицин
- Внутривенный иммуноглобулин и пр.

Экстракорпоральные

- Цитокиновая гемосорбция
- Селективная плазмофильтрация
- Плазмообмен
- Плазмаферез

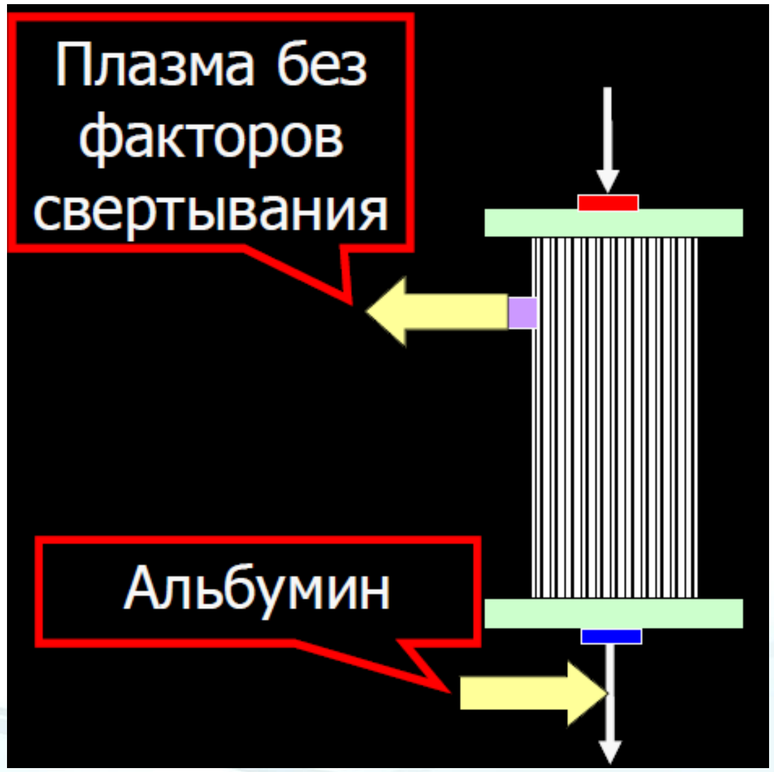
Экстракорпоральная детоксикация при COVID-19

Цитокиновая гемосорбция



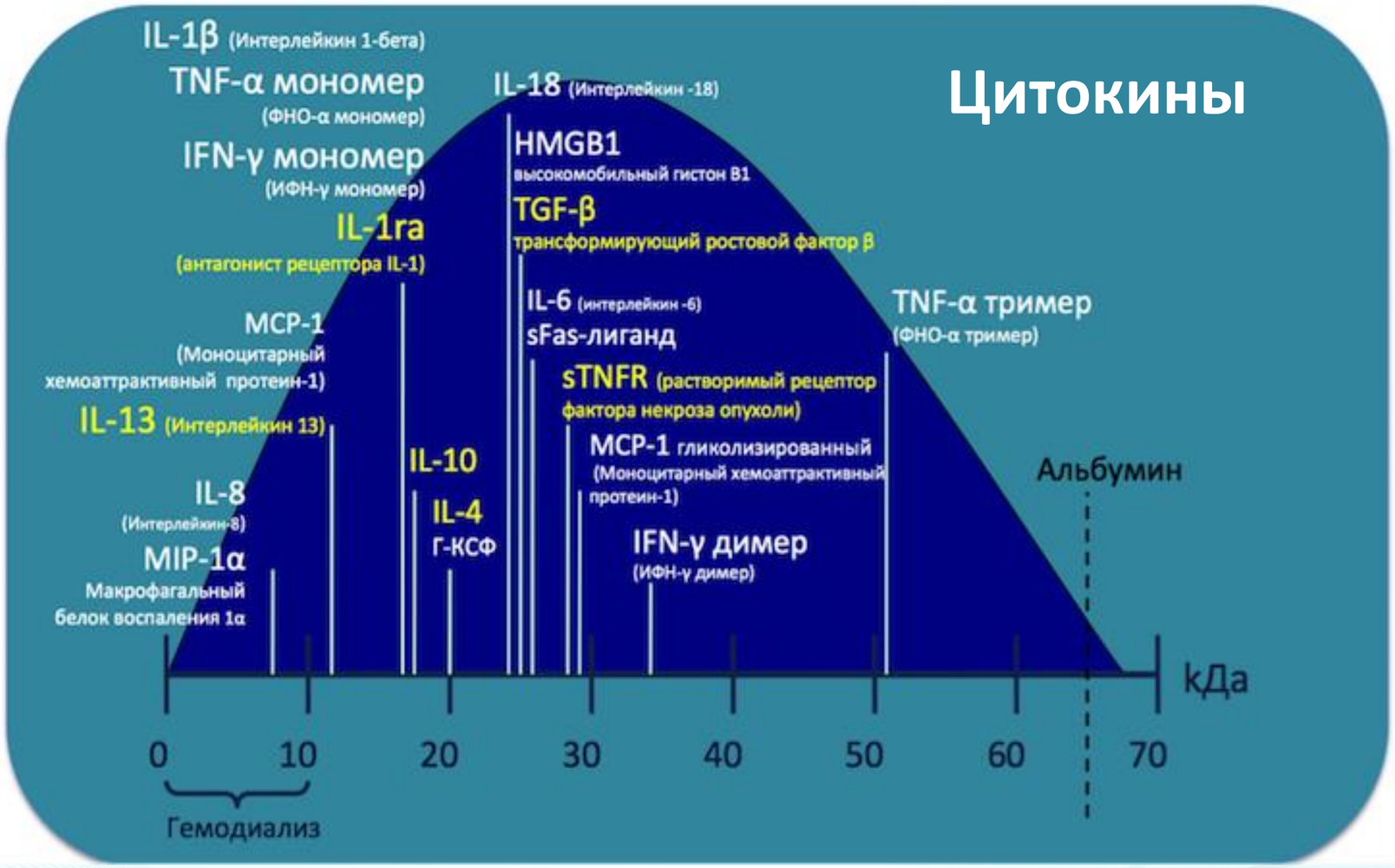
- Кровь проходит через фильтр с адсорбирующим полимером
- На адсорбирующей поверхности фильтра остаются молекулы весом 100-45000 Да

Селективная плазмофильтрация



- Через мембрану удаляются все вещества плазмы весом менее 60000 Да, в т.ч. 30% альбумина
- Потери жидкости и альбумина замещаются полиионным раствором с добавлением альбумина

Спектр удаляемых веществ



Медиаторы воспаления:
- Компоненты комплемента
- Прокальцитонин

Эндогенные молекулы:
- Миоглобин
- Билирубин
- Желчные кислоты
- Аммиак
- Свободный гемоглобин

Бактериальные токсины:
- Токсины St. aureus
- Токсин St. pneumoniae
- Токсин СТШ
- Шигоподобные токсины

Отличия экстракорпоральных методов лечения ЦШ

Параметр	Гемосорбция	Плазмофильтрация
Размер удаляемых молекул	100-45000 Да	<60000 Да
Заряд удаляемых молекул	Преимущественно положительный	Не важен
Растворимость удаляемых молекул	Не важна	Преимущественно гидрофильные
Потери альбумина	<5%	30%
Влияние на электролитный баланс	Нет	Замещение электролитов плазмы полиионным раствором
Удаление эндотоксина	Нет	Да
Удаление иммуноглобулинов, белков свертывающей системы, антагонистов ИЛ	Нет	Нет

Фильтры для экстракорпоральной детоксикации

Cytosorb

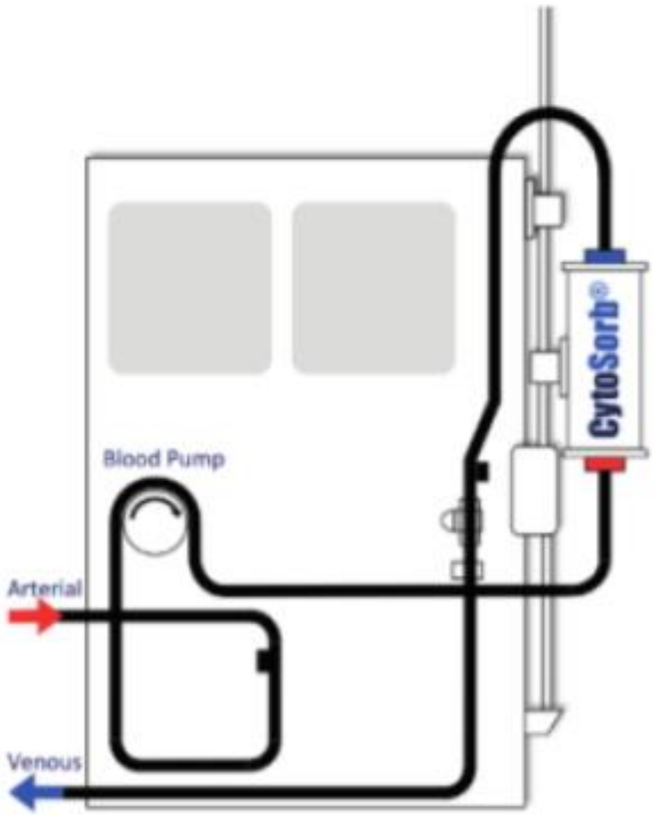
HA330 (Jafron)

Гемосорбция

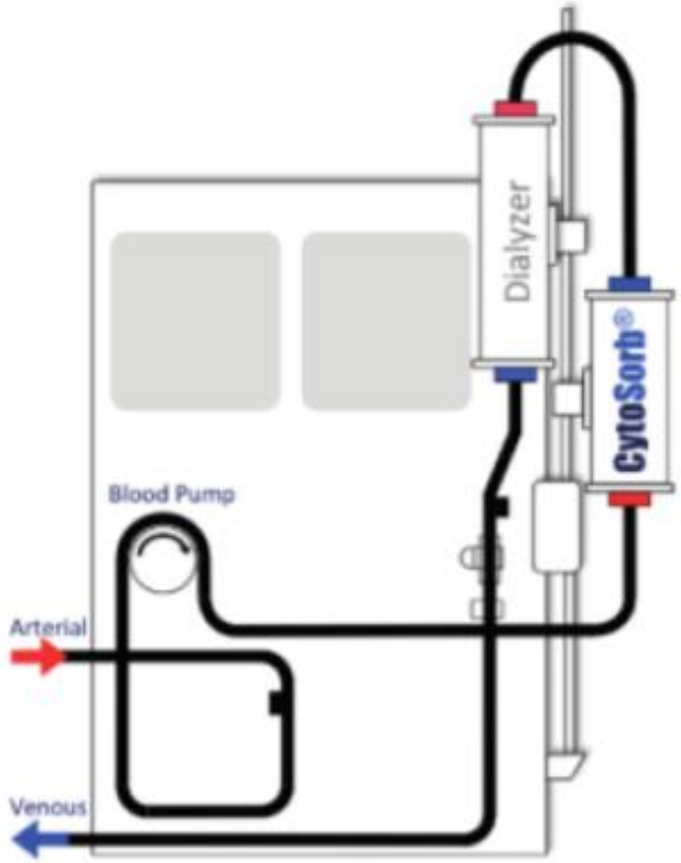
Evaclio/Evacure

Селективная плазмофильтрация

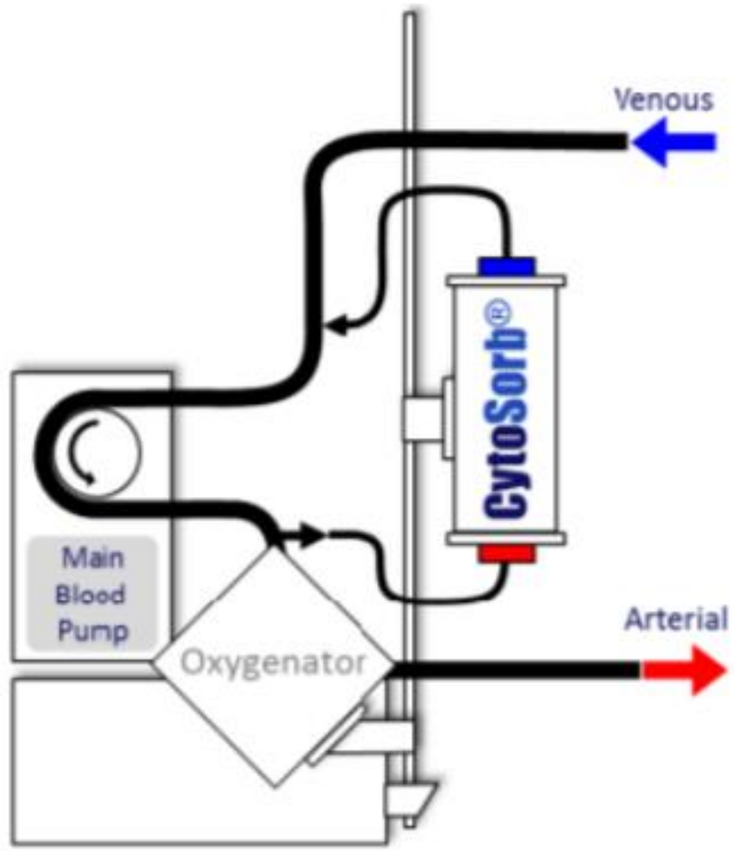
Совместимость фильтров с различными устройствами



Изолированная гемосорбция



Гемосорбция + ЗПТ



Гемосорбция + ЭКМО

Совместимость фильтров с различными устройствами

HA330 в аппарате для ЗПТ Aquarius

Последовательное подключение HA330 (Jafron) и Evaclio в аппарате «ГЕММА»

Гемосорбция (CytoSorb): сепсис и септический шок

Исследования

2019	Hawchar	Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: A proof of concept randomized, controlled pilot study
2017	Schaedler	The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoadsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial
2017	Friesecke	Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study
2017	Friesecke	International registry on the use of the CytoSorb® adsorber in ICU patients: Study protocol and preliminary results

Серии клинических случаев

2019	Kogelmann	Use of hemoadsorption in sepsis-associated ECMO dependent severe ARDS: A case series
2019	Calabrò	Blood Purification With CytoSorb in Critically Ill Patients: Single-Center Preliminary Experience
2018	Leonardis	Effect of hemoadsorption for cytokine removal in pneumococcal and meningococcal sepsis
2017	Kogelmann	Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients – a case series

Клинические случаи

2019	Saparov	First successful hemoadsorption using CytoSorb® in a septic pediatric patient in Kazakhstan: A case report
2018	Eid	Successfully treated necrotizing fasciitis using ECLS combined with hemoadsorption device and continuous renal replacement therapy
2017	Berkes	Use of Hemadsorption in a Case of Pediatric Toxic Shock Syndrome
2017	David	Effect of extracorporeal cytokine removal on vascular barrier function in a septic shock patient
2017	Greil	Rescue of cytokine storm due to HLH by hemoadsorption in a CTLA4-deficient patient
2016	Lees	Combination of ECMO and cytokine adsorption therapy for severe sepsis with cardiogenic shock and ARDS due to Panton-Valentine leukocidin-positive Staphylococcus aureus pneumonia and H1N1
2015	Zoller	Can cytokine adsorber treatment affect antibiotic concentrations? – A case report

Метод обладает хорошим профилем безопасности. Отмечается снижение потребности в инотропной поддержке, снижение уровня лактата, СРБ, ПКТ, ЛДГ.

Гемосорбция (CytoSorb): сепсис и септический шок

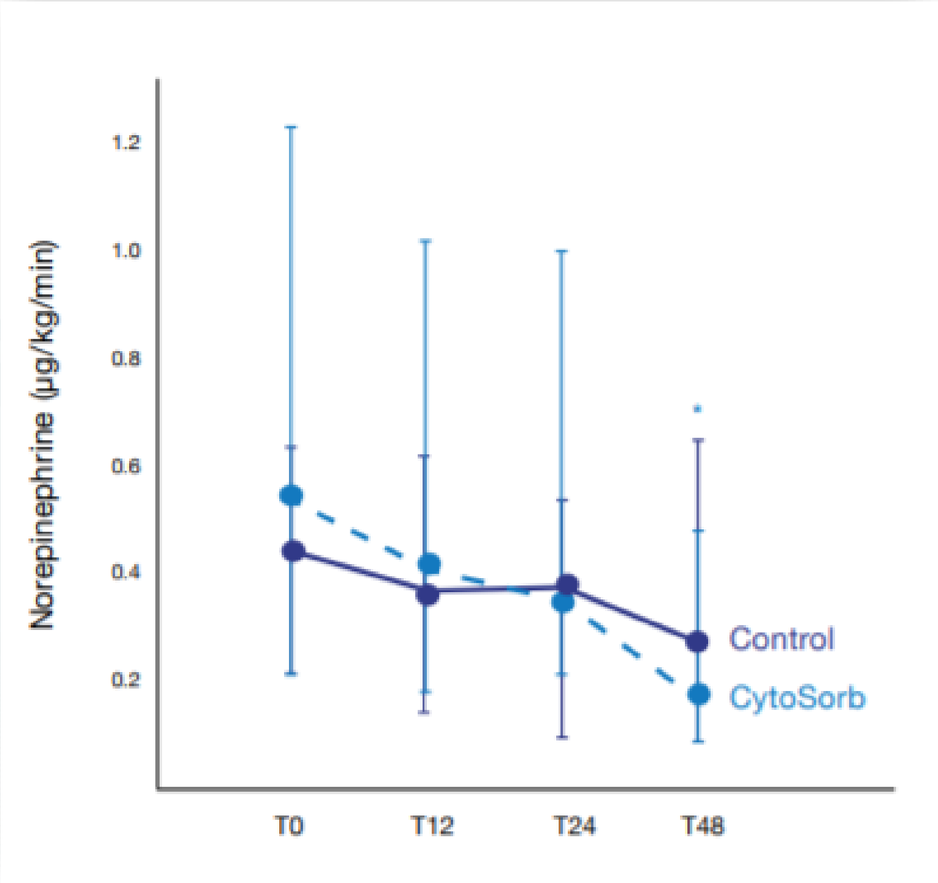
Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: A proof of concept randomized, controlled pilot study

Hawchar F[1], László I[1], Öveges N[1], Trásy D[1], Ondrik Z[2], Molnar Z[1]
[1]University of Szeged, Department of Anaesthesiology and Intensive Therapy, Szeged, Hungary
[2]University of Szeged, Department of Nephrology, Szeged, Hungary
J Crit Care. 2019;49:172-178.

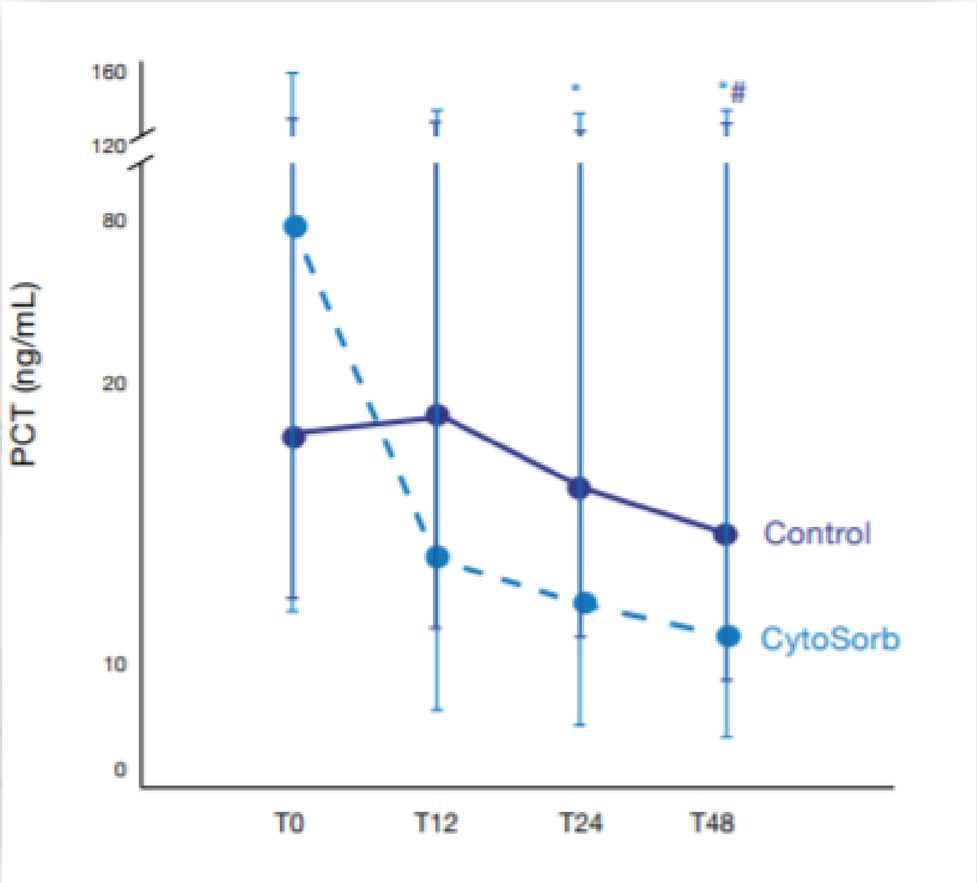
Проспективное рандомизированное исследование 20 пациентов с септическим шоком (<24 ч)

Гемосорбция (CytoSorb) в течение 24 часов – 10 пац.
Стандартная терапия – 10 пац.

Снижение потребности в норандреналине (p=0,016)



Снижение уровня прокальцитонина (p=0,004)



Hawchar F, László I, Öveges N, Trásy D, Ondrik Z, Molnar Z. Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: A proof of concept randomized, controlled pilot study. J Crit Care. 2019;49:172-178. doi:10.1016/j.jcrc.2018.11.003

Гемосорбция (Jafron): сепсис и септический шок

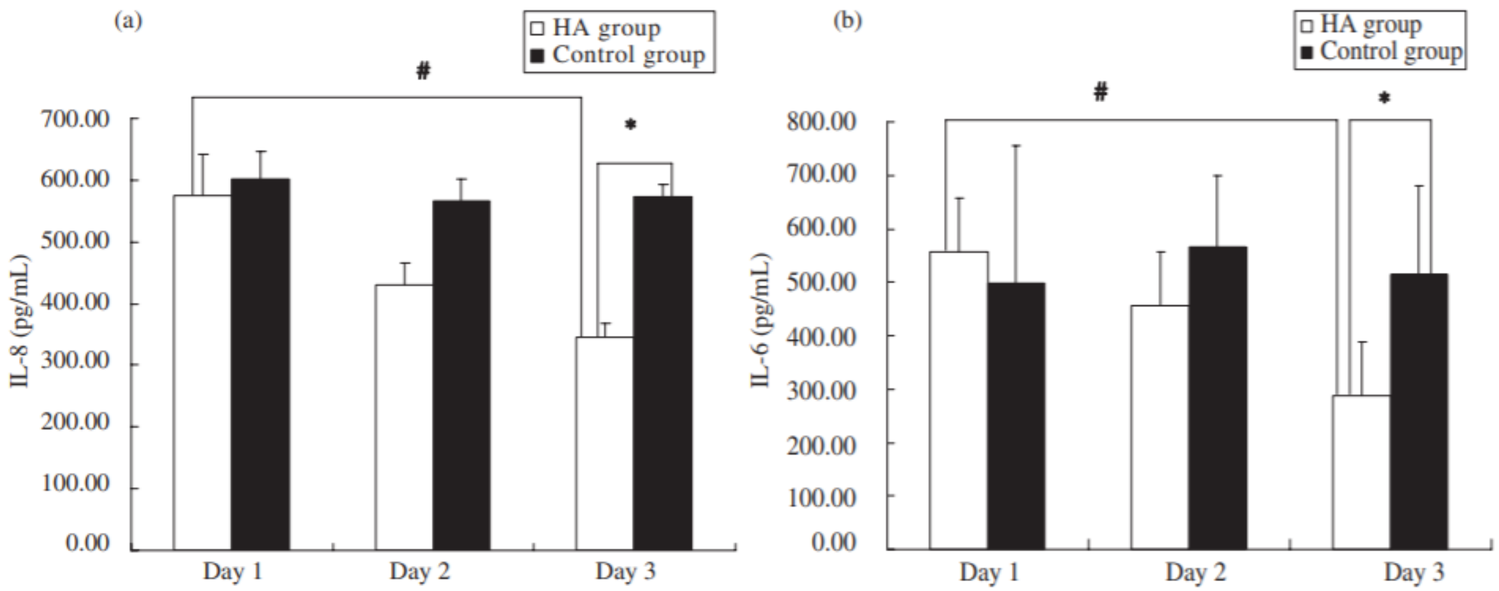
Проспективное рандомизированное исследование (24 – гемосорбция, 20 – контрольная группа)

Исходные значения ИЛ-6, ИЛ-8, PaO2/FiO2, креатинина, тромбоцитов, SOFA, GORIS сопоставимы в двух группах

Removal of Humoral Mediators and the Effect on the Survival of Septic Patients by Hemoperfusion With Neutral Microporous Resin Column

Zhao Huang, Si-Rong Wang, Wei Su, and Ji-Yun Liu

Intensive Care Unit, First Municipal People's Hospital Affiliated to Guangzhou Medical College, Guangzhou, China



- Статистически значимое снижение уровня **ИЛ-6 и ИЛ-8** к третьему дню в группе исследования
- **PaO2/FiO2** к 14 дню в группе исследования значимо выше, чем в контрольной, p=0,02
- Значения по шкалам **SOFA, GORIS** к 14 дню в группе исследования значимо выше, чем в контрольной (исходно сопоставимы) p=0,03; 0,01

	HA group			Control group		
	Baseline	Day 7	Day 14	Baseline	Day 7	Day 14
P_aO_2/F_iO_2	230.7 ± 108.4	259.3 ± 110.3	308.1 ± 131.2*	219.2 ± 67.2	200.1 ± 25.3	189.1 ± 39.1
Creatinine (μmol/L)	316.1 ± 98.2	311.2 ± 51.6	204.6 ± 60.7*	234.5 ± 45.2	351.1 ± 128.4	458.3 ± 200.1
Platelet count ($\times 10^9$/L)	81.9 ± 23.1	75.6 ± 29.8	80.6 ± 33.7*	87.1 ± 67.1	71.2 ± 37.6	64.3 ± 24.2
SOFA score	8.1 ± 2.1	7.5 ± 3.2	6.2 ± 4.1*	8.3 ± 2.5	8.1 ± 3.4	8.9 ± 2.4
Goris score	7.6 ± 3.1	6.1 ± 3.6	5.3 ± 3.9*	7.1 ± 2.5	7.3 ± 3.1	8.2 ± 1.1

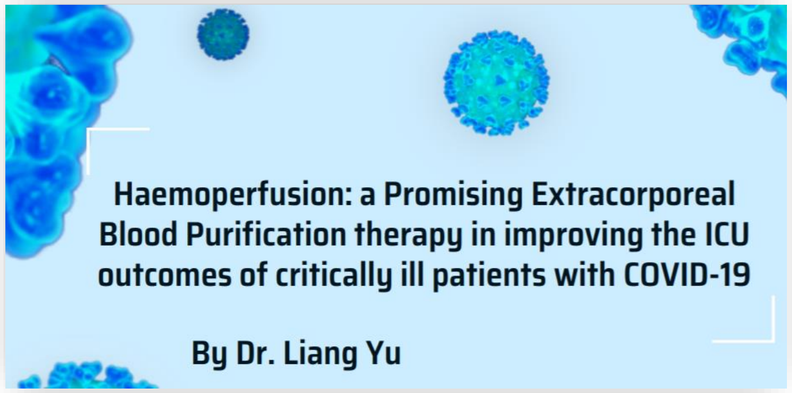
*$P < 0.05$ vs. control group. SOFA, sequential organ failure assessment.

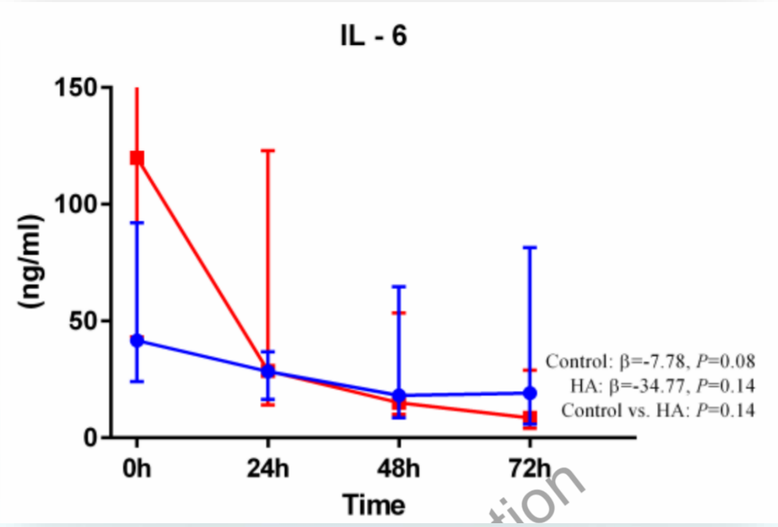
Гемосорбция (Jafron): COVID-19

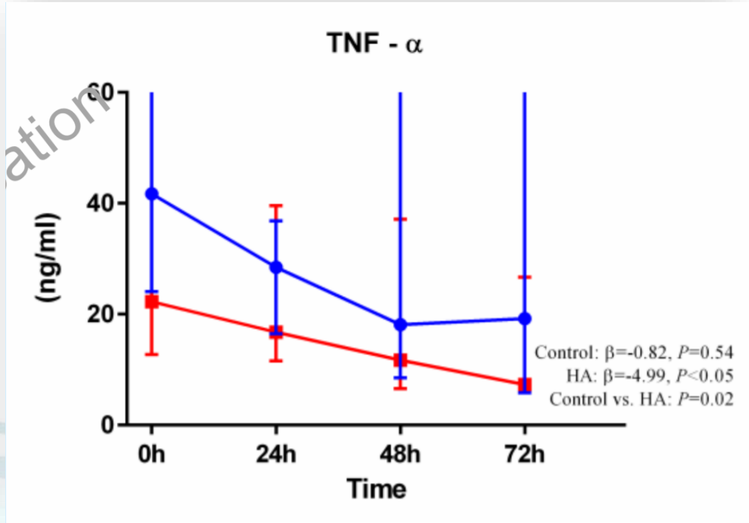
47 пациентов с критически тяжелым COVID-19:

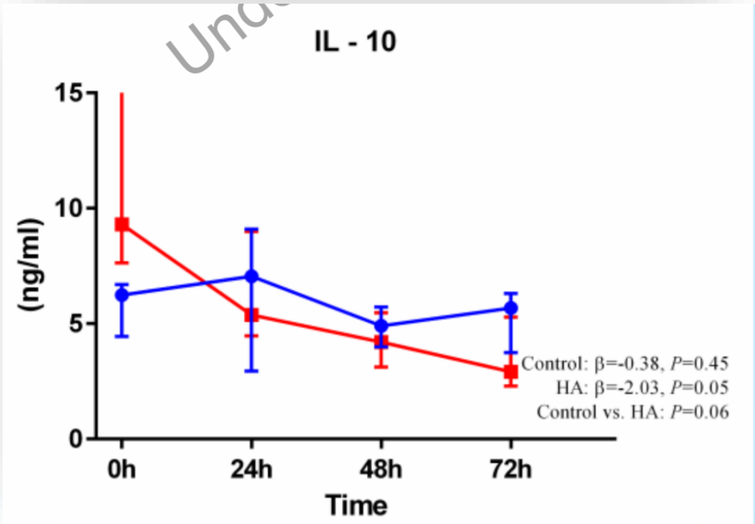
26 в группе НА330 и 21 в группе контроля

Оценка через 72 часа









Показатель	Контроль	НА330	p
ИО	122,9 (72,8-152,9)	222,2 (116,0-256,4)	**0,026**
APACHE II	18 (13-23)	13,5 (9-18)	**0,004**
Смертность	47,6%	15,4%	**0,025**

Гемосорбция (CytoSorb): COVID-19

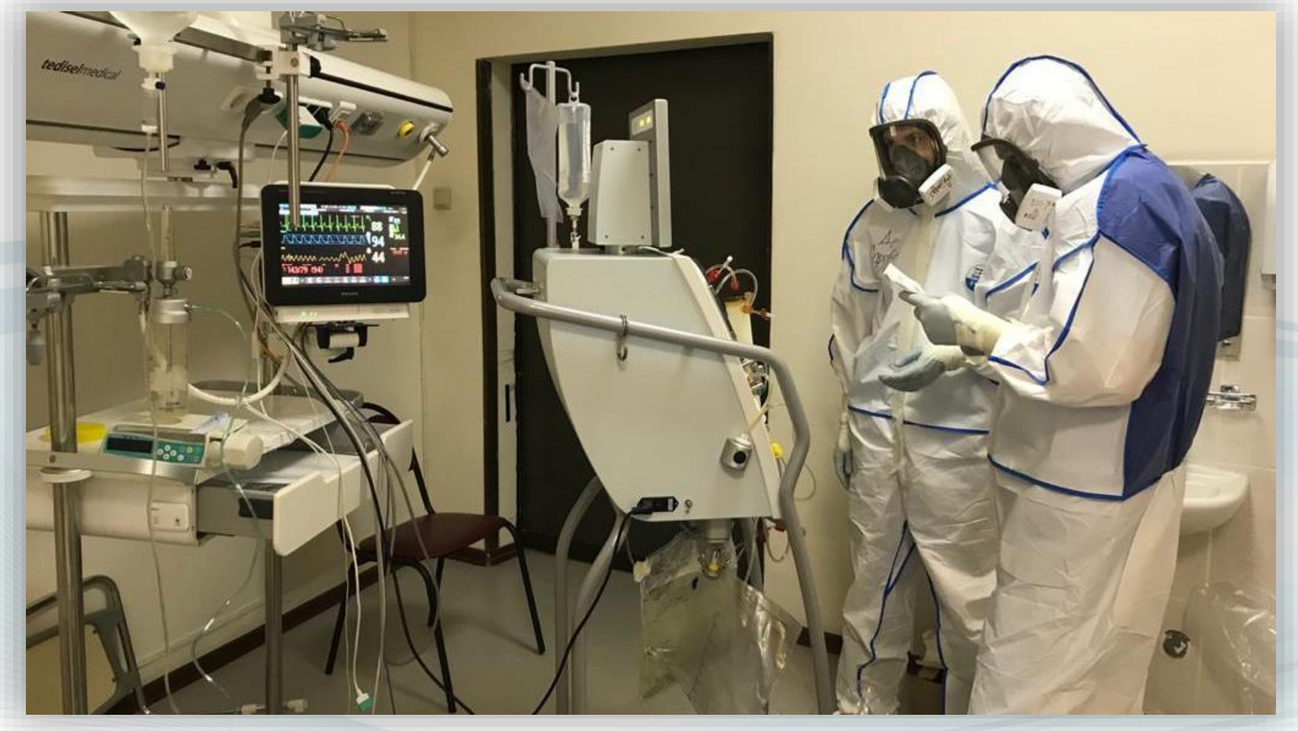
Организатор	Название	Тип исследования	Первичная конечная точка
University of Zurich, **Швейцария**	The Risk Stratification in COVID-19 Patients in the ICU Registry (**RISC-19-ICU)**	Проспективный международный **регистр**	Смертность в ОРИТ
Jena University Hospital, **Германия**	International Registry on the Use of the CytoSorb Adsorber (CytoSorb)	Проспективный наблюдательный международный **регистр**	Разница между предсказанной по шкалам APACHE II, SAPSII и фактической смертностью
Charité – Universitätsmedizin Berlin, **Германия**	**CytoResc** – Usage of CytoSorb in COVID-19 associated cytokine storm	Проспективное **мультицентровое** пилотное **РКИ**	Время до разрешения вазоплегического шока
University Hospital Freiburg, **Германия**	Cytokine Adsorption in Severe COVID-19 Pneumonia Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation **(CYCOV)**	Проспективное одноцентровое **РКИ**	Уровень ИЛ-6 через 72 ч
University Medical Center Hamburg, **Германия**	Effect of CytoSorb Adsorber on Hemodynamic and Immunological Parameters in Critical Ill Patients With COVID-19 **(CYTOCOV-19)**	Проспективное одноцентровое **РКИ**	Процент пациентов со значимой стабилизацией гемодинамики
Hospital Clinic of Barcelona, **Испания**	Pilot Study on Cytokine Filtration in COVID-19 ARDS **(CytokCOVID19)**	Проспективное одноцентровое **РКИ**	Время до отлучения от ИВЛ

FDA approval

10.03.2020 – FDA одобрило применение CytoSorb для экстренного лечения (Emergency Treatment) COVID-19

Особенности проведения процедуры

- **1-3 сеанса** длительностью **в среднем 2-6 часов**, максимально – 24 ч
- Возможно проведение параллельно **с ЭКМО, гемодиализом**
- Возможно одновременное проведение **цитокиновой гемосорбции и селективной плазмофильтрации**
- **Рекомендуемая скорость потока:** 150-500 мл/мин
- Гемосорбция удаляет гидрофобные лекарства весом 0,01-45 кДа, а плазмофильтрация – с молекулярным весом <60 кДа → необходима **коррекция доз ЛС**



Антикоагуляция – НФГ 70 ЕД/кг нагрузка, далее 15-20 ЕД/кг/ч
Целевое АСТ – 160-210 с
Целевое АЧТВ – 60-80 с

Влияние гемосорбции на концентрацию АБП

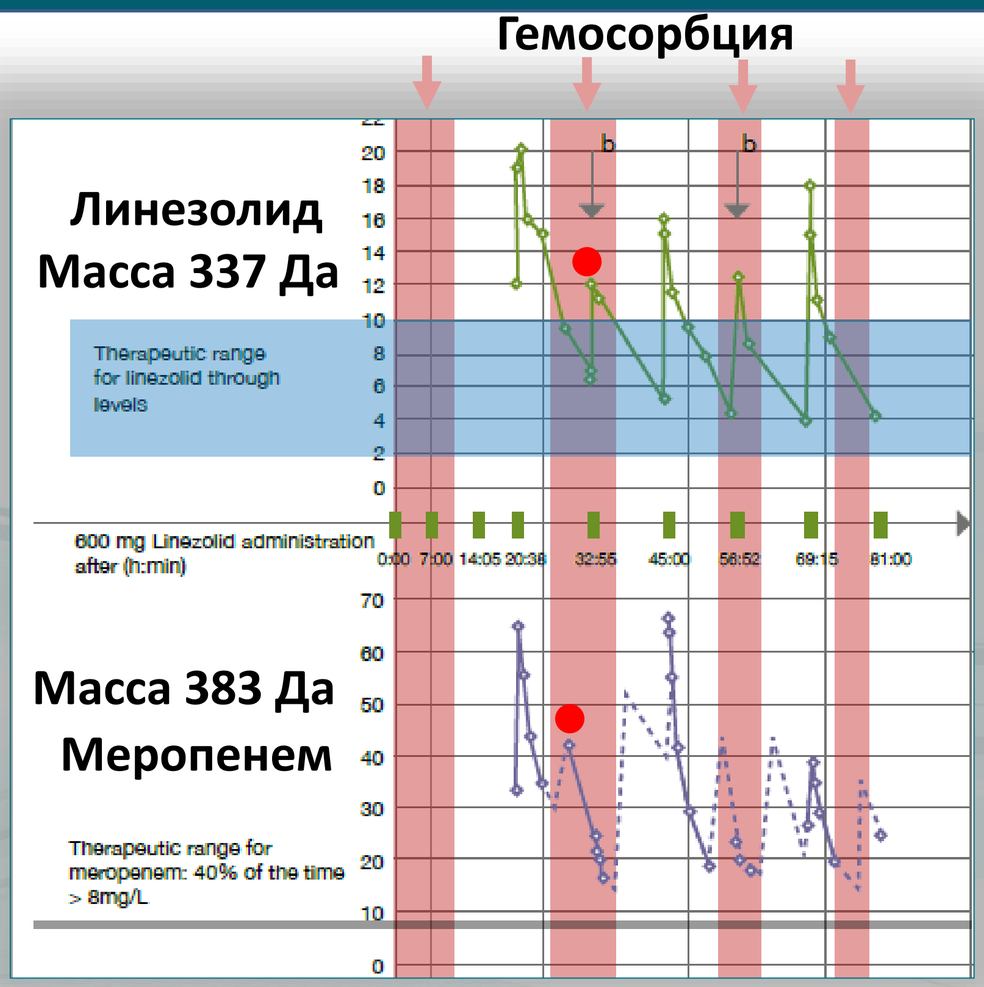
(клиническое наблюдение)

Пациент с септическим шоком (абдоминальный сепсис)
АБТ: линезолид, меропенем
CytoSorb: 4 сеанса, суммарно 96 часов
Контроль целевых терапевтических концентраций АБП в артериальной крови

Пиковые концентрации линезолида и меропенема ниже при введении во время процедуры гемосорбции

Применение высоких насыщающих доз АБП позволило поддержать терапевтичесую концентрацию

При невозможности мониторинга концентрации применять более высокие насыщающие дозы и сократить интервалы между введениями



Michael Zoller et al. Can cytokine adsorber treatment affect antibiotic concentrations? A case report, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 70, Issue 7, July 2015, Pages 2169–2171,

Противопоказания и осложнения

Противопоказания:

- Тромбоцитопения <20 тыс./мл
- Анамнез гепарин-индуцированной тромбоцитопении
- Гемодинамическая нестабильность с экстремально высокими дозами вазопрессоров
- Серповидно-клеточная анемия
- Морбидное ожирение (?)
- Беременность
- Ожидаемая продолжительность жизни < 1 года

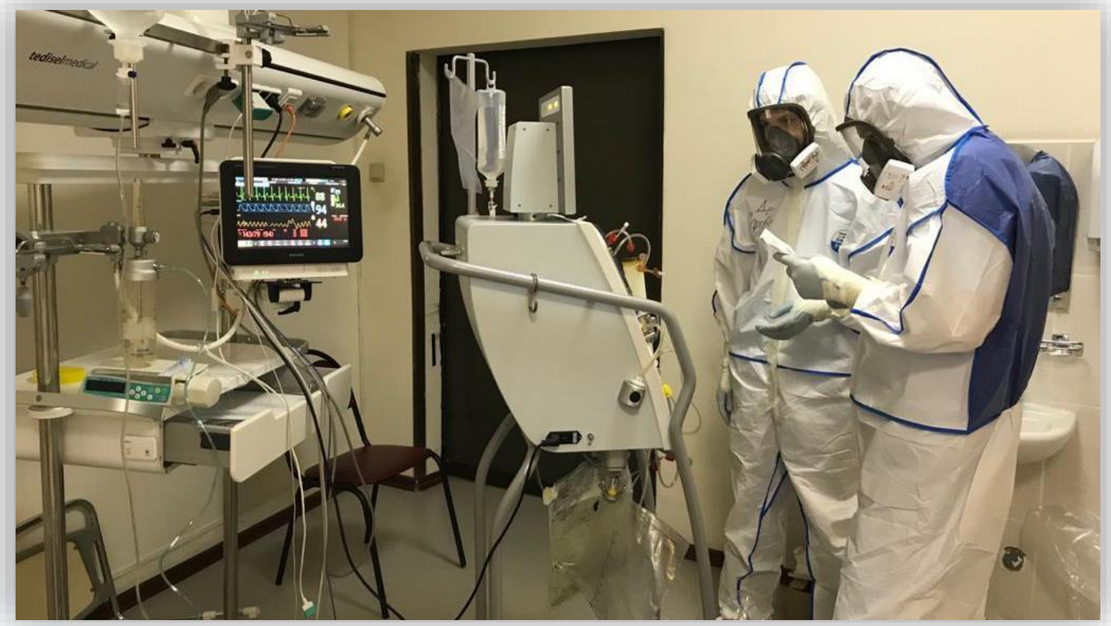
Осложнения:

- Тромбоцитопения
- Осложнения в месте доступа и связанные с контуром
- Гипокальциемия
- Гипогликемия
- Нейтропения
- Гипотермия
- Гипотензия

} редко

Platelet function in fulminant hepatic failure and effect of charcoal haemoperfusion. Weston MJ et al. Gut. 1977;18(11):897.
https://www.fda.gov/media/136866/download

Цитокиновая сорбция при COVID-19: опыт ПРИТ НМИЦ кардиологии



Всего	Снижение уровня маркеров ЦШ (ИЛ-6, СРБ, ферритин)	Положительный клинический эффект	Осложнения процедуры
8 пациентов	У всех пациентов	5 пациентов	Нет

Пациент В., 59 лет

29.04
Лихорадка до 37,2°С

30.04
Амбулаторно назначен Амоксиклав

02.05
Лихорадка до 38,7°С
МСКТ: КТ-1 (9,6%)
Назначены: ГХХ, азитромицин

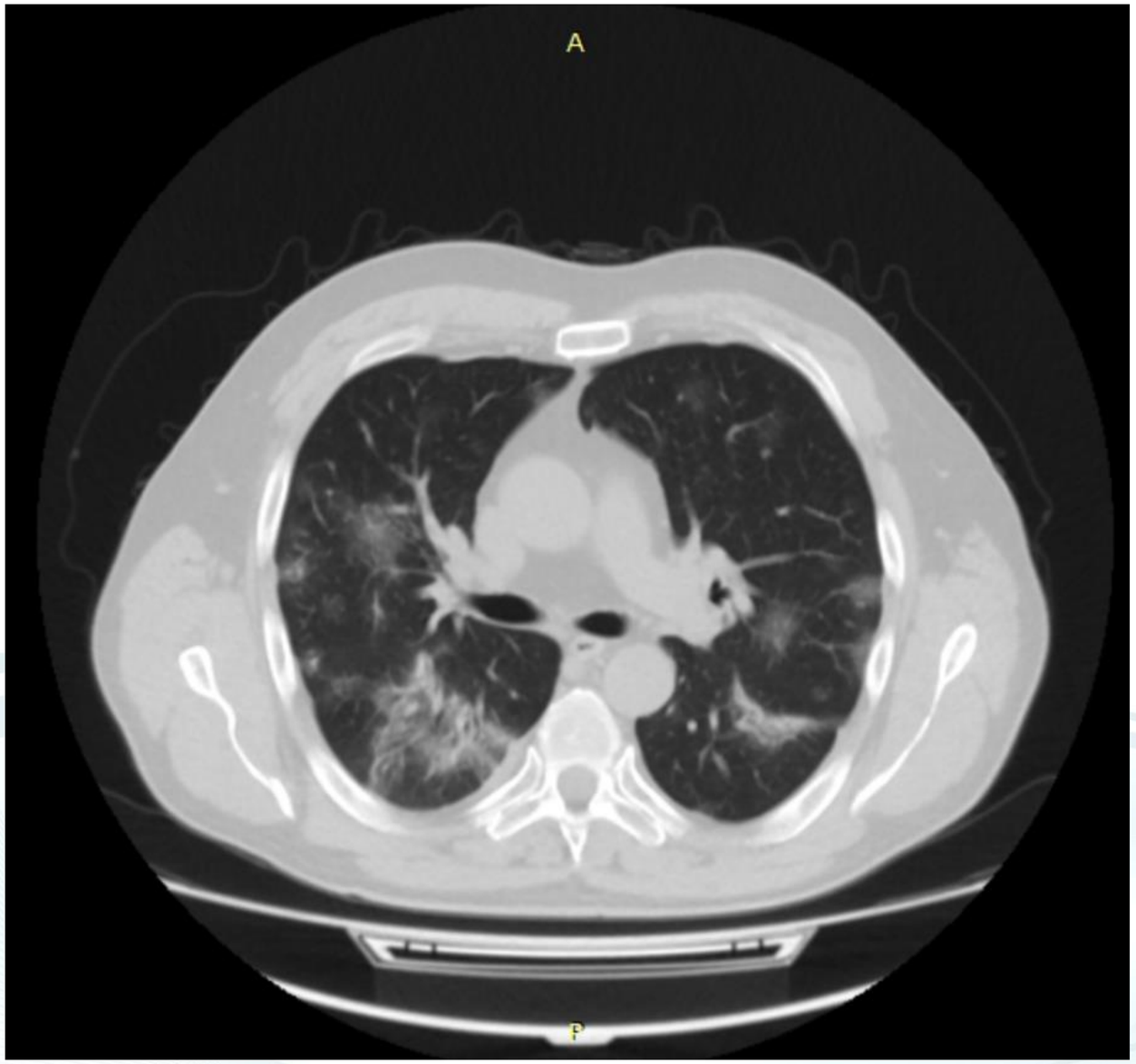
Госпитализирован в отделение НМИЦ кардиологии

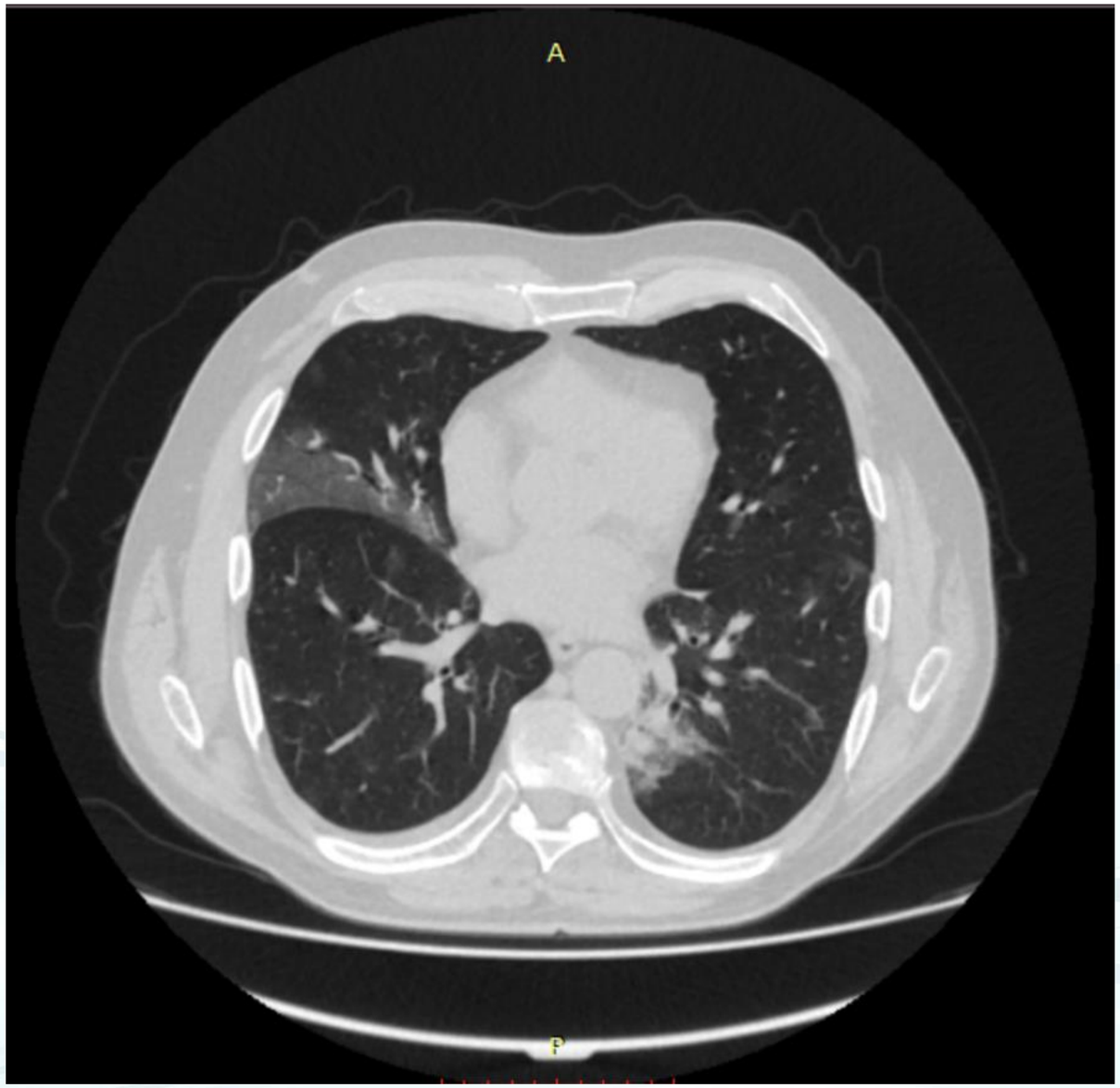
Состояние при поступлении

Показатель	Уровень	Референс
С-РБ	193,1	0-5 мг/л
В/ч тропонин	4,9	0-34,2 пг/мл
D-димер	265	32-355 нг/мл
ЛДГ	203	125-220 Ед/л
Прокальцитонин	0,3	0-0,5 нг/мл

Лихорадка 38,9°С
ДН не выражена, SpO2 – 96% на атмосферном воздухе
Сопутствующих заболеваний нет

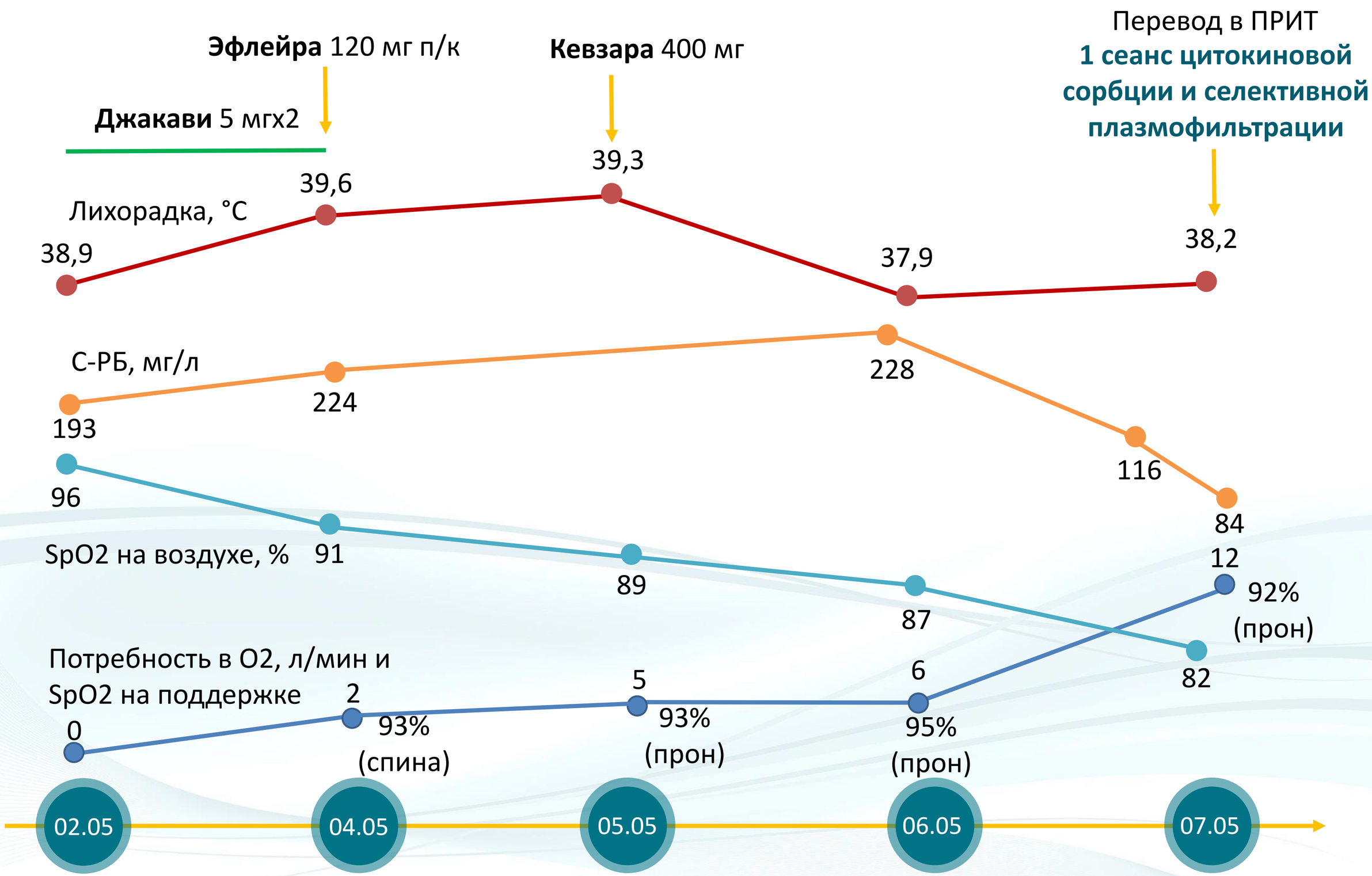
МСКТ 04.05





КТ-2 40% поражения легочной ткани

Дальнейшая динамика



Протокол экстракорпоральной элиминации цитокинов

Селективная плазмофильтрация + цитокиновая сорбция

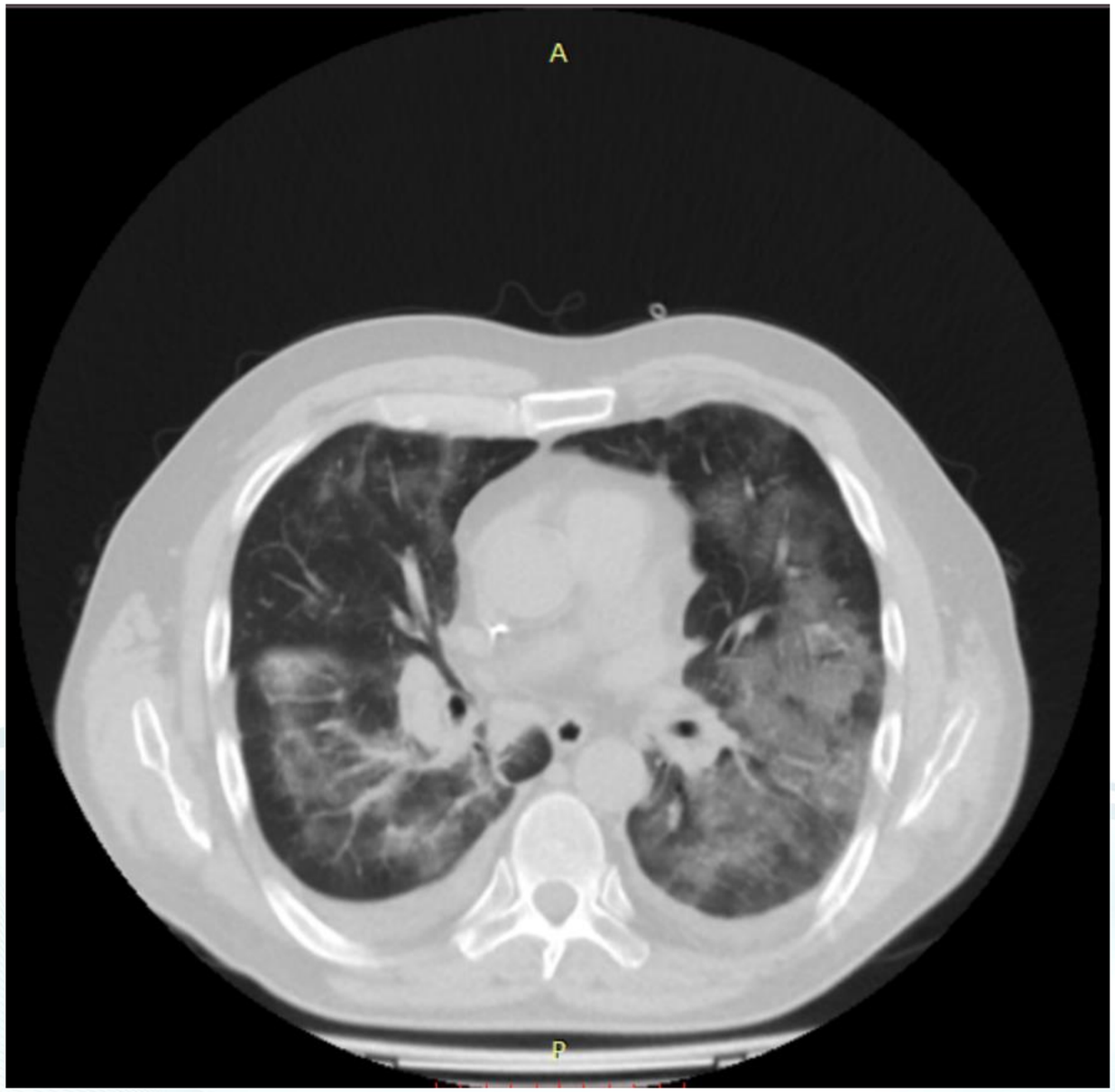
- Аппарат "Гемма" + сорбционная колонка **HA330 (Jafron)** + плазменный фильтр **Evaclio 2C**
- Скорость перфузии 115 мл/мин, объем эффлюента 23% от общего объема перфузированной крови
- Инфузия замещающего полиионного раствора с альбумином 40г
- Гепарин 2000 ЕД\ч. Исходно АСТ 170 с, тромбоциты 395 10*9\л.

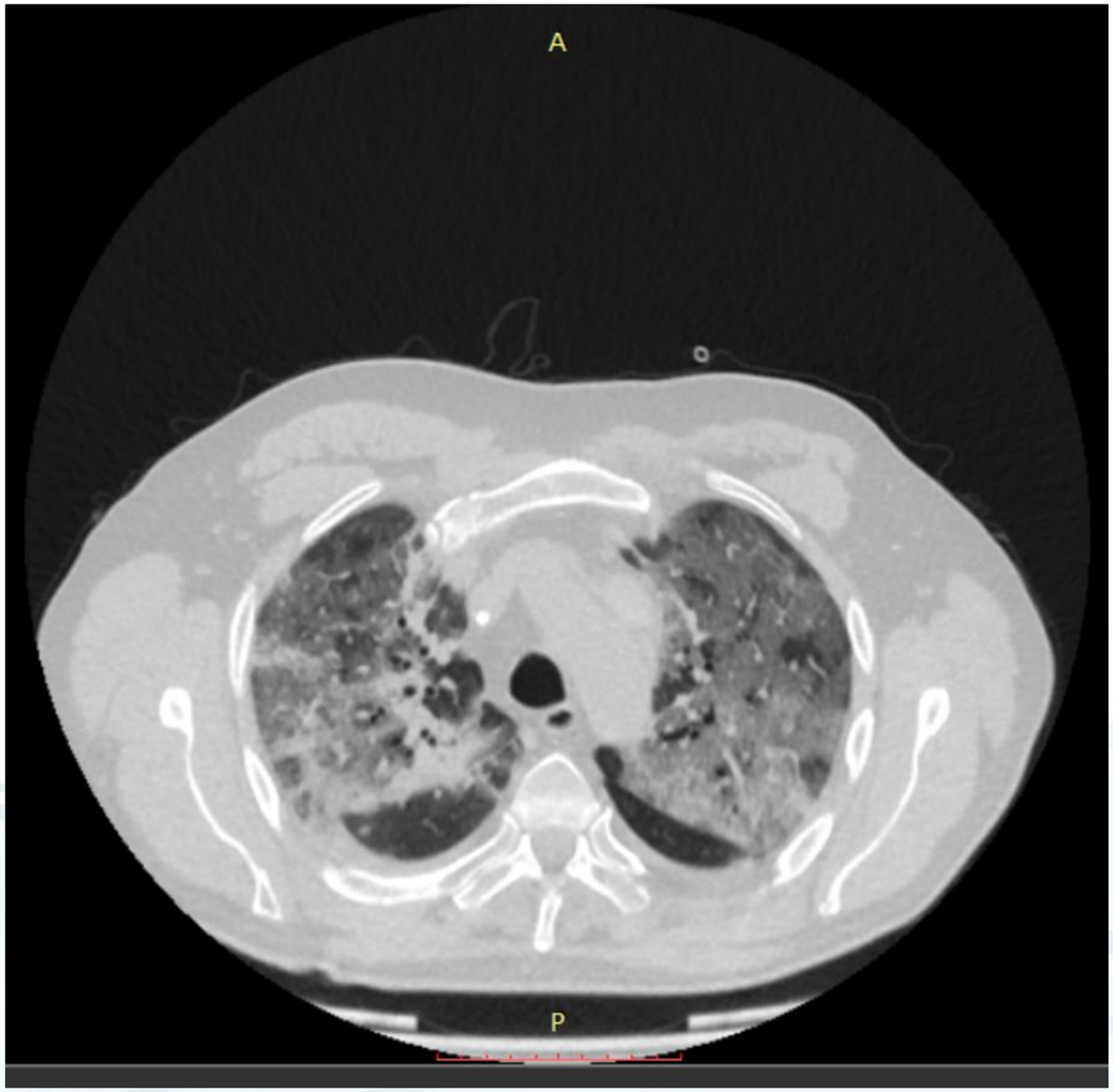
Лабораторные данные:

- ИЛ-6 – 449 → 258
- С-РБ – 116 → 84
- Пресепсин – 216 → 104
- Ферритин – 949 → 811

Последовательное подключение HA330 и Evaclio в аппарате «ГЕММА»

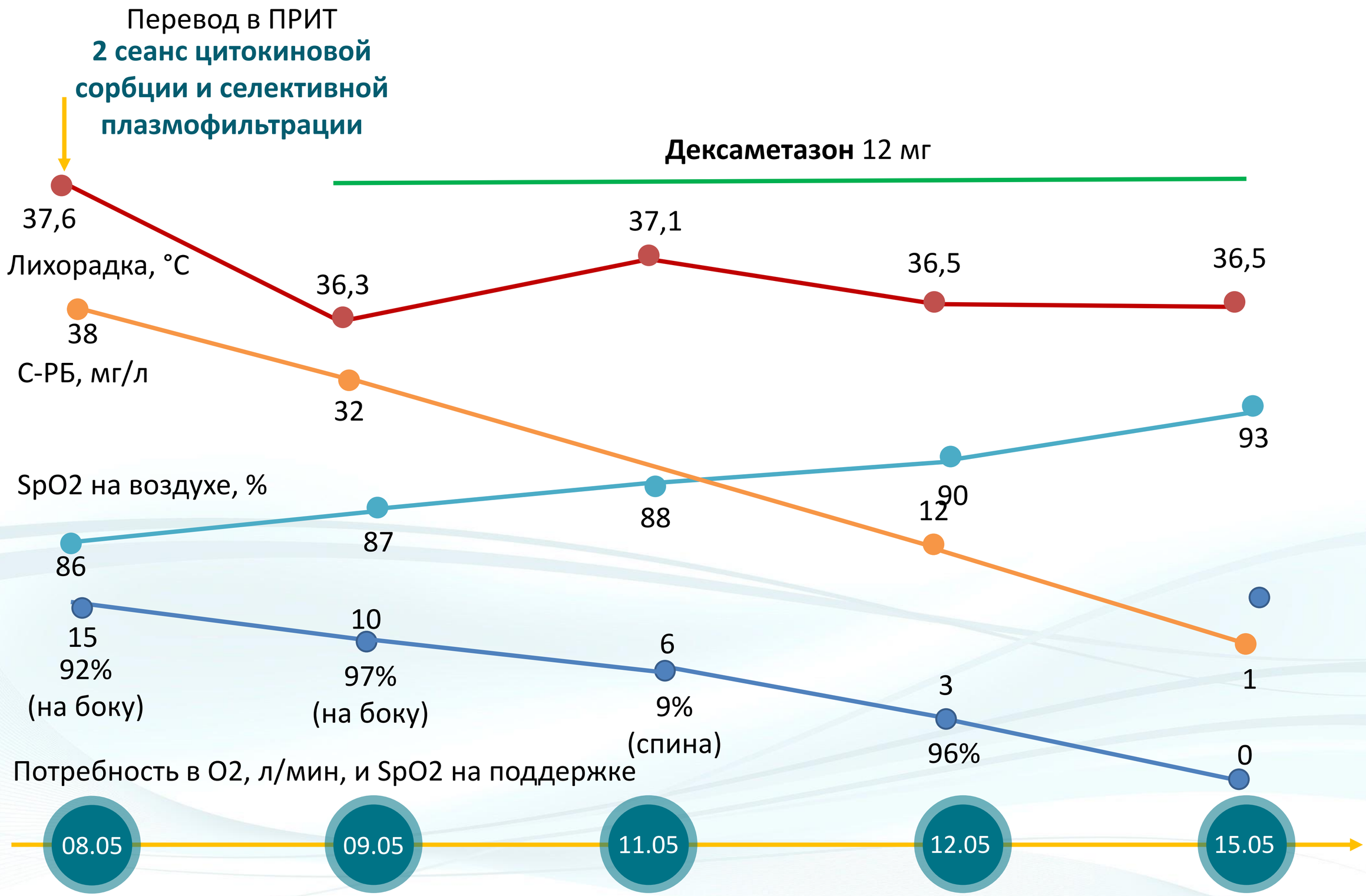
Динамика КТ 09.05



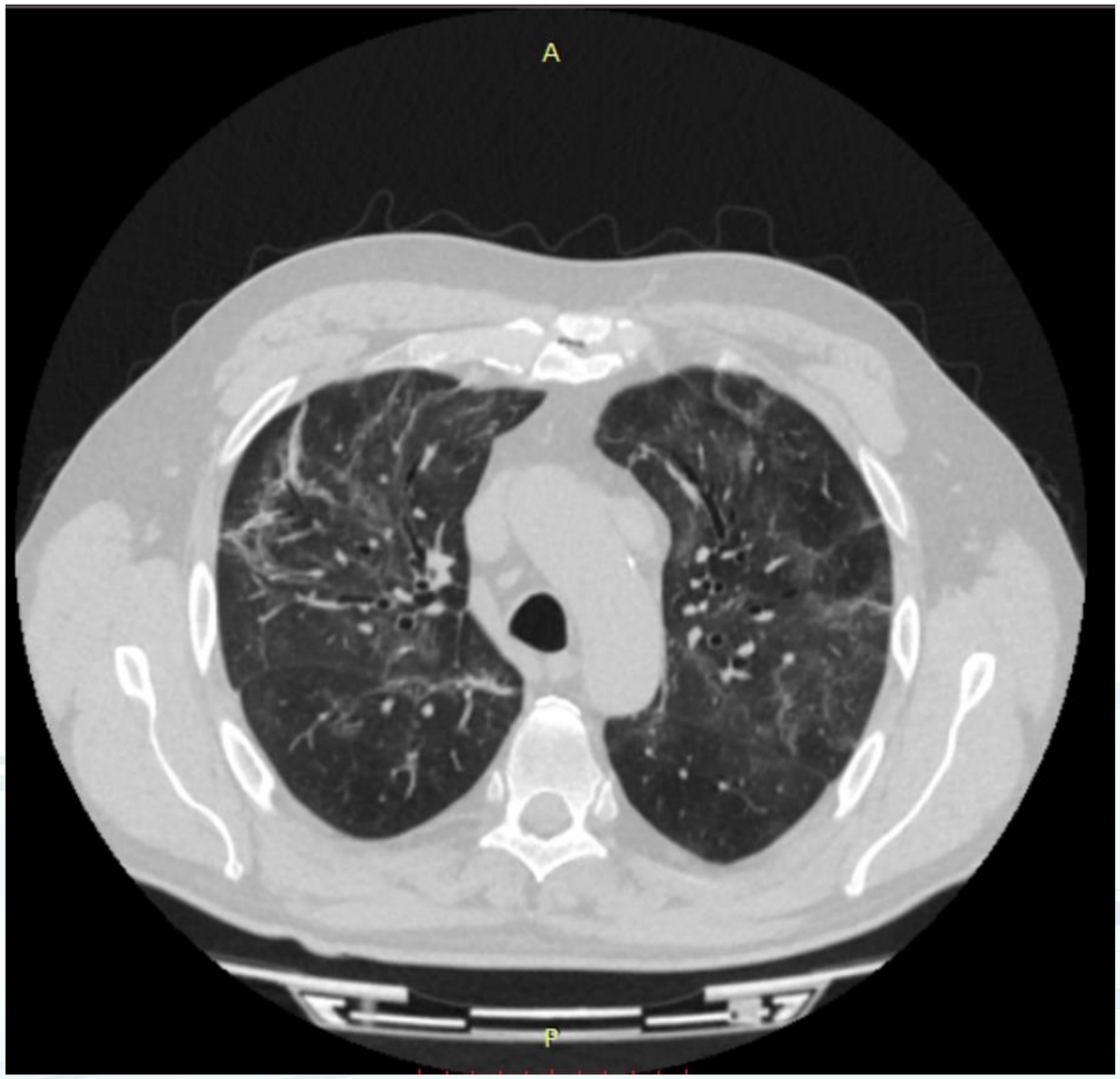


КТ-4 75-80% поражения легочной ткани

Дальнейшая динамика



Динамика КТ 15.05



КТ-2, явления разрешающейся COVID-пневмонии. 45-50% поражения легочной ткани

Выписка

- Выписан на **26-е сутки**
- **Температура** – 36,6°С
- **SpO2** – 98% на атмосферном воздухе
- КТ-2

Лабораторные данные:

- ИЛ-6 – 2,42
- С-РБ – 53
- D-димер – 207
- Прокальцитонин – 0,04

Терапия при выписке:

- Ривароксабан – 10 мг 45 дней
- Омепразол – 20 мг 45 дней

Протокол ПРИТ НМИЦ кардиологии

Итоги

- Экстракорпоральная детоксикация при COVID-19 – **безопасный и клинически эффективный** метод
- Показанием для применения в условиях пандемии является **цитокиновый шторм** с **высоким уровнем маркеров** воспаления или **резистентный** к антагонистам ИЛ-6
- **Дополнительное показание:** септический шок при сопутствующей бактериальной инфекции
- **Ограничения метода** связаны с необходимостью центрального венозного доступа и противопоказаниями
- При использовании метода следует учитывать **элиминацию ЛС**

*“**Экстракорпоральное очищение крови** – такой же неотъемлемый компонент современной интенсивной терапии, как аппаратное дыхание и парентеральное питание.”*

H.Hirasava
//World J. Surg., 1996, v.20//

Дополнительные показания

Polymyxin B Hemoperfusion for Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. Terayama T, et al. Surg Infect (Larchmt). 2017;18(3):225.

Вопросы для обсуждения

1

Сроки контроля эффективности терапии антагонистами ИЛ-6?

2

Критерии выбора метода экстракорпорального удаления цитокинов?

3

Оптимальные сроки проведения экстракорпоральных методов лечения?

Спасибо за внимание!