ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.98:578.834.1]:616.15-085.246.2
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-1-112-119

Поступила в редакцию 30.06.2021
Received 30.06.2021

Р. Э. Якубцевич[1], Д. Н. Ракашевич[1], И. Н. Невгень[2]

[1]Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь
[2]Гродненская университетская клиника, Гродно, Республика Беларусь

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕМОСОРБЦИИ ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА, ВЫЗВАННОГО КОРОНОВИРУСОМ SARS-CoV-2

Аннотация. Коронавирусная инфекция представляет собой клинический синдром, вызываемый мутационным РНК-вирусом (SARS-CoV-2). При тяжелом течении заболевание характеризуется развитием цитокинового шторма, который приводит к развитию синдрома полиорганной дисфункции и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), обусловливающих высокую летальность. Для подавления цитокиновой агрессии у пациентов с тяжелым течением COVID-19 рекомендована медикаментозная супрессия, однако в качестве альтернативного метода патогенетически может быть применена и гемосорбция.

Целью исследования являлась оценка эффективности гемосорбции с использованием гемосорбента «Гемо-Протеазосорб» по сравнению с медикаментозной супрессией тоцилизумабом при тяжелом течении COVID-19.

Изучены клинико-лабораторные показатели 88 пациентов, находившихся на лечении в отделении анестезиологии-реанимации. Все пациенты были разделены на две группы: Гемо-Протеазосорб (n = 53) и Тоцилизумаб (n = 33).

На фоне проведения гемосорбции с использованием сорбента «Гемо-Протеазосорб» отмечено статистически значимое снижение уровня прокальцитонина, С-реактивного белка, лейкоцитов, фибриногена, Д-димеров, повышение числа лимфоцитов, а также более раннее повышение респираторного индекса, чем в группе, где проводилась терапия тоцилизумабом. В ходе исследования установлено, что использование отечественного сорбента «Гемо-Протеазосорб» имеет ряд преимуществ перед медикаментозной супрессией цитокинового шторма тоцилизумабом ввиду более выраженных эффектов иммуномодуляции, улучшения кислородтранспортной функции крови, ее реологических свойств и возможности эффективного применения у лиц с вирусно-бактериальной инфекцией.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, цитокины, цитокиновый шторм, гемосорбция, «Гемо-Протеазосорб», тоцилизумаб, медикаментозная супрессия

Для цитирования: Якубцевич, Р. Э. Эффективность гемосорбции для подавления цитокинового шторма, вызванного короновирусом SARS-CoV-2 / Р. Э. Якубцевич, Д. Н. Ракашевич, И. Н. Невгень // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 112–119. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-1-112-119

Ruslan E. Yakubtsevich[1], Dzmitry N. Rakashevich[1], Irina N. Neuhen[2]

[1]Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus
[2]Grodno University Hospital, Grodno, Republic of Belarus

HEMOSORPTION EFFICIENCY FOR SUPPRESSING THE CYTOKINE STORM CAUSED BY CORONAVIRUS SARS-CoV-2

Abstract. Coronavirus infection is a clinical syndrome caused by a mutational RNA virus (SARS-CoV-2). In severe cases, it is characterized by the development of a “cytokine storm”. The latter leads to the multiple organ dysfunction, ARDS and causes high mortality. To suppress the cytokine aggression in patients with severe COVID-19, the drug suppression is recommended; however, the use of hemosorption can be pathogenetically justified as an alternative method.

The aim of the study was to assess the effectiveness of hemosorption using the hemosorbent “Hemo-Proteazosorb” in the severe COVID-19 infection course in comparison to the drug suppression with tocilizumab.

We studied the clinical and laboratory parameters of 88 patients who were treated at the anesthesiology and intensive care department. All patients were divided into 2 groups: Hemo-Proteazosorb (n = 53) and Tocilizumab (n = 33).

Against the background of hemosorption using the Hemo-Proteazosorb sorbent, statistically the level of procalcitonin, C-reactive protein, leukocytes, fibrinogen, D-dimers significantly decreases, the number of lymphocytes increases, as well as the respiratory index earlier grows in comparison with the group receiving tocilizumab therapy. The study found that the use of hemosorption through the domestic sorbent “Hemo-Proteazosorb” has a number of advantages over the drug suppression of the “cytokine storm” with tocilizumab due to the more pronounced effects of immunomodulation, improvement of the oxygen transport function of blood, its rheological properties and the possibility of effective use in persons with viral bacterial infection.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, cytokines, cytokine storm, hemosorption, “Hemo-Proteazosorb”, tocilizumab, drug suppression

© Якубцевич Р. Э., Ракашевич Д. Н., Невгень И. Н., 2022

For citation: Yakubtsevich R. E., Rakashevich Dz. N., Neuhen I. N. Hemosorption efficiency for suppressing the cytokine storm caused by coronavirus SARS-CoV-2. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 1, pp. 112–119 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-1-112-119

Введение. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), возникшая в 2019 г. в Китае, быстро распространилась по всем континентам и уже 2 года имеет статус пандемии, несмотря на усилия врачей и ученых по всему миру. Коронавирусная болезнь представляет собой вызываемый мутационным РНК-вирусом (SARS-CoV-2) клинический синдром, вследствие которого происходит иммунитет-опосредованное повреждение дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной, гепатобилиарной и центральной нервной систем человека. У большинства пациентов заболевание протекает в легкой или средней тяжести форме и не носит жизнеугрожающего характера. Однако при тяжелом течении инфекции летальность достигает 42–62 % [1, 2]. Такая высокая летальность обусловлена синдромом активации макрофагов, известным также как гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, приводящий к развитию цитокинового шторма и способствующий развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [3].

Цитокиновый шторм, возникающий как ответная реакция на вирус (SARS-CoV-2), представляет собой агрессивный воспалительный ответ с выбросом большого количества провоспалительных цитокинов. Наиболее значимыми из них являются IL-1, TNF-α и IL-6 [4].

Всплеск цитокинов вызывает приток к месту инвазии различных иммунных клеток, таких как макрофаги, нейтрофилы и Т-клетки, что приводит к дестабилизации эндотелиальных клеток, повреждению сосудистого барьера, диффузному альвеолярному повреждению, оказывая разрушительное действие на ткани и органы человека, и, в итоге, к полиорганной недостаточности. Гипервоспаление, вызываемое коронавирусами, отличается от других форм вирусного цитокинового шторма умеренным повышением ферритина и тропностью вируса к легочной ткани. Доказательством этому являются результаты исследования, проведенного в Гонконгском университете. По данным аутопсии, у 2 из 6 пациентов, умерших от тяжелого течения инфекции SARS-CoV-1, был обнаружен гемофагоцитоз легких. Гемофагоцитоз – признак повреждения цитокинами легочной ткани во время цитокинового шторма [5].

Рассматривая цитокиновый шторм, особое внимание следует обратить на IL-6, так как интерлейкины являются первичными медиаторами в каскаде воспалительной реакции и играют главную роль как предикторы летального исхода. В этой связи у пациентов с гиперцитокинемией патогенетически обосновано применение тоцилизумаба, представляющего рекомбинантный гуманизированный антагонист рецептора IL-6. По результатам ретроспективных исследований, проведенных в Китае, где у пациентов с тяжелой инфекцией SARS-CoV-2, осложненной цитокиновым штормом и ОРДС, на фоне терапии тоцилизумабом наблюдалось исчезновение лихорадки и гипоксемии, снижение уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови и уменьшение объема поражения легких по данным компьютерной томографии [6]. Результаты проведенного в трех больницах Италии исследования, опубликованные в журнале Lancet Rheumatology, продемонстрировали значимое снижение риска при проведении пациентам инвазивной ИВЛ или уровня смертности у пациентов с тяжелым течением пневмонии, вызванной COVID-19, которые получали ингибитор IL-6 – тоцилизумаб [7]. При применении данного препарата следует учитывать риск возникновения дивертикулита, печеночного повреждения, кандидемии и инвазивного кандидоза. Также следует обратить внимание на потенциальную опасность возникновения инфекционных заболеваний. Присоединение бактериальной флоры к вирусной инфекции у пациентов с иммуносупрессией может привести к сепсису [8].

Альтернативой медикаментозной супрессии цитокинового шторма и предотвращения его губительного влияния на организм могут быть методы экстракорпорального очищения крови (ЭОК). Учеными дано патофизиологическое обоснование ЭОК для восстановления «иммунного гомеостаза» во время цитокинового шторма разного происхождения [9].

В апреле 2020 г. FDA разрешило применение гемосорбции через гемоадсорбер на основе полистирола Cytosorb у пациентов с развившимся цитокиновым штормом. Исходя из результатов

клинического опыта, FDA подтвердило эффективность сорбции через Cytosorb у таких пациентов ввиду снижения провоспалительных цитокинов в сыворотке крови после проведенной процедуры [10].

По промежуточным результатам обсервационного исследования, проведенного в Германии, у пациентов с положительным тестом ПЦР на SARS-CoV-2 и признаками развивающегося цитокинового шторма с уровнем С-реактивного белка (СРБ) ≥100 мг/л, прокальцитонина (PCT) <2 нг/л уровень выживаемости на фоне гемосорбции с использованием Cytosorb повышался [11].

Рандомизированное исследование Dr. Liang Yu из Китая, посвященное элиминации цитокинов с помощью селективного гемосорбента HA-330, продемонстрировало снижение уровня TNF-α, IL-6 в исследуемой группе уже в первые часы после сорбции. Через 72 ч у пациентов группы Гемосорбция показатели респираторного индекса увеличились с 74,0 до 222,2 (в контрольной группе – с 83,0 до 122,9), количество баллов по шкале APACHE уменьшилось с 16 до 13,5 (в контрольной группе отмечалось повышение баллов с 13 до 18 баллов), а индекс тяжести пневмонии по сравнению с контрольной группой уменьшился с 126,5 до 83 баллов (в контрольной группе отмечалось повышение баллов с 125 до 164). Летальность пациентов группы «Гемосорбция» по сравнению с контрольной группой оказалась в 3 раза ниже (15,4 % против 47,6 % в контрольной группе) [12].

По результатам клинического опыта, полученного в Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии Россиийской Федерации, при использовании цитокиновой сорбции с применением сорбента HA-330 у всех пациентов наблюдалось снижение уровня маркеров цитокинового шторма, при этом у 70 % из них отмечалась положительная клиническая динамика при отсутствии осложнений, связанных с проводимой процедурой [13].

На основании клинического опыта и данных, полученных по результатам исследований, Китай, США, Италия, Россия по состоянию на 03.06.2020 официально включили экстракорпоральные методы детоксикации в рекомендации по лечению COVID-19.

Целью исследования являлась оценка эффективности гемосорбции с использованием гемосорбента «Гемо-Протеазосорб» по сравнению с медикаментозной супрессией тоцилизумабом при тяжелом течении COVID.

Материалы и методы исследования. Изучены клинико-лабораторные показатели 88 пациентов, находившихся на лечении в отделении анестезиологии и реанимации № 1 УЗ «Гродненская университетская клиника» с тяжелым течением COVID-19 и развившимся цитокиновым штормом. Все пациенты были разделены на две группы: Гемо-Протеазосорб (n = 53) – применен стандартный протокол лечения с гемосорбцией с использованием «Гемо-Протеазосорба»; Тоцилизумаб (n = 33) – применен рекомбинантный гуманизированный антагонист рецептора IL-6 – тоцилизумаб.

Всем пациентам группы Гемо-протеазосорб была выполнена процедура гемосорбции с использованием антипротеиназного биоспецифического гемосорбента «Гемо-протеазосорб» (Республика Беларусь). Перед началом гемоперфузии пунктировали и катетеризировали одну из центральных вен. До начала процедуры внутривенно вводили 5000 ЕД гепарина. Подключение экстракорпорального контура осуществляли с соблюдением правил асептики. Перед гемоперфузией массообменники промывали в 5-кратном объеме стерильного 0,9 %-ного раствора NaCl. После этого осуществляли забор крови из вены в магистраль для гемоперфузии МКА 0/330-МКВ01 однократного применения с помощью роликового насоса BP-742 («Фрезениус», Германия). Кровь проходила через колонку с сорбентом «Гемо-Протеазосорб», после чего возвращалась в предварительно катетеризированную периферическую вену. Скорость перфузии крови по магистрали составляла 80–90 мл/мин. Процедура продолжалась 60 мин. Количество сеансов за время лечения – от 3 до 6.

Тоцилизумаб вводили внутривенно капельно однократно в дозе 4–8 мг/кг массы тела (обычно 400, максимум 800 мг), при недостаточном ответе препарат вводили повторно в течение последующих 12 ч, однако суммарная доза не превышала 800 мг. Критериями исключения применения тоцилизумаба были сопутствующая инфекция, отличная от COVID-19; тяжелый ОРДС, сопровождающийся нахождением пациента на ИВЛ; хроническое или текущее применение глюкокортикоидов; наличие в анамнезе тяжелых аллергических реакций на моноклональные антитела; нейтропения менее 500/мкл или тромбоцитопения менее $50 \cdot 10^9$/л; активный дивертикулит, воспалительные заболевания кишечника или другие симптоматические заболевания ЖКТ; поражение почек или печени.

Забор крови для исследования осуществляли за 6 ч до проведения процедуры экстракорпорального очищения крови в первой исследуемой группе и за 6 ч до введения тоцилизумаба во второй группе. Контроль результатов осуществляли на 3-и и 5–7-е сутки в обеих группах.

Общий анализ крови исследовали на анализаторе ABX Micros (Roche, Франция). Изучали следующие показатели: количество эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, лейкоцитов, уровень гемоглобина. Концентрацию общего белка, фибриногена, Д-димеров определяли биохимическим методом на аппарате Architect®c8000 System (США). Уровни СРБ, PCT определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате Abbot Axsym® System (США). Для комплексной оценки дыхательной функции рассчитывали респираторный индекс (OI), который представляет собой отношение FiO_2 (% кислорода во вдыхаемой смеси) к SpO_2 (сатурация артериальной крови кислородом).

Статистическую обработку полученного материала проводили с помощью лицензионной программы Statistica 10.0 (Statsoft Inc, США). Статистические параметры нормально распределенных признаков описывали средними значениями (M). С помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (значения 25-го и 75-го процентилей) выражали величины, распределение которых было отличным от нормального, а также величины, не имеющие приближенно нормального распределения. Значимость результатов оценивали методом зависимых признаков, используя непараметрический критерий Вилкоксона (Wilcoxon test). При сравнении независимых групп с отличным от нормального распределением значений одного или двух количественных признаков применяли непараметрический метод – *U*-критерий Манна–Уитни. Критический уровень статистической значимости принимали за $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализ лабораторных показателей при поступлении в отделение реанимации показал, что у пациентов исследуемых групп отмечаются высокие уровни СРБ, PCT, лейкоцитов, в частности нейтрофилов, а также депрессия уровня лимфоцитов, что свидетельствует о цитокиновом шторме, вызванном SARS-CoV-2. Установлено, что на исходных этапах (до лечения) в обеих исследуемых группах уровень PCT выше референсных значений. В группе 1 (Гемо-Протеазосорб) значения значимо выше по сравнению с группой 2 (Тоцилизумаб), что свидетельствует о наличии вирусно-бактериальной инфекции с риском сепсиса у пациентов, которым проводилась гемосорбция.

На 3-и сутки лечения в группе 1 (Гемо-Протеазосорб) отмечалась тенденция к снижению уровней СРБ, PCT, лейкоцитов, в частности нейтрофилов, но при этом наблюдался значимый рост лимфоцитов. На последнем этапе (5–7-е сутки) исследования отмечались значимое снижение уровней СРБ, PCT, повышение уровня лейкоцитов по сравнению с исходным этапом (до лечения), а также рост лимфоцитов (данные недостоверы).

В группе 2 (Тоцилизумаб) на всех этапах исследования наблюдалась тенденция к значимому снижению уровней СРБ, лейкоцитов, в частности нейтрофилов. Следует отметить, что ни на одном этапе исследования в группе 2 не наблюдалось статистически значимого снижения уровня PCT и роста лимфоцитов (табл. 1).

Таблица 1. **Динамика изменения маркеров воспаления у пациентов с COVID-19 в группах Гемо-Протеазосорб и Тоцилизумаб**

Table 1. **Dynamics of changes in the inflammation markers in patients with COVID-19 in the Hemo-Proteazosorb and Tocilizumab groups**

Показатель	Этап исследования	Группа 1 (Гемо-Протеазосорб)		Группа 2 (Тоцилизумаб)	
		Me (25 %, 75 %)	*p*	Me (25 %, 75 %)	*p*
СРБ, мг/л	До лечения	132,8 (10,6–303)		87,85 (25,3–144,1)	**0,003000**$^{+}$
	На 3-и сутки лечения	51,7 (1,2–182)	**0,000001***	18,15 (4,7–71,6)	**0,000018*** **0,001621**$^{+}$
	На 5–7-е сутки лечения	51 (2,2–253)	**0,00008***	4,75 (2,3–124,4)	**0,000008*** **0,000006**$^{+}$
PCT, нг/мл	До лечения	0,275 (0,07–21,25)		0,16 (0,03–0,69)	**0,0155**$^{+}$
	На 3-и сутки лечения	0,115 (0,04–11,91)	**0,0002***	0,13 (0,03–0,56)	0,2868* 0,8124^{+}
	На 5–7-е сутки лечения	0,22 (0,05–9,29)	0,3882*	0,05(0,05–1,2)	0,8658* **0,0134**$^{+}$

Окончание табл. 1

Показатель	Этап исследования	Группа 1 (Гемо-Протеазосорб)		Группа 2 (Тоцилизумаб)	
		Me (25 %, 75 %)	*p*	Me (25 %, 75 %)	*p*
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	До лечения	13,2 (2,1–29,0)		11,42 (3,21–24,08)	**0,0308**$^+$
	На 3-и сутки лечения	11,17 (2,76–26,97)	**0,0026***	10,03 (2,19–24,2)	0,3694* 0,3174$^+$
	На 5–7-е сутки лечения	15,03 (1,34–38,4)	0,0820*	11,06 (2,08–36,9)	0,7869* **0,0382**$^+$
Нейтрофилы, $\times 10^9$ клеток/л	До лечения	90 (66–100)		89,5 (70–100)	0,7863$^+$
	На 3-и сутки лечения	85 (63–100)	**0,014***	88 (50–100)	**0,0371*** 0,6015$^+$
	На 5–7-е сутки лечения	83 (38–97)	**0,006***	86 (65–97)	**0,0298*** 0,7125$^+$
Лимфоциты, $\times 10^9$ клеток/л	До лечения	6 (0–26)		7 (0–21)	0,3726$^+$
	На 3-и сутки лечения	9 (0–23)	**0,015***	8,5 (0–39)	0,3224* 0,9229$^+$
	На 5–7-е сутки лечения	8 (2–27)	0,073*	8 (2–28)	0,1965* 0,6575$^+$

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 2–4: * – уровень *p* по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона); «+» – уровень *p* по отношению к аналогичному этапу лечения в группе 1 (критерий Манна–Уитни); выделенные жирным шрифтом значения указывают на достоверность *p*-различий.

Из представленных данных следует, что в группе Гемо-Протеазосорб наблюдается тенденция к депрессии уровня эритроцитов, но референсные значения на всех этапах находятся в пределах нормы. Уровни гемоглобина на 3-и и 5–7-е сутки значимо ниже по сравнению с исходными, что связано с тяжелой эндотоксемией у пациентов исследуемой группы.

В группе, где применялся тоцилизумаб, отмечался рост уровня эритроцитов на 3-и сутки, а на 5–7-е сутки их повышение становилось недостоверным по сравнению с исходными значениями. Уровень гемоглобина в группе 2 на всех этапах лечения соответствовал референсным значениям.

Следует констатировать, что в группе 1 (Гемо-Протеазосорб) на 3-и сутки наблюдалась тенденция к увеличению респираторного индекса, а на 5–7-е сутки после первого сеанса гемосорбции выявлено его дальнейшее повышение. При проведении медикаментозной супрессии цитокинового шторма с помощью тоцилизумаба статистически значимый рост индекса оксигенации был отмечен только на 5–7-е сутки (табл. 2).

Т а б л и ц а 2. **Динамика изменения показателей, характеризующих кислородтранспортную функцию крови у пациентов с COVID-19 в группах Гемо-Протеазосорб и Тоцилизумаб**

T a b l e 2. **Dynamics of changes in the indicators characterizing the oxygen transport function of blood in patients with COVID-19 in the Hemo-Proteazosorb and Tocilizumab groups**

Показатель	Этап исследования	Группа 1 (Гемо-Протеазосорб)		Группа 2 (Тоцилизумаб)	
		Me (25 %, 75 %)	*p*	Me (25 %, 75 %)	*p*
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	До лечения	4,15 (2,49–6,49)		5,01 (3,21–6,13)	**0,0004**$^+$
	На 3-и сутки лечения	3,92 (2,77–5,82)	0,0538*	5,3 (2,74–6,85)	**0,0287*** **0,000005**$^+$
	На 5–7-е сутки лечения	3,91 (2,5–5,44)	**0,0155***	4,96 (2,94–7,35)	0,9094* **0,000371**$^+$
Гемоглобин, г/л	До лечения	121 (81–186)		138 (85–165)	**0,009760**$^+$
	На 3-и сутки лечения	112 (77–161)	**0,031***	143 (74–179)	**0,0308*** **0,000100**$^+$
	На 5–7-е сутки лечения	114 (78–158)	**0,011***	141 (79–192)	0,7413* **0,001776**$^+$
OI	До лечения	2,21 (0,87–3,3)		1,92 (1,07–3,23)	0,5088$^+$
	На 3-и сутки лечения	2,38 (0,85–4,71)	**0,0183***	1,95 (0,91–3,33)	0,3469* 0,4164$^+$
	На 5–7-е сутки лечения	2,43 (0,84–4,67)	**0,0043***	2,43 (0,91–4,67)	**0,0058*** 0,9636$^+$

На исходных этапах (до лечения) у пациентов обеих исследуемых групп наблюдались высокие уровни фибриногена и Д-димеров, что обусловливало высокий риск тромбообразования, в частности тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

В группе, где проводилась гемосорбция, отмечалась тенденция к значимому снижению уровней Д-димеров и фибриногена на 3-и сутки, а на 5–7-е сутки наблюдался незначительный рост этих показателей по сравнению с таковыми на предыдущем этапе исследования. Уровень фибриногена в группе 2 (Тоцилизумаб) значимо снижался на 3-и и 5–7-е сутки, при этом тенденция к значимому росту Д-димеров наблюдалась на всех этапах исследования. Анализ уровня тромбоцитов в обеих группах показал, что его значения на всех этапах исследования находятся в пределах нормы (табл. 3).

Таблица 3. **Динамика изменения показателей гемостаза у пациентов с COVID-19 в группах Гемо-Протеазосорб и Тоцилизумаб**

Table 3. **Dynamics of changes in hemostasis indicators in patients with COVID-19 in the Hemo-Proteazosorb and Tocilizumab groups**

Показатель	Этап исследования	Группа 1 (Гемо-Протеазосорб)		Группа 2 (Тоцилизумаб)	
		Me (25 %, 75 %)	*p*	Me (25 %, 75 %)	*p*
Фибриноген, г/л	До лечения	10,4 (4,41–19,4)		8,75 (5,6–12,6)	**0,00371**$^{+}$
	На 3-и сутки лечения	6,7 (2,8–14,7)	**0,000000003***	4,77 (3,54–7,63)	**0,000004*** **0,001459**$^{+}$
	На 5–7-е сутки лечения	7,7 (2,3–17,9)	**0,00000058***	3,7 (1,2–7,8)	**0,000003*** **0,000029**$^{+}$
Д-димеры, мкг/мл	До лечения	1390 (365–6390)		475,5 (291–3530)	**0,000189**$^{+}$
	На 3-и сутки лечения	1030 (301–3247)	**0,000068***	563 (308–3160)	**0,045794*** **0,186038**$^{+}$
	На 5–7-е сутки лечения	1167 (341–10000)	0,20868*	741 (308–5316)	**0,006082*** **0,189051**$^{+}$
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	До лечения	255 (55–641)		213 (98–449)	**0,286137**$^{+}$
	На 3-и сутки лечения	250 (37–612)	0,375*	265 (110–583)	**0,002386*** 0,763243^{+}
	На 5–7-е сутки лечения	281 (30–751)	0,090*	253 (100–557)	**0,033182*** 0,569792^{+}

Следует констатировать, что депрессия уровня общего белка в обеих исследуемых группах была обусловлена тяжелым течением COVID-19, а в группе Гемо-Протеазосорб она проявлялась и как побочный эффект при проведении гемосорбции (табл. 4).

Приведенные выше результаты свидетельствуют об эффективности медикаментозной супрессии цитокинового шторма при использовании тоцилизумаба и, как альтернатива, гемосорбции с применением отечественного гемосорбента «Гемо-Протеазосорб» ввиду значительного снижения содержания маркеров воспаления (СРБ, PCT, лейкоциты, нейтрофилы) в сыворотке крови. Согласно полученным нами результатам, гемосорбция предпочтительна у пациентов

Таблица 4. **Динамика изменения уровня общего белка (г/л) у пациентов с COVID-19 в группах Гемо-Протеазосорб и Тоцилизумаб**

Table 4. **Dynamics of changes in the total protein level (g/l) in patients with COVID-19 in the Hemo-Proteazosorb and Tocilizumab groups**

Этап исследования	Группа 1 (Гемо-Протеазосорб)		Группа 2 (Тоцилизумаб)	
	Me (25 %, 75 %)	*p*	Me (25 %, 75 %)	*p*
До лечения	56 (43–96)		57 (45–71)	0,7282^{+}
На 3-и сутки лечения	52 (40–64)	**0,001***	51 (46–65)	**0,0056*** 0,8986^{+}
На 5–7-е сутки лечения	52 (41–72)	**0,037***	52 (40–70)	**0,0052*** 0,4780^{+}

с цитокиновым штормом, осложненным присоединением бактериальной инфекции, ввиду значимой экстракорпоральной элиминации РСТ, что согласуется с данными литературы, обосновывающими применение данной методики у пациентов с сепсисом [14]. Из преимуществ гемосорбции стоит выделить рост уровня лимфоцитов, способствующий борьбе организма с вирусной инфекцией, и значимое повышение респираторного индекса через 3 сут после проведения процедуры экстракорпоральной детоксикации (при применении тоцилизумаба эффект наблюдался только на 5–7-е сутки).

Выводы

1. Применение гемосорбции для подавления цитокинового шторма, вызванного SARS-CoV-2, обосновано в случае риска возникновения генерализованной бактериальной инфекции, когда использование тоцилизумаба противопоказано.

2. Выполнение гемосорбции позволяет в более короткие сроки по сравнению с медикаментозной супрессией тоцилизумабом увеличить респираторный индекс у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

3. Гемосорбция с использованием отечественного сорбента «Гемо-Протеазосорб», в отличие от применения тоцилизумаба, позволяет добиться снижения уровня Д-димеров, что существенно уменьшает риск возникновения микро- и макротромбозов, в частности ТЭЛА.

4. Увеличение числа лимфоцитов, наблюдаемое при проведении гемосорбции, подтверждает иммуномодулирующий эффект данной методики экстракорпоральной детоксикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отстствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation Report 127 [Electronic resource] / World Health Organization. – Mode of access : https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation reports/20200526-covid-19-sitrep-127.pdf?sfvrsn$=$7b6655ab_8. – Date of access : 23.05.2021.

2. ICU and ventilator mortality among critically ill adults with COVID-19: preprint 2020.04.23.20076737: It is made available under a CC-BY-NC-ND 4.0 / S. Auld [et al.] // medRxiv. – 2020. – 12 p. – Mode of access : https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.23.20076737v1.full.pdf. – Date of access : 23.05.2021.

3. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment / M. Soy [et al.] // Clin. Rheumatol. – 2020. – Vol. 39, N 7. – P. 2085–2094. https://doi.org/10.1007/s10067-020-05190-5

4. The COVID-19 cytokine storm; What we know so far / D. Ragab [et al.] // Front. Immunol. – 2020. – Vol. 11. – Art. 1446. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446

5. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome / J. M. Nicholls [et al.] // Lancet. – 2003. – Vol. 3615, N 9371. – P. 1773–1778. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13413-7

6. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab / Xiaoling Xu [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2020. – Vol. 117, iss. 20. – P. 10970–10975. https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117

7. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study / G. Guaraldi [et al.] // Lancet Rheumatol. – 2020. – Vol. 2, N 8. – P. e474–e484. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9

8. Treat 2019 novel coronavirus (COVID-19) with IL-6 inhibitor: are we already that far? / Y. Zhang [et al.] // Drug Discov. Ther. – 2020. – Vol. 14, N 2. – P. 100–102. https://doi.org/10.5582/ddt.2020.03006

9. Ronco, C. Sepsis: theory and therapies / C. Ronco, R. Bellomo, G. Lonneman // New Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348, N 16. – P. 1600–1602. https://doi.org/10.1056/NEJM200304173481616

10. Emergency use authorizations for medical devices [Electronic resource] / FDA. – Mode of access : https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-med-ical-devices/emergency-use-authorizations. – Date of access : 29.05.2021.

11. CytoResc – “CytoSorb” rescue for critically ill patients undergoing the COVID-19 cytokine storm: a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial / H. Stockmann [et al.] // Trials. – 2020. – Vol. 21, N 1. – P. 577. https://doi.org/10.1186/s13063-020-04501-0

12. Yu, L. Haemoperfusion: A promising extracorporeal blood purification therapy in improving the ICU outcomes of critically ill patients with COVID-19 [Electronic resource] / L. Yu. – Mode of access : https://www.youtube.com/watch?v=9AjiFYVfuUA. – Date of access : 20.05.2021.

13. Певзнер, Д. В. Цитокиновая сорбция в лечении пациентов с COVID-19 [Электронный ресурс] / Д. В. Певзнер. – Режим доступа : https://jafron.ru/wp-content/uploads/2020/08/Academic%20Perspectives.pdf. – Дата доступа : 20.05.2021.

14. Якубцевич, Р. Э. Гемокоррекция и экстракорпоральное очищение крови в элиминации токсических метаболитов при сепсисе и критических состояниях, связанных с дисрегуляцией метаболических процессов / Р. Э Якубцевич. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – 207 с.

References

1. *World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report 127.* Available at : https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situationreports/20200526-covid-19-sitrep127.pdf?sfvrsn$=$7b6655ab_8 (accessed 23.05.2021).

2. Auld S., Caridi-Scheible M., Blum J. M., Robichaux C. J., Kraft C. S., Jacob J. T. [et al]. ICU and ventilator mortality among critically ill adults with COVID-19: preprint 2020.04.23.20076737: It is made available under a CC-BY-NC-ND 4.0. *medRxiv*, 2020, p. 12. Available at : https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.23.20076737v1.full.pdf (accessed 23.05.2021).

3. Soy M., Keser G., Atagündüz P., Tabak F., Atagündüz I., Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clinical Rheumatology*, 2020, vol. 39, no. 7, pp. 2085–2094. https://doi.org/10.1007/s10067-020-05190-5

4. Ragab D., Eldin H. S., Taeimah M., Khattab R., Salem R. The COVID-19 cytokine storm; What we know so far. *Frontiers in Immunology*, 2020, vol. 11, art. 1446. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446

5. Nicholls J. M., Poon L. L. M., Lee K. C., Ng W. F., Lai S. T., Leung C. Y. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet*, 2020, vol. 3615, no. 9371, pp. 1773–1781. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13413-7

6. Xu X., Han M., Li T., Sun W., Wang D., Fu B. [et al.]. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2020, vol. 117, no. 20, pp. 10970–10975. https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117

7. Guaraldi G., Meschiari M., Cozzi-Lepri A., Milic J., Tonelli R., Menozzi M. [et al.]. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatology*, 2020, vol. 2, no. 8, pp. e474–e484. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9

8. Zhang Y., Zhong Y., Pan L., Dong J. Treat 2019 novel coronavirus (COVID-19) with IL-6 inhibitor: are we already that far? *Drug Discoveries & Therapeutics*, 2020, vol. 14, no. 2, pp. 100–102. https://doi.org/10.5582/ddt.2020.03006

9. Ronco C., Bellomo R., Lonneman G. Sepsis: theory and therapies. *New England Journal of Medicine*, 2003, vol. 348, no. 16, pp. 1600–1602. https://doi.org/10.1056/NEJM200304173481616

10. *FDA. Emergency use authorizations for medical devices.* Available at : https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-au-thorizations (accessed 29.05.2021).

11. Stockmann H., Keller T., Büttner S., Jörres A., Kindgen-Milles D., Kunz J. V. [et al.]. CytoResc – "CytoSorb" rescue for critically ill patients undergoing the COVID-19 cytokine storm: a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2020, vol. 21, no. 1, p. 577. https://doi.org/10.1186/s13063-020-04501-0

12. Yu L. *Haemoperfusion: a promising extracorporeal blood purification therapy in improving the ICU outcomes of critically ill patients with COVID-19.* Available at : https://www.youtube.com/watch?v=9AjiFYVfuUA (accessed 20.05.2021).

13. Pevzner D. V. *Cytokine sorption in the treatment of patients with COVID-19.* Available at : https://jafron.ru/wp-content/uploads/2020/08/Academic%20Perspectives.pdf (accessed 20.05.2021) (in Russian).

14. Yakubtsevich R. E. *Hemocorrection and extracorporeal blood purification in the elimination of toxic metabolites in sepsis and critical conditions associated with dysregulation of metabolic processes.* Grodno, Grodno State Medical University, 2017, p. 207 (in Russian).

Информация об авторах

Якубцевич Руслан Эдуардович – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: jackruslan@tut.by

Ракашевич Дмитрий Николаевич – преподаватель-стажёр. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: wwwrakashevichdima2011@mail.ru

Невгень Ирина Николаевна – врач анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением. Гродненская университетская клиника (б-р Ленинского комсомола, 52, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: nevgen.irina@gmail.com

Information about the authors

Ruslan E. Yakubtsevich – D. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Department. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: jackruslan@tut.by

Dzmitry N. Rakashevich – Trainee teacher. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: wwwrakashevichdima2011@mail.ru

Irina N. Neuhen – anesthesiologist-resuscitator, Head of the Department. Grodno University Clinic (52, Leninski Komsomol Blvd, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: nevgen.irina@gmail.com