

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права

УДК 616.98:578.834.1]-036.11-085.38.033.1-085.849.11

**РАКАШЕВИЧ**  
Дмитрий Николаевич

**СЕЛЕКТИВНАЯ ГЕМОСОРБЦИЯ И ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ  
АУТОГЕМОМАГНИТОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ  
С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Минск 2024

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет».

**Научный руководитель:** **Якубцевич Руслан Эдвардович,**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой анестезиологии-  
реаниматологии учреждения образования  
«Гродненский государственный медицинский  
университет»

**Официальные оппоненты:** **Илюкевич Георгий Владимирович,**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой анестезиологии и  
реаниматологии института повышения  
квалификации и переподготовки кадров  
здравоохранения учреждения образования  
«Белорусский государственный медицинский  
университет»

**Светлицкая Ольга Ивановна,**  
доктор медицинских наук, доцент, главный врач  
учреждения здравоохранения «Городская  
клиническая больница скорой медицинской  
помощи г. Минска»

**Оппонирующая организация:** учреждение образования «Витебский  
государственный ордена Дружбы народов  
медицинский университет»

Защита состоится 21 марта 2024 года в 14.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.08 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220083, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; e-mail: uchsovet@bsmu.by; тел: (017) 302 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан 16 февраля 2024 года

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций Д 03.18.08,  
кандидат медицинских наук, доцент



В.Н.Громыко

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекция SARS-CoV-2 в большинстве случаев протекает бессимптомно или в легкой форме, однако в 10-20% случаев, особенно у лиц пожилого возраста и с выраженным коморбидным фоном, заболевание может прогрессировать до интерстициальной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Летальность при тяжелом течении инфекции, по данным ряда исследований, достигает 40-62% [Auld S., 2020; Wu C., 2020]. Одна из причин развития тяжелого течения заболевания – синдром активации макрофагов, известный также как гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, приводящий к развитию цитокинового шторма и способствующий развитию ОРДС [Soy M., 2020].

Проблема эффективного лечения инфекции COVID-19 остается одной из важнейших для клиницистов всего мира ввиду отсутствия до настоящего времени этиотропного лечения. В этой связи рассматривается возможность перепрофилирования ранее известных медикаментозных препаратов, которые могут использоваться для лечения COVID-19 [Ziaei A., 2020]. Наиболее клинически изучен в терапии цитокинового шторма при тяжелом течении COVID-19 тоцилизумаб, который уже с начала пандемии рассматривался как главное лекарственное средство [Chen H., 2019]. Другой препарат из группы блокаторов рецепторов ИЛ-6, рассматриваемых в качестве терапии COVID-19-ассоциированного цитокинового шторма, – рекомбинантное моноклональное антитело к субъединице рецептора ИЛ-6 – левилимаб. Левилимаб блокирует мембранные рецепторы ИЛ-6, препятствуя избыточной продукции других провоспалительных цитокинов и острофазовых белков [Насонов Е. Л., 2017].

Из альтернативных методов борьбы с цитокиновой бурей и предотвращением ее негативного влияния на организм следует выделить методы экстракорпорального очищения крови (ЭОК). Антицитокиновая гемоперфузия проявила себя одним из наиболее эффективных методов при COVID-19-ассоциированном цитокиновом шторме. Так, на основании ряда исследований установлено, что селективная гемосорбция через гемосорбент CytoSorb может быть эффективна при лечении пациентов с COVID-19 во время цитокинового шторма [Peng J. Y., 2022].

Учитывая вышесказанное, нами было принято решение обосновать и разработать алгоритм применения и внедрить в комплексную интенсивную терапию селективную гемосорбцию (ГС) и экстракорпоральную аутогемомагнитотерапию (ЭАГМТ) для улучшения результатов лечения пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, осложненной цитокиновым штормом.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Связь работы с крупными научными программами (проектами), темами**

Диссертационное исследование выполнено в рамках темы научно-исследовательской работы кафедры анестезиологии-реаниматологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» – «Разработка новых подходов в анестезиологическом обеспечении, диагностике и интенсивной терапии пациентов с сепсисом, ишемической болезнью сердца, полиорганной дисфункцией, нарушением гемостаза, а также при кондиционировании органов и тканей» (приказ НИР № 51-Л (а/д) от 30.12.2021), а также в рамках научно-исследовательской работы, финансируемой грантом учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» (01.04.2022 – 31.01.2023) «Влияние селективной гемосорбции в комбинации с экстракорпоральной аутогемомагнитотерапией на элиминацию провоспалительных цитокинов у пациентов с тяжелым течением COVID-19, осложненной цитокиновым штормом.

**Цель исследования:** улучшить результаты лечения пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, осложненной цитокиновым штормом, путем включения в комплексную интенсивную терапию селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии.

### **Задачи исследования**

1. Оценить безопасность применения селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии в комплексной интенсивной терапии пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, осложненной цитокиновым штормом.

2. Исследовать влияние селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии на показатели коагуляции пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, осложненной цитокиновым штормом.

3. Определить влияние селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии на респираторный статус пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, осложненной цитокиновым штормом.

4. Определить воздействие селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии на динамику уровней основных маркеров воспаления, воспалительных цитокинов и количество лимфоцитов в комплексной интенсивной терапии пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, осложненной цитокиновым штормом.

5. Дать оценку безопасности и эффективности селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии в комплексной интенсивной терапии пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, осложненной цитокиновым штормом.

**Объект исследования:** 101 пациент с тяжелым течением инфекции COVID-19, осложненной цитокиновым штормом.

**Предмет исследования:** динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, осложненной цитокиновым штормом, на фоне селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии в комплексной интенсивной терапии.

### **Научная новизна**

Определена безопасность применения селективной гемосорбции через сорбент «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии в комплексной интенсивной терапии пациентов с тяжелым течением COVID-19, что проявляется отсутствием отрицательного воздействия на гемодинамический статус пациентов, функцию печени и почек, а также форменные элементы крови при прохождении по экстракорпоральному контуру, уровень общего белка.

Установлено, что включение селективной гемосорбции через сорбент «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии в комплексное лечение тяжелого течения COVID-19 нормализует показатели коагуляции пациентов.

Доказано, что использование селективной гемосорбции через сорбент «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии достоверно улучшает респираторный статус пациентов с тяжелым течением COVID-19, снижает потребность перехода на следующий уровень респираторной поддержки и потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а также способствует разрешению тканевой гипоперфузии.

Установлено, что применение селективной гемосорбции через сорбент «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии позволяет эффективно подавить COVID-19-ассоциированный цитокиновый шторм уже спустя 24 часа, что проявляется достоверным снижением уровня провоспалительных цитокинов и белков острой фазы воспаления.

Доказано, что проведение селективной гемосорбции через сорбент «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии сопровождается повышением количества лимфоцитов, что свидетельствует об иммунорегуляторном свойстве методики.

На основании проведенного исследования впервые разработан алгоритм применения селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии у пациентов с тяжелым течением COVID-19, осложненной цитокиновым штормом.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Селективная гемосорбция через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральная аутогемомагнитотерапия не оказывает отрицательного воздействия на гемодинамический статус пациентов, функцию печени и почек, не вызывает значимых повреждений форменных элементов крови при прохождении по экстракорпоральному контуру ( $p < 0,05$ ) и элиминацию общего белка.

2. Применение селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии в комплексе интенсивной терапии тяжелого течения COVID-19 позволяет достоверно снизить уровень фибриногена на 2-е ( $p = 0,003$ ) и на 7-е сутки ( $p = 0,000008$ ), не допустить роста Д-димеров ( $p < 0,05$ ).

3. Селективная гемосорбция через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральная аутогемомагнитотерапия у пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, осложненной цитокиновым штормом, способствует достоверному повышению респираторного индекса (РИ) ( $p = 0,00004$ ), ROX-индекса ( $p = 0,0000002$ ), уменьшению концентрации лактата ( $p = 0,0414$ ). Применение методики сопровождается уменьшением по сравнению с исходными значениями суммарного потока кислорода при оксигенотерапии ( $p = 0,0006$ ), снижением потребности перехода на следующий уровень респираторной поддержки, сокращением необходимости проведения ИВЛ, понижением уровня респираторной поддержки.

4. Применение селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии в комплексе интенсивной терапии тяжелого течения COVID-19 приводит к достоверному снижению концентраций ИЛ-6 ( $p = 0,01796$ ), ИЛ-8 ( $p = 0,03592$ ), СРБ ( $p = 0,0000004$ ), сопровождается повышением количества лимфоцитов ( $p = 0,0004$ ).

5. Комплексная интенсивная терапия с включением селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии достоверно улучшает основные клинические и лабораторные показатели, приводит к снижению суммы баллов по шкалам APACHE II ( $p = 0,000024$ ), NEWS2 ( $p = 0,0000004$ ), ШОКС-КОВИД ( $p = 0,00008$ ), что свидетельствует об улучшении состояния пациентов. Включение селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии в комплексную интенсивную терапию тяжелого

течения COVID-19 сопровождается статистически значимым снижением шансов наступления неблагоприятного исхода в виде летальности в 3 ( $p=0,0122$ ) и 2 ( $p=0,0396$ ) раза на 14-е сутки с терапией тоцилизумабом и левилимабом, соответственно, в 2,5 раза ( $p=0,05$ ) по сравнению с терапией левилимабом на 28-е сутки, имеет экономическое преимущество перед применением тоцилизумаба в 520,63 бел. рубля (BY) и 1471,5 BY – перед терапией левилимабом в расчете на одного пациента. На основании проведенного исследования разработан алгоритм применения селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемамагнитотерапии при тяжелом течении COVID-19.

### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Работа выполнена на базе кафедры анестезиологии-реаниматологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» в отделении анестезиологии и реанимации (ОАИР) № 1 учреждения здравоохранения (УЗ) «Гродненская университетская клиника», в ОАИР УЗ «Гродненская областная инфекционная клиническая больница». Автором совместно с научным руководителем определена тема, поставлена цель и сформулированы задачи, объем исследования, разработаны его этапы и направления, осуществлен выбор объекта, предмета и методов исследования. Диссертантом лично выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы с оценкой актуальности выбранной темы, проблемных вопросов и путей их решения, проведен патентный поиск. Осуществлена реализация всех этапов работы: отбор участников исследования, получение информированного согласия на исследование, разработка дизайна, забор крови для лабораторных исследований. Автором выполнены анализ и обработка данных в пакете прикладных статистических программ. Совместно с научным руководителем осуществлена оценка и интерпретация результатов исследования (личный вклад – 92%). Совместно с сотрудниками лаборатории УЗ «Гродненская университетская клиника» и УЗ «Гродненская областная инфекционная больница» выполнен общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, количества тромбоцитов, эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, биохимический анализ крови с исследованием уровней общего белка, мочевины, креатинина, общего билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ), изучена система гемостаза (фибриноген, Д-димеры) и кислотно-основное состояние. Совместно с сотрудниками научно-исследовательской лаборатории УО «Гродненский государственный медицинский университет» (руководитель – канд. мед. наук, доцент

Курбат М. Н.) проведено изучение равней провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ), (научный сотрудник Шулика В. Р.), личный вклад – 60%.

Автором получены теоретические и практические результаты, которые представлены в виде статей в рецензируемых журналах [1-А-12-А], публикаций в сборниках материалов съездов [13-А-21-А], тезисов докладов [22-А-34-А], личный вклад – 72%.

Получен 1 патент на изобретение «Средство для снижения гиперкоагуляции у пациентов с тяжелым течением COVID-19» [35-А].

Разработана и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению «Алгоритм лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19 с использованием селективной гемосорбции и экстракорпоральной аутогемомангнитотерапии» (№ 007-0123) (личный вклад – 70%) [36-А].

### **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Результаты исследований и основные положения диссертации представлены в виде докладов, презентаций на 3 международных конференциях, конгрессах за рубежом: в Волгограде (2022), Нижнем Новгороде (2023), Санкт-Петербурге (2023). На 3 международных, республиканских конференциях, съездах в Беларуси: в Гродно (2022, 2023). На 4 научно-практических конференциях в Беларуси: в Гродно (2022, 2023).

Получено 9 актов о практическом использовании результатов диссертационного исследования, из них 6 актов внедрения в лечебный процесс и 3 акта – в учебный процесс.

### **Опубликованность результатов диссертации**

По материалам диссертации опубликованы 34 печатные работы (общий объем – 12,4 авторского листа), в том числе 12 статей в рецензируемых научных журналах, соответствующих требованиям пункта 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (общим объемом 9,31 авторского листа), из них 1 статья в издании Российской Федерации (общим объемом 1,02 авторского листа), 9 статей (1 единолично) (2,17 авторского листа); 13 тезисов докладов в рецензируемых сборниках научных трудов и материалах конференций (общим объемом 0,92 авторского листа).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация написана на русском языке, состоит из оглавления, перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, шести глав, заключения, библиографического списка, включающего 190 источников литературы (русскоязычных – 39, англоязычных – 152), списка публикаций



соискателя, приложений. Полный объем диссертации – 131 страница. Диссертация включает 15 рисунков и 13 таблиц. Вспомогательный материал (иллюстрации, таблицы, список литературы) занимает 44 страницы. Работа содержит 11 приложений, представленных на 14 страницах.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### Материал и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено на кафедре анестезиологии-реаниматологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», на базе ОАИР № 1 УЗ «Гродненская университетская клиника» и на базе ОАИР УЗ «Гродненская областная инфекционная клиническая больница» (2020-2022 гг.). **Дизайн исследования:** наблюдательное когортное проспективное клиническое исследование, схема которого представлена на рисунке 1.

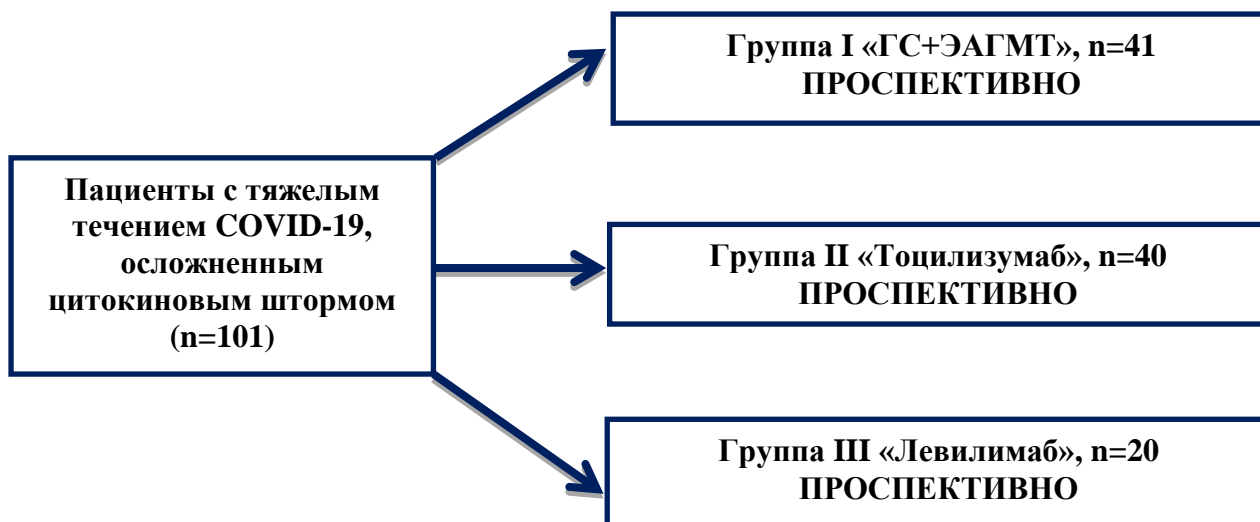


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В наблюдательное когортное проспективное клиническое исследование включен 101 пациент с тяжелым течением COVID-19. Все пациенты были разделены на группы в зависимости от проводимой терапии. I группа «ГС+ЭАГМТ» (41 пациент) – в составе комплексной консервативной терапии выполнена процедура ГС в комбинации с ЭАГМТ, II группа «Тоцилизумаб» (40 пациентов) – в составе комплексной консервативной терапии применен тоцилизумаб, III группа «Левелимаб» (20 пациентов) – в составе комплексной консервативной терапии использован левелимаб.

Критерии включения: возраст от 18 до 85 лет, пациенты мужского и женского пола, наличие подтвержденного диагноза «COVID-19» тяжелой

степени тяжести с помощью выявления РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР, наличия IgM к возбудителю COVID-19 в крови пациентов, рентген-признаки тяжелой вирусной пневмонии (по данным КТ), дыхательная недостаточность (ЧД более 22/мин, SpO<sub>2</sub><94%, РИ<300) при проведении оксигенотерапии, повышение уровней ИЛ-6, СРБ, фибриногена, Д-димеров, госпитализация пациентов в отделение интенсивной терапии, письменное информированное согласие пациента или законных представителей на проведение селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазорб», экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии и забор крови с последующим использованием полученных медицинских данных. Критерии исключения: беременность, острое нарушение мозгового кровообращения, наличие у пациента злокачественного новообразования в момент включения в исследование, туберкулез легких или других внутренних органов, эпилепсия с клонико-тоническими судорогами, хронический алкоголизм и наркомания, цирроз печени в стадии декомпенсации, наличие хронического активного вирусного гепатита В или С с повышением уровня трансаминаз, острый панкреатит, бактериальный сепсис, наличие гематологических заболеваний, иммунодефицитных состояний, наличие ВИЧ-инфекции, наличие абсолютных противопоказаний к проведению ГС с ЭАГМТ. Обследованные группы были сопоставимы по характеру патологии и тяжести состояния. Исследование в группах I, II и III проводилось в три этапа: I этап – до применения методики (исходные данные), II этап – на 2-е сутки, III этап – на 7-е сутки.

Комплексная интенсивная терапия включала: оксигенотерапию, терапию глюкокортикостероидами, профилактику тромбоэмболических осложнений, инфузионную терапию, при необходимости кардиотоническую терапию, антибактериальную и противогрибковую терапию, седативную терапию и анальгезию, профилактику стрессовых язв желудочно-кишечного тракта, коррекцию коагулопатии, анемии, гипопроотеинемии, гликемии, нутритивного статуса.

Вено-венозную ГС выполняли на аппарате «Multifiltrate» (Fresenius, Германия) в режиме НР (гемосорбция) через сорбент «Гемо-Протеазорб» (Республика Беларусь), который относится к биоспецифическим антипротеиназным гемосорбентам. До начала проведения ГС с целью профилактики тромбирования гемосорбента и системы магистралей пациенту внутривенно струйно вводили раствор гепарина в дозе 100 ЕД/кг массы тела. Стартовая скорость перфузии крови – 60 мл/мин с постепенным увеличением скорости перфузии крови до 90 мл/минуту. Общий объем перфузии составлял от 1,0 до 1,5 ОЦК при длительности перфузии 60 минут. После сорбции запланированного объема циркулирующая кровь из системы

магистралей была полностью реинфузирована пациенту. Воздействие магнитного поля на кровь осуществлялось с помощью аппарата «УниСПОК» (ОДО «Магномед», Беларусь). Процедура ГС+ЭАГМТ продолжалась 60 минут и проводилась ежедневно. Для осуществления процедуры ЭАГМТ в зазор излучателя индуктора аппарата помещали «венозную, синюю» линию магистралей экстракорпорального контура после прохождения крови через гемосорбент. На этапе циркуляции крови включали аппарат ЭАГМТ в рабочий режим с заранее заданными характеристиками магнитного поля (режим – Н8, Lev – 130%) на 60 минут. Среднее количество сеансов ГС+ЭАГМТ в течение одного курса составило 3 (2-6). Необходимость каждого последующего сеанса определялась в зависимости от результатов клинико-лабораторного контроля. Клинико-лабораторный контроль включал динамику уровня интерлейкина-6, С-реактивного белка, фибриногена, количества лимфоцитов, РИ, температуры тела ( $T_{\text{тела}}$ ). При значительном улучшении перечисленных выше показателей проведение процедур прекращалось.

У всех пациентов регистрировали клинические показатели – ЧД, ЧСС,  $T_{\text{тела}}$ ,  $A_{D_{\text{ср}}}$ . Тяжесть состояния каждого пациента в динамике оценивали по следующим шкалам: APACHE II, NEWS2, ШОКС-КОВИД.

Лабораторное исследование включало определение показателей: общего анализа крови (ОАК) с оценкой уровня гемоглобина, гематокрита, подсчетом лейкоцитарной формулы, количества тромбоцитов, эритроцитов; биохимического анализа крови (БАК) с исследованием уровней общего белка, мочевины, креатинина, общего билирубина, АСТ, АЛТ и СРБ, гемостазиограммы с исследованием активности протромбинового комплекса (ПК) по Квику, уровней фибриногена, Д-димеров, кислотно-основного состояния и газового состава крови, иммуноферментного флуоресцентного анализа с исследованием ПКТ и провоспалительных (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8, ИЛ-6) цитокинов. Кровь в группе «ГС+ЭАГМТ» забиралась у пациентов через 60 минут после окончания процедуры.

Статистическую обработку данных проводили с применением программы статистической обработки материала STATISTICA, версия 10.0. Количественные переменные выражали в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей: Me [25%; 75%]. Доверительный интервал рассчитывали для 95% вероятности. Использовались: критерий однородности  $\chi^2$ -Пирсона, критерий Вилкоксона, критерий Манна-Уитни (М-У-критерий), метод Каплана-Мейера, модели бинарной логистической регрессии с одной независимой переменной. Статистическая значимость оценки регрессионного коэффициента определялась по статистике Вальда.

## **Результаты собственных исследований**

### **Динамика основных клинических параметров, показателей гемограммы и биохимического анализа крови**

В процессе лечения не зафиксировано фактов негативного влияния ГС+ЭАГМТ у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на  $T_{\text{тела}}$  ( $p=1,0$ ), показатели гемодинамики ( $АД_{\text{ср}}$  ( $p=0,9277$ ),  $ЧСС$  ( $p=0,3344$ )), показатели ОАК (уровень гемоглобина ( $p=0,1566$ ), эритроцитов ( $p=0,165$ ), тромбоцитов (динамика медианных значений с 254,0 [44,0; 495,0] до 254,5 [145,0; 778,0],  $p=0,0051$ )), биохимические показатели крови (концентрация мочевины ( $p=0,1268$ ), креатинина ( $p=0,1466$ ), общего билирубина ( $p=0,8334$ ), АСТ ( $p=0,9812$ ), АЛТ ( $p=0,7888$ ), что подтверждает безопасность применения метода.

### **Особенности изменения показателей гемостаза в исследуемых группах**

В группе I установлено достоверное снижение уровня фибриногена на II этапе исследования (6,94 [3,03; 15,3] – 6,9 [2,2; 12,9] г/л,  $p=0,003$ ), при этом на III этапе сохранилась динамика к его достоверному уменьшению по сравнению с исходными значениями (6,94 [3,03; 15,3] – 4,55 [2,3; 12,6] г/л,  $p=0,000008$ ), также отмечена тенденция к понижению концентрации Д-димеров на 2-е ( $p=0,522$ ) и 7-е сутки ( $p=0,7773$ ) на фоне ЭКД, но изменение этого показателя не было статистически достоверным. В группе II достоверное снижение уровня фибриногена отмечено только на III этапе исследования – (7,23 [2,2; 17,85] – 3,96 [1,9; 7,8] г/л,  $p=0,000004$ ), однако при этом установлено повышение концентрации Д-димеров по сравнению с исходными данными (494,0 [107,0; 2064,0] – 606,5 [149,0; 5007,0] г/л,  $p=0,0052$ ). В то же время в III группе достоверное уменьшение уровня фибриногена не установлено ни на одном из этапов ( $p=0,0522$ ) при отсутствии достоверных изменений в концентрации Д-димеров на всех этапах исследования ( $p=0,4603$ ).

### **Динамика респираторного статуса пациентов в исследуемых группах**

В группе I отмечалось повышение ROX-индекса (6,67 [3,92; 13,92] – 9,51 [5,45; 19,02],  $p=0,0000002$ ), РИ (112,0 [50,0; 373,0] – 161,0 [50,0; 610,0],  $p=0,00004$ ), снижение уровня лактата на 2-е сутки (1,5 [0,7; 4,1] – 1,4 [0,7; 2,5] ммоль/л,  $p=0,0414$ ), уменьшение суммарного потока кислорода на 2-е сутки (30,0 [7,0; 45,0] – 19,5 [5,0; 45,0],  $p=0,0081$ ), при этом на 7-е сутки в группе I была установлена динамика к дальнейшему повышению ROX-индекса (6,67 [3,92; 13,92] – 10,01 [5,56; 27,17],  $p=0,000001$ ), РИ (112,0 [50,0; 373,0] – 172,0 [73,0; 414,0],  $p=0,00009$ ) при снижении по сравнению с исходными значениями суммарного потока кислорода (30,0 [7,0; 45,0] – 15,0 [0,0; 50,0],

$p=0,0006$ ). Во II группе на II этапе исследования наблюдалось снижение ROX-индекса (7,72 [3,65; 14,85] – 6,39 [2,88; 13,33],  $p=0,0156$ ), РИ (148,0 [57,0; 343,0] – 110,0 [53,0; 334,0],  $p=0,0456$ ) и отсутствие динамики суммарного потока кислорода ( $p=0,3343$ ), в то же время на III этапе наблюдалось отсутствие динамики ROX-индекса ( $p=0,5621$ ), РИ ( $p=0,1714$ ) и суммарного потока кислорода ( $p=0,3343$ ) с достоверным повышением уровня лактата на 2-е и на 7-е сутки (I этап – 1,35 [0,4; 3,3] ммоль/л, II этап – 1,4 [0,5; 4,4] ммоль/л,  $p=0,0459$ ; III этап – 1,9 [0,8; 8,7] ммоль/л,  $p=0,0082$ ). В группе III установлено отсутствие динамики ROX-индекса ( $p=0,3305$ ), РИ ( $p=1,0$ ), суммарного потока кислорода ( $p=0,8658$ ) и концентрации лактата ( $p=0,2393$ ) на всех этапах исследования.

Применение селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии сопровождалось снижением потребности перехода на следующий уровень респираторной поддержки по сравнению с применением тоцилизумаба на 2-е и на 7-е сутки на 18 и 16%, соответственно, и на 8% – на 7-е сутки по сравнению с терапией левилимабом. При проведении селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии наблюдалось сокращение необходимости проведения ИВЛ на 7-е сутки по сравнению с использованием тоцилизумаба и левилимаба на 11 и 8%, соответственно. Использование селективной гемосорбции и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии способствовало понижению уровня респираторной поддержки в сравнении с терапией тоцилизумабом и левилимабом на 2-е сутки – на 10%, на 7-е сутки – на 16 и 19%, соответственно.

#### **Динамика основных маркеров воспаления у пациентов в исследуемых группах**

В группе «ГС+ЭАГМТ» в лейкоцитарной формуле установлено достоверное повышение количества лимфоцитов на 2-е (5,0 [0,0; 40,0] – 9,5 [1,0; 45,0],  $p=0,0009$ ) и 7-е сутки (5,0 [0,0; 40,0] – 11,0 [3,0; 40,0],  $p=0,0004$ ). В группе «Тоцилизумаб» на II – 8,5 [1,0; 21,0] – 6,0 [0,0; 28,0],  $p=0,0076$ ) и III этапах исследования (8,5 [1,0; 21,0] – 5,0 [0,0; 28,0],  $p=0,0038$ ) в лейкоцитарной формуле наблюдалось достоверное уменьшение количества лимфоцитов. В группе «Левелимаб» достоверной динамики в концентрации лимфоцитов на 2-е сутки не установлено ( $p=0,2598$ ), а на 7-е сутки установлено их достоверное снижение (18,0 [3,0; 36,0] – 4,5 [1,0; 26,0],  $p=0,0016$ ).

Во всех группах на всех этапах исследования не наблюдалось статистически достоверных изменений уровня ПКТ: в группе «ГС+ЭАГМТ» ( $p=0,0995$ ), в группе «Тоцилизумаб» ( $p=0,6949$ ), в группе «Левелимаб» ( $p=1,0$ ).

В группе «ГС+ЭАГМТ» достоверное снижение уровня СРБ имелось уже на II этапе, на III этапе эта динамика сохранилась (I этап – 109,9 [5,3; 330] мг/л, II этап – 80,25 [4,7; 297] мг/л,  $p=0,0007$ ; III этап – 23,65 [2,0; 202,8] мг/л,  $p=0,0000004$ ). В группе «Тоцилизумаб» на II этапе не установлено достоверного уменьшения концентрации СРБ ( $p=0,69003$ ), а достоверно оно лишь на III этапе (72,4 [0,0; 194] – 9,5 [0,0; 180,0],  $p=0,000018$ ) мг/л. В группе «Левелимаб» на II этапе медианные значения СРБ были выше по сравнению с таковыми на I этапе исследования, достоверное снижение установлено только на III этапе (I этап – 89,75 [6,7; 290,5] мг/л, II этап – 94,0 [13,1; 274,5] мг/л,  $p=0,5862$ ; III этап – 10,5 [0,0; 276,0] мг/л,  $p=0,0278$ ).

В группе I достоверное снижение уровня ИЛ-6 установлено на 2-е сутки (117,8 [4,9; 300] – 19,4 [0,02; 181,7],  $p=0,0234$ ) пг/мл. В группе II уменьшение концентрации ИЛ-6 на 2-е сутки было статистически недостоверным (31,12 [2,2; 375,4] – 18,1 [4,76; 125,1],  $p=0,6465$ ) пг/мл. В группе III установлено достоверное повышение уровня ИЛ-6 по сравнению с исходными данными на 2-е сутки исследования (36,9 [10,9; 207,3] – 108,9 [14,92; 300,0],  $p=0,01796$ ) пг/мл.

### **Влияние селективной гемосорбции и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии в комплексе интенсивной терапии тяжелого течения инфекции COVID-19 на цитокиновый статус пациентов**

По результатам исследования установлено достоверное снижение уровня ИЛ-6 на 2-е (117,8 [4,9; 300,0] пг/мл – 19,4 [0,02; 181,7] пг/мл,  $p=0,0234$ ) и 7-е сутки (117,8 [4,9; 300,0] пг/мл – 4,66 [2,2; 95,5] пг/мл,  $p=0,01796$ ) пг/мл по сравнению с исходными значениями. На фоне гемосорбции и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии наблюдалось достоверное уменьшение уровня ИЛ-8 на 2-е сутки (30,5 [7,25; 110,9] пг/мл – 20,4 [3,38; 85,3] пг/мл,  $p=0,03592$ ), а на 7-е сутки его снижение стало статистически недостоверным (30,5 [7,25; 110,9] пг/мл – 25,3 [11,1; 49,5] пг/мл,  $p=0,3105$ ). Динамики значений ФНО- $\alpha$  не было отмечено, однако следует констатировать, что его уровень находился в пределах нормальных значений (I этап – 1,96 [1,67; 2508,7] пг/мл, II этап – 1,92 [1,71; 2337,6] пг/мл,  $p=0,4734$ ; III этап – 2,08 [1,63; 1915,8],  $p=0,4989$ ).

### **Клиническая эффективность селективной гемосорбции и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии в комплексе интенсивной терапии тяжелого течения инфекции COVID-19**

Для оценки состояния пациентов применены шкалы APACHE II, NEWS2 и ШОКС-КОВИД. В группе «ГС+ЭАГМТ» снижения баллов по шкале APACHE II наблюдалось на II и III этапах исследования (I этап – 8,0 [0,0; 16,0] баллов, II этап – 5,0 [0,0; 11,0] баллов,  $p=0,000024$ ; III этап – 5,0 [0,0; 19,0] баллов,  $p=0,00015$ ). Достоверного снижения баллов по шкале APACHE II

не установлено ни на одном из этапов исследования в группах «Тоцилизумаб» ( $p=0,041$ ) и «Левелимаб» ( $p=0,910$ ). В группе «ГС+ЭАГМТ» достоверное снижение баллов по шкале NEWS2 наблюдалось уже на II этапе, на III этапе динамика его снижения сохранилась (I этап – 5,0 [2,0; 10,0] баллов, II этап – 2,0 [2,0; 7,0] балла,  $p=0,0000004$ ; III этап – 2,0 [0,0; 6,0] балла,  $p=0,000001$ ). В группе «Тоцилизумаб» установлено достоверное повышение баллов по шкале NEWS2 на II этапе исследования (4,0 [2,0; 8,0] – 5,0 [2,0;9,0] баллов,  $p=0,0028$ ), а на III этапе эти изменения стали статистически недостоверными ( $p=0,2046$ ). В группе «Левелимаб» не отмечено достоверной динамики баллов по шкале NEWS2, однако значения на II и III этапах были выше по сравнению с исходными данными ( $p=0,5147$ ). В группе «ГС+ЭАГМТ» установлено снижение баллов по шкале ШОКС-КОВИД на II этапе, на III этапе снижение стало еще более выраженным (значения на III этапе ниже, чем на II) по сравнению с исходными данными (I этап – 10,0 [6,0; 13,0] баллов, II этап – 8,0 [4,0; 12,0] баллов,  $p=0,00008$ ; III этап – 6,0 [2,0; 15,0] баллов,  $p=0,0011$ ). В группе «Тоцилизумаб» не установлено значимой динамики баллов по шкале ШОКС-КОВИД ( $p=0,5700$ ), однако значения на II этапе были выше, чем исходные данные ( $p=0,5700$ ), аналогичная ситуация наблюдалась и в группе «Левелимаб» ( $p=0,7989$ ), где показатели на III этапе исследования были выше по сравнению с исходными данными.

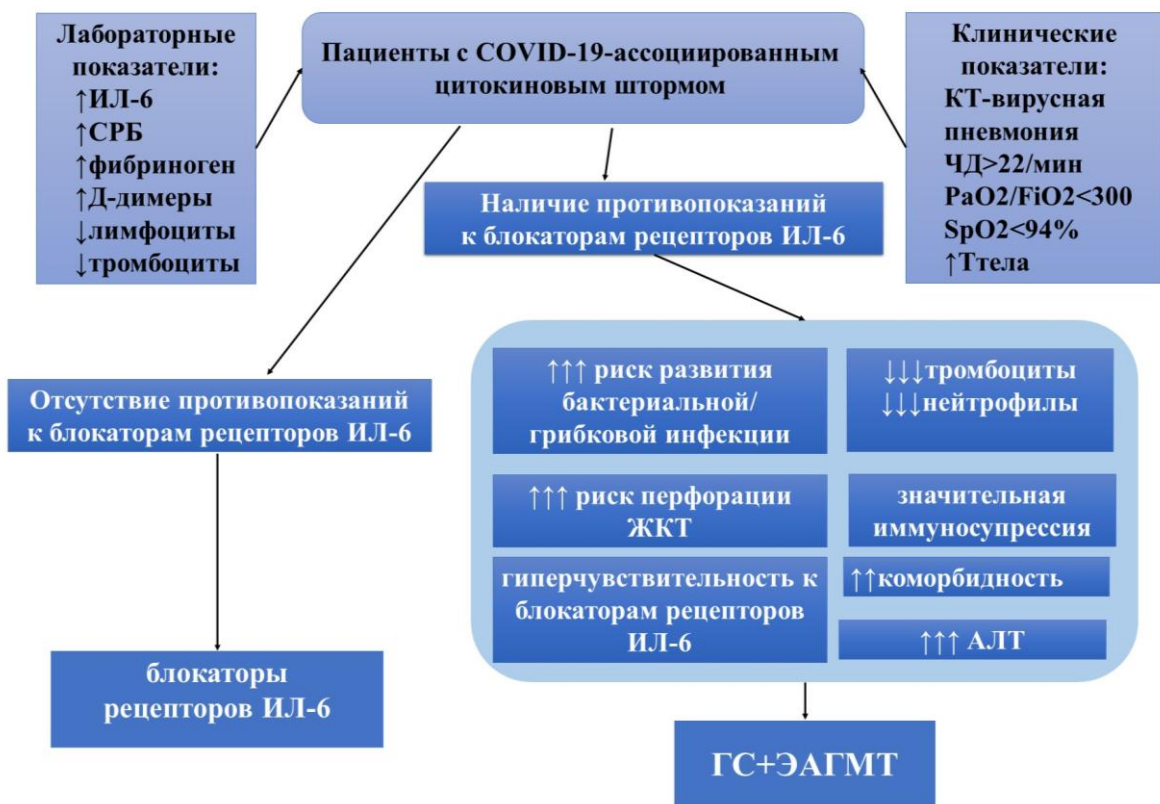
В группе «ГС+ЭАГМТ» 14-суточная выживаемость составила 83%, в группе «Тоцилизумаб» – 72%, в группе «Левелимаб» – 65%, при этом наблюдалось влияние применения тоцилизумаба и левелимаба на наступление летального исхода на 14-е сутки. В группе «ГС+ЭАГМТ» 28-суточная выживаемость составила 76%, в группе «Тоцилизумаб» – 70%, в группе «Левелимаб» – 55%, при этом установлено влияние применения левелимаба на наступление летального исхода на 28-е сутки. При оценке регрессионных коэффициентов уравнений бинарной логистической регрессии с одной независимой переменной (зависимая переменная – наступление летального исхода) установлено, что включение селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемоманнитотерапии в комплексную интенсивную терапию тяжелого течения COVID-19 сопровождалось статистически значимым снижением шансов наступления неблагоприятного исхода в виде летальности в 3 ( $p=0,0122$ ) и 2 ( $p=0,0396$ ) раза на 14-е сутки с терапией тоцилизумабом и левелимабом, соответственно, в 2,5 раза ( $p=0,05$ ) по сравнению с терапией левелимабом на 28-е сутки.

По результатам проведенного исследования не установлено увеличения времени госпитализации в ОАИР среди пациентов на фоне проведения ГС+ЭАГМТ по сравнению с группами, где проводилась терапия блокаторами

рецепторов ИЛ-6 (в группе «ГС+ЭАГМТ» – 15,0 [4,0; 67,0], в группе «Тоцилизумаб» – 15,0 [8,0; 62,0]  $p=0,922$  (М-У-критерий), «Левелимаб» – 15,0 [10,0; 23,0]  $p=0,922$  (М-У-критерий). По состоянию на март 2023 г. стоимость проведения курса ГС+ЭАГМТ составляет 331,5 бел. рубля (ВУ) за весь курс (3 процедуры), стоимость тоцилизумаба – 852,13 ВУ (1 инъекция), левелимаба – 1803,0 ВУ за курс (2 инъекции). Стоимость одного койко-дня в ОИТ составляет 1183,06 ВУ.

**Алгоритм применения селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии при тяжелом течении инфекции COVID-19, осложненной цитокиновым штормом**

У пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, осложненной развитием COVID-19-ассоциированного цитокинового шторма, характеризующегося лабораторными и клиническими параметрами необходимо проводить антицитокиновую терапию. Нами разработан специальный алгоритм выбора антицитокиновой терапии между блокаторами рецепторов ИЛ-6 и селективной гемосорбцией через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапией (рисунок 2).



**Рисунок 2 – Алгоритм применения ГС и ЭАГМТ при тяжелом течении COVID-19**



При наличии у пациентов противопоказаний к блокаторам рецепторов ИЛ-6, согласно рекомендациям Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об организации медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19», необходимо применение ГС+ЭАГМТ (рисунок 2).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Селективная гемосорбция через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральная аутогемомагнитотерапия в составе комплексной интенсивной терапии пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, осложненной цитокиновым штормом, не оказывает отрицательного воздействия на гемодинамический статус пациентов, функциональный статус печени и почек, не вызывает значимых повреждений форменных элементов крови при прохождении по экстракорпоральной контуре (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, гематокрит) ( $p > 0,05$ ) и элиминацию общего белка (динамика в исследуемой группе не отличается от показателей в контрольных группах) ( $p > 0,05$ , М-У-критерий) [1-А-6-А; 8-А-11-А; 13-А; 16-А-22-А; 29-А; 32-А; 33-А].

2. Применение селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии в комплексе интенсивной терапии тяжелого течения COVID-19 позволяет значительно снизить уровень фибриногена на 2-е (6,94 [3,03; 15,3] – 6,9 [2,2; 12,9],  $p = 0,0030$ ) и на 7-е сутки (6,94 [3,03; 15,3] – 4,55 [2,3; 12,6],  $p = 0,000008$ ); не допустить роста концентрации Д-димеров на 2-е (1151,0 [20,0; 7500,0] – 1002,0 [60,0; 4444,0],  $p = 0,522$ ) и на 7-е сутки (1151,0 [20,0; 7500,0] – 974,5 [70,0; 5000,0],  $p = 0,7773$ ) [3-А; 8-А; 16-А; 22-А; 29-А; 32-А; 33-А].

3. Селективная гемосорбция через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральная аутогемомагнитотерапия у пациентов с тяжелым течением COVID-19 способствует достоверному повышению РИ на 2-е (112,0 [50,0; 373,0] – 161,0 [50,0; 610,0],  $p = 0,00004$ ) и на 7-е сутки (112,0 [50,0; 373,0] – 172,0 [73,0; 414,0],  $p = 0,00009$ ); ROX-индекса на 2-е (6,67 [3,92; 13,92] – 9,51 [5,45; 19,02],  $p = 0,0000002$ ) и на 7-е сутки (6,67 [3,92; 13,92] – 10,01 [5,56; 27,17],  $p = 0,000001$ ); уменьшению концентрации лактата на 2-е сутки (1,5 [0,7; 4,1] – 1,4 [0,7; 2,5],  $p = 0,0414$ ) и разрешению тканевой гипоперфузии. Применение методики сопровождается уменьшением по сравнению с исходными значениями суммарного потока кислорода при проведении неинвазивной оксигенотерапии на 2-е (30,0 [7,0; 45,0] – 19,5 [5,0; 45,0],  $p = 0,0081$ ) и на 7-е сутки (30,0 [7,0; 45,0] – 15,0 [0,0; 50,0],  $p = 0,0006$ ); снижением

потребности перехода на следующий уровень респираторной поддержки по сравнению с применением тоцилизумаба на 2-е и на 7-е сутки на 18 и 16%, соответственно, и на 8% на 7-е сутки по сравнению с терапией левилимабом, сокращением необходимости проведения ИВЛ на 7-е сутки по сравнению с использованием тоцилизумаба и левилимаба на 11 и 8%, соответственно, понижением уровня респираторной поддержки в сравнении с тоцилизумабом и левилимабом на 2-е сутки на 10%, на 7-е сутки – на 16 и 19%, соответственно [1–А; 3–А; 5–А; 8–А; 13–А; 14–А; 16–А–22–А; 24–А; 29–А; 32–А; 33–А].

4. Применение селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии приводит к достоверному снижению концентраций ИЛ-6 на 2-е (117,8 [4,9; 300,0] – 19,4 [0,02; 181,7],  $p=0,0234$ ) и 7-е сутки (117,8 [4,9; 300,0] – 4,66 [2,2; 95,5],  $p=0,01796$ ), ИЛ-8 на II этапе исследования (30,5 [7,25; 110,9] – 20,4 [3,38; 85,3],  $p=0,03592$ ), СРБ на 2-е (109,9 [5,3; 330] – 80,25 [4,7; 297],  $p=0,0007$ ) и 7-е сутки (109,9 [5,3; 330] – 23,65 [2,0; 202,8],  $p=0,0000004$ ) и сопровождается повышением количества лимфоцитов на II (5,0 [0,0; 40,0] – 9,5 [1,0; 45,0],  $p=0,0009$ ) и на III этапах исследования (5,0 [0,0; 40,0] – 11,0 [3,0; 40,0],  $p=0,0004$ ), что свидетельствует о подавлении цитокинового шторма [1–А–7–А; 8–А; 12–А; 13–А; 15–А; 16–А; 17–А; 22–А; 24–А–27–А; 28–А–33–А].

5. Селективная гемосорбция через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральная аутогемомагнитотерапия достоверно улучшает основные клинические и лабораторные показатели, приводит к достоверному снижению суммы баллов по шкалам APACHE II на 2-е (8,0 [0,0; 16,0] – 5,0 [0,0; 11,0],  $p=0,000024$ ) и 7-е сутки (8,0 [0,0; 16,0] – 5,0 [0,0; 19,0]  $p=0,00015$ ), NEWS2 на II (5,0 [2,0; 10,0] – 2,0 [2,0; 7,0],  $p=0,0000004$ ) и III этапах исследования (5,0 [2,0; 10,0] – 2,0 [0,0; 6,0],  $p=0,000001$ ), ШОКС-КОВИД на 2-е (10,0 [6,0; 13,0] – 8,0 [4,0; 12,0],  $p=0,00008$ ) и 7-е сутки (10,0 [6,0; 13,0] – 6,0 [2,0; 15,0],  $p=0,0011$ ), что свидетельствует об улучшении состояния пациентов. Включение селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии в комплексную интенсивную терапию тяжелого течения COVID-19 сопровождается статистически значимым снижением шансов наступления неблагоприятного исхода в виде летальности в 3 ( $p=0,0122$ ) и 2 ( $p=0,0396$ ) раза на 14-е сутки с терапией тоцилизумабом и левилимабом, соответственно; в 2,5 раза ( $p=0,05$ ) по сравнению с терапией левилимабом на 28-е сутки, имеет экономическое преимущество перед применением тоцилизумаба – 520,63 бел. рубля (ВУ) и 1471,5 ВУ – перед терапией левилимабом в расчете на одного пациента. На основании проведенного исследования разработан алгоритм применения селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной

аутогемомагнитотерапии при тяжелом течении инфекции COVID-19, осложненной цитокиновым штормом [5–А; 12–А; 17–А; 29–А; 33–А; 34–А].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. При лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19 большое значение имеет установление клинически и лабораторно развития цитокинового шторма, требующего проведения патогенетической терапии. В случае развития у пациентов цитокинового шторма необходимо проводить антицитокиновую терапию блокаторами рецепторов ИЛ-6 или включать в комплексную интенсивную терапию селективную гемосорбцию через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральную аутогемомагнитотерапию. При наличии у пациентов противопоказаний к блокаторам рецепторов ИЛ-6 необходимо применение ГС+ЭАГМТ [35–А; 36–А].

2. Перед началом проведения гемосорбции необходимо катетеризировать одну из центральных вен по общепринятым методам для забора крови в систему магистралей либо катетеризировать периферическую вену катетером максимального диаметра. Возврат крови осуществляют в предварительно катетеризованную другую периферическую вену. До начала проведения ГС с целью профилактики тромбирования гемосорбента и системы магистралей пациенту внутривенно струйно вводят раствор гепарина в дозе 100 ЕД/кг массы тела. Стартовая скорость перфузии крови – 60 мл/мин с постепенным увеличением скорости перфузии крови до 90 мл/минуту. Для осуществления процедуры ЭАГМТ в зазор излучателя индуктора аппарата помещают «венозную, синюю» линию магистрали экстракорпорального контура после прохождения крови через гемосорбент. На этапе циркуляции крови включают аппарат ЭАГМТ в рабочий режим с заранее заданными характеристиками магнитного поля (режим – Н8, Lev – 130%) на 60 минут. Общий объем перфузии составляет от 1,0 до 1,5 ОЦК при длительности перфузии 60 минут. После сорбции запланированного объема циркулирующая кровь из системы магистралей должна быть полностью реинфузирована пациенту. При проведении ГС+ЭАГМТ необходимо проводить ежедневный лабораторный контроль. Необходимость каждого последующего сеанса следует определять в зависимости от результатов клинико-лабораторного контроля. При значительном улучшении состояния пациента и подавлении цитокинового шторма проведение процедур необходимо прекратить [35–А; 36–А].

3. Разработанный «Алгоритм лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19 с использованием селективной гемосорбции и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии» может быть применен в учреждениях здравоохранения в комплексе медицинских услуг, направленных на лечение пациентов с тяжелым течением COVID-19 [36–А].

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

### Статьи в научных журналах

1–А. Использование антицитокиновых свойств отечественного гемосорбента «Гемо-Протеазосорб» при «цитокиновом шторме» у пациентов с тяжелым течением COVID-19 / Р. Э. Якубцевич, Д. Н. Ракашевич, П. П. Протасевич, И. Н. Невгень // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 159-165.

2–А. Клинический случай тяжелого течения инфекции COVID-19 с полиорганной дисфункцией у пациента с хронической болезнью почек 5 стадии на фоне функционирующего почечного трансплантата / Р. Э. Якубцевич, Д. Н. Ракашевич, А. А. Балла, И. Н. Невгень, П. П. Протасевич, К. М. Дорохин // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2021. – Т. 19, № 6. – С. 691-695.

3–А. Якубцевич Р. Э., Ракашевич Д. Н., Невгень И. Н. Влияние магнитной обработки крови на детоксикационный потенциал гемоперфузии через отечественный гемосорбент «Гемо-Протеазосорб» у пациентов с тяжелым течением COVID-19 // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2021. – Т. 19, № 3. – С. 294-300.

4–А. Клинический случай тяжелого течения инфекции COVID-19 у родильницы в раннем послеродовом периоде с применением экстракорпоральной мембранной оксигенации / Р. Э. Якубцевич, А. В. Янушко, А. А. Балла, Е. В. Зуховицкая, С. Н. Гриб, О. Э. Санько, Е. П. Ганчар, И. И. Кузьмич, Д. Н. Ракашевич // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2022. – Т. 20, № 5. – С. 549-554.

5–А. Якубцевич Р. Э., Ракашевич Д. Н. Гемосорбция у пациентов с различными видами респираторной поддержки при тяжелом течении COVID-19 // Общая реаниматология. – 2022. – Т. 18, № 5. – С. 10-17.

6–А. Якубцевич Р. Э., Ракашевич Д. Н. Использование фамотидина в комплексном лечении пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19 // Лечебное дело. – 2022. – № 1 (80). – С. 27-31.

7–А. Якубцевич Р. Э., Ракашевич Д. Н., Невгень И. Н. Эффективность гемосорбции для подавления цитокинового шторма, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2 // Известия Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 112-119.

8–А. 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 // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2023. – Т. 21, № 3. – С. 250-261.

9–А. Ракашевич Д. Н., Якубцевич Р. Э. Клиническое значение оксигенотерапии в комплексном лечении заболеваний разной нозологии в хирургической и терапевтической практике, в частности COVID-19 // Журн. Гроднен. гос. мед. ун-та. – 2023. Т. 21, № 2. – С. 110-117.

10–А. Ракашевич Д. Н., Якубцевич Р. Э., Юцевич Д. Г. Медикаментозная терапия и антицитокиновая гемосорбция в лечении COVID-19-ассоциированного цитокинового шторма // Медицинские новости. – 2023. № 5. – С. 18-21.

11–А. Серия клинических случаев тяжелого течения инфекции COVID-19 у реципиентов почечных трансплантатов / Р. Э. Якубцевич, Д. Н. Ракашевич, А. А. Балла, О. Н. Баркова // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2023. – Т. 21, № 1. – С. 89-93.

12–А. Эффективность гемосорбции с магнитной обработкой крови в сравнении с медикаментозной терапией блокаторами рецепторов ИЛ-6 для подавления SARS-CoV2-ассоциированного цитокинового шторма / Д. Н. Ракашевич, Р. Э. Якубцевич, Н. Г. Малышко, Ю. П. Красько // Здоровоохранение. – 2023. – № 8 (917). – С. 35-44.

### **Материалы съездов и конференций**

13–А. Использование антицитокиновых эффектов гемосорбции через «Протеазосорб» при цитокиновом шторме, вызванном SaRS-CoV-2. // Р. Э. Якубцевич, Д. Н. Ракашевич, П. П. Протасевич, И. Н. Невгень, А. В. Садовничий // Актуальные проблемы медицины: Сб. материалов итог. науч.-практ. конф., Гродно, 28-29 янв. 2021 г. / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: Е. Н. Кроткова [и др.]. – Гродно, 2021. – С. 975-978.

14–А. Якубцевич Р. Э., Ракашевич Д. Н., Невгень И. Н. Влияние гемосорбции через сорбент «Гемо-Протеазосорб» на кислородтранспортную функцию крови и гемостаз в сравнении с медикаментозной терапией тоцилизумабом у пациентов с тяжелым течением COVID-19 // Актуальные проблемы и современные технологии в анестезиологии и интенсивной терапии: Материалы IX Съезда анестезиологов-реаниматологов Респ. Беларусь / под науч. ред. Г. В. Илюкевича. – Минск, 2021. – С. 173-176.

15–А. Якубцевич Р. Э., Ракашевич Д. Н., Невгень И. Н. Детоксикационный потенциал гемосорбции через отечественный сорбент «Гемо-Протеазосорб» в сравнении с медикаментозной терапией тоцилизумабом для цитокинового шторма, вызванного SaRS-CoV-2 // Актуальные проблемы и современные технологии в анестезиологии и интенсивной терапии: Материалы IX Съезда

анестезиологов-реаниматологов Респ. Беларусь / под науч. ред. Г. В. Илюкевича. – Минск, 2021. – С. 176-178.

16–А. Якубцевич Р. Э., Ракашевич Д. Н. Эффективность гемосорбции через отечественный сорбент «Гемо-Протеазосорб» для подавления цитокинового шторма, вызванного SARS-CoV-2, у пациентов с различными видами респираторной поддержки // Коронавирусная инфекция 2021: фундаментальные, клинические и эпидемиологические аспекты: Сб. науч. материалов по итогам заседаний Респ. межведомств. рабочей группы по преодолению COVID-19 / Нац. акад. наук Беларуси, отд-ние мед. наук; под общ. ред. В. Г. Гусакова. – Минск, 2021. – С. 216-226.

17–А. Ракашевич Д. Н. Влияние гемосорбции через «Гемо-Протеазосорб» на выживаемость пациентов с тяжелым течением COVID-19, осложненным цитокиновым штормом, при различных видах респираторной поддержки посредством снижения выраженности воспаления // Актуальные проблемы медицины: Сб. материалов итог. науч.-практ. конф., Гродно, 27 янв. 2022 г. / Гродн. гос. мед. ун-т; под ред. С. Б. Вольфа. – Гродно, 2022. – С. 224-228.

18–А. Ракашевич Д. Н. Синица Е. А., Якубцевич Р. Э. Оценка эффективности применения тоцилизумаба при тяжелом течении инфекции COVID-19 // Фундаментальная наука в современной медицине – 2022: Сб. материалов науч.-практ. конф. студ. и молодых ученых, Минск 19 апр. 2022 г. / Белорус. гос. мед. ун-т; редкол.: С. П. Рубникович [и др.]. – Минск, 2022. – С. 86-89.

19–А. Ракашевич Д. Н. Синица Е. А., Якубцевич Р. Э. Применение левилимаба для подавления COVID-19-ассоциированного цитокинового шторма // Фундаментальная наука в современной медицине – 2022: Сб. материалов науч.-практ. конф. студ. и молодых ученых, Минск 19 апр. 2022 г. / Белорус. гос. мед. ун-т; редкол.: С. П. Рубникович [и др.]. – Минск, 2022. – С. 90-93.

20–А. Ракашевич Д. Н. Синица Е. А. Сравнительная оценка эффективности применения левилимаба и тоцилизумаба при тяжелом течении инфекции COVID-19 // Молодежная наука и современность: Материалы 87-й Междунар. науч. конф. студ. и молодых ученых: в 4-х т., Курск, 20-21 апр. 2022 г. / Курский гос. мед. ун-т; редкол.: В. А. Лазаренко [и др.]. – Курск, 2022. – Т. 1. – С. 405-407.

21–А. Ракашевич Д. Н., Якубцевич Р. Э. Особенности течения, диагностики и терапии инфекции COVID-19 у реципиентов почечных трансплантатов // Актуальные проблемы медицины: Сб. материалов итог. науч.-практ. конф., Гродно, 26 янв. 2023 г. / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: И. Г. Жук [и др.]. – Гродно, 2023. – С. 323-325.

## Тезисы докладов

22–А. Ракашевич Д. Н. Влияние МОК на детоксикационный потенциал гемосорбции через «Гемо-Протеазосорб» при цитокиновом шторме, вызванном SaRS-CoV-2 // Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященный 100-летию со дня рождения профессора Парамея Владимира Трофимовича, 29-30 апр. 2021 г. / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: Е. Н. Кроткова [и др.]. – Гродно, 2021. – С. 410.

23–А. Ракашевич Д. Н. Влияние сочетанного использования МОК с гемосорбцией через «Гемо-Протеазосорб» на кислородтранспортную функцию крови у пациентов с тяжелым течением COVID-19 // Актуальные проблемы современной медицины и фармации-2021: Сб. тез. докл. LXXV Междунар. науч.-практ. конф. студ. и молодых учёных Минск, 14-16 апр. 2021 г. / Белорус. гос. мед. ун-т; редкол.: С. П. Рубникович [и др.]. – Минск, 2021. – С. 102.

24–А. Якубцевич Р. Э., Ракашевич Д. Н., Протасевич П. П. Иммуномодулирующий эффект и влияние на кислородтранспортную функцию крови МОК при сочетанном использовании с гемосорбцией через «Гемо-Протеазосорб» у пациентов с тяжелым течением COVID-19 // Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии: Материалы 12 междунар. конф., Москва, 28-29 мая 2021 г. / Нац. мед. исслед. центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева; редкол.: Е. З. Голухова [и др.]. – Москва, 2021. – С. 53.

25–А. Якубцевич Р. Э., Ракашевич Д. Н., Протасевич П. П. Повышение детоксикационного потенциала гемосорбции через «Гемо-Протеазосорб» при цитокиновом шторме, вызванном SaRS-COV-2, путем включения в методику магнитной обработки крови // Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии: Материалы 12 междунар. конф., Москва, 28-29 мая 2021 г. / Нац. мед. исслед. центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева; редкол.: Е. З. Голухова [и др.]. – Москва, 2021. – С. 50.

26–А. Якубцевич Р. Э., Ракашевич Д. Н., Протасевич П. П. Применение гемоперфузии через «Гемо-Протеазосорб» для подавления цитокинового шторма, вызванного SaRS-CoV-2 // Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии: Материалы 12 междунар. конф., Москва, 28-29 мая 2021 г. / Нац. мед. исслед. центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева; редкол.: Е. З. Голухова [и др.]. – Москва, 2021. – С. 50.

27–А. Ракашевич Д. Н. Влияние антицитокиновой и антипротеиназной гемосорбции через сорбент «Гемо-Протеазосорб» в сравнении с медикаментозной терапией тоцилизумабом для подавления COVID-19-ассоциированного цитокинового шторма // 80-я международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины»: Сб. ст., Волгоград, 27-29 апр. 2022 г. / Волгоградский мед. ун-т; под ред. М. Е. Стаценко. – Волгоград, 2022. – С. 115.

28–А. Ракашевич Д. Н., Сеница Е. А. Влияние левилимаба и тоцилизумаба на тяжелое течение инфекции COVID-19 // Актуальные проблемы современной медицины и фармации-2022: Сб. тез. докл. LXXVI Междунар. науч.-практ. конф. студ. и молодых учёных, Минск, 20-21 апр. 2022 г. / Белорус. гос. мед. ун-т; редкол.: С. П. Рубникович [и др.]. – Минск, 2022. – С. 100.

29–А. Ракашевич Д. Н., Якубцевич Р. Э. Антицитокиновая гемосорбция с экстракорпоральной аутогемоманнитотерапией в комплексной терапии тяжелого течения COVID-19 // Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2023). XXI Съезд федерации анестезиологов и реаниматологов, Санкт-Петербург, 14-16 окт. 2023 г.: Сб. тез. / ред. М. Ю. Киров. – СПб., 2023. – С. 218-219.

30–А. Ракашевич Д. Н., Якубцевич Р. Э. Блокаторы рецепторов ИЛ-6 в комплексной терапии COVID-19-ассоциированного цитокинового шторма // Медицинский университет: современные взгляды и новые подходы : Сб. материалов респ. науч.-практ. конф. с междуна. участием, посвящ. 65-летию Гродн. гос. мед. ун-та, Гродно, 28-29 сент. 2023 г. / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: И. Г. Жук [и др.]. – Гродно, 2023. – С. 405-406.

31–А. Ракашевич Д. Н. Влияние антицитокиновой гемосорбции с экстракорпоральной аутогемоманнитотерапией на респираторный статус пациентов в сравнении с медикаментозной терапией антагонистами рецепторов ИЛ-6 при тяжелом течении COVID-19: Материалы XXVI Ежегодной сессии Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России с Всероссийской конференцией молодых ученых, Москва, 14-16 мая 2023 г. // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2023. – Т. 24, прил. – С. 171.

32–А. Ракашевич Д. Н. Влияние гемосорбции с магнитной обработкой крови на гемостаз пациентов в сравнении с терапией антагонистами рецепторов ИЛ-6 при тяжелом течении COVID-19: Материалы XXVI Ежегодной сессии Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой



хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России с Всероссийской конференцией молодых ученых, Москва, 14-16 мая 2023 г. // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2023. – Т. 24, прил. – С. 170.

33–А. Ракашевич Д. Н. Эффективность антицитокриновой гемосорбции с экстракорпоральной аутогемомагнитотерапией в сравнении с медикаментозной терапией антагонистами рецепторов ИЛ-6 при тяжелом течении COVID-19 // Сборник тезисов IX Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «ВолгаМед», Нижний Новгород, 15-17 марта 2023 г. / Приволжский исслед. мед. ун-т; редкол.: Е. Д. Божкова [и др.]. – Нижний Новгород, 2023. – С. 274-275.

34–А. Ракашевич Д. Н., Якубцевич Р. Э. Эффективность тоцилизумаба и левилимаба в комплексной терапии тяжелого течения COVID-19: Сборник трудов VI съезда анестезиологов-реаниматологов Узбекистана с международным участием, Самарканд, 22-23 сент. 2023 г. // Проблемы биологии и медицины. – 2023. – № 4-1. – С. 88-89.

### **Патент на изобретение**

35–А. Средство для снижения гиперкоагуляции у пациентов с тяжелым течением COVID-19: пат. ВУ № 24067 / Д. Н. Ракашевич, Р. Э. Якубцевич. – Оpubл. 30.05.2023.

### **Инструкция по применению**

36–А. Алгоритм лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19 с использованием селективной гемосорбции и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии : инструкция по применению № 007-0123: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 15.05.2023 / Гродн. гос. мед. ун-т; Д. Н. Ракашевич, Р. Э. Якубцевич, А. В. Максименко – Гродно: Гродн. гос. мед. ун-т, 2023. – 4 с.

## РЭЗІЮМЭ

Ракашэвіч Дзмітрый Мікалаевіч

### Селектыўная гемасорбцыя і экстракарпаральная аўтагемамагнітатэрапія ў лячэнні пацыентаў з цяжкім цячэннем COVID-19

**Ключавыя словы:** COVID-19, гемасорбцыя, экстракарпаральная аўтагемамагнітатэрапія, левілімаб, тацылізумаб, цытакінавы шторм, цытакіны, С-рэактыўны бялок, фібрынаген, інтэрлейкін-6,8, рэспіраторны стан.

**Мэта даследавання:** палепшыць вынікі лячэння пацыентаў з цяжкім цячэннем інфекцыі COVID-19, ускладненай цытакінавым штормам, шляхам уключэння ў комплексную інтэнсіўную тэрапію селектыўнай гемасорбцыі праз «Гема-Пратэазсорб» і экстракарпаральнай аўтагемамагнітатэрапіі.

**Метады даследавання:** клінічны, гематалагічны, біяхімічны, імунаферментны, статыстычны.

**Вынікі даследавання і іх навізна.** Вызначана бяспека прымянення селектыўнай гемасорбцыі праз сарбент «Гема-Пратэазсорб» і экстракарпаральнай аўтагемамагнітатэрапіі ў комплекснай інтэнсіўнай тэрапіі пацыентаў з цяжкім цячэннем COVID-19. Даказана, што выкарыстанне селектыўнай гемасорбцыі і экстракарпаральнай аўтагемамагнітатэрапіі абавязкова паляпшае рэспіраторны стан і эфектыўна нармалізуе гемастаз пацыентаў. Выяўлена, што прымяненне селектыўнай гемасорбцыі і экстракарпаральнай аўтагемамагнітатэрапіі дазваляе эфектыўна падаўляць COVID-19-асацыяваны цытакінавы шторм, што праяўляецца пэўным зніжэннем празапаленчых цытакінаў, бялкоў вострай фазы запалення і павышэннем колькасці лімфацытаў. На падставе праведзенага даследавання распрацаваны алгарытм прымянення селектыўнай гемасорбцыі праз «Гема-Пратэазсорб» і экстракарпаральнай аўтагемамагнітатэрапіі ў комплекснай тэрапіі цяжкага цячэння COVID-19 і ўстаноўлена паляпшэнне вынікаў лячэння такіх пацыентаў. У выніку ў клінічную практыку ўкаранены новы алгарытм лячэння.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** атрыманыя вынікі могуць быць выкарыстаны для павышэння эфектыўнасці лячэння пацыентаў з цяжкім цячэннем COVID-19.

**Галіна ўжывання:** анестэзіялогія-рэаніматалогія.

## РЕЗЮМЕ

Ракашевич Дмитрий Николаевич

### Селективная гемосорбция и экстракорпоральная аутогемомагнитотерапия в лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19

**Ключевые слова:** COVID-19, гемосорбция, экстракорпоральная аутогемомагнитотерапия, левилимаб, тоцилизумаб, цитокиновый шторм, цитокины, С-реактивный белок, фибриноген, интерлейкин-6,8, респираторный статус.

**Цель работы:** улучшить результаты лечения пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, осложненной цитокиновым штормом, путем включения в комплексную интенсивную терапию селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии.

**Методы исследования:** клинический, гематологический, биохимический, иммуноферментный, статистический.

**Результаты исследования и их новизна.** Определена безопасность применения селективной гемосорбции через сорбент «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии в комплексной интенсивной терапии пациентов с тяжелым течением COVID-19. Доказано, что использование селективной гемосорбции и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии достоверно улучшает респираторный статус и эффективно нормализует гемостаз пациентов. Установлено, что применение селективной гемосорбции и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии позволяет эффективно подавить COVID-19-ассоциированный цитокиновый шторм, что проявляется достоверным снижением провоспалительных цитокинов, белков острой фазы воспаления и повышением количества лимфоцитов. На основании проведенного исследования разработан алгоритм применения селективной гемосорбции через «Гемо-Протеазсорб» и экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии в комплексной терапии тяжелого течения COVID-19 и установлено улучшение результатов лечения таких пациентов. В результате в клиническую практику внедрен новый алгоритм лечения.

**Рекомендации по использованию:** полученные результаты могут быть использованы для повышения эффективности лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19.

**Область применения:** анестезиология-реаниматология.

## SUMMARY

**Rakashevich Dmitry Nikolaevich**

### **Selective hemosorption and extracorporeal autohemomagnetotherapy in the treatment of patients with severe COVID-19**

**Keywords:** COVID-19, hemosorption, extracorporeal autohemomagnetotherapy, levilimab, tocilizumab, cytokine storm, cytokines, C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6,8, respiratory status.

**Objective of the study:** to improve the results of treatment of patients with severe COVID-19 infection complicated by a cytokine storm by including selective hemosorption through Hemo-Proteazorb and extracorporeal autohemomagnetotherapy into complex intensive therapy.

**Research methods:** clinical, hematological, biochemical, enzyme immunoassay, statistical.

**Research results and their novelty.** The safety of selective hemosorption using Hemo-Proteazorb sorbent and extracorporeal autohemomagnetotherapy in complex intensive care of patients with severe COVID-19 was determined. It has been proven that the use of selective hemosorption and extracorporeal autohemomagnetotherapy significantly improves the respiratory status and effectively normalizes hemostasis in patients. It has been established that the use of selective hemosorption and extracorporeal autohemomagnetotherapy can effectively suppress COVID-19-associated cytokine storm, which is manifested by a significant decrease in pro-inflammatory cytokines, proteins of the acute phase of inflammation and an increase in the number of lymphocytes. Based on the study, an algorithm for the use of selective hemosorption through Hemo-Proteazorb and extracorporeal autohemomagnetotherapy in the complex treatment of severe COVID-19 was developed and improved treatment outcomes for such patients were established. As a result, a new treatment algorithm has been introduced into clinical practice.

**Recommendations for use:** the results obtained can be used to improve the effectiveness of the treatment of patients with severe COVID-19.

**Area of application:** anesthesiology-resuscitation.

Научное издание

**Ракашевич**  
Дмитрий Николаевич

**СЕЛЕКТИВНАЯ ГЕМОСОРБЦИЯ И ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ  
АУТОГЕМОМАГНИТОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ  
С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Подписано в печать 12.02.2024  
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.  
Гарнитура Times New Roman. Ризография.  
Усл. печ. л. 1,51. Уч.-изд. л. 1,55. Тираж 60 экз. Заказ 19.

Издатель и полиграфическое исполнение  
учреждение образования  
«Гродненский государственный медицинский университет».  
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.  
Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.