



ВЛИЯНИЕ ГЕМОСОРБЦИИ С ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ АУТОГЕМОМАГНИТОТЕРАПИЕЙ В СРАВНЕНИИ С МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИЕЙ АНТАГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРОВ ИЛ-6 НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19

Д. Н. Ракашевич¹, Р. Э. Якубцевич¹, И. А. Парфинович², В. В. Валентюкевич³

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Лидская центральная районная больница, Лида, Беларусь

³Гродненская областная инфекционная клиническая больница, Гродно, Беларусь

Введение. Инфекция SARS-CoV-2 в 10-20% случаев характеризуется гиперцитокинемией и в этой связи патогенетически обосновано применение блокаторов рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6), в частности тоцилизумаба и ливелимаба, но также имеет место использование антицитокиневой гемосорбции. Определить, какой из методов предпочтителен у пациентов с тяжелым течением COVID-19, невозможно ввиду отсутствия крупных сравнительных исследований между медикаментозными и экстракорпоральными методами антицитокиневой терапии.

Цель. Сравнить эффективность гемосорбции через гемосорбент «Гемо-Протеазосорб» в комбинации с экстракорпоральной аутогемомагнитотерапией и медикаментозной супрессией антагонистами рецепторов ИЛ-6 на респираторный статус, гемостаз, кислотно-основное состояние крови, детоксикационную функцию печени и почек у пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19.

Материал и методы. Были изучены клинико-лабораторные показатели 102 пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции и при развившемся «цитокиневом шторме». Всех пациентов разделили на три группы: гемосорбция с магнитной обработкой крови («ГС+МОК») (41 пациент), «Тоцилизумаб» (40 пациентов) и «Ливелимаб» (20 пациентов).

Изучали следующие показатели: количество эритроцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, концентрацию общего белка, креатинина, мочевины, общего билирубина, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), фибриногена, Д-димеров, кислотно-основное состояние и газовый состав крови. Для оценки респираторного статуса оценивались респираторный индекс (РИ), ROX-индекс, суммарный поток кислорода и динамика уровня респираторной поддержки. Для оценки гемодинамики оценивали среднее артериальное давление и частоту сердечных сокращений, также оценивали температуру тела пациентов.

Результаты. Полученные результаты демонстрируют, что при сочетанном использовании МОК и гемосорбции через сорбент «Гемо-Протеазосорб» у пациентов с тяжелым течением COVID-19 не отмечается значимых колебаний в показателях гемодинамики, уровнях мочевины, креатинина, общего билирубина, АСТ и АЛТ, в это же время при использовании тоцилизумаба отмечается повышение уровней мочевины, общего билирубина и АЛТ, а в группе «Ливелимаб» – концентрации мочевины.

При использовании ГС+МОК отмечены снижение уровня фибриногена на следующие сутки, а также тенденция к снижению Д-димеров, в то же время при терапии блокаторов рецепторов ИЛ-6 значимое снижение уровня фибриногена установлено только на шестые-восьмые сутки. Количество тромбозэмболических осложнений также было ниже у пациентов на фоне экстракорпоральной детоксикации. На фоне ГС+МОК наблюдается повышение показателей респираторного статуса (РИ, ROX-индекс, снижение суммарного потока кислорода) уже на следующие сутки, а в группах «Тоцилизумаб» и «Ливелимаб» рост этих показателей отмечен только на шестые-восьмые сутки исследования, при этом на следующие сутки в обеих группах установлено снижение ROX-индекса и отсутствие динамики суммарного потока кислорода. В группе «ГС+МОК» получены результаты, свидетельствующие о том, что данная методика как более значимо предотвращает переход на следующий уровень респираторной поддержки, так и способствует ее снижению по сравнению с блокаторами рецепторов ИЛ-6. При анализе кислотно-основного состояния крови на фоне ГС+МОК отмечено снижение уровня лактата и повышение HCO_3^- и дефицит/избыток оснований, что свидетельствует о компенсации метаболического ацидоза. Подобные результаты при использовании блокаторов рецепторов ИЛ-6 получены только на шестые-восьмые сутки исследования, но при этом ни на одном этапе не было установлено нормализации концентрации лактата в крови пациентов.

Выводы. Применение ГС+МОК имеет ряд преимуществ перед терапией блокаторами рецепторов ИЛ-6, что проявляется отсутствием кардио-, гепато- и нефротоксичности, более значимым положительным влиянием на гемостаз, респираторный статус и кислотно-основное состояние пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, гемосорбция, гемоперфузия, магнитная обработка крови, аутогемомагнитотерапия, тоцилизумаб, ливелимаб.

Для цитирования: Влияние гемосорбции с экстракорпоральной аутогемомагнитотерапией в сравнении с медикаментозной терапией антагонистами рецепторов ил-6 на клинико-лабораторные параметры пациентов с тяжелым течением COVID-19 / Д. Н. Ракашевич, Р. Э. Якубцевич, И. А. Парфинович, В. В. Валентюкевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2023. Т. 21, № 3. С. 250-261. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-3-250-261>.

Введение

Инфекция SARS-CoV-2 в большинстве случаев протекает бессимптомно или в легкой форме, однако в 10-20% случаев заболевание может прогрессировать до острого респираторного дистресс-синдрома с развитием синдрома активации макрофагов, приводящего к развитию цитокинового шторма [1]. Цитокиновый шторм в комбинации с нарастающей гипоксией у данных пациентов приводит к возникновению полиорганной дисфункции (сердечно-сосудистой, мочевыделительной, гепатобилиарной, центральной нервной системы) и, как следствие, – к летальному исходу. В систематическом обзоре и метаанализе, касающемся иммунологического ответа на COVID-19, установлено значимое повышение концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) при тяжелом течении COVID-19 и взаимосвязь между высоким уровнем ИЛ-6 и неблагоприятным клиническим исходом [2].

У пациентов с гиперцитокинемией патогенетически обосновано применение блокаторов рецепторов ИЛ-6. Наиболее изученный из этой группы – тоцилизумаб, который представляет собой рекомбинантный гуманизированный антагонист рецепторов ИЛ-6 [3]. К основным осложнениям, ассоциированным с применением тоцилизумаба, относят повышение риска развития тяжелых инфекций, в частности бактериального сепсиса, тромбоцитопении, нейтропении, гепатотоксичности, дивертикулита, кандидемии и инвазивного кандидоза [4]. Эффективность применения тоцилизумаба у пациентов с тяжелым течением COVID-19 была продемонстрирована в исследовании RECOVERY, где было отмечено увеличение показателя 28-дневной выживаемости [5]. Однако клинические испытания, опубликованные в регистре COVACTA, не показали увеличения выживаемости у пациентов с тяжелой коронавирусной пневмонией, нуждающихся в госпитализации в отделение интенсивной терапии на фоне терапии тоцилизумабом [6].

Другой препарат, относящийся к группе блокаторов рецепторов ИЛ-6, применяемый при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19, – ливелимаб. Данный препарат представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело к субъединице рецептора ИЛ-6. Препарат блокирует мембранные рецепторы ИЛ-6, что позволяет купировать развитие провоспалительного каскада, препятствуя активации антигенпрезентирующих клеток, В- и Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, эндотелиальных клеток и фибробластов, избыточной продукции других провоспалительных цитокинов и острофазовых белков [7]. Экспертами из России продемонстрированы данные по клинической эффективности и безопасности подкожного и внутривенного применения ливелимаба в лечении среднетяжелого и тяжелого течения новой коронавирусной инфекции, в том числе у коморбидных пациентов [8].

Из альтернативных методов борьбы с «цитокиновой агрессией» обосновано применение антицитокиновой гемоперфузии для удаления цитокинов и химических медиаторов из крови

пациентов с тяжелым течением COVID-19 [9]. Эффективность гемоперфузии была констатирована в систематическом обзоре баз данных PubMed и EMBASE, включающем 11 статей о применении гемоперфузии при COVID-19. В данном обзоре продемонстрировано значимое снижение уровня ИЛ-6 после гемоперфузии в большинстве исследований [10]. В серии клинических случаев у 10 пациентов на фоне гемоперфузии через CytoSorb установлено снижение уровня ИЛ-6 (712,6 [145-5000] против 136,7 [46,3-1054] пг/мл, $p=0,005$), увеличение респираторного индекса (118 [81-220] против 163 [41-340] мм рт. ст., $p=0,04$) и снижения уровня лактата (2,5 [1-18] против 1,7 [1,1-10] ммоль/л, $p=0,009$) [11]. По результатам исследования, проведенного в Республике Беларусь, определены преимущества применения сорбента «Гемо-Протеазосорб» перед медикаментозной супрессией цитокинового шторма тоцилизумабом ввиду наличия эффектов иммуномодуляции, улучшения кислородтранспортной функции крови, ее реологических свойств и возможности эффективного применения у лиц с вирусно-бактериальной инфекцией [12].

Другой фактор, обуславливающий тяжелое течение инфекции COVID-19, – гипоксия, возникающая на фоне легочного повреждения [13]. Белорусскими исследователями установлен гемопозитический эффект низкочастотного электромагнитного излучения в отношении эритропоэза, что важно для пациентов с COVID-19 при развившемся «цитокиновом шторме», так как у них наблюдается снижение уровней эритроцитов и гемоглобина в условиях выраженной воспалительной реакции [14]. В другом исследовании констатировано, что омагничивание крови при проведении гемосорбции (ГС) снижает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, что в свою очередь сопровождается улучшением гемодинамики: повышением среднего артериального давления (АД), ударного и минутного объема [15]. Результаты исследования по использованию комбинации магнитной обработки крови (МОК) с селективной гемосорбцией через сорбент «Протеазосорб» при сепсисе продемонстрировали улучшение кислородтранспортной функции крови: повышение парциального напряжения и концентрации кислорода в крови, улучшение реологических свойств крови путем снижения уровня фибриногена и протромбинового индекса, уменьшение лейкоцитарного индекса интоксикации [16]. Результаты еще одного белорусского исследования показали, что на фоне проведения гемоперфузии через гемосорбент «Гемо-Протеазосорб» в сочетании с МОК отмечается статистически значимое повышение уровней эритроцитов, гемоглобина, лимфоцитов и респираторного индекса, а также более выраженная элиминация ИЛ-6 в сравнении с группой, где проводилась только гемоперфузия [17].

Цель. Сравнить эффективность гемосорбции через гемосорбент «Гемо-Протеазосорб» в комбинации с экстракорпоральной аутогемотерапией и медикаментозной супрессией анта-

гонистами рецепторов ИЛ-6 на респираторный статус, гемостаз, кислотно-основное состояние крови (КОС), на детоксикационную функцию печени и почек у пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19.

Материал и методы

Дизайн исследования соответствовал проспективному рандомизированному исследованию. Были изучены клинико-лабораторные показатели 102 пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции и при развившемся «цитокиновом шторме», находившихся на лечении в отделениях анестезиологии и реанимации УЗ «Гродненская университетская клиника» и УЗ «Гродненская областная инфекционная клиническая больница». Всех пациентов разделили на три группы: гемосорбция с магнитной обработкой крови («ГС+МОК») (41 пациент) – среди них 21 – мужчины (51%) и 20 женщин (49%), средний возраст в исследуемой группе составил 60 (31-90) лет; индекс коморбидности Charlson составил 4,0 (0,0-8,0) балла; «Тоцилизумаб» (40 пациентов) – них 26 мужчин (65%) и 14 женщин (35%), средний возраст в исследуемой группе – 64,6 (30,0-80,0) года; индекс коморбидности Charlson – 4,0 (0,0-8,0) балла и «Ливелимаб» (20 пациентов) – среди них 10 мужчин (50%) и 10 женщин (50%), средний возраст в исследуемой группе – 64 (31,0-92,0) года; индекс коморбидности Charlson – 4,5 (1,0-7,0) балла.

Процедура гемосорбции выполнена всем пациентам через антипротеиназный биоспецифический гемосорбент «Гемо-Протеазосорб» (РБ) по следующей методике. Перед началом гемоперфузии 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 аппарата «Мультифильтрат» (Фрезениус, Германия). Кровь проходила через колонку с сорбентом «Гемопропротеазосорб», 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 – 3 (2-6). Воздействие магнитного поля на кровь осуществлялось с помощью аппарата «НемоSPOK» (ОДО «Магномед», Беларусь). Все манипуляции с проведением процедуры аутогемомагнитотерапии (МОК) проводились с соблюдением правил асептики и антисептики. Для осуществления процедуры в зазор излучателя индуктора аппарата МОК помещалась система экстракорпорального контура во время проведения гемосорбции. Кровь обрабатывали в момент ее циркуляции по системе. В это время на индуктор аппарата подавался пульсирующий ток с частотой 10 Гц. Каждый импульс характеризовался изменением тока по

частоте от 60 до 200 Гц. Магнитная индукция, создаваемая аппаратом между полюсами индуктора, составляла 140 ± 10 мТл. Процедура МОК продолжалась 30 минут и проводилась ежедневно. Общее количество сеансов МОК в течение одного курса составило 3 (2-6).

Тоцилизумаб вводили внутривенно капельно однократно в дозе 4-8 мг/кг массы тела (обычно 400, максимум 800 мг), при недостаточном ответе препарат вводился повторно в течение последующих 12 часов, однако суммарная доза не превышала 800 мг. Ливелимаб вводили подкожно в дозе 324 мг однократно в виде двух инъекций, по 162 мг каждая.

Забор крови для исследования осуществлялся до проведения процедуры экстракорпорального очищения крови в первой исследуемой группе и до введения тоцилизумаба и ливелимаба во второй и третьей группах, соответственно. Контроль результатов выполнялся на следующие и седьмые (шестые-восьмые) сутки во всех группах исследования. Общий анализ крови выполняли на устройстве АВХ «Micros» (Roche, France). Изучали следующие показатели: количество эритроцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина. Концентрацию общего белка, креатинина, мочевины, общего билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), фибриногена, Д-димеров определяли биохимическим методом на аппарате «Architect@c8000 System» (USA). С целью интерпретации газового состава и КОС крови у пациентов с тяжелым течением COVID-19 произведен анализ основных лабораторных показателей: рН (отрицательный логарифм активности иона водорода); pCO_2 (напряжение двуокиси углерода в газовой фазе, находящейся в равновесии с кровью, мм рт. ст.); ВЕ, с (стандартный дефицит (или избыток) оснований, ммоль/л); HCO_3^- (стандартный бикарбонат), Lactate (концентрация лактата, ммоль/л), позволяющих оценить нарушения газового состава и КОС крови. Данные параметры измерены с помощью анализатора газов крови ABL-800 FLEX (Radiometer, Дания).

Для оценки респираторного статуса оценивались респираторный индекс (РИ), ROX-индекс, суммарный поток кислорода и динамика уровня респираторной поддержки. У всех пациентов на всех этапах исследования регистрировали клинические показатели – частоту дыханий (ЧД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), температуру тела (Т), среднее артериальное давление (АД_{средн.}).

Статистическую обработку полученного материала проводили с помощью лицензионной программы «Statistica 10.0» (Statsoft Inc, USA). Статистические параметры признаков описывали медианами (Me) и интерквартильными размахами (значения 25-го и 75-го перцентилей). Значимость результатов оценивали методом зависимых признаков – с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (Wilcoxon test). При сравнении независимых групп с отличным от нормального распределением значений одного или двух количественных признаков исполь-

зовался непараметрический метод – критерий Манна-Уитни. Критический уровень статистической значимости принимали за $p < 0,05$. При множественных попарных сравнениях использовалась поправка Холма на p -значения.

Представленная научная работа проводилась с разрешения этических комиссий УЗ «Гродненская университетская клиника» и УЗ «Гродненская областная инфекционная клиническая больница».

Пациентам всех групп проводили комплексную медикаментозную стандартизованную интенсивную терапию согласно актуальным на каждый период пандемии рекомендациям МЗ Республики Беларусь (приказ МЗ РБ № 393; приказ МЗ РБ № 690; приказ МЗ РБ № 900).

Результаты и обсуждение

В группах «ГС+МОК» и «Левелимаб» ни на одном этапе не было отмечено значимых изменений в показателях гемодинамики и температуры тела. В группе «Тоцилизумаб» на следующие сутки исследования значимых изменений в показателях АД_{средн.} не установлено, но при этом было установлено значимое снижение ЧСС, а на шестые-восьмые сутки исследования снижение АД_{средн.} и ЧСС было статистически значимым, но при этом показатели оставались в пределах референсных значений (табл. 1).

Во всех исследуемых группах на фоне терапии наблюдалось снижение концентрации общего белка, что обусловлено тяжестью заболевания. В группе «ГС+МОК» на фоне экстракорпоральной детоксикации не установлено изменений показателей мочевины, креатинина, общего билирубина, АСТ, АЛТ. В группе «Тоцилизумаб» отмечено значимое повышение уровня мочевины на следующие сутки, а на шестые-восьмые сутки уровни мочевины, общего билирубина и АЛТ были статистически значимо повышены. В группе «Ливелимаб» на следующие сутки значимых изменений в показателях мочевины не установлено, а на шестые-восьмые сутки наблюдалось их статистически значимое повышение (табл. 2).

Во всех группах на всех этапах исследования активность протромбинового комплекса (ПК) по Квику и уровень тромбоцитов находились в пределах референсных значений.

В группе «ГС+МОК» установлено значимое снижение уровня фибриногена, а также отмечена тенденция к снижению Д-димеров на следующие и шестые-восьмые сутки на фоне экстракорпоральной детоксикации. В группе «Тоцилизумаб» значимое снижение уровня фибриногена отмечено только на шестые-восьмые сутки исследования, при этом уже на следующие сутки

Таблица 1. – Динамика изменения показателей температуры и гемодинамики у пациентов с COVID-19 в группах «ГС+МОК», «Тоцилизумаб» и «Левелимаб»

Table 1. – Dynamics of changes in temperature and hemodynamics in patients with COVID-19 in the groups of «HS + MBT», «Tocilizumab» and «Levilimab»

Показатель	Этапы исследования	Группа 1 (ГС+МОК)		Группа 2 (Тоцилизумаб)		Группа 3 (Левелимаб)	
		Me (25%, 75%)	P	Me (25%, 75%)	P	Me (25%, 75%)	P
Температура тела, °С	До лечения	36,6 (36,2-38,2)		36,6 (36,0-37,3)	0,8756 ⁺	36,6 (36,0-37,9)	0,8756 ⁺
	На след. сутки	36,6 (36,0-37,6)	1,3314*	36,6 (36,1-37,1)	0,6730 ⁺ 0,3078*	36,6 (36,0-37,8)	0,7009 ⁺ 0,9375*
	На 6-8 сутки лечения	36,6 (36,2-37,3)	1,3314*	36,6 (36,0-37,9)	0,6482 ⁺ 0,3078*	36,6 (36,0-37,3)	0,8867 ⁺ 0,8034*
АД _{средн.} , мм рт. ст.	До лечения	99 (63-123)		100 (72-120)	1,397 ⁺	98 (68-115)	1,397 ⁺
	На след. сутки	93 (62-123)	0,9277*	98,5 (66-127)	1,3454 ⁺ 0,3018*	98 (80-123)	1,3454 ⁺ 0,6813*
	На 6-8 сутки лечения	95 (69-121)	0,8814*	90 (55-119)	0,3484 ⁺ 0,0018*	93 (69-107)	0,3484 ⁺ 0,1708*
ЧСС, уд/мин	До лечения	78 (53-138)		72 (54-127)	0,0222⁺	83,5 (55-111)	0,9509 ⁺
	На след. сутки	76 (54-134)	0,3106*	64 (50-124)	0,00016⁺ 0,0014*	82,5 (55-110)	0,7645 ⁺ 1,8116*
	На 6-8 сутки лечения	82 (57-122)	0,3344*	73 (55-137)	0,5652 ⁺ 0,0439*	76 (58-114)	0,8821 ⁺ 1,8116*

Примечания:

1 - * – значение p по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона);

2 - + – значение p по отношению к аналогичному этапу лечения в группе 1 (Критерий Манна-Уитни);

3 - выделенный жирным шрифтом p – различие статистически значимо

Таблица 2. – Динамика изменения уровня общего белка, показателей почечной и печеночной функции организма в группах «ГС+МОК», «Тоцилизумаб» и «Ливелимаб»**Table 2.** – Dynamics of changes in the level of total protein, indicators of renal and hepatic function of the body in the groups of «HS + MBT», «Tocilizumab» and «Levilimab»

Показатель	Этапы исследования	Группа 1 (ГС+МОК)		Группа 2 (Тоцилизумаб)		Группа 3 (Ливелимаб)	
		Me (25%, 75%)	P	Me (25%, 75%)	P	Me (25%, 75%)	P
Общ. белок, г/л	До лечения	57 (45-72)		58 (45-71)	1,8064 ⁺	59 (39-75)	1,8064 ⁺
	На след. сутки	55 (43-72)	0,0106*	56 (43-68)	1,481 ⁺ 0,01001*	54 (40-68)	1,481 ⁺ 0,2891*
	На 6-8 сутки лечения	54 (41-69)	0,0044*	52 (43-70)	0,248 ⁺ 0,0018*	51,5 (46-64)	0,248 ⁺ 0,014*
Мочевина, ммоль/л	До лечения	6,1 (2,2-14,6)		7,65 (4,1-25,4)	0,2566 ⁺	8,5 (3,0-21,8)	0,2566 ⁺
	На след. сутки	6,6 (2,9-18,5)	0,1268*	8,5 (4,2-22,0)	0,2080 ⁺ 0,0094*	9,1 (4,2-21,3)	0,1854 ⁺ 0,3202*
	На 6-8 сутки лечения	8,1 (2,5-31)	0,1268*	9,55 (2,5-35,0)	0,0458* 0,00006*	9,5 (2,4-35,7)	0,0632 ⁺ 0,0598*
Креатинин, мкмоль/л	До лечения	81 (47-576)		81 (51-242)	0,7145 ⁺	97 (55,1-806)	0,1638 ⁺
	На след. сутки	76 (45-546)	0,1466*	82 (51-261)	0,1166 ⁺ 0,8893*	95 (56,0-737)	0,0092* 0,4104*
	На 6-8 сутки лечения	74 (44-340)	0,1466*	83 (30-494)	0,1382 ⁺ 0,637*	85 (56-649)	0,064 ⁺ 0,9826*
Общ. билирубин, мкмоль/л	До лечения	11,45 (4,1-27,7)		11,2 (3,8-42,0)	0,8334 ⁺	10,3 (4,9-21,0)	0,8334 ⁺
	На след. сутки	11,75 (6-31,2)	0,8334*	11,5 (4,9-30,0)	0,4748 ⁺ 0,8051*	10,0 (4,3-18,7)	0,0478* 0,096*
	На 6-8 сутки лечения	11,4 (6,4-66,3)	0,8334*	12,35 (1,8-28,9)	1,0422 ⁺ 0,043*	10,8 (5,2-21,5)	1,0422 ⁺ 0,9443*
АСТ, Ед/л	До лечения	48 (19-205)		50 (12-98)	0,5863 ⁺	36 (10-90)	0,0768 ⁺
	На след. сутки	49 (24-176)	0,0886*	44 (26-93)	0,0784 ⁺ 0,0496*	34 (16-78)	0,0036* 0,4292*
	На 6-8 сутки лечения	43,5 (13-154)	0,9812*	46,5 (14-2420)	0,9988 ⁺ 0,4035*	42 (14-180)	0,9988 ⁺ 0,9794*
АЛТ, Ед/л	До лечения	50 (15-294)		45,5 (15-154)	0,5144 ⁺	31 (13-68)	0,0054*
	На след. сутки	59 (15-229)	0,7888*	43,5 (16-175)	0,0625 ⁺ 0,1497*	23,5 (7-90)	0,0004* 0,4925*
	На 6-8 сутки лечения	64 (18-231)	0,7888*	60 (27-3240)	0,9340 ⁺ 0,0476*	35,5 (12-201)	0,017* 0,1958*

Примечания:

1 - * – значение p по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона);

2 - + – значение p по отношению к аналогичному этапу лечения в первой группе (Критерий Манна-Уитни);

3 - выделенный жирным шрифтом p – различие статистически значимо

отмечено повышение концентрации Д-димеров с сохранением этой тенденции на следующем этапе исследования, но при этом повышение показателей не было статистически значимым. Аналогичная ситуация, как и в группе «Тоцилизумаб», наблюдалась в группе «Ливелимаб», где значимое снижение уровня фибриногена с динамикой повышения концентрации Д-димеров

отмечено только на шестые-восьмые сутки исследования (табл. 3). По результатам проведенного исследования тромбозмболические осложнения отмечены у 1 пациента (2%) в группе «ГС+МОК», у 2 пациентов (5%) в группе «Тоцилизумаб» и у 3 пациентов (15%) в группе «Ливелимаб».

Таблица 3. – Динамика изменения показателей гемостаза в группах «ГС+МОК», «Тоцилизумаб» и «Левелимаб»**Table 3.** – Dynamics of changes in hemostasis parameters in the groups of «HS + MBT», «Tocilizumab» and «Levilimab»

Показатель	Этапы исследования	Группа 1 (ГС+МОК)		Группа 2 (Тоцилизумаб)		Группа 3 (Левелимаб)	
		Me (25%, 75%)	P	Me (25%, 75%)	P	Me (25%, 75%)	P
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	До лечения	254 (44-495)		220,5 (77-532)	1,2898 ⁺	218 (83-491)	1,2898 ⁺
	На след. сутки	264 (59-520)	0,0016*	234 (50-612)	1,0256 ⁺ 0,3533*	243 (84-534)	1,0256 ⁺ 0,3682*
	На 6-8 сутки лечения	254,5 (145-778)	0,0051*	271 (40-507)	0,8494 ⁺ 0,1514*	261 (92-437)	0,6266 ⁺ 0,8313*
Д-димеры, нг/мл	До лечения	1151 (20-7500)		494 (107-2064)	0,0076⁺	691,5 (80-5000)	0,1182 ⁺
	На след. сутки	1002 (60-4444)	0,522*	515 (265-4703)	0,0038⁺ 0,6115*	620 (116-13100)	0,5960 ⁺ 0,266*
	На 6-8 сутки лечения	974,5 (70-5000)	0,7773*	606,5 (149-5007)	0,9024 ⁺ 0,0052*	800 (227-9132)	0,9547 ⁺ 0,4603*
Фибриноген, г/л	До лечения	6,94 (3,03-15,3)		7,23 (2,2-17,85)	0,7091 ⁺	6,38 (3,08-9,4)	0,4046 ⁺
	На след. сутки	6,9 (2,2-12,9)	0,0030*	6,5 (2,64-12,7)	0,5863 ⁺ 0,0514*	6,07 (2,7-11,9)	0,4118 ⁺ 0,3547*
	На 6-8 сутки лечения	4,55 (2,3-12,6)	0,000008*	3,96 (1,9-7,8)	0,0198⁺ 0,000004*	3,74 (2,08-10,10)	0,1391 ⁺ 0,0522*
Активность ПК по Квику, %	До лечения	94 (20-133)		97,1 (11-152)	1,3366 ⁺	90,1 (68-111)	1,3366 ⁺
	На след. сутки	93,6 (31,2-129)	0,4887*	86,2 (51,8-123)	1,5078 ⁺ 1,4664*	90 (70-130)	1,5078 ⁺ 0,2787*
	На 6-8 сутки лечения	90 (29-113)	0,389*	94 (31-130)	0,7172 ⁺ 1,4664*	90 (62,6-127)	0,9028 ⁺ 0,1508*

Примечания:

1 - * – значение p по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона);

2 - + – значение p по отношению к аналогичному этапу лечения в первой группе (Критерий Манна-Уитни);

3 - выделенный жирным шрифтом p – различие статистически значимо

Ни в одной из исследуемых групп ни на одном из этапов исследования не отмечено статистически значимых изменений концентрации гемоглобина и эритроцитов. В группе «ГС+МОК» установлено снижение гематокрита на следующие сутки, однако на шестые-восьмые сутки наблюдался его статистически значимый рост по сравнению с исходными значениями. В группе «ГС+МОК» на фоне экстракорпоральной детоксикации отмечалось также повышение ROX-индекса, РИ и снижение суммарного потока кислорода на следующие сутки. В группе «Тоцилизумаб» на данном этапе наблюдалось снижение ROX-индекса, РИ и отсутствие динамики суммарного потока кислорода. В группе «Ливелимаб» установлены снижение ROX-индекса, отсутствие динамики РИ и тенденция к повышению суммарного потока кислорода на следующие сутки исследования. На шестые-восьмые сутки в группе «ГС+МОК» отмечена динамика к дальнейшему повышению ROX-индекса, РИ, при снижении суммарного потока кислорода. В группе «Тоцилизумаб» наблюдалось снижение

ROX-индекса, РИ и снижение суммарного потока кислорода, а в группе «Ливелимаб» установлено повышение ROX-индекса и РИ и снижение суммарного потока кислорода на последнем этапе исследования (табл. 4).

По результатам проведенного исследования наибольшее повышение уровня кислородной поддержки отмечено в группе «Тоцилизумаб» по сравнению с остальными группами на следующие сутки. На шестые-восьмые сутки наименьшее количество пациентов, которым был необходим более высокий (по сравнению с исходным) уровень респираторной поддержки, было в группе «ГС+МОК», наибольшее – в группе «Тоцилизумаб», однако в группе «Ливелимаб» количество таких пациентов в 3 раза превышало их количество по сравнению с предыдущим этапом. Снижение уровня респираторной поддержки на следующие сутки отмечено только в группе «ГС+МОК», а на шестые-восьмые сутки исследования количество пациентов, которым был снижен уровень респираторной поддержки, в группе «ГС+МОК» составляло в 2 раза боль-

Таблица 4. – Динамика показателей кислородтранспортной системы крови и респираторного статуса пациентов в группах «ГС+МОК», «Тоцилизумаб» и «Левелимаб»

Table 4. – Dynamics of indicators of the oxygen transport system of the blood and respiratory status of patients in the groups of «HS + MBT», «Tocilizumab» and «Levilimab»

Показатель	Этапы исследования	Группа 1 (ГС+МОК)		Группа 2 (Тоцилизумаб)		Группа 3 (Левелимаб)	
		Me (25%, 75%)	P	Me (25%, 75%)	P	Me (25%, 75%)	P
Гемоглобин, г/л	До лечения	125 (83-184)		131,5 (80-183)	0,1438 ⁺	128 (87-160)	0,9586 ⁺
	На след. сутки	122 (77-186)	0,1566*	134 (86-176)	0,2042 ⁺ 0,9249*	128,5 (76-169)	0,7862 ⁺ 0,9058*
	На 6-8 сутки лечения	126 (84-166)	0,1566*	133,5 (75-176)	0,179 ⁺ 0,708*	117 (93-170)	0,7902 ⁺ 0,2256*
Гематокрит, %	До лечения	36,2 (24,6-51,5)		39,8 (24,0-54,0)	0,0554 ⁺	37,0 (25,8-44,6)	0,8788 ⁺
	На след. сутки	34 (22,6-51,7)	0,0366*	39,8 (26,8-52,7)	0,0146* 1,3482*	37,6 (22,8-49,9)	0,6180 ⁺ 0,4859*
	На 6-8 сутки лечения	36,4 (25,8-44,1)	0,0367*	39,9 (22,7-52,6)	0,012* 1,3482*	35,3 (25,6-50,6)	0,8905 ⁺ 0,3922*
Эритроциты, ×10 ¹² /л	До лечения	4,22 (2,68-6,47)		4,61 (2,9-6,24)	0,0062*	4,37 (3,05-7,72)	0,4834 ⁺
	На след. сутки	4,15 (2,68-6,47)	0,165*	4,66 (3,19-6,25)	0,0138* 0,9222*	4,43 (2,61-5,26)	0,8065 ⁺ 0,9133*
	На 6-8 сутки лечения	4,03 (2,79-5,35)	0,165*	4,64 (2,46-5,95)	0,0238* 0,6522*	3,96 (3,31-5,32)	0,8905 ⁺ 0,168*
Сумм. поток кислорода, л/мин	До лечения	30 (7-45)		30 (7-35)	0,857 ⁺	15 (10-30)	0,857 ⁺
	На след. сутки	19,5 (5-45)	0,0081*	30 (5-71)	0,059 ⁺ 0,149*	24 (10-50)	0,2600 ⁺ 0,8658*
	На 6-8 сутки лечения	15 (0-50)	0,0006*	20 (5-50)	0,2244 ⁺ 0,3343*	13,5 (5-50)	0,4211 ⁺ 0,0862*
РИ	До лечения	112 (50-373)		148 (57-343)	0,0184*	128,5 (88-37)	0,1048 ⁺
	На след. сутки	161 (50-610)	0,00004*	110 (53-334)	0,0088* 0,0456*	143 (90-342)	0,1410 ⁺ 1,1658*
	На 6-8 сутки лечения	172 (73-414)	0,00009*	132,5 (47-270)	0,0518 ⁺ 0,1714*	153 (63-275)	0,6694 ⁺ 1,1658*
ROX-индекс	До лечения	6,67 (3,92-13,92)		7,72 (3,65-14,85)	0,7184 ⁺	7,3 (4,24-10,39)	0,7184 ⁺
	На след. сутки	9,51 (5,45-19,02)	0,0000002*	6,39 (2,88-13,33)	0,0000008* 0,0156*	7,03 (4,24-12,37)	0,00004* 0,3305*
	На 6-8 сутки лечения	10,1 (5,56-27,17)	0,000001*	7,01 (3,25-15,16)	0,0004* 0,5621*	7,58 (3,73-12,25)	0,0077* 0,1924*

Примечания:

1 - * – значение p по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона);

2 - + – значение p по отношению к аналогичному этапу лечения в первой группе (Критерий Манна-Уитни);

3 - выделенный жирным шрифтом p – различие статистически значимо

ше по сравнению с группой «Тоцилизумаб» и в 3 раза – по сравнению с группой «Левелимаб». Отдельным критерием эффективности терапии был риск попадания пациента на ИВЛ. В группе «ГС+МОК» на 1 этапе исследования потребность в ИВЛ отмечена у 2 пациентов (5%), в группе «Тоцилизумаб» ни у кого из пациентов, в группе «Левелимаб» 1 пациент (5%). На следующе-

щие сутки не было роста потребности в ИВЛ в группах «ГС+МОК», и «Левелимаб», а в группе «Тоцилизумаб» ИВЛ потребовалась 1 пациенту (3%). На 3 этапе исследования потребность в ИВЛ отмечена у 12% (5 пациентов) в группе «ГС+МОК», у 18% (7 пациентов) в группе «Тоцилизумаб» и у 20% (4 пациента) – «Левелимаб» (табл. 5).

Таблица 5. – Динамика уровня респираторной поддержки в группах «ГС+МОК», «Тоцилизумаб» и «Ливелимаб»**Table 5.** – Dynamics of the level of respiratory support in the groups of «HS + MBT», «Tocilizumab» and «Levilimab»

Показатель	Этапы	Группа 1 (ГС+МОК)	Группа 2 (Тоцилизумаб)	Группа 3 (Ливелимаб)
Повышение уровня респираторной поддержки	На след. сутки	10% (4 пациента)	28% (11 пациентов)	10% (2 пациента)
	На 6-8 сутки лечения	22% (9 пациентов)	38% (15 пациентов)	30% (6 пациентов)
Снижение уровня респираторной поддержки	На след. сутки	10% (4 пациента)	0%	0%
	На 6-8 сутки лечения	29% (12 пациентов)	13% (5 пациентов)	10% (2 пациента)
Потребность в ИВЛ	До лечения	5% (2 пациента)	0%	5% (1 пациент)
	На след. сутки	5% (2 пациента)	3% (1 пациент)	5% (1 пациент)
	На 6-8 сутки лечения	12% (5 пациентов)	18% (7 пациентов)	20% (4 пациента)

Во всех группах на всех этапах исследования динамики концентрации натрия, калия, pH, pCO_2 , HCO_3^- не отмечено и все показатели находились в пределах референсных значений. В группе «ГС+МОК» на фоне экстракорпоральной детоксикации установлена тенденция к повышению BE, в группе «Тоцилизумаб» – тенденция к снижению BE, а в группе «Ливелимаб» – значимое снижение BE на первом этапе исследования. На шестые-восьмые сутки отмечалась нормализация концентрации BE в группах «Тоцилизумаб» и «Ливелимаб», в группе «ГС+МОК» отсутствие дефицита оснований, установленное уже на следующие сутки, сохранялось и на последнем этапе исследования. Для оценки тяжести тканевой гипоксии оценивался уровень лактата, который значимо снижался в группе «ГС+МОК» на следующие сутки, и его повышения не отмечалось на шестые-восьмые сутки по сравнению с исходными значениями. В группе «Тоцилизумаб» отмечалось значимое повышение уровня лактата уже на следующие сутки, на шестые-восьмые сутки его концентрация в крови также была значимо выше по сравнению со значениями до лечения. В группе «Ливелимаб» отмечалась тенденция к повышению уровня лактата на следующие сутки и на шестые-восьмые сутки исследования (табл. 6).

Полученные результаты демонстрируют, что при сочетанном использовании МОК и ГС у пациентов с тяжелым течением COVID-19 не отмечается значимых колебаний в показателях гемодинамики (АДсредн. и ЧСС) в отличие от блокаторов рецепторов ИЛ-6, где было отмечено снижение перечисленных выше показателей. При применении ГС с МОК не отмечено динамики в показателях мочевины, креатинина, общего билирубина, АСТ и АЛТ, в это же время в других исследуемых группах выявлено повышение уровня мочевины и АЛТ, что может свиде-

тельствовать о гепато-, нефротоксическом действии препаратов. При использовании ГС+МОК отмечено снижение уровня фибриногена на следующие сутки, а также тенденция к снижению Д-димеров. В группах, где были применены блокаторы рецепторов ИЛ-6, значимое снижение концентрации фибриногена установлено только на шестые-восьмые сутки исследования и при этом на всех этапах наблюдалась тенденция к повышению Д-димеров. Количество тромбоэмболических осложнений также было выше у пациентов на фоне терапии блокаторами рецепторов ИЛ-6 (у 1 пациента (2%) в группе «ГС+МОК», у 2 пациентов (5%) в группе «Тоцилизумаб» и у 3 пациентов (15%) в группе «Ливелимаб»).

На фоне ГС+МОК наблюдалось повышение показателей респираторного статуса (PI, ROX-индекс, снижение суммарного потока кислорода) уже на следующие сутки, в то же время в остальных группах на данном этапе отмечено снижение этих показателей, а положительная динамика отмечается только на шестые-восьмые сутки исследования. Другим критерием более положительного влияния на респираторный статус служит уровень респираторной поддержки, и в группе «ГС+МОК» получены результаты, свидетельствующие о том, что данная методика как предотвращает переход на следующий уровень респираторной поддержки, в частности, потребность в ИВЛ, так и способствует ее снижению по сравнению с блокаторами рецепторов ИЛ-6. При анализе КОС крови отмечено снижение уровня лактата, повышение HCO_3^- и BE, что свидетельствует о компенсации метаболического ацидоза, в то же время в группах, где пациентам применялись блокаторы рецепторов ИЛ-6, наблюдалось повышение уровня лактата, а также снижение HCO_3^- и BE на следующие сутки и нормализация этих показателей только на шестые-восьмые сутки исследования.

Таблица 6. – Динамика показателей кислотно-основного состояния крови пациентов в группах «ГС+МОК», «Тоцилизумаб» и «Левелимаб»**Table 6.** – Dynamics of indicators of the acid-base state of the blood of patients in the groups of «HS + MBT», «Tocilizumab» and «Levilimab»

Показатель	Этапы исследования	Группа 1 (ГС+МОК)		Группа 2 (Тоцилизумаб)		Группа 3 (Левелимаб)	
		Me (25%, 75%)	P	Me (25%, 75%)	P	Me (25%, 75%)	P
Калий, ммоль/л	До лечения	3,7 (2,3-5,9)		3,5 (2,47-4,8)	1,505 ⁺	3,6 (2,46-5,1)	1,505 ⁺
	На след. сутки	3,9 (2,4-5,8)	0,0756*	3,6 (2,1-4,8)	0,2402 ⁺ 0,0714*	4,0 (2,2-5,9)	0,9818 ⁺ 0,9206*
	На 6-8 сутки лечения	3,6 (2,7-8,8)	0,1874*	3,8 (3,0-5,8)	0,3178 ⁺ 0,0034*	3,5 (2,9-5,2)	0,3178 ⁺ 0,9206*
Натрий, ммоль/л	До лечения	134 (124-143)		136 (127-151)	0,0631 ⁺	137,5 (132-154)	0,0148⁺
	На след. сутки	135 (131-143)	0,0108*	137,5 (130-147)	0,2395 ⁺ 0,0718*	139 (131-149)	0,011⁺ 0,9262*
	На 6-8 сутки лечения	134,5 (128-143)	0,3603*	136 (126-147)	0,4804 ⁺ 0,5242*	135,5 (131-147)	0,4804 ⁺ 0,9262*
pH	До лечения	7,45 (7,26-7,54)		7,45 (7,35-7,54)	1,2896 ⁺	7,45 (7,37-7,52)	1,2896 ⁺
	На след. сутки	7,45 (7,3-7,56)	0,8376*	7,44 (7,34-7,52)	0,2643 ⁺ 0,0392*	7,4 (7,3-7,53)	0,0284⁺ 0,0314*
	На 6-8 сутки лечения	7,46 (7,13-7,55)	0,7418*	7,44 (7,03-7,52)	0,1876 ⁺ 0,0711*	7,42 (7,27-7,48)	0,158 ⁺ 0,0314*
HCO ₃ , ммоль/л	До лечения	24,25 (13,2-32,0)		25,3 (14,5-32,8)	0,5951 ⁺	22,3 (17,5-32,0)	0,291 ⁺
	На след. сутки	26,2 (17-33,5)	0,0752*	23,2 (8,2-32,7)	0,1058 ⁺ 0,6762*	20,8 (16,1-25,5)	0,0026⁺ 0,128*
	На 6-8 сутки лечения	26,15 (16,3-37,2)	0,025*	25,7 (15,7-37,4)	0,4778 ⁺ 0,6762*	23,95 (17,0-29,6)	0,2102 ⁺ 0,3739*
BE, ммоль/л	До лечения	1,05 (-9,9-12,1)		0,85 (-7,7-8,7)	0,9050 ⁺	-1,75 (-5,8- 8,8)	0,3208 ⁺
	На след. сутки	1,75 (-8,4-8,9)	0,5434*	-0,4 (-8,6-8,7)	0,1566 ⁺ 0,118*	-4,3 (-12,1 - 3,1)	0,0104⁺ 0,0462*
	На 6-8 сутки лечения	2,45 (-7,0- 17,5)	0,0794*	1,5 (-15,1 - 12,8)	0,3216 ⁺ 0,7802*	0,3 (-9,9 - 5,0)	0,3216 ⁺ 0,8753*
pCO ₂ , мм рт. ст.	До лечения	34,5 (19-59)		35 (18-48)	0,7531 ⁺	31,5 (25-42)	0,4554 ⁺
	На след. сутки	37 (25-58)	0,0642*	35,5 (26-46)	0,6916 ⁺ 0,1390*	33 (23-45)	0,2104 ⁺ 0,5701*
	На 6-8 сутки лечения	37 (26-65)	0,0016*	37 (25-62)	0,8314 ⁺ 0,0148*	35 (33-43)	0,8314 ⁺ 0,0242*
Лактат, ммоль/л	До лечения	1,5 (0,7-4,1)		1,35 (0,4 - 3,3)	0,1492 ⁺	1,35 (0,5 - 2,4)	0,2664 ⁺
	На след. сутки	1,4 (0,7-2,5)	0,0414*	1,4 (0,5-4,4)	1,0572 ⁺ 0,0459*	1,65 (0,5-4,5)	1,0572 ⁺ 0,2393*
	На 6-8 сутки лечения	1,5 (0,5-2,6)	0,0699*	1,9 (0,8 - 8,7)	0,5158 ⁺ 0,0082*	1,7 (1,2 - 3,8)	0,149 ⁺ 0,0734*

Примечания:

1 - * – значение p по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона);

2 - + – значение p по отношению к аналогичному этапу лечения в первой группе (Критерий Манна-Уитни);

3 - выделенный жирным шрифтом p – различие достоверно

Выводы

1. На фоне проведения гемосорбции с экстракорпоральной аутогемомагнитотерапией не наблюдается изменений в показателях эффективности гемодинамики пациентов, в свою очередь при применении тоцилизумаба и левилимаба имеется снижение этих показателей.

2. Гемосорбция с магнитной обработкой крови не оказывает отрицательного влияния на детоксикационную функцию печени и почек, в отличие от антагонистов рецепторов ИЛ-6.

3. Применение гемосорбции с экстракорпоральной аутогемомагнитотерапией более эффективно влияет на гемостаз пациентов с тяжелым

течением COVID-19 и снижает риск возникновения тромбозомболических осложнений в сравнении с терапией антагонистами рецепторов ИЛ-6.

4. Использование гемосорбции с магнитной обработкой крови более значимо улучшает респираторный статус пациентов с тяжелым течением COVID-19, снижает потребность перехода на следующий уровень респираторной поддержки, способствует снижению респираторной поддержки и снижает потребность в ИВЛ в сравнении с терапией тоцилизумабом и левилимабом.

5. На фоне гемосорбции с экстракорпоральной аутогемомагнитотерапией наблюдается нормализация кислотно-основного состояния крови пациентов.

Литература

1. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / С. Huang [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395, iss. 10223. – P. 497-506. – doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
2. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis / E. A. Coomes [et al.] // Rev Med Virol. – 2020. – Vol. 30, iss. 6. – P. 1-9. – doi: 10.1002/rmv.2141.
3. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy / С. Zanza [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2022. – Vol. 58, iss. 2. – Art. 144. – doi: 10.3390/medicina58020144.
4. Rational use of tocilizumab in the treatment of novel coronavirus pneumonia / S. Zhang [et al.] // Clin Drug Invest. – 2020. – Vol. 40, iss. 6. – P. 511-518. – doi: 10.1007/s40261-020-00917-3.
5. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY) : a randomised, controlled, open-label, platform trial / O. Abani [et al.] // Lancet. – 2021. – Vol. 397, iss. 10285. – P. 1637-1645. – doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0.
6. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia / I. O. Rosas [et al.] // N Engl J Med. – 2021. – Vol. 384, iss. 16. – P. 1503-1516. – doi: 10.1056/NEJMoa2028700.
7. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний / Е. Л. Насонов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55, № 2. – С. 201-210. – doi: 10.14412/1995-4484-2017-201-210. – edn: YSTSXR.
8. Применение левилимаба у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в реальной клинической практике / Е. В. Тавлуева [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2021. – Т. 30, № 3. – С. 7-13. – doi: 10.32756/0869-5490-2021-3-31-37. – edn: PFDLYG.
9. Extracorporeal blood purification and organ support in the critically ill patient during covid-19 pandemic: expert review and recommendation / С. Ronco [et al.] // Blood Purif. – 2021. – Vol. 50, iss. 1. – P. 17-27. – doi: 10.1159/000508125.
10. Hemoperfusion and blood purification strategies in patients with COVID-19: A systematic review / F. Sanfilippo [et al.] // Artif Organs. – 2021. – Vol. 45, iss. 12. – P. 1466-1476. – doi: 10.1111/aor.14078.
11. Hemoperfusion with CytoSorb® in Critically Ill COVID-19 Patients / J. Y. Peng [et al.] // Blood Purif. – 2022. – Vol. 51, iss. 5. – P. 410-416. – doi: 10.1159/000517721.
12. Якубцевич, Р. Э. Эффективность гемосорбции для подавления цитокинового шторма, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2 / Р. Э. Якубцевич, Д. Н. Ракашевич, И. Н. Невгень // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 112-119. – doi: 10.29235/1814-6023-2022-19-1-112-119. – edn: NMQIM.
13. Shimizu, M. Clinical features of cytokine storm syndrome / M. Shimizu // Cytokine Storm Syndrome / ed.: R. Cron, E. Behrens. – Cham, 2019. – P. 31-41. – https://doi.org/10.1007/978-3-030-22094-5_3.
14. Остапенко, В. А. Биологическое действие магнитных полей / В. А. Остапенко, С. В. Плетнёв // Эфферентная терапия. – 2004. – Т. 10, № 4. – С. 21-24.
15. Скорик, В. И. Влияние магнитного поля на кровь в условиях гипоксии / В. И. Скорик // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1993. – Т. 116, № 10. – С. 386-388.
16. Якубцевич, Р. Э. Гемокоррекция и экстракорпоральное очищение крови в элиминации токсических метаболитов при сепсисе и критических состояниях, связанных с дисрегуляцией метаболических процессов : монография / Р. Э. Якубцевич. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – 207 с. – edn: YSGOKL.
17. Якубцевич, Р. Э. Влияние магнитной обработки крови на детоксикационный потенциал гемоперфузии через отечественный гемосорбент «Гемо-Протеазосорб» у пациентов с тяжелым течением COVID-19 / Р. Э. Якубцевич, Д. Н. Ракашевич, И. Н. Невгень // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 19, № 3. – С. 294-300. – doi: 10.25298/2221-8785-2021-19-3-294-300. – edn: UFDUSN.

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. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol. 2020;30(6):1-9. doi: 10.1002/rmv.2141.
3. Zanza C, Romenskaya T, Manetti AC, Franceschi F, La Russa R, Bertozzi G, Maiese A, Savioli G, Volonnino G, Longhitano Y. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. Medicina (Kaunas). 2022;58(2):144. doi: 10.3390/medicina58020144.

4. Zhang S, Li L, Shen A, Chen Y, Qi Z. Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. *Clin Drug Investig.* 2020;40(6):511-518. doi: 10.1007/s40261-020-00917-3.
5. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, Abbott A, Abdallah N, Abdelaziz A, Abdelfattah M, Abdelqader B, Abdul B, Abdul Rasheed A, Abdulakeem A, Abdul-Kadir R, Abdumumeen A, Abdul-Raheem R, Abdulshukoor N, Abdusamad K, Abedalla M, Amna AA, Abernethy K, Aboaba A, Abo-Leyah H, Abou-Haggar A, Abouibrahim M, Abraham M, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021;397(10285):1637-1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0.
6. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, Skiest D, Aziz MS, Cooper N, Douglas IS, Savic S, Youngstein T, Del Sorbo L, Cubillo Gracian A, De La Zerda DJ, Ustianowski A, Bao M, Dimonaco S, Graham E, Matharu B, Spotswood H, Tsai L, Malhotra A. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1503-1516. doi: 10.1056/NEJMoa2028700.
7. Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YuV, Chernyaeva EV, Ustyugov YaYu, Ulitin AB, Ivanov RA. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Scientific and Practical Rheumatology.* 2017;55(2):201-210. doi: 10.14412/1995-4484-2017-201-210. edn: YSTSXR. (Russian).
8. Tavlyeva EV, Ivanov IG, Lytkina KA, Plesovskiy PA, Bezuglaya TV, Fridman SR, Meleshkevich TA, Strizheletskiy VV, Melkonyan GG, Melik-Ogandzhanyan GYu, Uyanaeva MA, Bezuglaya EA, Khabotnikov DN, Mladov VV, Pukhtinskaia PS. Levilimab in patients with COVID-19 in real-life practice. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2021;30(3):7-13. doi: 10.32756/0869-5490-2021-3-31-37. edn: PFDLYG. (Russian).
9. 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 Purif.* 2021;50(1):17-27. doi: 10.1159/000508125.
10. Sanfilippo F, Martucci G, La Via L, Cuttone G, Dimarco G, Pulizzi C, Arcadipane A, Astuto M. Hemoperfusion and blood purification strategies in patients with COVID-19: A systematic review. *Artif Organs.* 2021;45(12):1466-1476. doi: 10.1111/aor.14078.
11. Peng JY, Li L, Zhao X, Ding F, Hou X, Peng Z. Hemoperfusion with CytoSorb® in Critically Ill COVID-19 Patients. *Blood Purif.* 2022;51(5):410-416. doi: 10.1159/000517721.
12. Yakubtsevich RE, Rakashevich DN, Neuhnen IN. Hemosorption efficiency for suppressing the cytokine storm caused by coronavirus SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series.* 2022;19(1):112-119. doi: 10.29235/1814-6023-2022-19-1-112-119. edn: NMNQIM. (Russian).
13. Shimizu M. Clinical Features of Cytokine Storm Syndrome. In: R. Cron, E. Behrens, editors. *Cytokine Storm Syndrome.* Cham: Springer; 2019. p. 31-41. https://doi.org/10.1007/978-3-030-22094-5_3
14. Ostapenko VA, Pletnjov SV. Biologicheskoe dejstvie magnitnyh polej. *Jefferentnaja terapija.* 2004;10(4):21-24. (Russian).
15. Skorik VI. Vlijanie magnitnogo polja na krov v uslovijah gipoksii. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 1993;116(10):386-388. (Russian).
16. Yakubtsevich RE. Gemokorrekcija i jekstrakorporalnoe ochishhenie krovi v jeliminacii toksicheskikh metabolitov pri sepsise i kriticheskikh sostojanijah, svjazannyh s disregulaciej metabolicheskikh processov. *Grodno: GrGMU;* 2017. 207 p. edn: YSGOKL. (Russian).
17. Yakubtsevich RE, Rakashevich DN, Neuhnen IN. Influence of magnetic blood treatment on the detoxification potential of hemoperfusion through the domestic hemosorbent "hemo-proteasosorb" in patients with severe COVID-19. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2021;19(3):294-300. doi: 10.25298/2221-8785-2021-19-3-294-300. edn: UFDUSN. (Russian).

EFFECT OF HEMOSORPTION WITH EXTRACORPOREAL AUTOHEMOMAGNETIC THERAPY VERSUS DRUG THERAPY WITH IL-6 RECEPTOR ANTAGONISTS ON CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS OF PATIENTS WITH SEVERE COVID-19

D. N. Rakashevich¹, R. E. Yakubtsevich¹, I. A. Parfinovich², V. V. Valentyukevich³

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Lida Central District Hospital, Lida, Belarus

³Grodno Regional Infectious Diseases Clinical Hospital, Grodno, Belarus

Background: SARS-CoV-2 infection in 10-20% of cases is characterized by hypercytokinemia, and in this context, the use of interleukin-6 (IL-6) receptor blockers, in particular tocilizumab and levilimab, is pathogenetically justified, but anticytokine hemosorption is also used in such cases. It is impossible to determine which method is preferable in patients with severe COVID-19 due to the lack of large comparative studies of medical and extracorporeal anticytokine therapies.

Purpose: To evaluate the effect of hemosorption through the Hemo-Proteasosorb hemosorbent in combination with extracorporeal autohemomagnetic therapy and medical therapy with IL-6 receptor antagonists on the respiratory status, hemostasis, acid-base state of the blood, the detoxification function of the liver and kidneys in patients with severe COVID-19 infection.

Material and methods: The clinical and laboratory findings of 102 patients with a severe course of coronavirus infection, who developed cytokine storm, were evaluated. All patients were divided into three groups: hemosorption with magnetic blood treatment («HS+MBT») (41 patients), Tocilizumab group (40 patients) and Levilimab group (20 patients).

The following indicators were studied: erythrocyte count and platelet count; hemoglobin level; concentration of total protein, creatinine, urea, total bilirubin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), fibrinogen, D-dimers; acid-base state and blood gas composition. To assess the respiratory status, the respiratory index (RI), ROX index, total oxygen flow, and dynamics of the level of respiratory support were evaluated. To assess hemodynamics, mean arterial pressure and heart rate were determined, the body temperature of the patients was also measured.

Results: The results obtained demonstrate that with the combined use of MBT and hemosorption through the Hemo-Proteasorb sorbent in patients with severe COVID-19, there were no significant fluctuations in hemodynamic parameters, levels of urea, creatinine, total bilirubin, AST and ALT. At the same time, the use of tocilizumab was associated with an increase in the levels of urea, total bilirubin and ALT. In the Levilimab group there was an increase in the concentration of urea.

The use of HS+MBT was associated with a decrease in the level of fibrinogen, which was noted on the next day, as well as a tendency to a decrease in D-dimers. At the same time, during the treatment with IL-6 receptor blockers, a significant decrease in the level of fibrinogen was noted only on days 6-8. The number of thromboembolic complications was also lower in the patients with extracorporeal detoxification. With HS+MBT, an increase in the respiratory status indicators (RI, ROX-index, decrease in total oxygen flow) was observed already on the next day, while in the Tocilizumab and Levilimab groups, an increase in these indicators was noted only on days 6-8. A decrease in the ROX index and the absence of dynamics in the total oxygen flow were found on the next day in both groups. In the HS+MBT group, the obtained results indicated that the given technique both prevents more significantly the transition to the next level of respiratory support and contributes to its decrease as compared to IL-6 receptor blockers. Analysis of the acid-base state of the blood following HS + MBT showed a decrease in the level of lactate and an increase in HCO₃, as well as deficiency/excess of bases, which indicated compensation for metabolic acidosis. Similar results with the use of IL-6 receptor blockers were obtained only on the 6th-8th day of the study, but no normalization of the lactate concentration in the blood of patients was found at any stage.

Conclusion: The use of HS+MBT has a number of advantages over the treatment with IL-6 receptor blockers, which is manifested by the absence of cardio, hepato- and nephrotoxicity, as well as more significant positive effect on hemostasis, respiratory status and acid-base status of patients.

Keywords: COVID-19, hemosorption, hemoperfusion, magnetic blood treatment, autohemomagnetic therapy, tocilizumab, levilimab.

For citation: Rakashevich DN, Yakubtsevich RE, Parfinovich IA, Valentyukevich VV. Influence of hemosorption with extracorporeal autohemomagnotherapy in comparison with drug therapy with IL-6 receptor antagonists on clinical and laboratory parameters of patients with severe COVID-19. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2023;21(3):250-261. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-3-250-261>

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

*Ракашевич Дмитрий Николаевич / Rakashevich Dmitry, e-mail: wwwRakashevichDima2011@mail.ru,

ORCID: 0000-0002-7972-7127

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

Парфинович Ирина Александровна / Parfinovich Irina, e-mail: 8669928@mail.ru

Валентюкевич Вера Владимировна / Valentyukevich Vera, e-mail: cedrik999@mail.ru

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 03.03.2023

Принята к публикации / Accepted for publication: 23.05.2023