

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВКЛЮЧЕНИЯ ГЕМОСОРБЦИИ ЦИТОКИНОВ В КОМПЛЕКС ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ COVID-19

Букреева Г.Г.¹, Симулис И.С.^{1,2}, Абрамовский С.В.¹, Пришляк В.Б.¹, Ратников В.А.¹, Щеглов А.Н.³

¹ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России, Санкт-Петербург, e-mail: bukreeva.galina@internet.ru;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург;

³ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва

Существенные финансовые затраты на лечение новой коронавирусной инфекции не так давно сочетались с низкой его результативностью. Экспертным сообществом в течение всей пандемии и после ее завершения продолжается анализ эффективности всех предложенных методов контроля COVID-обусловленной системной воспалительной реакцией и ее последствий. Так, при недостаточной эффективности медикаментозной терапии и нарастании дыхательной недостаточности предложено использование гемосорбции цитокинов. Однако при неоднократном указании ее клинической эффективности до сих пор остается неизученной экономическая составляющая, включающая сравнительный анализ прямых и косвенных затрат в сравнении со стандартным подходом. Цель исследования: оценка клинико-экономической эффективности комбинированного применения селективной сорбции цитокинов и моноклональных антител в терапии тяжелых форм новой коронавирусной инфекции. Проведено ретроспективное исследование клинической эффективности и фармако-экономических затрат при лечении 72 пациентов при COVID-19 с применением гемосорбции путем сравнения. Применение эфферентной терапии увеличивает экономические затраты на лечение COVID-19, однако раннее использование приводит к уменьшению осложнений НКИ, снижению летальности, уменьшению длительности госпитализации и как результат – к уменьшению средней стоимости основного лечения на 20,9%.

Ключевые слова: COVID-19, цитокиновый шторм, сорбция цитокинов, гемоперфузия, экономические затраты, лечение COVID-19.

CLINICAL AND ECONOMIC EVALUATION OF CYTOKINE SORPTION IN COVID-19

Bukreeva G.G.¹, Simutis I.S.^{1,2}, Abramovskiy S.V.¹, Prishlyak V.B.¹, Ratnikov V.A.¹, Sheglov A.N.³

¹ Federal State Budgetary Healthcare Institution «The North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov of the Federal Medical and Biological Agency of Russia», St. Petersburg, e-mail: bukreeva.galina@internet.ru;

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University», Saint Petersburg;

³ Federal State Budgetary Healthcare Institution «Central Clinical Hospital and Polyclinic», Moscow

Significant financial costs for the treatment of a new coronavirus infection were combined with its low effectiveness not so long ago. The expert community continues to analyze the effectiveness of all proposed methods of controlling COVID-caused systemic inflammatory reaction and its consequences throughout the pandemic and after its completion. Thus, with insufficient effectiveness of drug therapy and increasing respiratory insufficiency, the use of cytokine hemosorption is proposed. However, with repeated indications of its clinical effectiveness, the economic component, including a comparative analysis of direct and indirect costs in comparison with the standard approach, still remains unexplored. Objective: to evaluate the clinical and economic efficiency of the combined use of selective sorption of cytokines and monoclonal antibodies in the treatment of severe forms of new coronavirus infection. A retrospective study of clinical efficacy and pharmacoeconomic costs was conducted in the treatment of 72 patients with Covid-19 using hemosorption by comparison. The use of efferent therapy increases the economic costs of treatment of COVID-19, however, early use leads to a decrease in complications of NCI, a decrease in mortality, a decrease in the duration of hospitalization and, as a result, a decrease in the average cost of basic treatment by 20.9%.

Keywords: Covid-19, cytokine storm, cytokine sorption, hemoperfusion, economic costs, COVID-19 treatment.

Существенные финансовые затраты на лечение новой коронавирусной инфекции не так давно сочетались с низкой его результативностью [1, 2]. Одна из самых высоких смертностей отмечена в России (374,6 смертей [369,7 – 378,4] на 100 000), в том числе на фоне применения комплексной терапии, регламентированной ВМР [3]. В связи с этим экспертным сообществом в течение всей пандемии и после ее завершения продолжается анализ эффективности иных предложенных методов контроля COVID-обусловленной системной воспалительной реакции и ее последствий. Так, при недостаточной эффективности медикаментозной терапии и нарастании дыхательной недостаточности предложено использование гемосорбции цитокинов [4, 5, 6]. Эффективность применения этого метода у пациентов с тяжелыми формами новой коронавирусной инфекции (далее – НКИ) многократно описана в литературе, также в сочетании с применением блокаторов интерлейкина-6 [7]. Однако при неоднократном указании на ее клиническую эффективность до сих пор остается малоизученной экономическая составляющая, включающая анализ прямых и косвенных затрат в сравнении со стандартным подходом. Считаем, что в том числе и в связи с этим применение данных методов экстракорпоральной гемокоррекции не получило широкого распространения. Ведь боязнь дополнительных и невозвратных значительных экономических затрат на лечение пациентов с НКИ и применения дополнительных методов терапии – одно из главных препятствий к соответствующим административным решениям в субъектах здравоохранения [8]. Таким образом, с учетом положительного влияния селективной сорбции цитокинов на течение заболевания у пациентов с тяжелой НКИ интерес представляет изучение ее экономической целесообразности и эффективности, прежде всего в современных условиях отечественного здравоохранения.

Цель исследования: оценка клинико-экономической эффективности комбинированного применения селективной сорбции цитокинов и моноклональных антител в терапии тяжелых форм НКИ.

Материалы и методы исследования. Проведено ретроспективное исследование, в которое были включены 72 пациента с ПЦР-положительным COVID-19 тяжелым и крайне тяжелым течением, получавших лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Пациенты были разделены на 3 группы. В первую группу вошли пациенты, получавшие терапию COVID-19 согласно Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению COVID-19, в сочетании с методом селективной сорбции цитокинов до 10-го дня с момента манифестации заболевания (30 человек); во вторую группу вошли пациенты, получавшие терапию COVID-19 в сочетании с методом селективной сорбции цитокинов после 10-го дня с момента манифестации заболевания (16

человек); в третью группу вошли пациенты, получавшие стандартную терапию и не получавшие лечения эфферентными методами (26 человек). Средний объем легочного повреждения по данным КТ: в первой группе пациентов – 71%, во второй группе – 78% и в третьей группе – 82%. Первая и вторая группа пациентов получали терапию НКИ в сочетании с селективной сорбцией цитокинов (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

Группы пациентов	Ед.	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=16)	Группа 3 (n=26)
Средний возраст	лет	62	64	61
Мужчины	м	21 (70%)	9 (56%)	13 (50%)
Женщины	ж	9 (30%)	7 (44%)	13 (50%)
Объем поражения	%	71%	78%	82%
Вес	кг	87	85	94
SOFA*	бал	3	3	3
СРБ**	мг/л	127	129	94
IL-6	пг/мл	512	650	447
ферритин	мкг/л	1192	925	1191
Д-димер	нг/мл	1349	1188	968

*SOFA – шкала Sequential Organ Failure Assessment

** СРБ – С-реактивный белок

Эфферентная терапия проводилась с помощью сорбционной колонки «Эфферон ЦТ» на оборудовании компании Fresenius «Multifiltrat» ежедневно, до 3 раз подряд, с учетом наличия показаний, в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, длительностью 4 часа каждая процедура. Стабилизация крови осуществлялась микроструйным введением цитрата натрия (ACD-A) под контролем ионизированного кальция с микроструйной компенсацией кальция глюконатом. Оценивались длительность нахождения пациентов в стационаре и в отделении реанимации и интенсивной терапии, летальность в каждой группе пациентов, стоимость проводимого лечения с учетом методов экстракорпоральной гемокоррекции и без, средняя стоимость одного койко-дня для каждой группы. Экономические затраты учитывались от момента поступления пациента в стационар до момента выписки либо летального исхода.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 8.0. Все показатели проверялись на нормальность распределения по критерию Колмагорова–Смирнова. При сравнении групп учитывались множественность сравнения и разная численность. Оценка длительности госпитализации и общей стоимости лечения проводилась с помощью критерия Крускала–Уоллиса. Так как объемы выборок различны, нами использовался критерий Данна. Парное сравнение групп проводилось с помощью критерия Стьюдента с использованием поправки Бонферрони. Уровень $p < 0,05$ принят в качестве порогового уровня значимости.

Проведение научного исследования одобрено локальным этическим комитетом, выписка протокола № 8 от 26.12.2022 г.

Результаты исследования и их обсуждение. Представлен суммарный вклад эфферентных методов терапии в результативность лечения тяжелых форм НКИ по сравнению со стандартным подходом (табл. 2).

Таблица 2

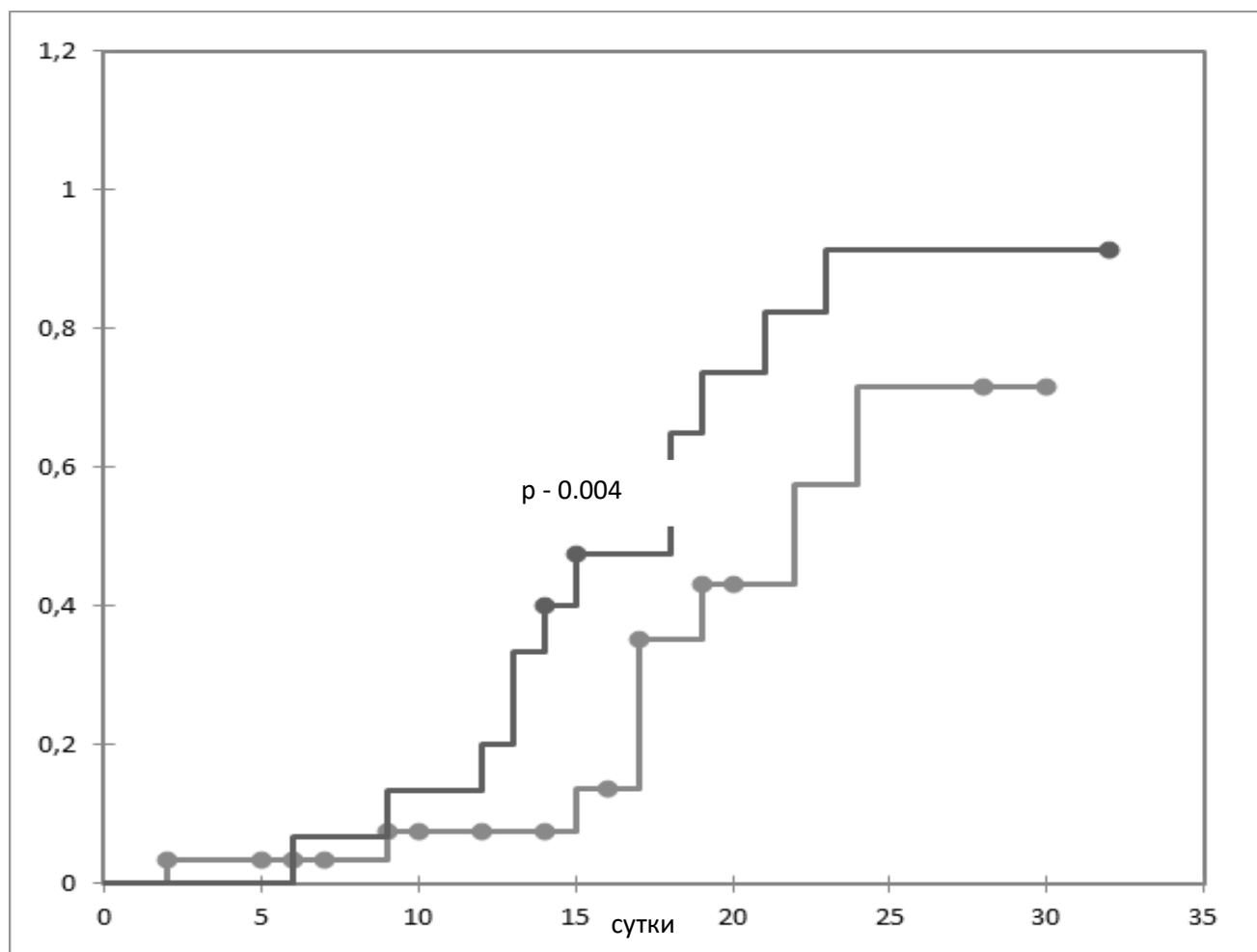
Клиническая эффективность применения гемосорбции в сравнении со стандартной интенсивной терапией

	Эфферон ЦТ	Контроль	P
Летальность	45,7 %	46,2 %	0,28
Длительность госпитализации в ОРИТ у выживших, сут.	12	10	0,41
Длительность госпитализации у выживших, сут.	30	38	0,16

Продемонстрировано, что применение гемосорбции цитокинов у пациентов с тяжелой формой НКИ в комбинации со стандартной интенсивной терапией, включающей моноклональные антитела, позволяет улучшить ее результаты в виде сокращения летальности на 0,5%, периода стационарного лечения на 21,1% в среднем. Вместе с тем между группами пациентов, разделенных по признаку применения/неприменения сорбционных технологий, при сравнительном анализе достоверной разницы по вышеуказанным показателям не было выявлено. В литературе за последние годы появилось много данных об улучшении выживаемости благодаря дополнению основной терапии НКИ эфферентными методами. В частности, в исследованиях, проведенных в 2020 г. в Италии Т. Rampino с соавторами [9], Х. Моради с соавторами в 2020 г. в Иране [10], Ч. Чжоу с соавторами в 2021 г. в Китае [11], и многих других упоминается об уменьшении тяжести

течения НКИ и снижении летальности при применении гемоперфузионной терапии в дополнение к основному лечению COVID-19.

Однако дальнейшее изучение нами исследуемой группы показало, что наибольшая вероятность летального исхода отмечалась у группы, получавшей лечение, включающее методы ЭГК, начатые позже 10-го дня от манифестации заболевания пациента. В данной группе показатель составил 75%, при этом наименьшая летальность отмечалась в группе пациентов, получавших лечение НКИ с применением селективной сорбции цитокинов на раннем этапе, – 30% (рис. 1, табл. 3). Это обусловило необходимость выделения 3 групп в данном исследовании.



— до 10 дней

— после 10 дней

Рис. 1. Вероятность наступления летального исхода в зависимости от срока начала селективной гемосорбции цитокинов

Таблица 3

Конкурирующие риски с учетом времени до гемосорбции

Событие	SHR (10е сутки)	P(χ^2 , df=1)	SHR (1/t)	95% ДИ	χ^2 (Wald)
Перевод из ОРИТ	1,18	0,002	4,8	(1,8–12)	9,6
Выписка	1,17	0,002	5,2	(1,9–14,6)	9,8
Смерть	0,80	0,042	0,11	(0,013– 0,92)	4

Положительный эффект от терапии тяжелых форм НКИ методами экстракорпоральной гемокоррекции доказан многими исследованиями, однако в настоящее время уделяется особое внимание срокам начала эфферентной терапии. Многие авторы говорят об уменьшении осложнений, тяжести течения и снижении смертности пациентов при раннем применении методов ЭГК [11, 12, 13]. Исследование SMR Kelachayeh с соавторами группы больных НКИ, получавших дополнительно к лечению гемоперфузионную терапию спустя две недели от манифестации заболевания, показало отсутствие достоверных различий в смертности пациентов по сравнению со стандартным лечением [13], что также доказывает значимость ранних сроков начала эфферентной терапии.

Элиминация некоторых цитокинов (в частности, IL-6,10) имеет большое значение в течении заболевания. В обычной жизни IL-6 способствует защите хозяина от инфекций и повреждений тканей, однако его избыточный синтез при борьбе с SARS-CoV-2 приводит к острой системной воспалительной реакции цитокинового шторма, что коррелирует с наиболее тяжелыми формами заболевания и высокой смертностью [10].

Для сравнения 3 выделенных групп по клинической эффективности проводимой терапии мы воспользовались непараметрическим критерием χ^2 (табл. 4).

Таблица 4

Клиническая эффективность ГС в группах с применением (группа I и группа II) и без эфферентной терапии (группа III)

Признак		I гр. (n=32)		II гр. (n=16)		III гр. (n=26)		χ^2	$\chi^2_{кр.}$ ($\alpha=0,05$; $v=2$)
		абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Наличие осложнений	Смерть	9	30	12	75	12	46	9,51	5,99
	Нет	21	70	4	25	14	54		

Так как $\chi^2 > \chi^2_{кр}$, при уровне значимости $\alpha=0,05$ можно отклонить нулевую гипотезу об отсутствии связи между способами лечения и частотой летального исхода.

Кроме того, было проведено попарное сравнение.

Сравнили I и II группы, рассчитав критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность.

χ^2 в этом случае равен 7,71, что больше $\chi^2_{кр}$, $p=0,006$. С поправкой Бонферроне уровень значимости составил 0,02. Следовательно, группы I и II имеют высокую вероятность различия, что подтверждается доверительным интервалом разности долей. ДИ разности долей летальности с поправкой Йейтса составил 17,2–81,5%. Таким образом, еще меньших показателей летальности удалось добиться при более раннем применении гемосорбции (до 10 дней от манифестации заболевания) по сравнению с ее более поздним применением.

Средняя длительность госпитализации составила: 25 дней для I группы, для II и III групп – в среднем 30 дней. Длительность нахождения пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии II группы пациентов была максимальной и составила 15, дней, у I и III группы она составила 13 и 12 дней соответственно (рис. 2). При этом различий между тремя группами обнаружено не было (значение критерия Крускала–Уоллиса составило 0,466, $p=0,05$.)

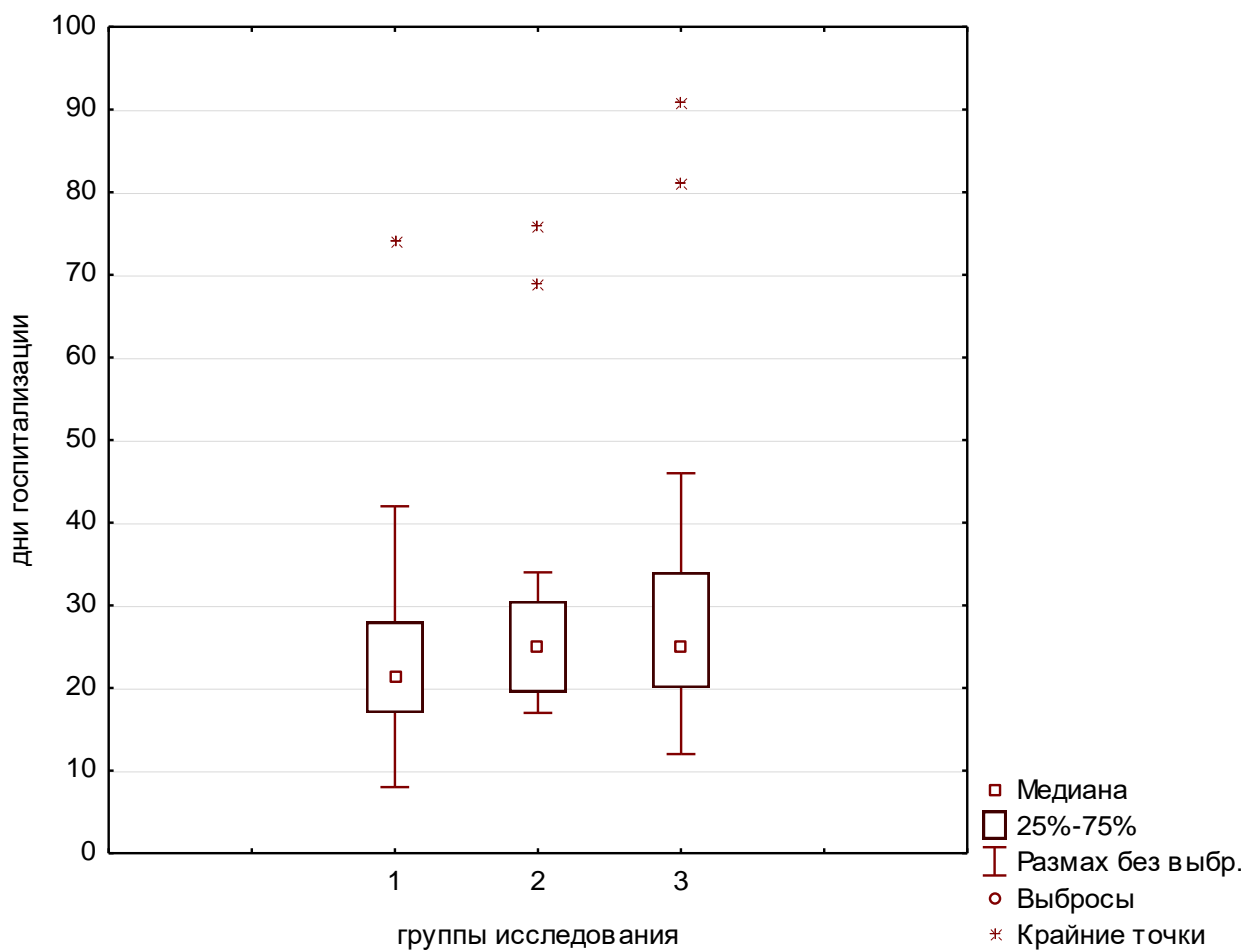


Рис. 2. Средняя длительность госпитализации для каждой группы в стационаре и в отделении реанимации и интенсивной терапии

Отсутствие статистически значимой разницы в длительности госпитализации между исследуемыми группами связано с большим процентом (15,4% для группы стандартной терапии в сравнении с 4,3% для группы терапии в сочетании с ЭГК) коротких случаев (до 15 дней) госпитализации с летальным исходом.

Анализ стоимости включал стоимость прямых расходов на лечение COVID-19, терапию методами экстракорпоральной гемокоррекции, а также терапию осложнений и необходимое дополнительное (прежде всего хирургическое) лечение. Это связано со структурой осложнений, где преобладали геморрагические и тромботические осложнения, вызванные нарушениями системы гемостаза, имитирующими диссеминированное внутрисосудистое свертывание. Эти данные соответствуют данным исследователей, которые продемонстрировали более высокую частоту осложнений, в том числе и тромбогеморрагического характера, в группе тяжелых пациентов с НКИ.

Наибольшая стоимость отмечалась в I и II группе, что связано с применением дополнительного дорогостоящего метода лечения – селективной сорбции цитокинов (рис. 3).

Сравнение стоимости общих затрат на лечение трех групп проводилось с помощью критерия Крускала–Уоллиса. Полученное значение критерия Н равно 13,53 и превысило критическое значение 9,21 ($p=0,001$).

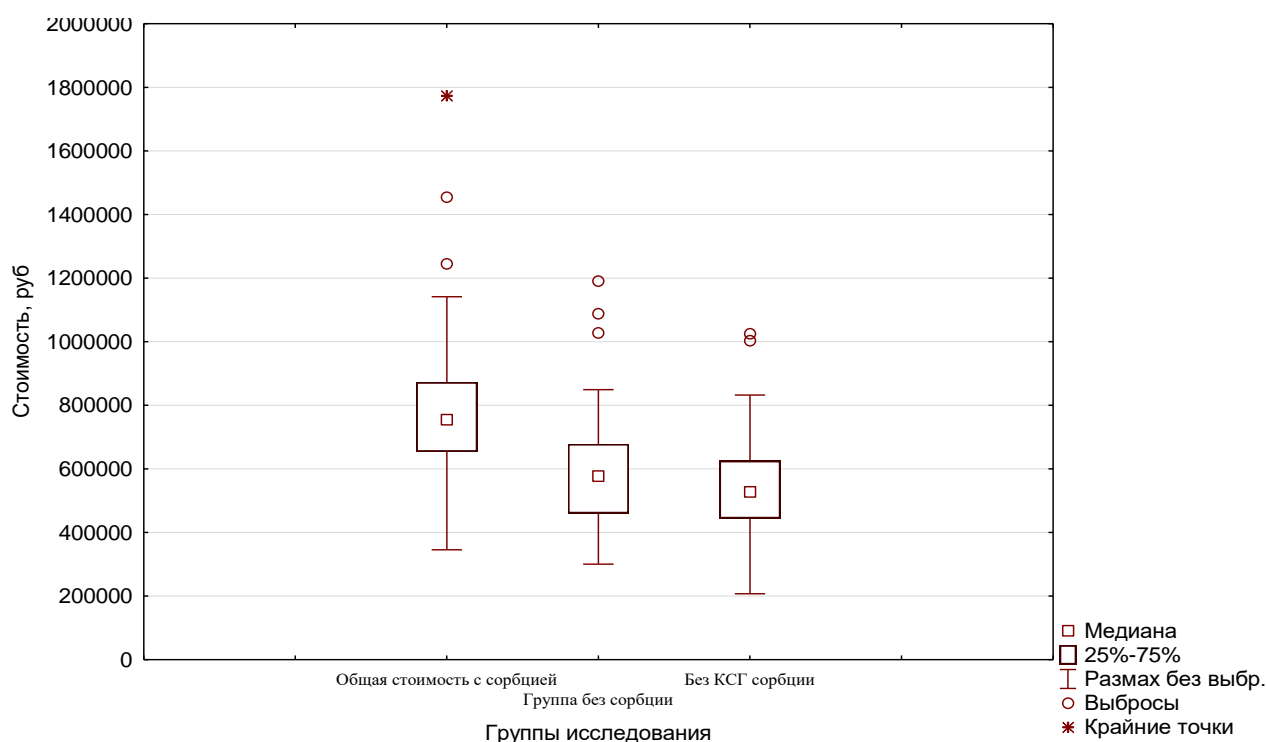


Рис. 3. Средняя стоимость лечения в стационаре за период госпитализации

С помощью непараметрического аналога дисперсионного анализа – критерия Крускала–Уоллиса мы обнаружили различие трех групп по признаку «КСГ». Так как объемы выборок различны, то мы применили критерий Данна, чтобы выяснить, действительно ли лечение, применяемое в I и II группах, обходится дороже, учитывая полные затраты.

При сравнении I группы с III группой получили значение критерия Данна Q равно 3,64. При сравнении II группы с III группой значение критерия Данна Q равно 5,90. Оба эти значения превышают $Q_{кр}$, равное 2,242, при уровне значимости $\alpha=0,05$. Следовательно, разница в затратах на лечение в группах I и II по сравнению с контрольной группой III статистически значима ($p<0,05$).

Для решения данной финансовой проблемы нами была проведена работа по включению в генеральное тарифное соглашение с территориальным фондом ОМС Санкт-Петербурга дополнительной тарификации лечения с применением селективной сорбции цитокинов. В результате было выпущено соответствующее распоряжение для разрешения и регламентации операций дополнительной оплаты гемосорбции у пациентов с НКИ в клинике СЗОНКЦ ФМБА России к основному тарифу, применяемому для лечения таких пациентов в стационаре. Использование дополнительных тарифов на применение экстракорпоральных методов лечения, в частности селективной сорбции цитокинов, позволило снизить финансовую нагрузку на основное лечение. Благодаря этому для достоверной оценки разницы стоимости лечения пациентов в рамках тарифа по лечению новой коронавирусной инфекции нами была оценена стоимость лечения без учета себестоимости сорбции цитокинов.

Наименьшие затраты на лечение имели пациенты, получавшие стандартную терапию COVID-19 в сочетании с селективной сорбцией цитокинов до 10-го дня заболевания, средняя стоимость одной госпитализации составила 496 982,2 рубля, в то время как стоимость лечения пациентов, не получавших терапию эфферентными методами, была больше на 20,9% и составила 616 066,4 рубля (табл. 5). Подобная разница связана, прежде всего, с уменьшением сроков госпитализации, уменьшением количества осложнений и возможностью ранней реабилитации пациентов. Стоимость лечения у пациентов II группы составила 599 707,60 рубля (рис. 4). Другими словами, несвоевременное применение ГС не только нивелирует ее клинический эффект, но и негативно сказывается на общих затратах.

Таблица 5

Попарное сравнение групп по признаку «Без учета тарифа на сорбцию»
с помощью критерия Стьюдента

I группа (n=32), рублей	II группа (n=16), рублей	III группа (n=26), рублей	t-критерий Стьюдента	P
496982,19± 144650,1	599707,6 ± 200846,8	–	1,81	0,077
496982,19±144650,1	–	616066,4 ± 223768,7	2,33	0,002
–	599707,6 ± 200846,8	616066,4 ± 223768,7	0.25	0,8

Примечание: значения указаны в виде $X \pm \sigma$.

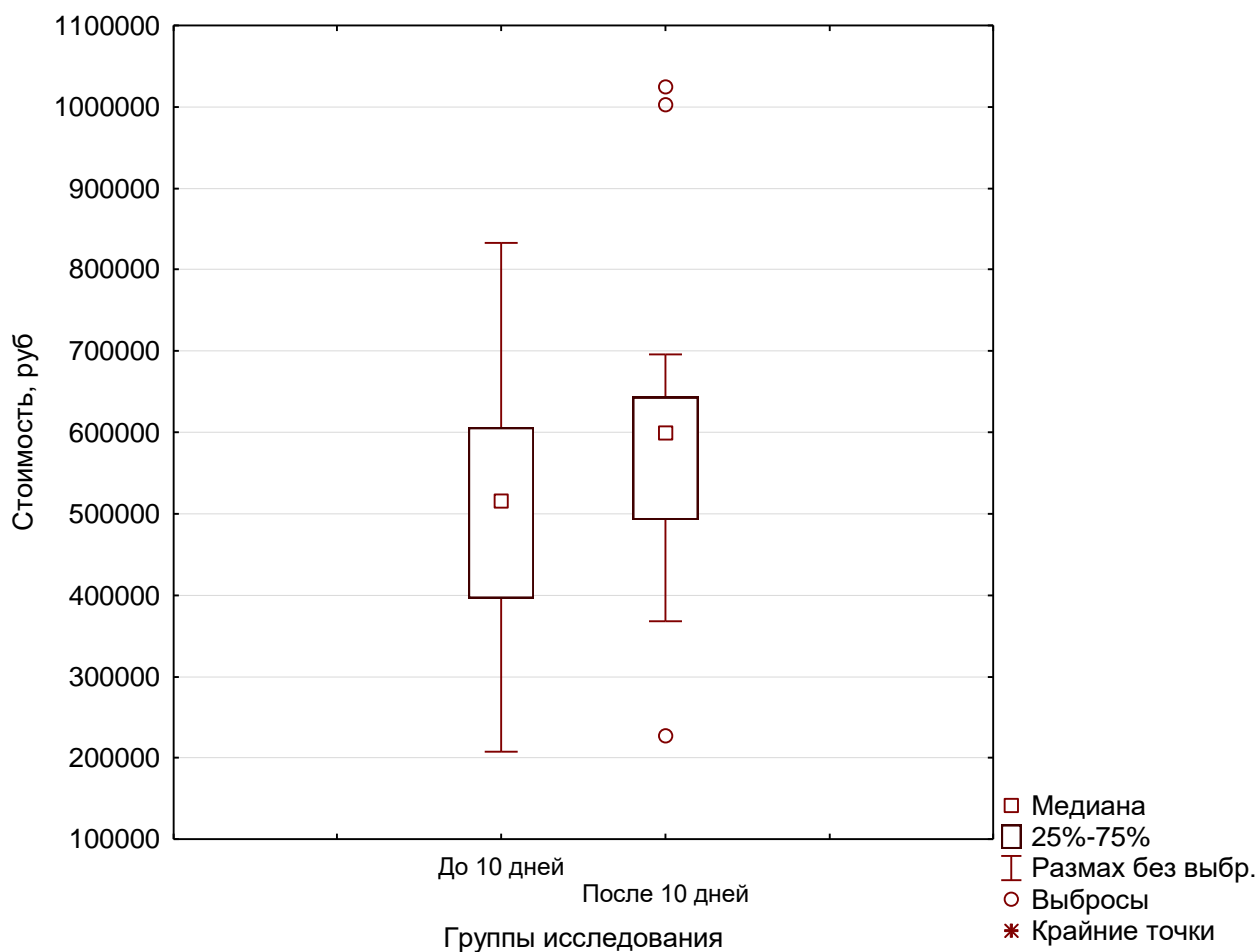


Рис. 4. Средняя стоимость лечения при разных сроках проведения сорбции цитокинов

Группы проверили на нормальность распределения по критерию Колмогорова–Смирнова. Распределение соответствует кривой Гаусса. Это позволило провести попарное сравнение с помощью параметрического критерия Стьюдента.

Результат показал, что группы I и II, а также II и III однородны по признаку «Без учета тарифа на сорбцию», не имеют достаточной вероятности различия ($p > 0,05$). Однако группа I с ранним применением селективной сорбции цитокинов и группа III без применения

эфферентных методов имеют достоверное различие по стоимости лечения без учета тарифа на проведение селективной сорбции цитокинов.

Оценка возможного вклада дополнительных косвенных затрат, ассоциированных с проведением гемосорбции, была осуществлена через сравнение средней стоимости койко-дня по группам (табл. 6). Мы определили стоимость койко-дня каждого пациента, проверили признак на нормальность распределения в группах по критерию Колмогорова–Смирнова. Полученные результаты показали, что все выборки имеют нормальное распределение. Провели попарное сравнение с помощью критерия Стьюдента и, учитывая множественность сравнения, ввели поправку Бонферрони.

Таблица 6

Попарное сравнение групп по признаку «Средняя стоимость койко-дня» с помощью критерия Стьюдента и поправкой Бонферрони

I группа (n=32), рублей	II группа (n=16), рублей	III группа (n=26), рублей	t-критерий Стьюдента	P
21536,7 ± 6662,4	21795,5 ± 5065,4	–	–0,137	0,89
21536,7 ± 6662,4	–	23510,49 ± 10125,75	–0,891	0,38
–	21795,5 ± 5065,4	23510,49 ± 10125,75	–0,629	0,53

Результат показал, что группы однородны по стоимости койко-дня, не имеют достаточной вероятности различия ($p > 0,05$).

Использование непараметрического критерия Краскела–Уоллиса дало аналогичный результат. Значение критерия Краскела–Уоллиса – $H = 0,40$, что значительно меньше критического значения 5,99, соответственно $p = 0,817$.

На рисунке 5 представлена средняя стоимость одного койко-дня для трех групп пациентов без учета затрат на проведение сорбции цитокинов.

Таким образом, снижение общей стоимости лечения пациентов с тяжелой формой НКИ представляется возможным за счет снижения длительности госпитализации и снижения расходов на лечение осложнений НКИ (в том числе хирургических).

Так, в группе пациентов, получавших стандартную терапию в сочетании с сорбцией цитокинов, их частота составляла 13,0%, а в группе, получавшей только стандартную терапию НКИ, частота осложнений составляла 15,4%. Эти данные согласуются с исследованиями Ю.С. Полушина с соавторами [14], О.Ю. Александровой, К.М. Лебединского, А.А. Соколова [15]. Исследователи продемонстрировали, что использование эфферентных методов терапии может вести к уменьшению косвенных и прямых затрат,

способствует экономии бюджетных средств за счет их оптимального использования, что подтверждается полученными нами результатами.

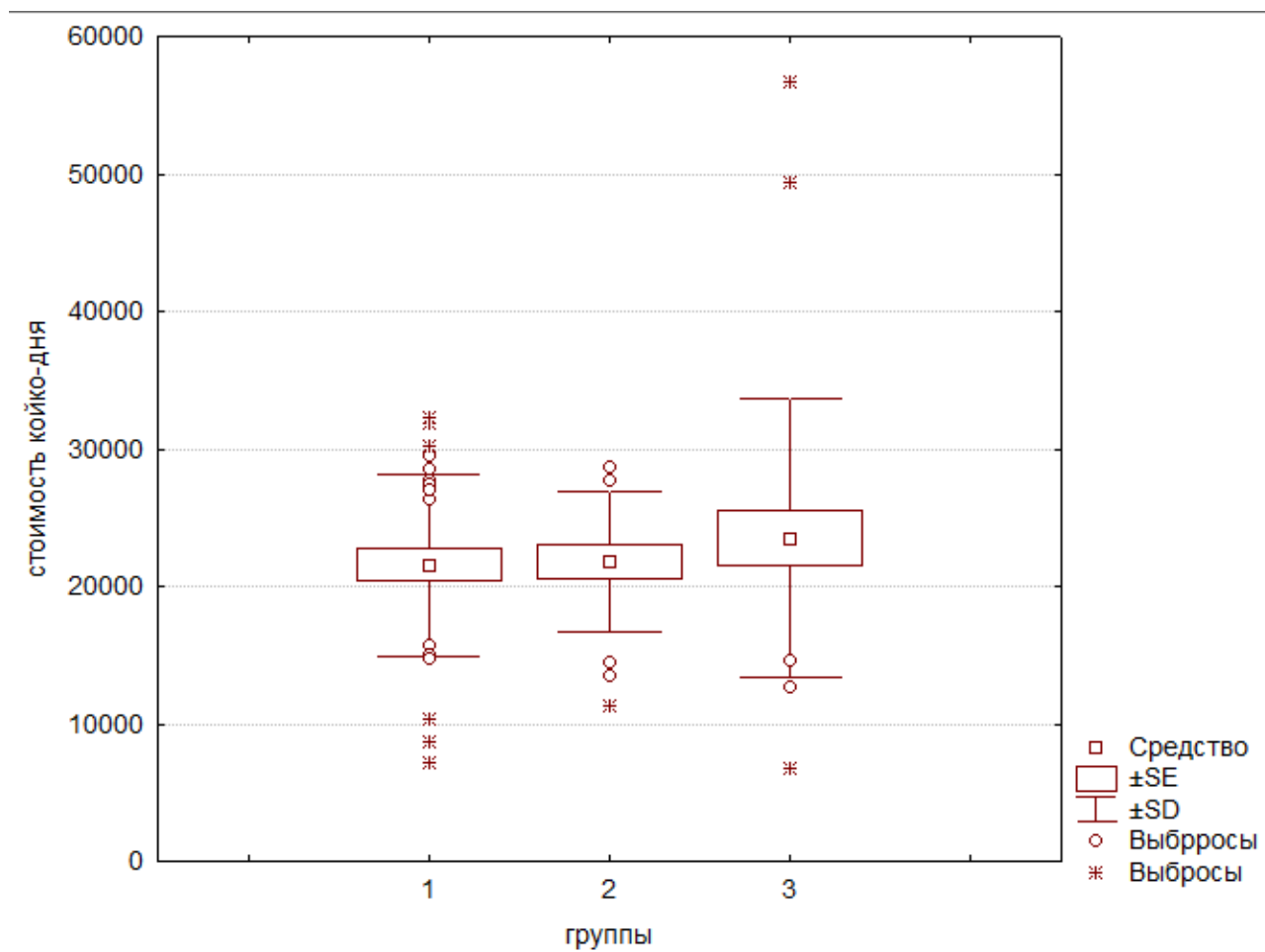


Рис. 5. Стоимость койко-дня для трех групп

Выводы

1. Раннее применение селективной сорбции цитокинов позволяет повысить эффективность лечения пациентов с тяжелой формой НКИ и снизить летальность.
2. Применение эфферентных методов терапии дает возможность снизить длительность госпитализации пациентов с тяжелой формой НКИ, что, в свою очередь, позволяет более эффективно использовать коечный фонд.
3. Своевременное применение селективной сорбции цитокинов у больных с тяжелым течением НКИ позволяет снизить базовые затраты на лечение одного пациента на 20,9% и уменьшить стоимость одного койко-дня при возможности использования дополнительных тарифов на экстракорпоральные методы лечения.
4. Подобные экономические результаты достижимы при условии актуализации дополнительного тарифа в тарифном соглашении каждого ЛПУ в конкретном субъекте РФ.

Список литературы

1. Рыбалко А.С., Воронин А.В., Вагулина А.О., Сапыглар А.С., Заболотская Л.В., Переходов С.Н., Карпун Н.А., Чаус Н.И., Евдокимов Е.А. Опыт раннего применения селективной сорбции цитокинов при COVID-19 -ассоциированном респираторном дистресс-синдроме // Медицинский алфавит. 2021. № 17. С. 71-75. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-17-71-75.
2. Ronco C., Reis T., De Rosa S. Coronavirus Epidemic and Extracorporeal Therapies in Intensive Care: si vis pacem para bellum. *Blood Purif.* 2020. Vol. 49(3). P. 255-258. DOI: 10.1159/000507039.
3. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet.* 2022. Vol. 399(10334). P. 1513-1536. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02796-3.
4. AL Shareef K., Bakouri M. Cytokine Blood Filtration Responses in COVID-19. *Blood Purif.* 2021. Vol. 50(2). P. 141-149. DOI: 10.1159/000508278
5. Симутис И.С., Бояринов Г.А., Юрьев М.Ю., Петровский Д.С., Коваленко А.Л., Сапожников К.В. Первый опыт применения меглюмина натрия сукцината в коррекции Covid-19-ассоциированной коагулопатии // *Общая реаниматология.* 2021. Т. 17 (3). С. 50–64. DOI: 10.15360/1813-9779- 2021-3-50-64.
6. Временные методические рекомендации по лечению коронавирусной инфекции МЗ РФ. Версия 16 от 18.08.2022 / Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.static-0.minzdrav.gov.ru> (дата обращения: 15.02.2023).
7. Полушин Ю.С., Акмалова Р.В., Соколов Д.В., Бовкун И.В., Шлык И.В., Паршин Е.В., Гаврилова Е.Г., Лапин С.В., Ткаченко О.Ю. Изменение уровня некоторых цитокинов при использовании гемофильтрации с сорбцией у пациентов с COVID-19 // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2021. Т. 18. № 2. С. 31-39. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-31-39.
8. Kohli M., Maschio M., Becker D., Weinstein M.C. The potential public health and economic value of a hypothetical COVID-19 vaccine in the United States: Use of cost-effectiveness modeling to inform vaccination prioritization. *Vaccine.* 2021. Vol. 39(7). P. 1157-1164. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.12.078.
9. Rampino T., Gregorini M., Perotti L., Ferrari F., Pattonieri E.F., Grignano M.A., Valente M., Garrone A., Islam T., Libetta C., Sepe V., Albertini R., Bruno R., Belliato M. Hemoperfusion with

- CytoSorb as Adjuvant Therapy in Critically Ill Patients with SARS-CoV2 Pneumonia. *Blood Purif.* 2021. Vol. 50(4-5). P. 566-571. DOI: 10.1159/000511725.
10. Moradi H., Abbasi S. Hemoperfusion as a Supportive Treatment in a COVID-19 Patient with Late Pulmonary Thromboembolism: A Case Report. *Int. Med. Case Rep. J.* 2020. Vol. 13. P. 341-345. DOI: 10.2147/IMCRJ.S263127.
11. Zhou Z., Kuang H., Ma Y., Zhang L. Application of extracorporeal therapies in critically ill COVID-19 patients. *J. Zhejiang. Univ. Sci. B.* 2021. Vol. 22(9). P. 701-717. DOI: 10.1631/jzus.B2100344.
12. Swol J., Lorusso R. Additive treatment considerations in COVID-19-The clinician's perspective on extracorporeal adjunctive purification techniques. *Artif. Organs.* 2020. Vol. 44(9). P. 918-925. DOI: 10.1111/aor.13748.
13. Kelachayeh S.M.R., Shoushtari M.H., Mehraban Z., Dargahi-Malamir M., Alizadehattar G., Raji H. The comparison of the mortality rates of plasmapheresis/hemoperfusion therapy with current treatment among Covid-19 patients. *Heliyon.* 2022. Vol. 8(11). e11282. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e11282.
14. Полушин Ю. С., Древаль Р.О., Заботина А.Н. Клинико-экономическая оценка терапии острого повреждения почек при сепсисе продолжительными комбинированными методами заместительной почечной терапии // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2021. Т. 18. № 5. С. 7–20. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-5-7-20.
15. Александрова О. Ю., Соколов А.А., Лебединский К.М. Экстракорпоральная гемокоррекция в практике врача-анестезиолога-реаниматолога: опыт обоснования и использования тарифов // *Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера).* 2020. № 5. С. 39–46. DOI: 10.17116/anaesthesiology202005139.