

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ COVID-19

Абдумалик Нигматович Дилбар Камиловна Хусниддин Шахобитдинович  
Арипов Кабилова Кучкаров  
Ферганский медицинский институт общественного здоровья

### АННОТАЦИЯ

Данная обзорная статья посвящена синдрому цитокинового шторма (СЦШ), требующему неотложную медицинскую помощь в любом возрасте. Из-за неспецифического характера его клинической картины это заболевание часто упускается из виду. Больные становятся остро больными с персистирующей лихорадкой, изменениями психического статуса, спленомегалией, лимфаденопатией, гепатомегалией с нарушением функции печени т. д. В статье мы постарались охватить основной спектр действия данной системы регуляторных молекул и её особенное состояние называемое «цитокиновым штормом». В статье проанализированы причины развития острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности как проявлений гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГФЛ). Обоснована необходимость мониторинга признаков гипервоспаления и активации тромбообразования, для принятия своевременных решений о начале патогенетической терапии.

**Ключевые слова:** цитокины, воспаление, интерлейкины.

## MODERN APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND PREVENTION OF COMPLICATIONS COVID-19

### ABSTRACT

This review article is devoted to cytokine storm syndrome (SCS), which requires emergency medical care at any age. Due to the nonspecific nature of its clinical picture, this disease is often overlooked. Patients become acutely ill with persistent fever, changes in mental status, splenomegaly, lymphadenopathy, hepatomegaly with impaired liver function, etc. In the article we tried to cover the main spectrum of action of this system of regulatory molecules and its special state called "cytokine storm". The article analyzes the causes of acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure as manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HFL). The necessity of monitoring the signs of hyperinflammation and activation of thrombosis is substantiated in order to make timely decisions on the initiation of pathogenetic therapy.

**Keywords:** cytokines, inflammation, interleukins.

**Вступление.** Проявления тяжелой (критической) формы COVID-19 сходны с проявлениями семейства синдромов с общим названием «цитокиновый шторм» [1]. Все эти синдромы протекают с признаками гипервоспаления и полиорганного поражения, развивающимися в результате массивного высвобождения цитокинов вследствие неконтролируемой активации клеток иммунной системы.

Синдромы цитокинового шторма являются одними из самых тяжелых клинических проявлений многих заболеваний (аутоиммунных, аутовоспалительных, аллергических), проявляющиеся полиорганной недостаточностью, требующей интенсивной терапии, и смертность может быть довольно высокой. Чем раньше распознается СЦШ и чем раньше проводится лечение, тем лучше результат. К сожалению, СЦШ часто не распознается вообще или до тех пор, пока не станет слишком поздно. Причиной плохого распознавания СЦШ является, с одной стороны, плохое знакомство с проявлениями этого состояния многих врачей, с другой стороны то, что СЦШ имеет много в значительной степени перекрывающихся по-разному названных сущностей. СЦШ также называется синдромом высвобождения цитокинов, так как имеет системную экспрессию широкого спектра медиаторов воспаления, которые воздействуют на организм в целом. СЦШ ассоциируется с гемофагоцитарными синдромами, включая гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (haemophagocytic lymphohistiocytosis — HLH). Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГФЛ) — это типичное гиперинфляторное заболевание, характеризующееся неконтролируемым цитокиновым штормом. ГФЛ классифицируется как первичный или семейный (п ГФЛ) - аутосомно-рецессивное моногенное заболевание и вторичный ГФЛ или реактивный (в ГФЛ) в зависимости от их этиологии и патогенеза. Кроме того, в ГФЛ в тех случаях, когда является результатом инфекционных, онкологических и ревматических триггеров, называется синдромом активации макрофагов (macrophage activation syndrome – MAS). Перечисленные факторы тоже могут быть в какой-то степени причиной плохого распознавания СЦШ.

«Гипервоспаление» и «Гиперкоагуляция», представляющие собой независимые, но тесно связанные между собой и амплифицирующие друг друга патологические процессы (тромбовоспаление – thromboinflammation), составляют основу патогенеза широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний, нередко осложняющихся развитием потенциально смертельных системных повреждений жизненно важных внутренних органов [2,3].

Гипериммунная патология, получившее название «синдром цитокинового шторма», является кульминацией тромбовоспаления при ряде иммуновоспалительных заболеваний [4-8]. Своевременное распознавание и

применение адекватной тактики ведения этого состояния значительно снизит неблагоприятные исходы СЦШ.

**Синдром цитокинового шторма. Определение.** СЦШ был описан в медицинской литературе в 1952 году, причем в 1950-х годах на эту тему было опубликовано всего 3 публикации, в 1960-х-1, а в 1970-х-менее 20. Таким образом, CSS-это относительно недавно описанное явление, но с развитием пандемии COVID-19 проблема приобретает большее значение. Как известно несколько проведенных в период пандемии исследований показали, что цитокиновый шторм может рассматриваться как звено определяющее тяжелое течение заболевания и характеризуется системным гипервоспалением, острым респираторным дистресс-синдромом и полиорганной недостаточностью. Этим продиктован интерес к изучению патогенетических механизмов, особенностей клинической картины, лабораторных и инструментальных критериев тяжелого COVID-19.

Синдром цитокинового шторма (СЦШ) – это тяжелое жизнеугрожающее состояние, характеризующееся клиническим фенотипом подавляющего системного воспаления, гиперферритинемии, гемодинамической нестабильности и полиорганной недостаточности (ПОН), и, если его не лечить, он потенциально может привести к смерти. Отличительной чертой СЦШ является неконтролируемый и дисфункциональный иммунный ответ, включающий постоянную активацию и расширение лимфоцитов и макрофагов, которые выделяют большое количество цитокинов, вызывая цитокиновый шторм. Многие клинические особенности СЦШ можно объяснить действием провоспалительных цитокинов, таких как интерферон (ИФН)- $\gamma$ , фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6 и ИЛ-18 [9-15]. Различные инфекционные и неинфекционные заболевания имеют причинно-следственную связь с СЦШ.

СЦШ является опасным для жизни заболеванием, поэтому своевременная и быстрая диагностика имеет важное значение для начала спасительного лечения. СЦШ следует рассматривать у пациентов с необъяснимыми и атипичными симптомами, предполагающими ПОН, так как, раннее распознавание синдрома имеет важное значение для своевременного выбора соответствующего терапевтического вмешательства.

**Осложнения при COVID-19.** Вирусный сепсис – сепсис без бактериальных и грибковых инфекций. Происходит при активации врожденного иммунитета за счет вирусного цитокинового шторма, который, по некоторым данным, составляет ~1% от всех случаев сепсиса. Затем может наступить бактериальная суперинфекция [16].

Вторичный Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (secondary haemophagocytic lymphohistocytosis) подобный первичному Гемофагоцитарному

лимфогистиоцитозу (primary haemophagocytic lymphohistocytosis) клинический синдром, но не имеет известной генетической основы. вГФЛ возникает в контексте основного иммунологического состояния, включая злокачественность, инфекцию или аутоиммунное, аутовоспалительное заболевание [17]. ГФЛ – это нарушение регуляции активации и пролиферации лимфоцитов; массовый синтез цитокинов; гемофагоцитоз макрофагов. ГФЛ — это синдром, сходный с сепсисом и септическим шоком, который молниеносно (fulminant) ведет к острой коагулопатии, ДВС синдрому, к острому респираторному дистресс синдрому и полиорганной недостаточности [18].

**Бактериальные суперинфекции при COVID-19.** При поступлении в стационар, по имеющимся данным, бактериальный и грибковый сепсис выявляется в 8% случаев. В процессе течения инфекции – в 30% [19]. При переводе в ОРИТ вторичные бактериальные и грибковые инфекции выявляются у 13,5%-44% пациентов. Наиболее распространенные патогены – *Acinetobacterbaumannii*, *Klebsiellapneumoniae*, *Pseudomonasaeruginosa*, *Enterobactercloacae*, *Serratiamarcescens*, *Aspergillusfumigatus*, *Aspergillusflavus*, *Candidaalbicans* и *Candidaglabrata* при ИВЛ. В США бактериемия регистрируется у 6 % всех пациентов и у 12% пациентов на ИВЛ. Присоединение бактериальной инфекции происходит через 10-12 дней после поступления и через 17 дней после проявления симптомов COVID-19. Время от начала суперинфекции до летального исхода – 19 дней [20].

**Паразитарные и грибковые триггеры.** Три основных класса паразитов вызывают заболевания у человека: простейшие, гельминты и эктопаразиты. В тропиках висцеральный лейшманиоз, риккетсия, малярия, гистоплазма, кишечная лихорадка и туберкулез вызывают 50% СЦШ. Вирусные агенты, такие как вирус Эпштейна–Барра и парвовирус В19, вносят еще 30% [21]. Триста видов грибов могут вызывать заболевания; наиболее частыми являются аспергиллез, бластомикоз, кандидоз, кокцидиоидомикоз, криптококкоз, гистоплазмоз, мукормикоз и пневмоцистная пневмония.

Клиническая картина СЦШ, вторичная по отношению к паразитам или грибкам, похожа на те, которые вызваны другими триггерами. Трудно идентифицировать эти инфекционные агенты у пациентов с СЦШ. Никаких конкретных диагностических критериев СЦШ для этих ситуаций не было установлено, что еще больше усложняет диагностику. Паразитов и грибки всегда следует искать у пациентов, получающих биологическую терапию, при которой развивается СЦШ. В обзоре 30 пациентов, получавших биологические препараты, у трех была гистоплазма, а у одного – лейшмания [22]. В другом исследовании были описаны пациенты с ВИЧ-инфекцией и 39 пациентов с СЦШ, у двух из которых был кандидоз и у шести – диссеминированный гистоплазмоз [23].

**Малярия.** Малярия сопровождается лихорадкой, ознобами, гепатоспленомегалией, анемией. Характеризуется хроническим рецидивирующим течением.

На начало XXI века заболеваемость составляла 350—500 миллионов случаев в год, из них 1,3—3 миллиона заканчивались смертью [24]. По оценкам ВОЗ, в год происходит от 124 до 283 миллионов случаев заражения малярийными плазмодиями и от 367 до 755 тысяч смертей от заболевания. В подавляющем большинстве инфицируются дети в возрасте до 5 лет [25].

Инфекции плазмодия генерируют высокие уровни цитокинов в сыворотке крови, которые связаны с поражением головного мозга, гипогликемией и смертью [26]; Многие сообщения описывают ассоциацию плазмодия с СЦШ: у пятидесяти двух пациентов с СЦШ у трех была малярия [27], у пациента с гистиоцитозом клеток Лангерганса и малярией, с микоплазмой и *P. falciparum* развился СЦШ [28-29]. В одном случае противомаларийное лечение разрешило проблему СЦШ. ГФЛ может быть фатальным осложнением *plasmodium vivax*, как было описано [30], для СЦШ может потребоваться специфическое лечение СЦШ. Во многих отчетах показано, что плазмодий является триггером СЦШ. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) для обнаружения ДНК паразита и микроскопия крови поиск паразита являются диагностическими инструментами.

**Бабезиоз.** Бабезиоз человека, или пироплазмоз, передается иксодами. *Babesia (Bb) microti* эндемична на северо-восточном побережье и в верхней части среднего запада США, а инфекции *B. divergens* и *B. venatorum* встречаются на средиземноморских побережьях, история путешествий очень важна при рассмотрении *Babesia*. Бабезиоз и малярия имеют одинаковые клинические особенности, а бабезиоз и болезнь Лайма имеют общий передающий клещ, поэтому эти три заболевания рассматриваются в дифференциальной диагностике. Искоренение Бабезии решает проблему СЦШ. Бабезию ищут по мазкам крови, и ПЦР подтверждает диагноз..

**Лейшманиоз.** Песчаная муха в Африке, Европе и Азии, а также клещи *Lutzomyia* в Америке ежегодно передают 300 000 инфекций лейшманиоза. У пациентов с СЦШ из эндемичных районов необходимо учитывать висцеральный лейшманиоз, но диагноз затруднен. Амастоциты обнаруживаются в костном мозге и селезенке, и серология также используется для диагностики. Некоторые случаи были резистентны к терапии. У пациента с тяжелой печеночной недостаточностью постановка диагноза предотвратила летальный исход. СЦШ, ассоциированный с лейшманиозом, может влиять на иммунокомпетентных лиц или пациентов с ослабленным иммунитетом, находящихся на иммуносупрессивной терапии или получающих лечение противоопухолевым фактором некроза (ФНО). У пациентов с СЦШ, не отвечающих на терапию, была

выявлена лейшмания, ухудшающая СЦШ. Устранение инфекции разрешило СЦШ.

**Токсоплазмоз.** Токсоплазмоз – широко распространенное паразитарное заболевание с поражением нервной системы, глаз, селезенки, печени, сердца. По данным ВОЗ, число лиц, инвазированных токсоплазмами, составляет около 1,5 млрд человек. У взрослых токсоплазмоз обычно протекает бессимптомно. Заболевание с клиническими проявлениями часто развивается у наиболее восприимчивой и уязвимой группы населения – детей. Возбудителем токсоплазмоза является *Toxoplasma gondii*.

Инфекция варьируется от бессимптомных первичных инфекций до синдромов, подобных мононуклеозу. В отчете о случае МАС был задокументирован после разрешения токсоплазмы; у пациента развились типичные признаки СЦШ, но он не отвечал на типичную терапию. СЦШ, ассоциированный с токсоплазмозом, описан у иммунокомпетентных лиц, у пациентов после трансплантации костного мозга и у пациентов с первичной инфекцией, которая стала иммунодефицитной.

**Гельминты.** Аскаридоз (Ascariidosis) — кишечная инвазия из группы [нематодозов](#), возбудителями которой являются [аскариды](#) (*Ascaris lumbricoides*). *Ascaris lumbricoides*-это инфекция в кишечнике, которая поражает миллионы людей. Сообщалось о случае 5-летнего ребенка с типичными признаками СЦШ, который прошел несколько исследований, чтобы исключить триггер для его заболевания, все отрицательные, пока УЗИ брюшной полости не продемонстрировало трубчатые структуры. Он получал внутривенно иммуноглобулин и мебендазол. После третьего дня терапии у него со стулом вышла аскарида, и СЦШ разрешилась без повышения температуры и полного восстановления всех типичных признаков, которые были характерны для СЦШ.

**Грибок. Кандидоз.** *Candida albicans*-наиболее распространенный грибок в кишечном тракте, слизистых оболочках и коже. Чрезмерный рост вызывает орально–глоточно–пищеводный, вагинальный или диссеминированный кандидоз. В обзоре 39 пациентов с ВИЧ и связанным с ним СЦШ описана остро больная пациентка с абсцессом яичниковой трубы из-за кандидоза [23]. Тяжелая панцитопения, повышенный сывороточный ферритин, ЛДГ, триглицериды, протромбиновое время и костный мозг с гемофагоцитозом привели к постановке диагноза СЦШ. Для диагностики кандидоза использовали окрашивание метаминовым серебром и культивирование. Девяносто процентов всех ВИЧ-инфицированных пациентов с СЦШ имели лихорадку, 100% анемию, 78% лейкопению и 80% тромбоцитопению. Сывороточный ферритин и триглицериды

были очень высокими у большинства, у 50% была гепатоспленомегалия, а у двух пациентов был кандидоз. У другого ребенка с СЦШ и диссеминированным сепсисом *Candidal usitaniae* также было обнаружено хроническое гранулематозное заболевание (ХГД). Другие с СЦШ, ассоциированным с кандидой, имели лимфому или были одновременно инфицированы другими организмами. У реципиента трансплантата почки-поджелудочной железы с СЦШ, вызванным кандидозом, лечение циклоспорином было полезным.

**Гистоплазмоз.** Споры грибов гистоплазмы попадают в организм через легкие и, как правило, не вызывают заболеваний. Однако у некоторых людей развивается лихорадка, кашель и усталость, которые улучшаются без лекарств. Тем не менее, у пациентов с ослабленным иммунитетом может развиваться СЦШ, связанный с гистоплазмозом.. В Латинской Америке гистоплазма является наиболее распространенной оппортунистической инфекцией среди людей с ВИЧ, и 30% из них умирают. Грибок обнаруживают при компьютерной томографии грудной клетки и окрашивании костного мозга метенаминовым серебром. Диссеминированный гистоплазмоз с СЦШ встречается у иммунокомпетентных и иммунокомпрометированных пациентов [5] и может реагировать на противогрибковую терапию. В некоторых случаях диагноз ставился при вскрытии.

**Криптококк.** *Cryptococcus neoformans*-это грибок, который поражает при дыхании; однако большинство воздействий не приводят к заболеванию. Инфекции *C. neoformans* чрезвычайно редки у здоровых людей; СЦШ встречается у пациентов с ослабленным иммунитетом, хотя они также были описаны у иммунокомпетентных пациентов.

***Pneumocystis* sp.** Ранее известный как *Pneumocystis (P) carinii*, *P. jirovecii*, дрожжеподобный грибок, является важным патогеном человека. Легкая легочная инфекция распространена у половины взрослого населения в целом. У пациента с ослабленным иммунитетом пневмоцист может реактивироваться, что приведет к заболеванию. Он внеклеточный, обнаруживается в легких и идентифицируется с окрашиванием метамином. СЦШ были зарегистрированы у пациентов с пневмоцистами и лимфомой. Как и при других инфекциях, СЦШ обычно разрешаются после того, как инфекция контролируется.

**Диагностика осложнений COVID-19 и оценка рисков их прогрессирования.**

**ИЛ-6.** ИЛ-6 резко повышается при тяжелых манифестациях COVID-19. В мета-анализе показано, что при осложненном COVID-19 концентрация ИЛ-6 в 2,9 раза выше, чем при не осложненном. Это указывает на необходимость измерения ИЛ-6 при поступлении. У критических пациентов уровни ИЛ-6 > 80 пг/мл – прогнозируют развитие ОРДС и являются показанием назначения ИВЛ.

**Ферритин.** Ферритин — это белковый комплекс, который служит как внутриклеточный склад для железа во всех органах и тканях (в печени и селезенке хранится до 30%). Но повышение уровня ферритина в сыворотке во время болезни связано не с количеством железа в организме. Ферритин в сыворотке крови — также хорошо известный маркер воспаления.

Ферритин является белком острой фазы, который коррелирует с маркерами повреждения клеток, маркерами образования гидроксильных радикалов (и окислительного стресса) и с тяжестью течения заболевания. У заболевших COVID-19 при возникновении цитокинового шторма уровень повышения — значительный. Гиперферритинемия (высокий уровень ферритина) — независимый предиктор смерти у взрослых в отделениях реанимации. В Мариинской больнице мы практикуем прогнозирование состояния больных с COVID-19 по уровню ферритина и назначение антицитокиновой терапии. У здоровых людей концентрация ферритина в сыворотке невысокая и чаще всего используется для диагностики количества запасов железа.

При воздействии повреждающего фактора провоспалительные цитокины стимулируют печень к выработке нескольких защитных белков, один из которых и есть ферритин. Синтез ферритина является ответом на активацию интерлейкином и молекулами интерферона специального гена через усиление связывания нуклеарного фактора. Также при воспалении происходит усиление секреции ферритина макрофагами и высвобождение его из поврежденных клеток. В итоге происходит рост провоспалительных факторов в клетках печени. Таким образом, ферритин и провоспалительные цитокины формируют порочный круг активации нуклеарного фактора и способствуют развитию синдрома цитокинового шторма — основной причины смерти пациентов.

Рибонуклеиновая кислота SARS-COV-2 действует на поверхности клеток иммунной системы и запускает каскад синтеза нуклеарного фактора и как результат, происходит активация провоспалительных факторов и синтеза ферритина.

Гиперферритинемия активирует макрофаги, что указывает на присутствие вирусов и бактерий и на тяжесть инфекции. В 50% случаев пациенты с очень высоким ферритином не выживают.

**Гиперкоагуляция, Д-димер.** Стремительная активация коагуляции, ведет к обширным тромбозам, ДВС синдрому. У 71,4% не выживших пациентов имел место именно ДВС синдром. Для прогнозирования и диагностики гиперкоагуляции рекомендуются рутинный мониторинг протромбинового времени, Д-димера, количества тромбоцитов и фибриногена. Согласно различным исследованиям, пациенты с Д-димером, повышенным в 3 - 5 раз, должны быть госпитализированы даже при отсутствии других признаков тяжести патологии.



Повышенный в 4 раза при поступлении Д-димер – сильный предиктор внутригоспитальной летальности. Для оценки риска гиперкоагуляции пограничный уровень Д-димера, составляющий 2,0 мкг/мл, имеет чувствительность 92,3% и специфичность 83,3%. У умерших, по сравнению с выжившими, Д-димер повышен в девять раз - 5,2 мг/л против - 0,6 мг/л, соответственно. У 37,2% пациентов с повышенным Д-димером в 17,5 % случаев был повышен и прокальцитонин.

**С-реактивный белок.** Маркер повреждения легких. СРБ повышается после активации провоспалительных цитокинов при: а) наличии патогенов и, б) повреждениях собственных тканей. Согласно мета-анализу, повышение СРБ регистрируется у 68.6% COVID-19 больных. При этом СРБ положительно коррелирует тяжестью повреждений легких, определяемой согласно КТ.

И так, уровни ферритина в сыворотке крови, d-димера, лактатдегидрогеназы и IL-6 повышаются при серьезном обострении, что указывает на высокий риск смерти. Поэтому измерение воспалительных биомаркеров, таких как ферритин, — очень важно для раннего и точного выявления пациентов с COVID-19 с повышенным риском неблагоприятного прогрессирования.

**Прокальцитонин.** Прокальцитонин (ПКТ) — пропептид, лишенный гормональной активности. В нормальных условиях он вырабатывается клетками щитовидной железы. У здоровых людей прокальцитонин не обнаруживается (менее 0,1 нг/мл). Несмотря на то, что его биологический механизм действия по большей части не изучен, гомология последовательностей между прокальцитонином и другими человеческими цитокинами, например, семейством ФНО-альфа, ИЛ-6 и пр., поддерживает гипотезу о том, что прокальцитонин является медиатором воспаления.

При бактериальном сепсисе Прокальцитонин (ПКТ) начинает повышаться после повышения цитокинов. При вирусных инфекциях отсутствие повышения ПКТ может быть вызвано тем, что макрофаги продуцируют гамма-интерферон, который, в свою очередь, ингибирует синтез ФНО-α и, в целом, иммунный ответ. ПКТ при поступлении < 0,5 нг/мл характеризует низкий риск бактериальной инфекции и неблагоприятных исходов; при ≥ 0,5 нг/мл – высокий риск бактериальной инфекции. При этом СРБ повышен только у 30-60% пациентов с повышенным ПКТ. В целом, повышенные уровни ПКТ связаны с риском смертности.

**Пресепсин.** Пресепсин (ПСП) — новый маркер сепсиса и тяжелых системных инфекций, частности, пневмонии. Повышается до повышения цитокинов, через 30 – 60 мин. после появления в циркуляции бактерий или грибов. Отражает тяжесть фагоцитоза. Время полувыведения – 1-2 часа, при мониторинге ПСП быстро отражает эффективность терапии. При бактериемии и

микозах в зависимости от тяжести патологии уровни ПСП составляют от 1000 пг/мл и выше. Принципиально, что ПСП повышается при гемофагоцитарном синдроме даже при отсутствии инфекций. При этом уровни ПСП могут составлять ~ 3000 пг/мл и выше. Существенно, что пациенты с ГФС имеют более высокую летальность, чем пациенты с бактериемией. ПСП при COVID-19: стратификация рисков. Исследовали 75 пациентов, поступивших: в инфекционное отделение (ИО) - 72%; в ОРИТ- 28%. Через несколько дней 52% пациентов из ИО были переведены в ОРИТ. Уровни ПСП (пг/мл), измеренные на 2-ой и 3-ий день после поступления, составляли: у умерших - 1047 (763-1240) против 417 (218-679) у выживших. При этом наблюдалась слабая корреляция с СРБ и умеренная с ПКТ. Уровни ПКТ > 0,5 нг/л наблюдались только у 2 (33%) из 6 умерших пациентов, и у 24% из всех пациентов. В целом, при поступлении с COVID-19 уровни ПСП прогнозируют летальность и длительность госпитализации. В другом исследовании наблюдались 5 пациентов, поступивших с тяжелой респираторной недостаточностью и симптомами «матового стекла» при КТ. Измерялась динамика ПСП, СРБ и ПКТ. У всех пациентов уровни ПСП при поступлении составляли в среднем 416,4 пг/мл. Не исключается, что такое резкое и фатальное повышение ПСП было связано с развитием ГФС. Полагается, что ПСП – предиктор тяжести инфекции COVID-19. В целом, СРБ и ПКТ, применяемые для диагностики септических осложнений COVID-19, недостаточно специфичны, так как отражают не только тяжесть бактериальной инфекции, но и тяжесть повреждений внутренних органов. Установлено, что уровни, ПСП имеют высокую положительную корреляцию с как с тяжестью сепсиса, так и с рисками его прогрессирования и неблагоприятных исходов.

**Вывод.** Некоторые из вышеупомянутых показателей указывают не только на степень тяжести течения заболевания, но и на риск летального исхода. В ходе серии ретроспективных клинических исследований у позднее скончавшихся пациентов наблюдались более высокие уровни ИЛ-6, ферритина и СРБ по сравнению с выздоровевшими пациентами. По результатам клинической практики рекомендуется определять уровни ИЛ-6, D-димер, Ферритина, Прокальцитонина, Пресепсина, ЛДГ и трансаминазу в дополнение к стандартным лабораторным анализам для стратификации пациентов с высоким риском и выявления пациентов, которым может помочь иммунотерапия, ингибирующая активность ИЛ-6.

## REFERENCES

1. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *ArthritisRheumatol.* 2020;72:1059–1063. doi: <https://doi.org/10.1002/art.41285>

2. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019 Feb 28;133(9):906-18. doi: 10.1182/blood-2018-11-882993
3. Guo L, Rondina MT. The era of thromboinflammation: platelets are dynamic sensors and effector cells during infectious diseases. *Front Immunol*. 2019 Sep 13; 10:2204. doi: 10.3389/fimmu.2019.02204
4. Pedersen SF, Ho YC. A storm is raging. *J Clin Invest*. 2020 Apr 13. pii: 137647. doi: 10.1172/JCI137647
5. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, et al. On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheum*. 2020 Apr 15. doi: 10.1002/art.41285
6. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020 May 1;368(6490):473-4. doi: 10.1126/science
7. Violi F, Pastori D, Cangemi R, et al. Hypercoagulation and antithrombotic treatment in Coronavirus 2019: A new challenge. *Thromb Haemost*. 2020 Apr 29. doi: 10.1055/s-0040-1710317
8. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr 27. pii: S2213-2600(20)30216-2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2
9. Sieni, E., Cetica, V., Mastrodicasa, E., Pende, D., Moretta, L., Griffiths, G., et al. (2012). Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: A model for understanding the human machinery of cellular cytotoxicity. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 69, 29–40. [Crossref](#)
10. Henter, J. I., Elinder, G., Soder, O., Hansson, M., Andersson, B., & Andersson, U. (1991). Hyper-cytokemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, 78, 2918–2922. [PubMed](#)
11. Créput, C., Galicier, L., Buyse, S., & Azoulay, E. (2008). Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Medicine*, 34, 1177–1187. [Crossref](#)
12. Lachmann, H. J., Quartier, P., So, A., & Hawkins, P. N. (2011). The emerging role of interleukin-1b in autoinflammatory diseases. *Arthritis and Rheumatism*, 63, 314–324. [Crossref](#)
13. Dinarello, C. A., Novick, D., Kim, S., & Kaplanski, G. (2013). Interleukin-18 and IL-18 binding protein. *Frontiers in Immunology*, 4, 289. [PubMed](#) [PubMed Central](#)
14. Trapani, S., Canessa, C., Fedi, A., Giusti, G., Barni, S., Montagnani, C., et al. (2013). Macrophage activation syndrome in a child affected by malaria: The choice of steroid. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 26(2), 535–539. [PubMed](#)

15. De Kerguenec, C., Hillaire, S., Molinié, V., Gardin, C., Degott, C., Erlinger, S., et al. (2001). Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: A study of 30 cases. *The American Journal of Gastroenterology*, 96, 852–857. [Crossref](#)
16. Lin GL et al. Epidemiology and Immune Pathogenesis of Viral Sepsis. *Front. Immunol.* 2018; 9:2147.9:2147.
17. Clinical Features of Cytokine Storm Syndrome. Masaki Shimizu. Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University, Kanazawa, Japan  
Email: [shimizum@staff.kanazawa-u.ac.jp](mailto:shimizum@staff.kanazawa-u.ac.jp)
18. Loscocco G. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, Hscore and COVID-19. *Int J Hematol* 2020 May 30: 1–2.
19. Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020, 28;395(10229):1054-1062.
20. Rawson TM, et al. Bacterial and Fungal Co-Infection in Individuals with Coronavirus: A Rapid Review to Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020 May 2: ciae530. doi: 10.1093/cid/ciae530
21. Rajagopala, S., & Singh, N. (2012). Diagnosing and treating haemophagocytic lymphohistiocytosis in the tropics: Systematic review from the Indian subcontinent. *Acta Medica Academica*, 41, 161–174. PubMed
22. Brito-Zerón, P., Bosch, X., Pérez-de-Lis, M., Pérez-Álvarez, R., Fraile, G., Gheitasi, H., et al. (2016). Infection is the major trigger of hemophagocytic syndrome in adult patients treated with biological therapies. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 45(4), 391–399. PubMed
23. Shailender, B., Bauer, F., & Bilgrami, S. A. (2003). Candidiasis-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Clinical Infectious Diseases*, 37(11), 161–166.
24. Campbell, Neil A. et al. «Biology» Seventh edition. Menlo Park, CA: Addison Wesley Longman, Inc. 2005
25. Greenwood, B. M. Malaria : [англ.] / B. M. Greenwood, K. Bojang, C.J. Whitty ... [etal.] // *Lancet.* — 2005. — Vol. 365. — P. 1487–1498. — PMID 15850634.
26. Grau, G. E., Taylor, T. T., Molyneux, M. E., Wirima, J. J., Vassalli, P., Hommel, M., et al. (1989). Tumor necrosis factor and disease severity in children with falciparum malaria. *The New England Journal of Medicine*, 320, 1586. PubMed
27. Veerakul, G., Sanpakit, K., Tanphaichitr, V. S., Mahasandana, C., & Jirarattanasopa, N. (2002). Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in

children: An analysis of etiology and outcome. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 85(Suppl 2), S530–S541.

28. Saribeyoglu, E. T., Anak, S., Agaoglu, L., Boral, O., Unuvar, A., & Devecioglu, O. (2004). Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis induced by malaria infection in a child with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatric Hematology and Oncology*, 21(3), 267–272. PubMed

29. Weeratunga, P., Rathnayake, G., Sivashangar, A., Karunanayake, P., Gnanathan, A., & Chang, T. (2016). Plasmodium falciparum and mycoplasma pneumoniae co-infection presenting with cerebral malaria manifesting orofacial dyskinesia and Haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Malaria Journal*, 15, 461. PubMed PubMed Central

30. Ullah, W., Abdullah, H. M., Qadir, S., & Shahzad, M. A. (2016). Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): A rare but potentially fatal association with plasmodium vivax malaria. *British Medical Journal Case Reports*, 2016, bcr2016215366.