

КЛІНІЧНІ ВАРІАНТИ ПЕРЕБІГУ СИНДРОМУ ГІПЕРЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА COVID-19

©О. В. Олійник

*Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна,
Жешувський університет, Польща*

РЕЗЮМЕ. Метою даної роботи було вивчення особливостей клінічного перебігу COVID-19.

Матеріал і методи. В ретроспективному дослідженні взяли участь 270 пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, двобічною полісегментарною пневмонією. Крім загальноклінічних аналізів у всіх пацієнтів визначали вміст феритину, інтерлейкіну-6, D-димера, фібриногену, прокальцитоніну, С-реактивного протеїну. Згідно з відповідними діагностичними критеріями було виділено три групи пацієнтів із різними субтипами синдрому цитокінового шторму: синдромом активації макрофагів, синдромом вивільнення цитокінів та сепсисом. Ми намагались оцінити, який з вищезгаданих субтипів трапляється частіше, якими є клінічні прояви цих субтипів.

Результати. Синдром активації макрофагів діагностували у 8,9 % обстежених, синдром вивільнення цитокінів – у 81,8 %, сепсис – у 9,3 %. Вміст феритину в сироватці крові у пацієнтів з синдромом активації макрофагів був значно вищим ($p < 0,05$), ніж у таких з синдромом вивільнення цитокінів та у пацієнтів з сепсисом. Також у пацієнтів з синдромом вивільнення макрофагів спостерігали гіпофібриногенемію та панцитопенію.

Висновки. Серед синдромів цитокінового шторму у хворих на COVID-19 найчастіше трапляється синдром вивільнення цитокінів (81,8 %).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: COVID-19; синдром цитокінового шторму.

Вступ. Пандемія коронавірусної хвороби привернула пильну увагу до проблем імунопатології, зумовлених цією недугою. У багатьох наукових роботах, присвячених змінам імунного статусу організму при COVID-19, згадують про синдром цитокінового шторму (СЦШ), але тільки деякі автори вказують на те, що цей синдром складається з декількох субтипів, клініка яких схожа, але лікування є різним [1, 2]. У разі невідповідного лікування цих субтипів смертність сягає 100 % [1]. До патогенетичних субтипів СЦШ при COVID-19 відносять сепсис, синдром активації макрофагів (САМ) та синдром вивільнення цитокінів (СВЦ) [3]. Найбільш вивченою патологією є сепсис [4, 5]. САМ є досить рідкісною патологією, СВЦ зустрічається частіше, на тлі COVID-19 має специфічний перебіг, який характеризується багатьма особливостями. Метою даної роботи було вивчення особливостей клінічного перебігу субтипів СЦШ у пацієнтів з COVID-19.

Матеріал і методи. У ретроспективному дослідженні вивчали історії хвороб 270 хворих з тяжким перебігом COVID-19, двобічною нижньочастковою пневмонією, гострою дихальною недостатністю II–III ступенів, які перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії інфекційних хворих Київської міської клінічної лікарні № 4 (BAIT IX КМКЛ № 4) за період з 01.02.2020 по 01.03.2021 (ретроспективна група).

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- лабораторне підтвердження COVID-19;
- наявність двобічного запалення легень на комп'ютерній томографії;

- тяжкий перебіг захворювання, який супроводжувався зниженням парціального тиску в артеріальній крові нижче 60 мм рт. ст.

Критерії виключення пацієнтів:

наявність симптомів:

- ревматоїдного артриту;
- кардіогенного набряку легень;
- легеневої емболії;
- інсульту;
- хронічного обструктивного захворювання легень;
- злякисних новоутворень;
- діабетичного кетоацидозу;
- хронічних захворювань нирок;
- вагітності.

Пацієнти були поділені на три групи: пацієнти з сепсисом, з САМ і з СВЦ. Для порівняння досліджували 20 здорових пацієнтів офтальмологічного відділення, які вважали себе здоровими і не мали в анамнезі серйозних захворювань.

Для встановлення діагнозу САМ використовували діагностичні критерії Histiosyte Society (критерії HLN-2004) [6]. Для встановлення діагнозу мають бути наявні 5 з 8 наступних ознак:

1. Персистентна лихоманка вище 38,5 °C протягом більше 7 днів.
2. Спленомегалія
3. 2- або 3-паросткова цитопенія:
 - гемоглобін <90 г/л;
 - тромбоцити <100×10⁹;
 - нейтрофіли <1×10⁹.
4. Гіпофібриногенемія (<1,5 г/л).
5. Гіпертигліцеридемія (>3,0 ммоль/л).
6. Морфологічна картина гемофагоцитозу в

кістковому мозку, селезінці або лімфатичних вузлах.

7. Феритин >500 нг/мл.

8. Підвищення рівня ІІ-6.

Для діагностування сепсису використовували критерії сепсису згідно з Визначенням 2016 року [7]. Діагноз підтверджували зростанням рівня прокальцитоніну вище 2,0 нг/мл.

Критеріями синдрому вивільнення цитокінів були гіпертермія, загальна слабкість, міалгії, підвищення вмісту в крові запальних маркерів (С-реактивного білка (СРБ), феритину та ІІ-6) [8, 9].

У всіх пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, визначали рівні феритину (кількісним імунотурбідиметричним методом) [10], ІІ-6 (методом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу) [11], СРБ (методом твердофазного імунометричного аналізу сендвічного типу) [12], D-димера (методом мікроролатексної аглютинації з фотометричною реєстрацією реакції) [13], прокальцитоніну (імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією) [14].

Дане дослідження було частиною клінічного дослідження кафедри анестезіології та інтенсивної терапії КНМУ «Оптимізація методів респіраторної підтримки хворих із тяжкими формами недостатності зовнішнього дихання, в тому числі гострим респіраторним дистрес-синдромом», зареєстрованого в Реєстрі клінічних досліджень Державного експертного центру МОЗ України. (Реєстраційний номер 0112U001413). Дослідження проводилося відповідно до етичних принципів, встановлених Гельсінською Декларацією.

При проведенні аналізу був використаний статистичний пакет MedCalc® Statistical Software version 19.5.6 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020). Для представлення кількісних даних розраховували медіану показника (Me) та міжквартильний інтервал (Q_I-Q_{III}), закон розподілу відрізнявся від нормального за критерієм Шапіро – Уїлка. Для якісних показників розраховано частоту (%). При проведенні порівняння кількісних ознак у чотирьох групах використано критерій Крускала–Уолліса, постеріорні порівняння виконані за критерієм Данна. Для проведення порівняння якісних ознак більше ніж у двох групах використано критерій хі-

квадрат, постеріорні порівняння виконані за точним критерієм Фішера з урахуванням поправки Бонферроні. Для порівняння частот у двох групах використано точний критерій Фішера. Для кількісної оцінки клінічного ефекту розраховували показник відношення ризиків (RR), його 95 % вірогідний інтервал (95 % CI). Для кількісної оцінки ступеня впливу факторних ознак на ризик летального випадку були використані метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії. Прогностичну якість моделей оцінювали методом побудови кривих операційних характеристик (ROC-криві), при цьому розраховувалася площа під ROC-кривою (AUC) та її 95 % CI. Вплив факторних ознак оцінено за величиною показників відношення шансів (OR), для яких був розрахований 95 % CI. Критичний рівень значимості при проведенні аналізу прийнято $\alpha_{кр.}=0,05$.

Результати й обговорення. Пацієнти досліджуваних груп при порівнянні за демографічними показниками (віковий склад і розподіл за статеву належністю) статистично не відрізнялися (табл. 1). Тяжкість хворих на COVID-19 у ВАІТ ІХ КМКЛ № 4, м. Київ, достовірно не відрізнялась від відповідних показників хворих в інших країнах [16]. Кількість пацієнтів з ускладненням у вигляді гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) складала в середньому 82,2 %. Смертність хворих на COVID-19 у відділенні становила в середньому 20,4 % і не перевищувала середніх даних у світі (табл. 2).

При оцінці поширеності субтипів СЦШ слід зазначити, що той чи інший субтип синдрому траплявся у всіх досліджуваних пацієнтів (табл. 3). При цьому найчастіше (в 81,5 % випадків) виявляли СВЦ. Слід зазначити, що цей синдром мав, згідно із нашим спостереженням, найм'якший перебіг з усіх трьох розглянутих субтипів. Відносна кількість пацієнтів, які померли на тлі цього синдрому, була найменшою – 14,1 %. Лихоманка при цьому синдромі була найменш вираженою, не відзначалися гепато- і спленомегалія. Всі хворі, у яких не було діагностовано ГРДС (44 особи), мали саме цей синдром. Зміни лабораторних показників на тлі СВЦ були найменш вираженими: не спостерігалась лейкопенія, величини тромбоцитопенії, гіперферитинемії й інтерлейкінемії були найменшими.

Таблиця 1. Загальна характеристика досліджуваних пацієнтів (вказано (Q_I-Q_{III}))

Показник	Здорові особи (n=20)	COVID-19, синдром вивільнення цитокінів (n=220; 81,5 %)	COVID-19, сепсис (n=25; 9,3 %)	COVID-19, синдром активації макрофагів (n=24; 8,9 %)	p
Вік, роки	69 (61–73)	66 (64–71)	68 (66–71)	71 (67–72)*	0,04
Стать, жінки, абс. (%)	10 (50,0)	118 (53,6)	13 (52)	12 (50,0)	0,94

Примітка. * – відмінність від показника для здорових осіб статистично значима, $p<0,05$.

Таблиця 2. Порівняльна характеристика хворих на COVID-19, що лікувались у ВАІТ ІХ КМКЛН№4

Показник	Кількість ГРДС серед пацієнтів з COVID-19 у ВАІТ у різних країнах, %	Смертність при COVID-19, %	Смертність серед пацієнтів, що перебували на інвазивній ШВЛ, %
В середньому у світі	80,2	25,7	86,9
США	91,1	40,3	92,4
Велика Британія	74,3	8,8	70,2
ВАІТ КМКЛ № 4, м. Київ	82,1	21,6	75,1

Таблиця 3. Лабораторні ознаки субтипів синдрому цитокинового шторму, (вказано Ме (Q_I-Q_{III}))

	Здорові особи (n=20)	Синдром вивільнення цитокинів (n=220)	Сепсис (n=25)	Синдром активації макрофагів (n=24)	p
Феритин нг/мл	180 ^{§&#} (132,5–186,5)	832,5 ^{*#} (609–1321,8)	943 ^{*#} (868–1221)	6103 ^{*§&} (5762,5–6743)	<0,001
Інтерлейкін-6 пг/мл	5,5 ^{§&#} (5,4–5,75)	61 ^{*&} (41,5–72)	96,3 ^{*§#} (88,5–101,4)	63 ^{*&} (61,5–66,5)	<0,001
Прокальцитонін нг/мл	0,15 ^{§&} (0,135–0,16)	1,4 ^{*&#} (1–1,7)	5,7 ^{*§#} (3,95–7,1)	0,7 ^{§&} (0,6–0,7)	<0,001
Фібриноген г/л	2,65 [#] (2–2,75)	2,6 [#] (2,1–3,3)	2,7 [#] (2,25–3,15)	1,5 ^{*§&} (1,5–1,6)	<0,001
СРБ	4,5 ^{§&} (4,4–4,8)	52,8 ^{*&#} (48–72)	78 ^{*§#} (76–97)	31 ^{§&} (29,5–44)	<0,001
D-димер FEU/мл	218 ^{§&#} (224,5–244)	1234 ^{*&#} (428–1426)	2012 ^{*§} (1561,5–2434,5)	2479,5 ^{*§} (1991–3121)	<0,001
Лейкоцити x 10 ⁹ /л	4,5 ^{§&#} (4,25–4,8)	4,1 ^{*&#} (3,95–4,3)	14,7 ^{*§#} (12,3–15,65)	1,7 ^{*§&} (1,7–1,8)	<0,001
Тромбоцити x10 ⁹ /л	226 ^{§&#} (221,5–260,5)	127 ^{*&#} (102–138)	87,75 ^{*§} (83–95)	60 ^{*§} (58–63,5)	<0,001
Лімфоцити %	25,3 ^{§&#} (26–31,5)	23 ^{*#} (22–26)	24,1 [#] (22–3)	16 ^{*§&} (16–18)	<0,001
Еритроцити x10 ¹² /л	3,9 ^{§&#} (3,7–4,05)	3,2 ^{*#} (2,6–3,7)	3 [#] (2,85–3,15)	2,2 ^{*§&} (2,2–2,3)	<0,001
Температура при поступленні, градусів Цельсію	36,7 ^{§&#} (36,5–36,8)	37,6 ^{*&#} (37,3–37,8)	38,1 [#] (38–38,3)	39,1 [#] (39,2–39,2)	<0,001
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	497,5 ^{§&#} (491,5–507)	267 ^{*&#} (245–281)	101 ^{*#} (86–114)	115 ^{*#} (109–122)	<0,001

Примітки: * – відмінність від показника у здорових осіб статистично значима, p<0,05; § – відмінність від показника у пацієнтів з СВЦ статистично значима, p<0,05; & – відмінність від показника у пацієнтів з сепсисом статистично значима, p<0,05; # – відмінність від показника у пацієнтів з САМ статистично значима, p<0,05.

Описуючи САМ і сепсис, можна сказати, що відносно перебігу захворювання вони були найбільш злоякісними (смертність склала 77 % та 50 % відповідно). Ці стани супроводжувалися значною гіпертермією. При цьому, якщо при сепсисі медіанне значення температури тіла становило 38,1 °С, то на тлі САМ це підвищення сягало 39,1 °С. У хворих на САМ спостерігали гепато- і спленомегалію. У всіх хворих на сепсис та САМ відзначали ГРДС. До лабораторних показників, які були найважливішими для проведення диференційної діагностики сепсису і САМ, на нашу думку, слід віднести показники феритину і прокальцитоніну. Ми не спостерігали феритинемії вище 2006 нг/мл у хворих на сеп-

сис. Медіанне значення цього показника у хворих на САМ становило 6103 нг/мл. Найвищий вміст прокальцитоніну у хворих на САМ становив 0,7 нг/мл, у хворих на сепсис мінімальне значення прокальцитоніну було 2,1 нг/мл. Слід зазначити, що найвищі значення ІЛ-6 спостерігалися у хворих на сепсис. Ще однією відмінною особливістю САМ була гіпофібриногенемія (значення показника нижче відповідних значень у хворих із сепсисом і СВЦ (p<0,05 в обох випадках)). Вміст СРБ підвищувався у всіх досліджуваних хворих усіх трьох субтипів СЦШ. Найвищі значення цього показника були у хворих на сепсис. Вони перевищували відповідні значення у хворих із САМ і СВЦ (p<0,05). Рівень D-димера під-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

вищувався також у всіх досліджуваних пацієнтів незалежно від субтипу СЦШ, хоча найвищі показники були у хворих на САМ. Відмінною рисою САМ була панцитопенія, тобто зниження значень усіх паростків крові. Ми спостерігали анемію, лейкопенію, лімфоцитопенію.

Для групи хворих на СВЦ проведено поглиблений аналіз факторних ознак, що можуть бути пов'язані з ризиком летального випадку. Для проведення аналізу використано метод побудови однофакторних моделей логістичної регресії. В таблиці 4 наведені результати однофакторного аналізу.

Таблиця 4. Аналіз ризику летального випадку в пацієнтів із COVID-19, Cytokine releasing syndrome в однофакторних моделях логістичної регресії

Факторна ознака		Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнта від 0, p	Показник ВШ (95 % ВІ)
Стать	Male		Reference	
	Female	-0,18±0,43	0,664	–
Вік, роки		0,012±0,048	0,811	–
Феритин, нг/мл		0,0012±0,0005	0,032	1,001 (1,000–1,002)
Інтерлейкін-6, пг/мл		0,032±0,014	0,014	1,02 (1,01–1,06)
Прокальцитонін, нг/мл		1,26±0,43	0,021	4,1 (1,2–10,5)
Фібриноген, г/л		-0,61±0,34	0,087	–
СРБ		0,032±0,012	0,018	1,02 (1,01–1,05)
D-димер, FEU/мл		0,0005±0,0003	0,120	–
Лейкоцити $\times 10^9$ /л		0,07±0,15	0,611	–
Тромбоцити $\times 10^9$ /л		-0,015±0,008	0,082	–
Лімфоцити, %		-0,12±0,05	0,032	0,91 (0,82–0,98)
Еритроцити, $\times 10^{12}$ /л		-0,17±0,3	0,568	–
Температура при поступленні, °C		1,24±0,61	0,044	3,5 (1,0–11,8)
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.		-0,023±0,009	0,011	0,97 (0,96–0,99)

Отже, при проведенні однофакторного аналізу виявлено зростання ($p < 0,05$) ризику летального випадку для пацієнтів з COVID-19, СВЦ при підвищених значеннях феритину, ІЛ-6, прокальцитоніну, СРБ, температури тіла та знижені значення лімфоцитів та PaO₂/FiO₂ (див. табл. 4).

До клінічних проявів СЦШ відносять інтермітуючу лихоманку, ураження серця, печінки, нирок, а до лабораторних ознак – цитопенію, гіперферитинемію, збільшення концентрації СРБ, D-димера, вмісту ІЛ-6 [17]. Коли говорять або пишуть про СЦШ при COVID-19, доцільніше було б розділяти субтипи синдрому і говорити про сепсис, про САМ або про СВЦ. Автор статті вважає, що тяжкий перебіг COVID-19 обов'язково поєднується з тим чи іншим субтипом СЦШ. Найчастіше це СВЦ, рідше – сепсис чи САМ. При цьому найважчі випадки захворювання ускладнюються сепсисом або САМ. Питання диференційної діагностики різних субтипів СЦШ є актуальним. Субтипи СЦШ характеризуються розвитком небезпечного для життя гіперзапалення, що підтримує цитокіновий шторм і в підсумку призводить до поліорганної недостатності [18]. У спектрі цитокінів, які беруть участь у патогенезі СЦШ, велике значення надається ІЛ-6 та феритину [19]. Феритин становить особливий інтерес в якості

маркера гіперзапальної реакції, особливо при САМ, при якому рівень феритину різко зростає (до тисяч і десятків тисяч нг/мл) [20]. У нашому дослідженні найвищий рівень феритину, який спостерігали у пацієнтки з САМ, дорівнював 129 000 нг/мл (у здорових осіб – 180,5 нг/мл). Згідно з рекомендаціями HLH-2004 [6], характерною ознакою САМ є зростання рівня феритину вище 500 нг/мл, проте деякі автори, зокрема Otsuka R, Seino R, 2020, вважають, що середні рівні феритину при САМ перевищують 3000 нг/мл.

У нашому дослідженні у хворих на сепсис медіанний рівень феритину становив 943 нг/мл. Ці дані узгоджуються з результатами дослідження Giamarellos-Bourboulis E. J. і співавт., 2020 [21], в якому у пацієнтів з COVID-19 та сепсисом на момент діагностики спостерігався середній рівень феритину 954 (508,4–5394).

Положення про важливу роль ІЛ-6 в імунопатогенезі COVID-19 підтверджується численними даними досліджень, які свідчать про збільшення концентрації цього цитокіну в сироватках пацієнтів передусім при тяжкій формі захворювання [22]. За даними Ryo Otsuka, Ken-ichiro Seino, 2020 [23], у пацієнтів ($n=1302$) з тяжким перебігом COVID-19 рівень ІЛ-6 був у 3 рази вищим, ніж у па-

цієнтів з легким або помірним перебігом захворювання ($p < 0,001$); його базальна концентрація асоціюється з розвитком двобічного ураження легень ($p = 0,001$) і лихоманкою ($p = 0,001$). В інших дослідженнях [8] було показано, що збільшення концентрації IL-6 асоціюється прогресуванням ГРДС ($p = 0,03$) і ризиком летальності. За даними Q. Ruan і співавт., 2020 [24], середня концентрація IL-6 у померлих пацієнтів ($11,4 \pm 8,5$ мг/мл) була достовірно вищою, ніж у тих, що вижили ($6,8 \pm 3,6$ пг/мл; $p < 0,001$). При мета-регресії було встановлено, що збільшення концентрації IL-6 достовірно асоціюється зі збільшенням летальності ($p = 0,03$) [11]. На нашу думку, збільшення концентрацій IL-6, феритину та СРБ найбільше асоційовані з ризиком тяжкого перебігу COVID-19.

САР є досить рідкісним синдромом, однак, на нашу думку, у хворих на COVID-19 він трапляється значно частіше, ніж у ревматології. У нашому дослідженні його поширеність становила 8,9 %. Якщо

екстраполювати ці результати на всю популяцію хворих на COVID-19, то вийде велика кількість осіб, яка складе десятки тисяч чоловік. Вважають, що наявність САР у хворих на COVID-19 поєднується з наявністю ГРДС і супроводжується більш тяжким перебігом захворювання і вищою смертністю. Класичний САР автоімунної природи без відповідного лікування стовідсотково закінчується смертю [3]. Обов'язковим, на думку авторів, є визначення у хворих на САР чи сепсис рівнів прокальцитоніну та феритину під час диференційної діагностики. САР складно диференціювати від сепсису, особливо в тих випадках, коли вірусна інфекція є тригером для розвитку САР і персистує паралельно з його розвитком.

Висновки. Синдром активації макрофагів діагностували у 8,9 % обстежених пацієнтів на COVID-19 з тяжким перебігом та двобічною полісегментарною пневмонією, синдром вивільнення цитокінів – у 81,8 %, сепсис – у 9,3 %.

ЛІТЕРАТУРА

1. Perricone C. COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy / C. Perricone // *Immunol Res.* – 2020. – No. 68 (4). – P. 213–224. DOI: 10.1007/s12026-020-09145-5.
2. Henry B. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis/B. Henry // *Clin Chem Lab Med.* – 2020. – No. 58(7). – P. 1021–1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369.
3. Gómez-Pastora J. Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients - Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator?/J. Gómez-Pastora // *Clin Chim Acta.* – 2020. – No. 509. – P. 249–251. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.033.
4. Zeliha Koçak Tufan. COVID-19 and Sepsis / Z. Koçak Tufan // *Turk J Med Sci.* – 2021. – No. 51(SI-1). – P. 3301–3311. DOI: 10.3906/sag-2108-239.
5. Cheney C. Severe Covid-19 Illness Is Viral Sepsis / C. Cheney // *HealthLeaders.* – 2020. – 25.
6. Henter J. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis / J. Henter // *Pediatr Blood Cancer.* – 2007. – No. 48(2). – P. 124–131. DOI: 10.1002/pbc.21039.
7. Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 / A. Rhodes // *Intensive Care Med.* – 2021. – No. 47(11). – P. 1181–1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
8. Peyko V. Cytokine Release Syndrome in COVID-19 / V. Peyko // *Int Rev Immunol.* – 2021. No. 1. – P. 1–14. DOI: 10.1080/08830185.2021.1884248.
9. Lara L Riegler. L. Current approaches in the grading and management of cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy / L. Reigler // *Ther Clin Risk Manag.* – 2019. – No. 15. – P. 323–335. DOI: 10.2147/TCRM.S150524.
10. Ruscitti P. Ferritin and Severe COVID-19, from Clinical Observations to Pathogenic Implications and Therapeutic Perspectives./P. Ruscitti // *Isr Med Assoc J.* – 2020. – No. 22(8). – P. 516–518.
11. McGonagle D. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease/D. McGonagle // *The Autoimmun Rev.* – 2020. – No. 19(6). – P. 102537. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
12. D. Keith Williams. Absolute Quantification of C-Reactive Protein in Human Plasma Derived from Patients with Epithelial Ovarian Cancer Utilizing Protein Cleavage Isotope Dilution CAMs Spectrometry / D. Keith Williams // *J Proteome Res.* – 2010. – No. 8(2). – P. 1085–1090. DOI: 10.1021/pr800922p.
13. Gosselin R. A new method for measuring D-dimer using immunoturbidometry: a study of 255 patients with suspected pulmonary embolism and deep vein thrombosis / R. Gosselin // *Blood Coagul Fibrinolysis.* – 2000. – No. 11(8). – P. 715–721. DOI: 10.1097/00001721-200012000-00004.
14. Juhyun Song. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions / J. Song // *BMC Infect Dis.* – 2019. – No. 19(1). – P. 968–974. DOI: 10.1186/s12879-019-4618-7.
15. Samaee H. Tocilizumab for treatment patients with COVID-19: Recommended medication for novel disease / H. Samaee // *Int Immunopharmacol.* – 2020. – No. 89. – P. 107018-23. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107018.
16. Quah P. Mortality rates of patients with COVID-19 in the intensive care unit: a systematic review of the emerging literature / P. Quah // *Crit Care.* – 2020. – No. 24. – P. 285–94. DOI: 10.1186/s13054-020-03006-1.

17. Ragab D. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far./D. Ragab // *Front Immunol.* – 2020. – No. 16. – P. 1446–52. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01446.
18. Shintaro Hojyo. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality / S. Hojyo // *Inflamm Regen.* – 2020. – No. 40. – P. 37–42. DOI: 10.1186/s41232-020-00146-3.
19. Colafrancesco S. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? / S. Colafrancesco S. // *Autoimmun Rev.* – 2020. – No. 19(7). – P. 102573-84. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102573.
20. Dahan S. Ferritin as a Marker of Severity in COVID-19 Patients: A Fatal Correlation/S.Dahan // *Isr Med Assoc J.* – 2020. – No. 8(22). – P. 429–434.
21. Giamarellos-Bourboulis E.J. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure / E. Giamarellos-Bourboulis // *Cell Host Microbe.* – 2020. – No. 27(6). – P. 992–1000. DOI: 10.1016/j.chom.2020.04.009.
22. Lui T. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019 / T.Lui // *EMBO Mol Med.* – 2020. – No. 12(7). – P. e12421–28.
23. Ryo Otsuka. Macrophage activation syndrome and COVID-19/R. Otsuka // *Inflamm Regen.* – 2020. – No. 40. – P. 19–26. DOI: 10.15252/emmm.202012421.
24. Ruan Q. Clinical predictors of mortality due to COVID / Q. Ruan // *Intensive Care Med.* – 2020. – No. 46(5). – P. 846-848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.

REFERENCES

1. Perricone, C., Bartoloni, E., Bursi, R. (2020). COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy. *Immunol Res.*, 68(4), 213-224. DOI: 10.1007/s12026-020-09145-5.
2. Henry, B.M., Santos de Oliveira, M.H., Benoit, S. (2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 58(7), 1021-1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369.
3. Gómez-Pastora, J., Weigand, M., Kim, J. (2020). Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients – Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? *Clin Chim Acta*, 509, 249-251. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.033. Epub 2020 Jun 21.
4. Zeliha, K.T., Bircan, K., Mervyn, M. COVID-19 and Sepsis. (2021). *Turk J Med Sci.* 51(SI-1), 3301-3311. DOI: 10.3906/sag-2108-239.
5. Cheney, C. (2020) Severe Covid-19 Illness Is Viral Sepsis. HealthLeaders. Retrieved from: <https://www.healthleadersmedia.com/clinical-care/expert-severe-covid-19-illness-viral-sepsis>.
6. Henter, J., Carin Horne, A., Aricó, M. (2007) . HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, 48(2), 124-31. DOI: 10.1002/pbc.21039.
7. Rhodes, A., Evans, L.E., Alhazzani, W. (2021). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.*, 47(11), 1181-1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y. Epub 2021 Oct 2.
8. Peyko, V. (2021). Cytokine Release Syndrome in COVID-19. *Int Rev Immunol.* 1–14. Published online 2021 Feb 22. DOI: 10.1080/08830185.2021.1884248.
9. Riegler, L.L., Jones, G.P., Lee, D.W. (2019). Current approaches in the grading and management of cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Ther Clin Risk Manag.*, 15, 323–335. DOI: 10.2147/TCRM.S150524.
10. Ruscitti, P., Giacomelli, R. (2020). Ferritin and severe Covid-19, from clinical observations to pathogenic implications and therapeutic perspectives. *Isr Med Assoc J.*, 22(8), 516-518.
11. McGonagle, D., Sharif, K., O'Regan, A., Bridge-wood, C. (2020). The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*, 19(6), 102537. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102537. Epub 2020 Apr 3.
12. Williams, Jr, D.K., Muddiman, D.C. (2009). Absolute quantification of c-reactive protein in human plasma derived from patients with epithelial ovarian cancer utilizing protein cleavage isotope dilution mass spectrometry. *J Proteome Res.*, 8(2), 1085–1090. DOI: 10.1021/pr800922p.
13. Gosselin, R.C., Owings, J.T., Utter, G.H. (2000). A new method for measuring D-dimer using immunoturbidometry: a study of 255 patients with suspected pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis.*, 11(8), 715-21. DOI: 10.1097/00001721-200012000-00004.
14. Juhyun Song, Dae Won Park, Sungwoo Moon. (2019) Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect Dis.* 19(1), 968. DOI: 10.1186/s12879-019-4618-7.
15. Samaee, H., Mohsenzadegan, M., Ala, S. (2020) Tocilizumab for treatment patients with COVID-19: Recommended medication for novel disease. *Int Immunopharmacol.*, 89(Pt A), 107018. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107018. Epub 2020 Sep 16.
16. Quah, P., Li, A., Phua, J. (2020). Mortality rates of patients with COVID-19 in the intensive care unit: a systematic review of the emerging literature. *Crit Care.*, 24, 285. DOI: 10.1186/s13054-020-03006-1.
17. Ragab, D., Salah Eldin, H., Taeimah, M., Khattab, R. (2020) The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front Immunol.*, 16, 11, 1446. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01446. eCollection 2020.
18. Shintaro Hojyo, Mona Uchida, Kumiko Tanaka, Rie Hasebe. (2020). How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflamm Regen.*, 40, 37. DOI: 10.1186/s41232-020-00146-3. eCollection 2020.
19. Colafrancesco, S., Alessandri, C., Conti, F. (2020). COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev.*, 19(7),

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

102573. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102573. Epub 2020 May 5.

20. Dahan, S., Segal, G., Katz, I. (2020). Ferritin as a marker of severity in COVID-19 patients: a fatal correlation. *Isr Med Assoc J.*, 8(22), 429-434. PMID: 32812717.

21. Giamarellos-Bourboulis, E.J., Netea, M.G., Rovina, N. (2020) Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe*, 27(6), 992-1000.e3. DOI: 10.1016/j.chom.2020.04.009. Epub 2020 Apr 21.

22. Lui, T., Zhang, J., Yang, Y. (2020). The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO Mol Med.*, 12(7), e12421. DOI: 10.15252/emmm.202012421. Epub 2020 Jun 5.

23. Ryo Otsuka, Ken-Ichiro Seino. (2020). Macrophage activation syndrome and COVID-19. *Inflamm Regen.*, 40, 19. DOI: 10.1186/s41232-020-00131-w. eCollection 2020.

24. Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID. *Intensive Care Med.*, 46(5), 846-848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.

CLINICAL VARIANTS OF THE COURSE OF HYPER INFLAMMATION SYNDROME IN PATIENTS WITH COVID-19

©O. V. Oliyнык

*Bogomolets National Medical University, Ukraine
University of Rzeszów, Poland*

SUMMARY. The aim – to study the features of the clinical course of COVID-19.

Material and Methods. 270 patients with a severe course of COVID-19, bilateral polysegmental pneumonia took part in a retrospective study. In addition to general clinical tests, the content of ferritin, interleukin-6, D-dimer, fibrinogen, procalcitonin, C-reactive protein were determined in all patients. According to the relevant diagnostic criteria, three groups of patients with different subtypes of cytokine storm syndrome were identified: macrophage activation syndrome, cytokine release syndrome, and sepsis. We tried to evaluate which of the above-mentioned subtypes occurred more often, what are the clinical manifestations of these subtypes.

Results. Macrophage activation syndrome was diagnosed in 8.9 % of those examined, cytokine release syndrome in 81.8 %, and sepsis in 9.3 %. Serum ferritin content in patients with macrophage activation syndrome was significantly higher ($p < 0.05$) compared to those with cytokine release syndrome and compared to the patients with sepsis. Hypofibrinogenemia and pancytopenia were also observed in patients with macrophage release syndrome.

Conclusions. Among the cytokine storm syndromes in patients with COVID-19, the cytokine release syndrome is the most common (81.8 %).

KEY WORDS: COVID-19; cytokine storm syndrome.

Отримано 27.05.2024

Електронна адреса для листування: Ooliynyk@ur.edu.pl