

## БЛОКАДА ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2: МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ СУПРЕССИЯ ИЛИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ЭЛИМИНАЦИЯ?

Якубцевич Р. Э.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

*Введение.* Актуальность проблемы лечения тяжелой формы COVID-19 обусловлена высокой летальностью как в общей популяции пациентов (6,4%), так и у пациентов отделений интенсивной терапии (25,8%). Цитокиновый шторм – патологическое состояние, приводящее к высокой летальности. Известны 2 подхода к снижению воспалительных цитокинов в крови: блокада их выработки медикаментозными препаратами и экстракорпоральное удаление. Однако выбор того или иного подхода остается предметом дискуссий.

*Цель.* Провести анализ литературы по современным подходам к назначению лекарственных средств и экстракорпоральной детоксикации для блокады цитокинового шторма при тяжелой инфекции COVID-19.

*Материал и методы.* Проанализировано 47 литературных источников.

*Результаты.* Получены сведения о современных методах блокады цитокинового шторма при тяжелой инфекции COVID-19, указывающих как на эффективность тоцилизумаба, так и селективной антицитокиновой гемосорбции, плазмафереза, методов почечно-заместительной терапии.

*Выводы.* На основе клинических наблюдений установлено, что не только медикаментозная супрессия воспалительных цитокинов может быть эффективна в лечении тяжелых COVID-19 пневмоний, эффективны также и методы экстракорпорального очищения крови.

**Ключевые слова.** Sars-CoV-2, коронавирус, COVID-19, пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, цитокины, экстракорпоральное очищение крови, гемосорбция, плазмаферез.

*Для цитирования:* Якубцевич, Р. Э. Блокада цитокинового шторма при тяжелом течении инфекции, вызванной SARS-CoV-2: медикаментозная супрессия или экстракорпоральная элиминация? / Р. Э. Якубцевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020. Т. 18, № 5. С. 505-512. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-5-505-512>.

Недавно возникшая инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, продолжает бросать вызов медицинским системам здравоохранения во всем мире, а сценарий ее развития пока неутешителен. COVID-19 представляет растущую угрозу для людей, приводя к летальности 6,4% [1]. Смертность среди пациентов отделений интенсивной терапии и реанимации составляет 25,8%. Несколько выше (29,7%) летальность среди тех пациентов, которые нуждались в искусственной вентиляции лёгких [2].

Четко показано, что инфекция COVID-19 сопровождается агрессивным воспалительным ответом с выбросом большого количества провоспалительных цитокинов, именуемым как «цитокиновый шторм». Иммунный ответ хозяина на вирус SARS-CoV-2 является гиперактивным, что приводит к чрезмерной воспалительной реакции. Несколько исследований, анализирующих профили цитокинов у пациентов с COVID-19, показали, что чрезмерный всплеск цитокинов напрямую коррелировал с повреждением лёгких, полиорганной недостаточностью и неблагоприятным прогнозом тяжелого COVID-19 [3-6].

Нормальный противовирусный иммунный ответ требует активации воспалительных механизмов иммунной системы, однако aberrантный или преувеличенный ответ иммунной системы хозяина может вызвать тяжелое заболевание, если он остается неконтролируемым [7]. Цитокины – неотъемлемая часть воспалительного процесса, продуцируются несколькими иммунными клетками, включая врожденные макрофа-

ги, дендритные клетки, природные клетки-киллеры и адаптивные Т- и В-лимфоциты. Во время врожденного иммунного ответа на вирусную инфекцию рецепторы распознавания образов (PPO) узнают разные молекулярные структуры, характерные для вторгающегося вируса. Они называются патоген-ассоциированными молекулярными структурами (ПАМС). Связывание ПАМС с PPO запускает воспалительный ответ против внедрившегося вируса. Это приводит к активации нескольких сигнальных путей и, следовательно, транскрипционных факторов, которые индуцируют экспрессию генов, ответственных за выработку агентов, участвующих в иммунном ответе хозяина на вирус. Среди них есть гены, кодирующие несколько провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии. Тремя наиболее важными провоспалительными цитокинами врожденного иммунного ответа являются IL-1, TNF-α и IL-6. Тканевые макрофаги, тучные клетки, эндотелиальные и эпителиальные клетки являются основным источником этих цитокинов во время врожденного иммунного ответа. «Цитокиновый шторм» возникает в результате внезапного острого повышения циркулирующих провоспалительных цитокинов, включая IL-6, IL-1, TNF-α [8]. Этот всплеск приводит к притоку разных иммунных клеток, таких как макрофаги, нейтрофилы и Т-клетки, из кровотока в место инвазии, что оказывает разрушительное воздействие на ткани и органы человека в результате дестабилизации эндотелиальных клеток, повреждения сосудистого барьера, капилляров, диффуз-

ного альвеолярного повреждения, полиорганной недостаточности. Такой сценарий в патогенезе неизбежно может закончиться смертью [9].

Повреждение лёгких – одно из последствий «цитокиновой бури», которая может перерасти в острое повреждение лёгких или его более тяжелую форму – острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [10]. ОРДС, приводящий к низким уровням насыщения кислородом, – основная причина смертности при COVID-19. Хотя точный его механизм у пациентов с COVID-19 до конца не изучен, чрезмерная продукция провоспалительных цитокинов считается одним из главных факторов [3, 9].

### **Медикаментозная терапия**

Несколько биологических агентов, нацеленных на цитокины, были предложены для лечения «цитокинового шторма». Так, препарат Анакинра является рекомбинантным антагонистом IL-1R (rIL-1Ra) и первым произведенным биологическим агентом, блокирующим IL-1. Анакинра блокирует связывание IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  с IL-1R, тем самым подавляя провоспалительные эффекты IL-1 [11]. Анакинра оказалась полезной у пациентов с тяжелым сепсисом без значительных побочных эффектов на основании данных рандомизированного клинического исследования фазы 3 [12]. Рекомендуемая доза препарата для взрослых – от 100-200 мг в день до 100 мг три раза в неделю.

Другая молекула, продуцируемая для IL-блокады, – канакинумаб, который является высокоаффинным, полностью гуманизированным, моноклональным анти-IL-1 $\beta$ -антителом с изотипом IgG1. После инъекции канакинумаба (150 мг) пиковая концентрация в сыворотке достигается через 7 дней. Рекомендуемый интервал дозирования – каждые 2 месяца [11].

Третья молекула, разработанная для блокады IL-1, представляет собой рилонацепт – рекомбинантный растворимый рецептор IL-1. Период полувыведения рилонацепта – 6,3-8,6 дня. Рекомендуемая нагрузочная доза – 2,2 мг/кг, при максимальной дозе 160 мг; поддерживающая доза составляет половину нагрузочной дозы в неделю [13]. Об использовании канакинумаба или рилонацепта для тяжелых инфекций COVID-19 еще не сообщалось.

TNF- $\alpha$  – ключевой провоспалительный цитокин, провоцирующий многие острые и хронические воспалительные патологии, включая некоторые аутоиммунные заболевания и септический шок. Агенты против TNF- $\alpha$  обычно используются для лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита и псориатического артрита. Хотя уровни TNF- $\alpha$  в сыворотке у пациентов с SARS были умеренно повышены, гораздо более высокая его концентрация наблюдалась у пациентов с инфекцией COVID-19, что положительно коррелировало с тяжестью заболевания. Хотя терапия анти-ФНО была предложена в качестве потенциального лечения для COVID-19, достаточных данных об эффективности ее применения нет [14, 15].

Наиболее клинически изученный в терапии «цитокинового шторма» при тяжелом течении

COVID-19 – препарат тоцилизумаб. Тоцилизумаб – это рекомбинантный гуманизированный антагонист рецептора IL-6, который препятствует связыванию IL-6 с его рецептором и блокирует передачу сигналов. Тоцилизумаб используется для лечения ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, гигантоклеточного артериита и доказал свою ценность в лечении «цитокинового шторма», вызванного клеточной терапией для гематологических злокачественных новообразований [16]. Поскольку IL-6 – наиболее опасный и часто упоминаемый в публикациях цитокин, уровень которого повышается у пациентов с COVID-19 (а повышенные уровни IL-6 связаны с более высокой смертностью), тоцилизумаб является главным медикаментозным препаратом для применения при лечении «цитокинового шторма», сопровождающего COVID-19. Обнадеживающие результаты получены в Китае, где тоцилизумаб использовался для лечения пациентов с тяжелым и критическим COVID-19. Клинические данные показали, что симптомы, гипоксигенация и изменения на компьютерной томографии были улучшены сразу после лечения тоцилизумабом у большинства пациентов, что позволяет предположить, что данный препарат может быть эффективным терапевтическим средством для лечения «цитокинового шторма», связанного с COVID-19 [17]. При этом рекомендуемая доза тоцилизумаба составляет 8 мг/кг внутривенно в виде одной или двух доз с интервалом 12-24 часа (максимальная доза – 800 мг). Склонность к общим инфекциям, гепатотоксичности, гипертриглицеридемия и возможность возникновения дивертикулита – основные недостатки лечения этим препаратом [18]. Существуют также данные, указывающие на возникновение кандидемии и инвазивного кандидоза после терапии тоцилизумабом [19]. Кроме того, использование ингибиторов IL-6, в частности тоцилизумаба, имеет потенциальную опасность возникновения инфекционных заболеваний [20].

### **Экстракорпоральная детоксикация**

Другим, не менее значимым способом блокады «цитокинового шторма» и предотвращения полиорганной дисфункции, может быть применение экстракорпорального очищения крови (ЭОК). Описано патофизиологическое обоснование ЭОК для восстановления «иммунного гомеостаза» при «цитокиновом шторме» разного происхождения [21]. Китайскими коллегами показано, что применение методов ЭОК значительно снижает уровень IL-6, СРБ и повышает число лимфоцитов [22].

### **Селективная гемосорбция (гемоперфузия)**

На основании патофизиологического обоснования удаления цитокинов и химических медиаторов для лечения тяжелых форм COVID-19 были предложены каскадная гемофильтрация, высокообъемная гемофильтрация, плазмаферез, гемоперфузия, экстракорпоральная поддержка печени, высокоадсорбционная гемофильтрация и перфузия через мембраны с отсечкой молекул средней массы [23]. В апреле 2020 г. FDA времен-

но разрешило экстренное использование устройства CytoSorb объемом 300 мл для проведения гемоперфузии у пациентов с COVID-19 [24]. На основании результатов тестирования производительности и клинического опыта FDA пришла к выводу, что устройство CytoSorb (Cytosorbents Inc., Нью-Джерси, США) может быть эффективным при лечении пациентов с подтвержденным COVID-19 путем удаления разных провоспалительных цитокинов из их крови. Неспецифическое или специфическое удаление некоторых связанных с повреждением патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, скорее всего, играет ключевую роль в модуляции воспалительного ответа для развития сепсиса. В этой связи элиминация цитокинов может привести к снижению их пиковых концентраций и изменению соотношения цитокинов/хемокинов в тканях и крови, что положительно влияет на перенос лейкоцитов. Однако пациенты с COVID-19 не являются однородными с точки зрения их воспалительного фенотипа, имеют широко варьирующие уровни цитокинов в крови (например, ИЛ-6 может варьировать от <10 до >1 млн пг/мл) [23, 25]. Показано, что гемоадсорбер на основе полистирола CytoSorb эффективно адсорбирует цитокины и другие токсины средней молекулярной массы, снижая тем самым концентрацию в крови. Эта методика регулярно используется в клинической практике в Евросоюзе для других состояний, при которых происходит «цитокиновый шторм». Позитивные эффекты гемоперфузии были продемонстрированы для предотвращения развития и прогрессирования ОРДС, острого повреждения почек, печеночной недостаточности и септического шока путем удаления цитокинов и других медиаторов воспаления, в конечном итоге предотвратившие прогрессирование полиорганной недостаточности [26]. 54-летний мужчина с диагнозом COVID-19 был госпитализирован в отделение интенсивной терапии. Насыщение кислородом у пациента составляло 80% при использовании кислородной маски, но затем постепенно снижалось. После 4 сеансов гемоперфузии и непрерывной заместительной почечной терапии насыщение  $O_2$  достигло 95% и пациент был переведен в общее отделение.

Таким образом, выполнение этих методов детоксикации на ранних стадиях ОРДС может устранить необходимость интубации пациентов с COVID-19. В другом случае был пациент с септическим шоком, у которого развилась мультиорганная дисфункция, потребовавшая постоянной вено-венозной гемодиализации вследствие острого повреждения почек. Уровень ИЛ-6 у него был выше 5000 пг/мл. Для детоксикации в контур гемодиализации врезали колонку CytoSorb. Продолжительность фильтрации составила 60 часов. В результате такой терапии концентрация ИЛ-6 значительно уменьшилась. Гемодиализация была прекращена, так как почка начала функционировать нормально и пациент впоследствии полностью выздоровел [26].

Недавно завершено наблюдательное исследование пациентов с COVID-19 [27]. Пациенты

набирались из отделений интенсивной терапии 7 центров Германии (примерно 10 отделений интенсивной терапии) в возрасте 18-80 лет с положительным тестом ПЦР на SARS-CoV-2, с уровнем С-реактивного белка  $\geq 100$  мг/л, прокальцитонинном  $< 2$  нг/л, а также подозреваемым «цитокиновым штормом», диагностированным на основании имеющейся вазоплегии (норэпинефрин  $> 0,2$  мкг/мин/кг для достижения среднего артериального давления  $\geq 65$  мм рт. ст.). Промежуточные результаты исследования показали улучшение выживаемости пациентов на фоне применения исследуемой методики очищения крови.

Немецкие клиницисты также полагают, что использование антицитокинового гемосорбента CytoSorb купирует «цитокиновый шторм» путем поглощения молекулярных составляющих самого вируса (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны), а не только активно удаляет отдельные каскады воспалительных реакций. Авторы считают, что применение гемосорбции у некоторых пациентов с «цитокиновым штормом» на фоне COVID-19 оправдано даже до появления проспективных данных с учетом динамики патологического процесса, уже имеющихся данных и высокой смертности при тяжелом течении заболевания [28]. Следует упомянуть, что применение гемосорбции с целью элиминации цитокинов вошло в рекомендации в Италии по терапии пациентов с COVID-19, находящихся на диализе или имеющих почечный трансплантат в случаях, когда пациент не получал терапию тоцилизумабом ввиду несоответствия критериям применения тоцилизумаба, а также по организационным или техническим причинам.

Группа авторов рекомендаций в этих случаях предлагает рутинное применение CytoSorb (длительность 48 часов, сет и адсорбер следует заменить через 24 часа) либо его использовать после применения тоцилизумаба в течение 24-48 часов [29].

### *Плазмаферез*

В период пандемии Р. Keith и соавторы первыми предложили использование дополнительного метода лечения – терапевтического плазмообмена в качестве потенциально нового подхода в терапии тяжелых форм COVID-19. Основой для предполагаемой эффективности метода стал тот факт, что пациенты с негативным системным ответом на тяжелые инфекции, такие как сепсис, обычно умирают не от самого патогена, а от подавляющего патологического ответа хозяина на него [30]. Хотя патофизиологические изменения, лежащие в основе COVID-19, определены лишь недавно, уже четко известно об эндотелиальной дисфункции, индуцированной SARS-CoV-2, микро- и макрососудистом тромбозе и опосредованном цитокинами гипервоспалении в качестве ключевых факторов при определении клинического исхода [31]. Новым подходом к лечению тяжелых форм коронавирусной инфекции является также использование терапевтического плазмообмена при молниеносном течении COVID-19 [32]. Многие специалисты

по интенсивной терапии уверены, что не следует опасаться риска воздействия плазмафереза на пациентов с тяжелым течением COVID-19 [33]. Однако некоторые авторы не уверены в необходимости применения плазмафереза при септическом шоке на фоне инфекции COVID-19 ввиду возможных фатальных осложнений [34]. В руководящих принципах Американского общества плазмафереза 2019 г. указано, что плазмаферез содержит рекомендации к применению категории 3 в отношении сепсиса с полиорганной недостаточностью, в которой принятие решений следует индивидуализировать. По всей видимости, эти же рекомендации можно экстраполировать на пациентов с тяжелым течением COVID-19 [35].

P. Keith и соавторы описали случай пневмонии SARS-CoV-2 с септическим шоком и полиорганной недостаточностью, который продемонстрировал значительное клиническое улучшение после терапевтического плазмафереза у 65-летней женщины с множественными сопутствующими заболеваниями, с прогрессирующей одышкой и сухим кашлем [36]. Было установлено, что у нее обнаружена COVID-19-ассоциированная пневмония, развились прогрессирующая гипоксемия и шок, требующие вазопрессоров и неинвазивной вентиляции с положительным давлением. Учитывая прогрессирование сепсиса с полиорганной недостаточностью, пациентке были проведены сеансы плазмафереза, что привело к быстрому клиническому улучшению. Этот случай подтверждает теорию, что обмен плазмы может помочь уменьшить эндотелиопатию, вызванную «цитокиновым штормом», и микротромбоз, связанный с COVID-19.

Важность подозрения на неврологическое вовлечение пациентов с тяжелой формой COVID-19 и потенциальную пользу плазмафереза в их лечении высказали L. Dogan и соавторы [37]. Кроме того, их результаты указывают на гипотезу аутоиммунного (опосредованного антителом) вовлечения как мозговых оболочек, так и мозговой паренхимы во время тяжелой инфекции COVID-19. Эффективность еще одной, уже гибридной экстракорпоральной методики, плазмафереза в сочетании с продленной вено-венозной гемофильтрацией при тяжелой пневмонии, ассоциированной с COVID-19, у 52-летней женщины описана группой китайских врачей [38]. Плазмаферез пациентке выполняли в общей сложности три раза в течение 120 минут за сеанс на фоне продолжающейся продленной вено-венозной гемофильтрации. Улучшение клинических, лабораторных и рентгенографических проявлений после сеанса подтвердило предположение, что «цитокиновый шторм» был причиной этих проблем. Китайскими исследователями опубликовано клиническое наблюдение за 6 тяжелыми пациентами с COVID-19, получавшими плазмаферез или тоцилизумаб [39]. Установлено, что уровни С-реактивного белка и ИЛ-6 были значительно снижены, а показатели лимфоцитов и протромбиновое время улучшились у 3 пациентов после лечения плазмаферезом. В то время как уровень воспаления значительно не уменьшился, а число лимфо-

цитов и протромбиновое время не улучшилось у 3 пациентов, получавших тоцилизумаб. Таким образом, авторы предполагают, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 с сильной воспалительной реакцией может быть предпочтителен плазмаферез.

### *Методы почечно-заместительной терапии (ПЗТ)*

Прямое поражение почек при инфекции COVID-19 имеет в целом низкую распространенность [40]. Частота ОПП у пациентов с инфекцией COVID-19 составляет около 3-15%, а у пациентов с тяжелой инфекцией, требующих ухода в отделении интенсивной терапии, показатели острого повреждения почек значительно выше – от 15 до 50%. ОПП – независимый фактор риска смертности у пациентов с COVID-19 [41]. Выявлено несколько возможных путей, приводящих к повреждению почек. Это острая вирусная кардиомиопатия, которая может способствовать почечной гиперемии и гипоперфузии, и почечная медуллярная гипоксия, развивающаяся при ОРДС и представляющая собой дополнительное повреждение тубул [3, 42]. В этой связи как с целью протезирования функции почек, так и элиминации «цитокинового шторма» возможно применение методов ПЗТ [23]. При ее проведении создание искусственной гипокоагуляции требует дополнительной дозы антикоагулянта как для поддержания перфузии по контуру, так и для лечения тромбофилии у пациента. При использовании нефракционированного гепарина следует начинать с 10 МЕ/кг/час, однако некоторым пациентам может потребоваться более высокая дозировка – до 15 и 20 МЕ/кг/час для профилактики тромбоза контура. Кроме того, могут быть использованы для антикоагуляции и низкомолекулярные гепарины либо региональная цитратная антикоагуляция, хотя никаких доказательств превосходства этих методов антикоагуляции при COVID-19 не представлено [23]. Об эффективности продленных методов ПЗТ в элиминации избытка цитокинов сообщили F. Dastan и соавторы [43]. Поскольку COVID-19 часто приводит к ОРДС, осложненному ОПП, традиционными показаниями к ПЗТ у этих пациентов являются общепринятые для лечения ОПП. F. Nalesso и соавторы разработали протокол проведения продленного вено-венозного гемодиализа с фильтром с высокой частотой отсечки на фоне региональной цитратной антикоагуляции [44]. Такие фильтры при диффузии определяют улучшенный клиренс цитокинов с меньшим сгустком фильтра из-за более низкой фракции фильтрации. Пролечены 7 пациентов с COVID-19 с ОПП 2 и 3 стадии. Несмотря на небольшую когорту пациентов, данный протокол демонстрировал снижение смертности.

Кроме того, в разных исследованиях сообщалось о лечении ОПП у пациентов с COVID-19 с помощью ПЗТ [45, 46]. В ретроспективном когортном исследовании, проведенном Yang et al., пациенты с COVID-19, нуждающиеся в инвазивной искусственной вентиляции лёгких, получали ПЗТ и показали значительное снижение смер-

ности по сравнению с пациентами без использования методов ПЗТ (54,5 против 74,6%,  $p=0,032$ ) [47].

### Выводы

Согласно литературным данным, основанным на клинических наблюдениях и некоторых малочисленных клинических исследованиях,

### Литература

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](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200526-covid-19-sitrep-127.pdf?sfvrsn=$7b6655ab_8). – Date of access: 27.05.2020.
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>. – doi: 10.1101/2020.04.23.20076737.
3. 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/S0140-67362030183-5.
4. 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>.
5. 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.
6. 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.
7. Braciale, T. Immunity to viruses / T. Braciale, Y. Hahn // Immunol. Rev. – 2013. – Vol. 255, iss. 1. – P. 5-12. – doi: 10.1111/immr.12109.
8. The COVID-19 cytokine storm; What we know so far / D. Ragab [et al.] // Front. Immunol. – 2020. – Vol. 11. – P. 1446. – <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>.
9. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395, iss. 10223. – P. 507-513. – doi: 10.1016/S0140-67362030211-7.
10. Shimizu M. Clinical features of cytokine storm syndrome // Cytokine Storm Syndrome / ed.: R. Cron, E. Behrens. – Cham : Springer, 2019. – P. 31-42. – doi: 10.1007/978-3-030-22094-5\_3.
11. Assessment of effectiveness of anakinra and canakinumab in patients with colchicine-resistant/unresponsive familial Mediterranean fever / A. Şahin [et al.] // Adv. Rheumatol. – 2020. – Vol. 60, iss. 1. – P. 12. – doi: <https://doi.org/10.1186/s42358-020-0117-1>.
12. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of the macrophage activation syndrome: re-analysis of a prior phase III trial / B. Shakoory [et al.] // Crit. Care Med. – 2016. – Vol. 44, iss. 2. – P. 275-281. – doi: 10.1097/CCM.0000000000001402.
13. Efficacy and safety of interleukin-1 inhibitors in familial Mediterranean fever patients complicated with amyloidosis / O. Varan [et al.] // Mod. Rheumatol. – 2019. – Vol. 29, iss. 2. – P. 363-366. – <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1457469>.
14. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments / J. Stebbing [et al.] // Lancet. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 20, iss. 4. – P. 400-402. – doi: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8.
15. COVID-19: the new challenge for rheumatologists / F. Ferro [et al.] Clin. Exp. Rheumatol. – 2020. – Vol. 38, iss. 2. – P. 175-180.
16. Management of cytokine release syndrome related to CAR-T cell therapy / H. Chen [et al.] // Front. Med. – 2019. – Vol. 13, iss. 5. – P. 610-617. – doi: 10.1007/s11684-019-0714-8.
17. 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.
18. 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>.
19. 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.
20. 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, iss. 2. – P. 100-102. – doi: 10.5582/ddt.2020.03006.
21. 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.
22. 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.
23. 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).
24. 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: 27.05.2020.
25. Relationship between alternative resuscitation strategies, host response and injury biomarkers, and outcome in septic shock: analysis of the protocol-based care for early septic shock study / J. A. Kellum [et al.] // Crit. Care Med. – 2017. – Vol. 45, iss. 3. – P. 438-445. – doi: 10.1097/CCM.0000000000002206.
26. Early hemoperfusion for cytokine removal may contribute to prevention of intubation in patients infected with COVID-19 / E. Esmaeili Vardanjani [et al.] // Blood Purif. – 2020. – P. 1-4. – doi: 10.1159/000509107. (Epub ahead of print).

27. 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.
28. Napp, L. C. Extracorporeal hemoadsorption an option for COVID-19 associated cytokine storm syndrome / L. C. Napp, J. Bauersachs // *Shock*. – 2020. – doi: 10.1097/SHK.0000000000001568. (Epub ahead of print).
29. Management of patients on dialysis and with kidney transplant during COVID-19 coronavirus infection / F. Alberici [et al.] // *G. Ital. Nefrol.* – 2020. – Vol. 37, iss. 2 – P. 1-6. – doi: 10.22141/2307-1257.9.2.2020.203411.
30. A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19 / P. Keith [et al.] // *Crit. Care*. – 2020. – Vol. 24, iss. 1. – P. 128. – <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2836-4>.
31. 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.
32. A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19 / P. Keith [et al.] // *Crit. Care*. – 2020. – Vol. 24, iss. 1. – P. 128. – doi: 10.1186/s13054-020-2836-4.
33. First do no harm-beware the risk of therapeutic plasma exchange in severe COVID-19 / K. Stahl [et al.] // *Crit. Care*. – 2020. – Vol. 24, iss. 1. – P. 363. – doi: 10.1186/s13054-020-03070-7.
34. Therapeutic plasma exchange as a routine therapy in septic shock and as an experimental treatment for COVID-19: we are not sure / P. M. Honore [et al.] // *Crit. Care*. – 2020. – Vol. 24, iss. 1. – P. 226. – doi: 10.1186/s13054-020-02943-1.
35. Padmanabhan, A. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the eight special issue / A. Padmanabhan, L. Connelly-Smith, N. Aquilino // *J. Clin. Apher.* – 2019. – Vol. 34, iss. 3. – P. 171-354. – <https://doi.org/10.1002/jca.21705>.
36. The successful use of therapeutic plasma exchange for severe COVID-19 acute respiratory distress syndrome with multiple organ failure / P. Keith [et al.] // *SAGE Open Med. Case Rep.* – 2020. – Vol. 8. – 2050313X20933473. – doi: 10.1177/2050313X20933473.
37. 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.
38. Application of plasma exchange in association with higher dose CVVH in cytokine storm complicating COVID-19 / J. H. Lin [et al.] // *Med. Assoc.* – 2020. – Vol. 119, iss. 6. – P. 1116-1118. – doi: 10.1016/j.jfma.2020.04.023.
39. Clinical observation of 6 severe COVID-19 patients treated with plasma exchange or tocilizumab / S. Luo [et al.] // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2020. – Vol. 49, iss. 2. – P. 227-231. – doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.06.
40. 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.
41. 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.
42. 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>.
43. Continuous 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.
44. A continuous renal replacement therapy protocol for patients with acute kidney injury in intensive care unit with COVID-19 / F. Nalesso [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9, iss. 5. – P. 1529. – doi: 10.3390/jcm9051529.
45. 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.
46. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 579. – P. 270-273. – doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
47. Effect of continuous renal replacement therapy on all-cause mortality in COVID-19 patients undergoing invasive mechanical ventilation: a retrospective cohort study : preprint / Y. Yang [et al.] // *medRxiv*. – 2020. – 22 p. – doi: 10.1101/2020.03.16.20036780.

### References

- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report 127. 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).
- 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>.
- 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/S0140-67362030183-5.
- 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>.
- 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.
- 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.
- Braciale T, Hahn Y. Immunity to viruses. *Immunol. Rev*. 2013;255(1):5-12. doi: 10.1111/imr.12109.
- Ragab D, Eldin HS, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 cytokine storm; What we know so far. *Front. Immunol.* 2020;11:1446. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of

- 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-513. doi: 10.1016/S0140-67362030211-7.
10. 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.
  11. Şahin A, Derin ME, Albayrak F, Karakaş B, Karagöz Y. Assessment of effectiveness of anakinra and canakinumab in patients with colchicine-resistant/unresponsive familial Mediterranean fever. *Adv Rheumatol*. 2020;60(1):12. doi: <https://doi.org/10.1186/s42358-020-0117-1>.
  12. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, Cron RQ, Opal SM. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of the macrophage activation syndrome: re-analysis of a prior phase III trial. *Crit. Care Med*. 2016;44(2):275-281. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402.
  13. Varan Ö, Kucuk H, Babaoglu H, Guven SC, Ozturk MA, Haznedaroglu S, Goker B, Tufan A. Efficacy and safety of interleukin-1 inhibitors in familial Mediterranean fever patients complicated with amyloidosis. *Mod Rheumatol*. 2019;29(2):363-366. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1457469>.
  14. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, Richardson P. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet. Infect. Dis*. 2020;20(4):400-402. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8).
  15. Ferro F, Elefante E, Baldini C, Bartoloni E, Puxeddu I, Talarico R, Mosca M, Bombardieri S. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2020;38(2):175-180.
  16. Chen H, Wang F, Zhang P, Zhang Y, Chen Y, Fan X, Cao X, Liu J, Yang Y, Wang B, Lei B, Gu L, Bai J, Wei L, Zhang R, Zhuang Q, Zhang W, Zhao W, He A. Management of cytokine release syndrome related to CAR-T cell therapy. *Front. Med*. 2019;13:610-617. doi: 10.1007/s11684-019-0714-8.
  17. 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.
  18. 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>.
  19. 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.autrev.2020.102564.
  20. Zhang Y, Zhong Y, Pan L, Dong J. Treat 2019 novel coronavirus (COVID-19) with IL-6 inhibitor: are we already that far? *Drug Discov. Ther*. 2020;14(2):100-102. doi: 10.5582/ddt.2020.03006.
  21. Ronco C, Bellomo R, Lonneman G. Sepsis: theory and therapies. *N. Engl. J. Med*. 2003;348(16):1600-1602. doi: 10.1056/NEJM200304173481616
  22. 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.
  23. 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.
  24. FDA. Emergency Use Authorizations for Medical Devices. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations>.
  25. Kellum JA, Pike F, Yealy DM, Huang DT, Shapiro NI, Angus DC. Relationship between alternative resuscitation strategies, host response and injury biomarkers, and outcome in septic shock: analysis of the protocol-based care for early septic shock study. *Crit. Care Med*. 2017;45(3):438-445. doi: 10.1097/CCM.0000000000002206.
  26. Esmaeili Vardanjani A, Ronco C, Rafiei H, Golitaleb M, Pishvaei MH, Mohammadi M. Early hemoperfusion for cytokine removal may contribute to prevention of intubation in patients infected with COVID-19. *Blood Purif*. 2020;1-4. doi: 10.1159/000509107. Epub ahead of print.
  27. 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.
  28. Napp LC, Bauersachs J. Extracorporeal hemoadsorption an option for COVID-19 associated cytokine storm syndrome. *Shock*. 2020. doi: 10.1097/SHK.0000000000001568. Epub ahead of print.
  29. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A, Maffei C, Possenti S, Gaggia P, Movilli E, Bove S, Malberti F, Farina M, Bracchi M. Management of patients on dialysis and with kidney transplant during COVID-19 coronavirus infection. *G. Ital. Nefrol*. 2020;37(2):1-6. doi: 10.22141/2307-1257.9.2.2020.203411.
  30. Keith P, Day M, Perkins L, Moyer L, Hewitt K, Wells A. A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19. *Crit. Care*. 2020;24(1):128. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2836-4>.
  31. 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.
  32. Keith P, Day M, Perkins L, Moyer L, Hewitt K, Wells A. A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19. *Crit. Care*. 2020;24(1):128. doi: 10.1186/s13054-020-2836-4.
  33. Stahl K, Bode C, David S. First do no harm-beware the risk of therapeutic plasma exchange in severe COVID-19. *Crit. Care*. 2020;24(1):363. doi: 10.1186/s13054-020-03070-7.
  34. Honore PM, Mugisha A, Kugener L, Redant S, Attou R, Gallerani A, De Bels D. Therapeutic plasma exchange as a routine therapy in septic shock and as an experimental treatment for COVID-19: we are not sure. *Crit. Care*. 2020;24(1):226. doi: 10.1186/s13054-020-02943-1.
  35. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aquilino N. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the eight special issue. *J. Clin. Apher*. 2019;34(3):171-354. <https://doi.org/10.1002/jca.21705>.

36. Keith P, Day M, Choe C, Perkins L, Moyer L, Hays E, French M, Hewitt K, Gravel G, Guffey A, Scott LK. The successful use of therapeutic plasma exchange for severe COVID-19 acute respiratory distress syndrome with multiple organ failure. *SAGE Open Med. Case Rep.* 2020;8:2050313X20933473. doi: 10.1177/2050313X20933473.
37. 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.
38. Lin JH, Chen YC, Lu CL, Hsu YN, Wang WJ. Application of plasma exchange in association with higher dose CVVH in cytokine storm complicating COVID-19. *Med. Assoc.* 2020;119(6):1116-1118. doi: 10.1016/j.jfma.2020.04.023.
39. Luo S, Yang L, Wang C, Liu C, Li D. Clinical observation of 6 severe COVID-19 patients treated with plasma exchange or tocilizumab. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020;49(2):227-231. doi:10.3785/J.ISSN.1008-9292.2020.03.06.
40. 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.
41. 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.
42. 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>.
43. Dastan F, Saffaei A, Mortazavi SM, Jamaati H, Adnani N, Roudi SS, Kiani A, Abedini A, Hashemian SMR. Continues 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.
44. Nalesso F, Garzotto F, Cattarin L, Gobbi L, Qassim L, Sgarabotto L, Tiberio I, Calò LA. A continuous renal replacement therapy protocol for patients with acute kidney injury in intensive care unit with COVID-19. *J. Clin. Med.* 2020;9(5):1529. doi: 10.3390/jcm9051529.
45. 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.
46. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
47. Yang Y, Shi J, Ge S, Guo S, Xing X, Wang Y, Cheng A, Liu Q, Li J, Ning Y, He F, Xu G. Effect of continuous renal replacement therapy on all-cause mortality in COVID-19 patients undergoing invasive mechanical ventilation: a retrospective cohort study. *medRxiv* [Preprint]. 2020. [posted 2020 March 20]. Available from: doi: 10.1101/2020.03.16.20036780.

## BLOCKADE OF THE CYTOKINE STORM IN SEVERE SARS-COV-2 INFECTION: DRUG SUPPRESSION OR EXTRACORPOREAL ELIMINATION?

*Yakubtsevich R. E.*

*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

*Background: The urgency of the treatment of severe COVID-19 is due to high mortality rate both in general patient population (6.4%) and in patients in intensive care units (25.8%). The cytokine storm is a pathological condition leading to high mortality. There are 2 approaches to reducing inflammatory cytokines in blood: blocking their production by drugs and extracorporeal removal. However, the choice is rather challenging.*

*Purpose: A literature analysis was carried out to study modern approaches to prescribing medications and using extracorporeal detoxification for the blockade of the cytokine storm in severe COVID-19 patients.*

*Material and methods: A total of 47 literature sources were analyzed.*

*Results: The obtained information on modern methods of blocking the cytokine storm in severe COVID-19 infection indicates the effectiveness of both tocilizumab and selective anticytokine hemosorption as well as plasmapheresis and methods of renal replacement therapy.*

*Conclusion: Based on our clinical observations, it was found out that not only drug suppression of inflammatory cytokines but also methods of extracorporeal blood purification can be effective in the treatment of severe COVID-19 pneumonia.*

**Keywords:** *Sars-CoV-2, coronavirus, COVID-19, pneumonia, acute respiratory distress syndrome, cytokines, extracorporeal blood purification, hemosorption, plasmapheresis*

*For citation: Yakubtsevich RE. Cytokine storm blockade in severe infection patients caused by SARS-CoV-2: drug suppression or extracorporeal elimination? Journal of the Grodno State Medical University. 2020;18(5):505-512. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-5-505-512>.*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Об авторах / About the authors**

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

Поступила / Received: 01.09.2020

Принята к публикации / Accepted for publication: 18.09.2020