

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИЦИТОКИНОВЫХ СВОЙСТВ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ГЕМОСОРБЕНТА «ГЕМО-ПРОТЕАЗОСОРБ» ПРИ «ЦИТОКИНОВОМ ШТОРМЕ» У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19



Р. Э. Якубцевич¹, Д. Н. Ракашевич¹, П. П. Протасевич¹, И. Н. Невгень²

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

Введение. Актуальность проблемы лечения тяжелой формы COVID-19 обусловлена высокой летальностью у пациентов отделений интенсивной терапии (более 25,8%). Одна из главных составляющих его тяжелого течения – «цитокиновый шторм», обусловленный выбросом в кровотоки большой концентрации провоспалительных цитокинов. Помимо медикаментозной блокады этого состояния, экстракорпоральная элиминация также может быть рассмотрена в качестве эффективного метода подавления клинических проявлений цитокиновой агрессии.

Цель. Оценить возможность экстракорпорального удаления цитокинов методом гемосорбции через сорбент «Гемо-протеазосорб» у пациентов с тяжелым течением COVID-19 при «цитокиновом шторме».

Материал и методы. Дана клиничко-лабораторная оценка течения болезни у 12 пациентов с тяжелой формой COVID-19 и развившимся «цитокиновым штормом» на фоне проведения гемосорбции.

Результаты. После проведенной гемосорбции установлено статистически значимое снижение уровня IL-6, нейтрофилов, прокальцитонина и Д-димеров. Наблюдалось также улучшение кислородтранспортной функции крови в виде повышения респираторного индекса.

Выводы. Гемосорбция через сорбент «Гемо-протеазосорб» может эффективно использоваться для подавления «цитокинового шторма» у пациентов при тяжелом течении COVID-19.

Ключевые слова: Sars-CoV-2, COVID-19, цитокины, экстракорпоральное очищение крови, детоксикация, гемосорбция.

Для цитирования: Использование антицитокиновых свойств отечественного гемосорбента «Гемо-протеазосорб» при «цитокиновом шторме» у пациентов с тяжелым течением COVID-19 / Р. Э. Якубцевич, Д. Н. Ракашевич, П. П. Протасевич, И. Н. Невгень // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 2. С. 159-165. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-2-159-165>.

Введение

«Цитокиновый шторм» представляет собой жизнеугрожающую гиперреакцию иммунной системы, при которой уровень цитокинов в крови резко возрастает [1-4]. Это приводит к атаке иммунитета на клетки собственного организма и, как следствие, может стать причиной разрушения тканей и органов [5]. «Цитокиновый шторм», вызванный SARS-CoV-2, обуславливает тяжелое течение заболевания и является важнейшим фактором высокого уровня летальности у таких пациентов, которая в отделениях интенсивной терапии составляет 25,8%, а среди пациентов на ИВЛ достигает 90% [6,7]. Опасность этого явления в том, что воспаление, развивающееся в разных органах, в сочетании с гипоксией, которая возникает на фоне поражения лёгких, могут привести к органной недостаточности. В частности, ОРДС, наблюдаемый при тяжелом течении COVID-19, приводит к дыхательной недостаточности вследствие повреждения лёгких после «цитокиновой бури», которая в большинстве случаев и становится причиной смерти таких пациентов [8]. Кроме того, мощный выброс цитокинов иммунной системой в ответ на вирусную стимуляцию и/или вторичные инфекции может приводить к полиорганной недостаточности как при сепсисе (поражение сердечно-сосудистой, выделительной, гепатобилиарной системы). Снижение уровня воспалительных цитокинов в крови достигается путем блокады их выработки медикаментозны-

ми средствами или их экстракорпорального удаления. В настоящее время наиболее клинически изученным в терапии «цитокинового шторма» при тяжелом течении COVID-19 признан препарат тоцилизумаб, который представляет собой рекомбинантный гуманизированный антагонист рецепторов интерлейкина-6 [9]. Так как IL-6 – один из наиболее опасных цитокинов, отражающих в целом картину формирования «цитокинового шторма», можно предполагать наличие связи между повышением уровня IL-6 и смерти таких пациентов. В ряде клинических исследований наблюдались положительные результаты лечения пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19 при применении тоцилизумаба. Следует отметить, что применение этого препарата влечет за собой риск возникновения общих инфекций на фоне иммуносупрессивного действия тоцилизумаба [10]. Из побочного действия также стоит выделить гепатотоксичность, риск возникновения дивертикулита, кандидемии и инвазивного кандидоза после терапии тоцилизумабом [11].

Из альтернативных методов блокады «цитокиновой бури» и предотвращения ее губительного влияния на организм следует выделить методы экстракорпорального очищения крови (ЭОК). Существует патофизиологическое обоснование использования данных методов для восстановления «иммунного гомеостаза» при «цитокиновом шторме» [12]. В настоящее время уже имеется ряд

иностранных исследований, свидетельствующих о снижении уровня IL-6 и С-реактивного белка на фоне применения ЭОК [13]. На основании патофизиологического обоснования удаления цитокинов и химических медиаторов при «цитокиновой буре» у пациентов с тяжелым течением COVID-19 могут быть использованы каскадная гемофильтрация, высокообъемная гемофильтрация, плазмаферез, гемоперфузия, экстракорпоральная поддержка печени, высокоадсорбционная гемофильтрация и перфузия через мембраны с отсежкой молекул средней массы [14].

На основании исследований, проведенных в США в апреле 2020 г., FDA пришла к выводу, что селективная гемосорбция через устройство CytoSorb может быть эффективна при лечении пациентов с COVID-19 во время «цитокиновой бури» путем удаления разных провоспалительных цитокинов из их крови. Использование данного метода приводит к снижению их пиковых концентраций, к изменению соотношения цитокинов/хемокинов в тканях и крови, что положительно влияет на перенос лейкоцитов [15]. Существует также ряд исследований немецких специалистов, где указывается на улучшение выживаемости пациентов на фоне применения исследуемой методики очищения крови. Авторы этих публикаций считают, что при использовании селективной гемосорбции у таких пациентов купируется «цитокиновый шторм» не только путем активного удаления каскада воспалительных реакций, а также непосредственно путем поглощения молекулярных составляющих самого вируса (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны) [16].

Учитывая патофизиологические изменения, лежащие в основе COVID-19 (эндотелиальная дисфункция, индуцированная SARS-CoV-2, микро- и макрососудистый тромбоз и опосредованное цитокинами гипервоспаление), обоснованным видится использование плазмафереза [17]. Существует ряд исследований, проведенных Р. Keith и соавторами, подтверждающих теорию, что обмен плазмы способен уменьшить эндотелиопатию, вызванную «цитокиновым штормом», и микротромбоз, связанный с COVID-19. Результаты исследования, проведенного L. Dogan и соавторами, указывают на гипотезу аутоиммунного вовлечения как мозговых оболочек, так и мозговой паренхимы во время тяжелой инфекции COVID-19, и, следовательно, на потенциальную пользу плазмафереза в лечении таких пациентов [18].

Прямое поражение почек при COVID-19 встречается достаточно редко, однако частота ОПП у таких пациентов составляет 3-15%, а в случае тяжелого течения инфекции эти показатели значительно выше – от 15 до 50%. Ввиду своей опасности для организма ОПП является независимым фактором риска смертности пациентов с COVID-19 [19,20]. Причинами повреждения почек могут стать вирусная кардиомиопатия, приводящая к гиперемии и гипоперфузии, и почечная медуллярная гипоксия, развивающаяся при ОРДС и представляющая собой дополнительное

повреждение тубул [1, 21]. В связи с этим возможно применение почечно-заместительной терапии (ПЗТ) как с целью элиминации цитокинов, так и для протезирования функции почек [14]. В ряде исследований сообщается о лечении ОПП у пациентов с COVID-19 с помощью ПЗТ, в частности, F. Dastan и соавторы в своей работе заявили об эффективности продленных методов ПЗТ в элиминации цитокинов [22, 23].

В настоящее время нет данных о том, какой из методов наиболее эффективный. Но стоит отметить, что работа в этих направлениях сейчас ведется во многих странах мира.

Цель работы: оценить возможность экстракорпорального удаления цитокинов методом гемосорбции через сорбент «Гемо-протеазосорб» у пациентов с тяжелым течением COVID-19 при «цитокиновом шторме».

Материал и методы

Нами проведена клиничко-лабораторная оценка течения болезни у 12 пациентов, находившихся на лечении в отделении анестезиологии и реанимации № 1 Гродненской университетской клиники с тяжелой формой COVID-19 и развившимся «цитокиновым штормом». Все пациенты получали терапию, рекомендованную ВОЗ. В качестве антибиотикотерапии использовались: левофлоксацин внутривенно 300 мг, 2 раза в сутки; меропенем внутривенно 1000 мг, через 8 часов. Антибактериальная терапия проводилась под контролем уровня прокальцитонина. Гормональная терапия включала внутривенное применение дексаметазона (16 мг/сутки в течение 3 дней со ступенчатым снижением дозы до 4 мг/сутки) или метилпреднизолона (250 мг/сутки в течение 3 дней с последующим ступенчатым снижением дозы). С целью профилактики тромбозов пациентам назначался низкомолекулярный гепарин (дальтепарин натрия) в лечебной дозе 200 МЕ/сутки. По показаниям пациентам проводилось лечение иммунной анти-COVID-19 плазмой в дозировке 1 доза в сутки в течение 3-7 дней. Инфузионная терапия проводилась сбалансированным раствором кристаллоидов (раствор Рингера). Дополнительная медикаментозная терапия включала витамин С 1,5 г/сут внутривенно, ацетилцистеин 1200 мг/сут внутрь, фамотидин 80 мг/сут. Для оксигенотерапии применялись кислородные каноли, лицевые маски, поток кислорода составлял от 15 до 32 л/минуту. Неинвазивная ИВЛ в случае необходимости проводилась на аппарате Mindray Syno Vent E3 (KHP) в режиме NIV.

Процедура гемосорбции была выполнена всем пациентам через антипротеиназный биоспецифический гемосорбент «Гемо-протеазосорб» (РБ) следующим образом. Перед началом гемоперфузии через «Гемо-протеазосорб» пунктировали и катетеризировали одну из центральных вен. До начала процедуры внутривенно вводили 5000 ЕД гепарина. Подключение экстракорпорального контура осуществлялось с соблюдением правил асептики. Перед гемоперфузией массообменники промывали пятикратным объемом стерильного 0,9% раствора NaCl. После этого осуществляли

забор крови из вены в магистраль для гемоперфузии МКА 0/330-МКВ01 однократного применения с помощью роликового насоса ВР-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/минуту. Процедура продолжалась 60 минут. Количество сеансов за время лечения – от 3 до 6.

Общий анализ крови исследовали на анализаторе ABX «Micros» (Roche, France). Изучали следующие показатели: количество эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, лейкоцитов, уровень гемоглобина. Концентрацию общего белка, креатинина, фибриногена, Д-димеров определяли биохимическим методом на аппарате «Architect®с8000 System» (USA). Уровень ферритина, С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, IL-6 определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате «Abbot AxSYM® system» (USA). Для комплексной оценки дыхательной функции рассчитывался респираторный индекс (OI), который представляет собой отношение FiO_2 (% кислорода во вдыхаемой смеси) к SpO_2 (сатурация артериальной крови кислородом).

Для изучения влияния гемосорбции на состояние пациентов была дана оценка изменения лабораторных параметров, взятых у пациентов за 6 часов до гемосорбции и через 6 часов после ее окончания.

Полученные данные статистически обрабатывались с помощью программы «Statistica 10» (Stat Soft Inc, USA). С учетом размеров малой выборки значимость результатов оценивали методом зависимых признаков – с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (Wilcoxon test). Данный критерий был выбран исходя из того, что позволяет определить не только направленность изменений в выборке, но и их выраженность. Критический уровень статистической значимости принимали за $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализируя лабораторные показатели пациентов до гемосорбции, следует отметить, что наблюдается ярко выраженная воспалительная реакция, сопровождающаяся повышением уровня лейкоцитов, нейтрофилов, ферритина, С-реактивного белка, фибриногена, Д-димеров, прокальцитонина и интерлейкина-6. На фоне «цитокинового шторма» у пациентов имело место снижение респираторного индекса, что является показателем нарастающей дыхательной недостаточности (табл. 1-5). После проведенной гемосорбции у пациентов отмечалось статистически значимое снижение уровня лейкоцитов, в частности нейтрофилов, и незначи-

тельное уменьшение числа лимфоцитов. Следует также отметить, что не было зарегистрировано снижения концентрации гемоглобина и тромбоцитов, а данное обстоятельство указывает на отсутствие отрицательного воздействия на кислородтранспортную функцию крови и гемостаз (табл. 1).

Изменения наблюдались также и в биохимическом анализе крови. Так, было зафиксировано статистически значимое снижение уровня С-реактивного белка, что свидетельствовало о снижении выраженности воспалительных реакций. Уменьшилась и концентрация ферритина, который при вирусных заболеваниях активирует макрофаги, выделяющие цитокины, при повышении которых и развивается «цитокиновый шторм». Следует отметить, что после проведенной гемосорбции наблюдалось статистически значимое снижение уровня общего белка и не отмечено значимых изменений концентрации креатинина в крови (табл. 2).

Таблица 1. – Динамика изменения показателей общего анализа крови у пациентов с COVID-19 до и после проведения гемосорбции

Table 1. – Dynamics of changes in indicators of a general blood test in patients with COVID-19 before and after hemosorption

Изучаемый показатель	Этапы исследования	Ме (25%, 75%)	Р
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	За 6 часов до ГС	16,4 (11,0; 34,5)	0,02291*
	Через 6 часов после ГС	14,6 (5,3; 24,8)	
Гемоглобин, г/л	За 6 часов до ГС	119,5 (76,0; 164,0)	0,08438
	Через 6 часов после ГС	112,0 (82,0; 145,0)	
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	За 6 часов до ГС	296,0 (102,0; 416,0)	0,182315
	Через 6 часов после ГС	277,0 (62,0; 372,0)	
Нейтрофилы, $\times 10^9$ клеток/л	За 6 часов до ГС	13,9 (7,2; 28,3)	0,028057*
	Через 6 часов после ГС	12,6 (4,5; 23,3)	
Лимфоциты, $\times 10^9$ клеток/л	За 6 часов до ГС	0,88 (0,19; 2,44)	0,58292
	Через 6 часов после ГС	0,75 (0,20; 3,34)	

Примечание – * – достоверность различия показателя по сравнению с исходным для своей группы (критерий Вилкоксона)

Таблица 2. – Динамика изменения показателей биохимического анализа крови у пациентов с COVID-19 при проведении гемосорбции

Table 2. – Dynamics of changes in the parameters of the biochemical blood test in patients with COVID-19 during hemosorption

Изучаемый показатель	Этапы исследования	Ме (25%, 75%)	Р
Общий белок, г/л	За 6 часов до ГС	56,0 (51,0; 68,0)	0,018467*
	Через 6 часов после ГС	52,0 (46,0; 69,0)	
Ферритин, мкг/л	За 6 часов до ГС	1967,5 (570,0; 3162,0)	0,463072
	Через 6 часов после ГС	1203,0 (649,0; 2600,0)	
СРБ, мг/л	За 6 часов до ГС	130,0 (10,6; 840,0)	0,017961*
	Через 6 часов после ГС	53,8 (3,6; 168,0)	
Креатинин, мкмоль/л	За 6 часов до ГС	83,0 (56,0; 577,0)	0,082961
	Через 6 часов после ГС	78,0 (60,0; 505,0)	

Примечание – * – достоверность различия показателя по сравнению с исходным для своей группы (критерий Вилкоксона)

На фоне проведенной гемосорбции в тестах гемостазиограммы наблюдалось статистически значимое снижение уровня Д-димеров, что существенно снижало вероятность тромбоэмболии лёгочной артерии и других тромботических осложнений. Существенных изменений концентрации фибриногена при этом не отмечено (табл. 3).

Таблица 3. – Динамика изменения показателей гемостазиограммы у пациентов с COVID-19 при проведении гемосорбции

Table 3. – Dynamics of changes in hemostasiogram indicators in patients with COVID-19 during hemosorption

Изучаемый показатель	Этапы исследования	Me (25%, 75%)	Р
Фибриноген, г/л	За 6 часов до ГС	6,37 (4,58; 10,5)	0,476907
	Через 6 часов после ГС	7,9 (4,1; 10,7)	
Д-димеры, мкг/мл	За 6 часов до ГС	2844 (364; 6390)	0,017961*
	Через 6 часов после ГС	1099 (259; 3510)	

Примечание: * – достоверность различия показателя по сравнению с исходным для своей группы (критерий Вилкоксона)

Статистически значимое снижение уровня прокальцитонина на фоне гемосорбции свидетельствует о снижении выраженности генерализованной бактериальной инфекции, что в свою очередь уменьшает риск возникновения сепсиса и полиорганной дисфункции. Особое внимание стоит обратить на снижение уровня интерлейкина-6 после проведенной гемосорбции, что свидетельствует о снижении выраженности «цитокинового шторма» либо его предотвращении (табл. 4).

Таблица 4. – Динамика изменения уровня прокальцитонина и IL-6 у пациентов с COVID-19 при проведении гемосорбции

Table 4. – Dynamics of changes in the level of procalcitonin and IL-6 in patients with COVID-19 during hemosorption

Изучаемый показатель	Этапы исследования	Me (25%, 75%)	Р
Прокальцитонин, нг/мл	За 6 часов до ГС	0,42 (0,15; 21,25)	0,027709*
	Через 6 часов после ГС	0,12 (0,05; 11,25)	
IL-6, нг/мл	За 6 часов до ГС	152,0 (82,1; 222,0)	0,00435*
	Через 6 часов после ГС	27,8 (5,6; 50,0)	

Примечание – * – достоверность различия показателя по сравнению с исходным для своей группы (критерий Вилкоксона)

У пациентов наблюдается также статистически значимое увеличение респираторного индекса (OI) после проведенной гемосорбции, что

Таблица 5. – Динамика изменения респираторного индекса на фоне проведенной гемосорбции

Table 5. – Dynamics of changes in the respiratory index against the background of hemosorption

Изучаемый показатель	Этапы исследования	Me (25%, 75%)	Р
OI (респираторный индекс)	За 6 часов до ГС	3,2 (1,05; 4,52)	0,011719*
	Через 6 часов после ГС	3,47 (1,1; 4,66)	

Примечание – * – достоверность различия показателя по сравнению с исходным для своей группы (критерий Вилкоксона)

свидетельствует об улучшении кислородтранспортной функции крови (табл. 5).

Таким образом, приведенные выше результаты демонстрируют, что после проведения гемосорбции через отечественный сорбент «Гемо-протеазосорб» у пациентов с тяжелым течением COVID-19 наблюдалось значительное снижение уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, С-реактивный белок), что свидетельствует о снижении выраженности «цитокиновой бури» либо ее предотвращении. Результаты, полученные нами, соответствуют тем, которые продемонстрированы американскими исследователями в апреле 2020 г. с использованием селективной гемосорбции через устройство CytoSorb [24]. По результатам проделанной работы ими сделаны выводы о снижении выраженности «цитокинового шторма» вследствие элиминации избыточного количества цитокинов «IL-6, С-реактивный белок» из крови пациентов. Результаты, полученные нами, а также опыт иностранных коллег позволяют сделать вывод о существенном вкладе гемосорбции при лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19 с развившейся «цитокиновой бурей» путем ее непосредственного подавления [8].

Выводы

1. Гемосорбция через «Гемо-протеазосорб» может быть эффективна для подавления «цитокинового шторма» при тяжелом течении COVID-19 путем элиминации цитокинов и других медиаторов воспаления из крови.

2. На фоне проведенной гемосорбции наблюдается снижение выраженности воспалительных реакций, что проявляется снижением уровня С-реактивного белка, лейкоцитов, в частности нейтрофилов, и прокальцитонина.

3. Гемосорбция через отечественный сорбент «Гемо-протеазосорб» позволяет добиться снижения уровня Д-димеров, что существенно уменьшает риск возникновения микро- и макротромбозов, в частности ТЭЛА.

Литература

1. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, iss. 10223. – P. 497-506. – doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
2. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2020. – Vol. 46, iss. 5. – P. 846-848. – <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
3. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019 / G. Chen [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2020. – Vol. 130, iss. 5. – P. 2620-2629. – doi: 10.1101/2020.02.16.20023903.
4. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19 / Y. Gao [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92, iss. 7. – P. 791-796. – doi: 10.1002/jmv.25770.
5. Braciale, T. Immunity to viruses / T. Braciale, Y. Hahn // *Immunol. Rev.* – 2013. – Vol. 255, iss. 1. – P. 5-12. – doi: 10.1111/immr.12109.
6. 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](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200526-covid-19-sitrep-127.pdf?sfvrsn=$7b6655ab_8). – Date of access: 03.11.2020.
7. 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 [Electronic resource] / S. Auld [et al.] // *medRxiv*. – 2020. – 12 p. – Mode of access: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.23.20076737v1.full.pdf>. – doi: 10.1101/2020.04.23.20076737.
8. Shimizu M. Clinical features of cytokine storm syndrome // *Cytokine Storm Syndrome* / ed.: R. Cron, E. Behrens. – Cham, 2019. – P. 31-42. – doi: 10.1007/978-3-030-22094-5_3.
9. Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab / X. Xu [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. – 2020. – Vol. 117, iss. 20. – P. 10970-10975. – doi: 10.1073/pnas.2005615117.
10. Jones, G. Tocilizumab: a review of its safety and efficacy in rheumatoid arthritis / G. Jones, C. Ding // *Clin. Med. Insights Arthritis Musculoskelet. Dis.* – 2010. – Vol. 3. – P. 81-89. – <https://doi.org/10.4137/CMAMD.S4864>.
11. Tocilizumab for cytokine storm syndrome in COVID-19 pneumonia: an increased risk for candidemia? / S. Antinori [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2020. – Vol. 19, iss. 7. – P. 102564. – doi: 10.1016/j.autrev.2020.102564.
12. Ronco, C. Sepsis: theory and therapies / C. Ronco, R. Bellomo, G. Lonneman // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348, iss. 16. – P. 1600-1602. – doi: 10.1056/NEJM200304173481616.
13. Potential effect of blood purification therapy in reducing cytokine storm as a late complication of critically ill COVID-19 / J. Ma [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 214. – P. 108408. – doi: 10.1016/j.clim.2020.108408.
14. Extracorporeal blood purification and organ support in the critically ill patient during COVID-19 pandemic: expert review and recommendation / C. Ronco [et al.] // *Blood Purification*. – 2020. – P. 1-11. – doi: 10.1159/000508125. (Epub ahead of print).
15. Emergency Use Authorizations for Medical Devices [Electronic resource] / FDA. – Mode of access: <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations>. – Date of access: 2.11.2020.
16. 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, iss. 1. – P. 577. – doi: 10.1186/s13063-020-04501-0.
17. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, iss. 10234. – P. 1417-1418. – doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
18. Plasmapheresis treatment in COVID-19-related autoimmune meningoencephalitis: Case series / L. Dogan [et al.] // *Brain Behav. Immun.* – 2020. – Vol. 87. – P. 155-158. – doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.022.
19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W. J. Guan [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, iss. 18. – P. 1708-1720. – doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
20. COVID-19 and renal failure: challenges in the delivery of renal replacement therapy / S. Adapa [et al.] // *J. Clin. Med. Res.* – 2020. – Vol. 12, iss. 5. – P. 276-285. – doi: 10.14740/jocmr4160.
21. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome / A. Panitchote [et al.] // *Ann. Intens. Care*. – 2019. – Vol. 9. – P. 1-10. – <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0552-5>.
22. Continues renal replacement therapy (CRRT) with disposable hemoperfusion cartridge: a promising option for severe COVID-19 / F. Dastan [et al.] // *J. Glob. Antimicrob. Resist.* – 2020. – Vol. 21. – P. 340-341. – doi: 10.1016/j.jgar.2020.04.024.
23. Clinical course and risk factors for mortality of adult patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P. 1054-1062. – doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

References

1. 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, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
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;46(5):846-848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
3. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J. Clin. Invest.* 2020;130(5):2620-2629. doi: 10.1101/2020.02.16.20023903.
4. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, Zhu Y, Liu Y, Wang X, Wang L. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020;92(7):791-796. doi: 10.1002/jmv.25770.
5. Braciale T, Hahn Y. Immunity to viruses. *Immunol. Rev.* 2013;255(1):5-12. doi: 10.1111/immr.12109.
6. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report 127 [Internet]. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200526-COVID-19-sitrep-127.pdf?sfvrsn=\\$7b6655ab_8](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200526-COVID-19-sitrep-127.pdf?sfvrsn=$7b6655ab_8)

7. Auld S, Caridi-Scheible M, Blum JM, Robichaux CJ, Kraft CS, Jacob JT, Jabaley CS, Carpenter D, Kaplow R, Hernandez AC, Adelman MW, Martin SG, Coopersmith CM, Murphy DJ. ICU and ventilator mortality among critically ill adults with COVID-19. *medRxiv* [Preprint]. 2020 [posted 2020 April 26]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076737>.
8. Shimizu M. Clinical features of cytokine storm syndrome. In: Cron R, Behrens E, editors. *Cytokine Storm Syndrome*. Cham: Springer; 2019. p. 31-42. doi: 10.1007/978-3-030-22094-5_3.
9. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Zhou Y, Zheng X, Yang Y, Li X, Zhang X, Pan A, Wei H. Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020;117(20):10970-10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
10. Jones G, Ding C. Tocilizumab: a review of its safety and efficacy in rheumatoid arthritis. *Clin. Med. Insights Arthritis Musculoskelet. Dis.* 2010; 3:81-89. <https://doi.org/10.4137/CMAMD.S4864>.
11. Antinori S, Bonazzetti C, Gubertini G, Capetti A, Pagani C, Morena V, Rimoldi S, Galimberti L, Sarzi-Puttini P, Ridolfo AL. Tocilizumab for cytokine storm syndrome in COVID-19 pneumonia: an increased risk for candidemia? *Autoimmun. Rev.* 2020;19(7). doi: 10.1016/j.au-trev.2020.102564.
12. Ronco C, Bellomo R, Lonneman G. Sepsis: theory and therapies. *N. Engl. J. Med.* 2003;348(16):1600-1602. doi: 10.1056/NEJM200304173481616.
13. 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. doi: 10.1016/j.clim.2020.108408.
14. Ronco C, Bagshaw SM, Bellomo R, Clark WR, Husain-Syed F, Kellum JA, Ricci Z, Rimmelé T, Reis T, Ostermann M. Extracorporeal blood purification and organ support in the critically ill patient during COVID-19 pandemic: expert review and recommendation. *Blood Purification*. 2020;1-11. doi: 10.1159/000508125. Epub ahead of print.
15. FDA. Emergency Use Authorizations for Medical Devices [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations>
16. Stockmann H, Keller T, Büttner S, Jörres A, Kindgen-Milles D, Kunz JV, Leebmann J, Spies C, Träger K, Treskatsch S, Uhrig A, Willam C, Enghard P, Slowinski T. 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;21(1):577. doi: 10.1186/s13063-020-04501-0.
17. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
18. Dogan L, Kaya D, Sarikaya T, Zengin R, Dincer A, Akinci IO, Afsar N. Plasmapheresis treatment in COVID-19-related autoimmune meningoencephalitis: Case series. *Brain Behav. Immun.* 2020;87:155-158. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.022.
19. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
20. Adapa S, Aeddula NR, Konala VM, Chenna A, Naramala S, Madhira BR, Gayam V, Balla M, Muppidi V, Bose S. COVID-19 and renal failure: challenges in the delivery of renal replacement therapy. *J. Clin. Med. Res.* 2020;12(5):276-285. doi: 10.14740/jocmr4160.
21. Panitchote A, Mehkri O, Hastings A, Hanane T, Demirjian S, Torbic H, Mireles-Cabodevila E, Krishnan S, Duggal A. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. *Ann. Intensive Care*. 2019; 9:1-10. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0552-5>.
22. Dastan F, Saffaei A, Mortazavi SM, Jamaati H, Adnani N, Roudi SS, Kiani A, Abedini A, Hashemian SMR. Continuous renal replacement therapy (CRRT) with disposable hemoperfusion cartridge: a promising option for severe COVID-19. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2020;21:340-341. doi: 10.1016/j.jgar.2020.04.024.
23. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

THE USE OF ANTI-CYTOKINE PROPERTIES OF THE DOMESTIC HEMOSORBENT HEMO-PROTEASOSORB IN CYTOKINE STORM IN PATIENTS WITH SEVERE COVID-19

R. E. Yakubtsevich¹, D. N. Rakashevich¹, P. P. Pratasevich¹, I. N. Neuhen²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

Background: The urgency of the problem of treating a severe form of COVID-19 is due to the high mortality rate among patients in intensive care units (more than 25.8%). One of the main contributors to the severe course of the disease is the cytokine storm caused by the release of a large concentration of pro-inflammatory cytokines into the bloodstream. In addition to the drug-induced blockade of this condition, extracorporeal elimination can also be considered as an effective method for suppressing the clinical manifestations of cytokine aggression.

Purpose: To assess the possibility of extracorporeal removal of cytokines by hemosorption through the Hemo-proteasosorb sorbent in patients with severe COVID-19 accompanied by cytokine storm.

Material and methods: A clinical and laboratory assessment of the course of the disease was made in 12 patients with a severe form of COVID-19 who developed the cytokine storm associated with hemosorption.

Results: After hemosorption, a statistically significant decrease in the level of IL-6, neutrophils, procalcitonin and D-dimers was established. There was also observed an improvement in the oxygen transport function of the blood represented by an increase in the respiratory index.

Conclusion: Hemosorption through the Hemo-proteasorb sorbent can be effectively used to suppress the cytokine storm in patients with severe COVID-19.

Keywords: Sars-CoV-2, COVID-19, cytokines, extracorporeal blood purification, detoxification, hemosorption.

For citation: Yakubtsevich RE, Rakashevich DN, Pratasevich PP, Neuhen IN. The use of anti-cytokine properties of the domestic hemosorbent "Hemo-proteasorb" in "cytokine storm" in patients with severe COVID-19. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2021;19(2):159-165. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-2-159-165>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Якубцевич Руслан Эдуардович / Yakubtsevich Ruslan, e-mail: jackruslan@tut.by, ORCID: 0000-0002-8699-8216

Ракашевич Дмитрий Николаевич / Rakashevich Dmitry, e-mail: www.rakashevichdima2011@mail.ru

Протасевич Павел Павлович / Pratasevich Pavel, e-mail: dr.pratasevich@mail.ru

Невгень Ирина Николаевна / Neuhen Irina, e-mail: nevgen.irina@gmail.com

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 14.12.2020

Принята к публикации / Accepted for publication: 18.03.2021