

ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА АКТИВАЦИИ МАКРОФАГОВ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНОГО УРОВНЯ IL-6 У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS – COV-2

Перепелица С.А.

ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Российская Федерация;

Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Российская Федерация;

DIAGNOSTICS OF MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME, DEPENDING ON IL-6 INITIAL LEVEL IN PATIENTS WITH A NOVEL CORONAVIRUS INFECTION

Perepelitsa S. A.

Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

Резюме. *Введение.* Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS – CoV–2, остается главной проблемой, на изучение которой направлены все усилия мирового научного сообщества. Накоплен большой клинический материал, позволяющий более эффективно проводить лечение пациентов, но еще существуют не решенные вопросы патогенеза развития и течения заболевания. *Материалы и методы.* В исследование включено 163 пациента, поступивших в инфекционный стационар с установленным диагнозом «Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS – CoV–2». При поступлении всем больным в сыворотке крови определялся уровень ИЛ–6. В зависимости от его величины проведено разделение на три группы: А – 55 пациентов, у которых в сыворотке крови определялась концентрация ИЛ –6 менее 5,0 пг/мл. Средний возраст в группе составлял $57,3 \pm 14,9$ лет, индекс массы тела (ИМТ) – $28,2 \pm 5,6$ кг/м²; В - 52 пациента, у которых уровень ИЛ–6 в сыворотке крови находился в диапазоне 5-49 пг/мл. Средний возраст в группе составлял $60,8 \pm 11,8$ лет, ИМТ – $29,6 \pm 5,5$ кг/м²; С - 56 пациентов, у которых уровень ИЛ -6 в сыворотке крови находился в диапазоне 50-300 пг/мл. Средний возраст в группе составлял $62,5 \pm 15,6$ лет, ИМТ – $28,8 \pm 5,6$ кг/м². Пациентам при поступлении в сыворотке крови определялись ИЛ–6, ИЛ–8, а С–реактивный белок (СРБ), ферритин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) определялись также на 3, 7 сутки. *Результаты.* Минимальной продукции ИЛ–6, в диапазоне 0,1-5 пг/мл, соответствуют минимальные изменения ИЛ–8, СРБ, а продукция ферритина и ЛДГ находится в интервале физиологических значений. Умеренная цитокинемия, ИЛ–6 находится в диапазоне 5-49 пг/мл, ассоциирована с повышенным ферритином и ЛДГ без тенденции к снижению к окончанию лечения. Значительная цитокинемия, уровень ИЛ–6 находится в диапазоне 50-300 пг/мл, ассоциирована с гиперферритинемией и повышением ЛДГ. Течение новой коронавирусной инфекции у этих пациентов характеризуется повышением ферритина к 3–м суткам лечения, стабильно высоким уровнем ЛДГ, без

существенной тенденции к снижению исследуемых маркеров к окончанию лечения. *Заключение.* Риск развития синдрома активации макрофагов отсутствует при уровне ИЛ–6 в сыворотке крови менее 5 пг/мл, ферритин и ЛДГ находятся в диапазоне физиологических значений, ОДН отсутствует или имеются признаки I степени. Для умеренного синдрома активации макрофагов характерны повышение ИЛ–6 в диапазоне от 5 до 49 пг/мл, умеренное повышение ЛДГ и ферритина, признаки ОДН I–II степени. Выраженные признаки диагностируются при уровне ИЛ–6 в сыворотке крови более 50 пг/мл, значительным повышением ЛДГ и ферритина, признаками ОДН II–III степени.

Ключевые слова: коронавирус, интерлейкины, воспалительный ответ, ферритин, пневмония, дыхательная недостаточность, селезенка, микроспления

Abstract. Introduction. The novel coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 remains the main problem, which is being studied by all the efforts of the global scientific community. Large clinical recourse has been accumulated that allows to conduct more effective treatment of patients, but there are still unresolved issues on the pathogenesis for development and course of the disease. *Materials and methods.* The study included 163 patients admitted to the infectious diseases hospital diagnosed with "Novel coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2". Upon admission, all patient serum samples were quantified for IL-6 level that allowed to stratify patients into three groups: A - 55 patients with IL-6 below 5.0 pg / ml. The mean age in the group was 57.3 ± 14.9 years, body mass index (BMI) was 28.2 ± 5.6 kg/m²; C - 52 patients whose serum IL-6 level was in the range of 5-49 pg/ml. The average age in the group was 60.8 ± 11.8 years, BMI - 29.6 ± 5.5 kg/m²; C - 56 patients in whom the level of IL-6 in the blood serum ranged within 50-300 pg/ml. The average age in the group was 62.5 ± 15.6 years, BMI - 28.8 ± 5.6 kg/m². Patients at admission were analysed for serum level of IL-6, IL-8, and C-reactive protein

(CRP), ferritin, lactate dehydrogenase (LDH) were also determined on day 3 and 7.

Results. The minimum production of IL-6 within the range of 0.1-5 pg / ml, corresponds to the minimum changes in IL-8, CRP, and ferritin as well as LDH that was within the range of physiological values. Moderate cytokinemia, IL-6 is within the range of 5-49 pg / ml was associated with elevated ferritin and LDH not tending to decline by the end of treatment. Significant cytokinemia, the level of IL-6 within the range of 50-300 pg/ml was associated with hyperferritinemia and increased LDH. The course of COVID-19 in such patients is characterized by increased ferritin by day 3 of treatment, consistently high level of LDH, without a significant trend towards a decline in the studied markers by the end of treatment. *Conclusion.* The risk of developing macrophage activation syndrome is not observed of the serum IL-6 level was below 5 pg / ml, whereas ferritin and LDH were within the range of physiological values, with no / degree I ARF. Moderate macrophage activation syndrome is characterized by increased serum IL-6 level within the range 5-49 pg / ml, a moderate increase in LDH and ferritin, as well as signs of ARF I-II degree. Severe signs are diagnosed in case of serum IL-6 level exceeded 50 pg / ml, along with significant increase in LDH and ferritin, as well as signs of II-III degree ARF.

Key words: coronavirus, interleukins, inflammatory response, ferritin, pneumonia, respiratory failure, spleen, microsplenitis

1 **Введение**

2 Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS – CoV–2,
3 остается главной проблемой, на изучение которой направлены все усилия
4 мирового научного сообщества. Накоплен большой клинический материал,
5 позволяющий более эффективно проводить лечение пациентов, но еще
6 существуют не решенные вопросы патогенеза развития и течения заболевания.
7 В настоящее время идет активный поиск прогностических критериев, изучая
8 которые можно будет выделять группы пациентов, угрожаемых по тяжелому
9 течению заболевания или наступлению летального исхода [5,31,35]

10 Известно, что при тяжелой форме COVID–19 возникает иммунный
11 дистресс, приводящий к неконтролируемой организмом избыточной
12 продукции некоторых цитокинов и медиаторов воспаления. В частности,
13 установлено, что повышение интерлейкина – 6 (IL– 6) и фактора некроза
14 опухоли– α (TNF– α), характерно для пациентов с тяжелым течением
15 заболевания и смертностью [19,18,46]. По сравнению со среднетяжелым
16 течением, в тяжелых случаях у пациентов чаще наблюдаются одышка,
17 высокие уровни IL–2R, IL–6, IL–10 и TNF– α , а также лактатдегидрогеназы
18 (ЛДГ), С-реактивного белка (СРБ), ферритина и D–димера [3,9].

19 С-реактивный белок известен как универсальный маркер воспаления,
20 имеющий наибольшее значение при бактериальной инфекции и пневмониях
21 [13,25]. Последние исследования показали его роль в патогенезе новой
22 коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS – CoV–2. В работе G.
23 Wang et al. установлена прямая положительная корреляционная связь между
24 уровнем СРБ и поражением легких на ранней стадии болезни: чем он выше,
25 тем больше повреждение легких и тяжелее течение заболевания.
26 Концентрация СРБ 26,9 мг/мл в сыворотке крови может считаться
27 потенциальным предиктором прогрессирования заболевания [41].

28 Гиперцитокинемия, повышенный уровень ферритина, D–димера, С–
29 реактивного белка являются диагностическими критериями синдрома

30 активации макрофагов, который характерен для тяжелого течения COVID–
31 19 [22,29,50]. В работе Onur S.T. et al. показано, что ферритин, являющийся
32 индикатором системного воспаления, может быть предиктором тяжести
33 заболевания и смертности, т.к. средний уровень ферритина в сыворотке крови
34 значительно ($p < 0,01$) выше в группе умерших пациентов, по сравнению
35 контролем (233,3 нг/мл против 451,25 нг/мл) [31].

36 Еще одним биомаркером, значительно изменяющийся при COVID–19,
37 является фермент ЛДГ, который находится в виде изоферментов в
38 кардиомиоцитах, эритроцитах и почках, пневмоцитах, поперечнополосатой
39 мускулатуре, ретикулоэндотелиальной системе, поджелудочной железе,
40 печени. Прямое вирусное повреждение клеток, начавшееся воспаление,
41 гиперцитокинемия вызывают высвобождение ЛДГ [28]. В легочной ткани
42 ЛДГ присутствует в виде изофермента–3 и, вследствие повреждения
43 пневмоцитов, у пациентов с тяжелой интерстициальной пневмонией,
44 вызванной вирусом COVID–19, повышается продукция фермента на уровне
45 тканей и в крови [49]. Считается, что ЛДГ, в совокупности с повышенными
46 уровнями интерлейкинов, СРБ, ферритина, может быть прогнатическим
47 критерием степени тяжести заболевания. Также тяжесть заболевания может
48 быть предсказана с помощью таких лабораторных критериев, как лимфопения,
49 нейтрофилия, гипоальбуминемия, а также повышение СРБ [24,33], D–димера,
50 IL–6, ферритина [23,33,50].

51 Основной патофизиологический механизм COVID–19 заключается в
52 том, что вирус SARS–CoV–2 связывается на клеточной мембране и проникает
53 происходит проникает в клетки-мишени, вызывая местное, системное
54 воспаление и иммунные реакции. Результаты патологоанатомических
55 исследований показали, что патологические изменения возникают не только в
56 легких, но и селезенке, костном мозге, сердце, сосудах, печени, и других
57 органах [4,45,47]. Селезенка активно вовлекается в инфекционный процесс
58 при новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS – CoV–2, и

59 играет важнейшую роль в патогенезе заболевания. Исследования показали,
60 что вирус попадает в селезенку, запускается серия иммунных ответов и
61 происходит высвобождение ряда цитокинов. Происходит повреждение
62 иммунных клеток не только селезенки, но и лимфатических узлов, и других
63 лимфоидных тканей [15,16,44]. Результаты аутопсии показывают, что у
64 пациентов, умерших от COVID–19, объем селезенки значительно уменьшен
65 [44].

66 Клинический опыт показывает, что COVID–19 очень неоднороден,
67 течение заболевания варьирует от бессимптомных и легких форм до тяжелого
68 состояния, вплоть до летального исхода.

69 Цель исследования– изучить вероятность развития и диагностические
70 критерии синдрома активации макрофагов, в зависимости от исходного
71 уровня ИЛ–6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной
72 вирусом SARS – CoV–2.

73 **Материалы и методы**

74 Данное ретроспективное исследование было одобрено Независимым
75 этическим комитетом Центра клинических исследований ФГАОУ ВО «БФУ
76 им. И. Канта» (выписка из Протокола заседания НЭК № 23 от 27.04.2021 г.) и
77 выполнено в ГБУЗ «Инфекционная больница Калининградской области». В
78 исследование включено 163 пациента, поступивших в инфекционный
79 стационар с установленным диагнозом «Новая коронавирусная инфекция,
80 вызванная вирусом SARS – CoV–2». Во всех случаях целенаправленное
81 вирусологическое исследование проведено в амбулаторных условиях, в
82 анализируемых образцах биологического материала обнаружен фрагмент
83 РНК, специфичный для коронавируса SARS–CoV–2.

84 Лечение начиналось в амбулаторных условиях, но без клинического
85 эффекта, что послужило поводом для госпитализации в инфекционный
86 стационар. При поступлении всем больным определялся уровень ИЛ–6, в
87 зависимости от его величины проведено разделение на три группы:

88 • А – 55 пациентов, у которых в сыворотке крови определялась
89 концентрация ИЛ –6 менее 5 пг/мл. Средний возраст в группе составлял
90 57,3±14,9 лет, масса тела – 80,6±17 кг, рост –168,9±8,9 см., индекс массы тела
91 (ИМТ) – 28,2±5,6кг/м². Длительность заболевания на момент поступления в
92 стационар составляла 7,2±3,7 суток.

93 • В – 52 пациента, у которых уровень ИЛ–6 в сыворотке крови
94 находился в диапазоне 5-49 пг/мл. Средний возраст в группе составлял
95 60,8±11,8 лет, масса тела–83,3±18,7 кг, рост–167,5±9,7 см., ИМТ–29,6±5,5
96 кг/м². Длительность заболевания на момент поступления в стационар
97 составляла 7,5±3,4 суток.

98 • С – 56 пациентов, у которых уровень ИЛ–6 в сыворотке крови
99 находился в диапазоне 50–300 пг/мл. Средний возраст в группе составлял
100 62,5±15,6 лет, масса тела–84,1±20,0 кг, рост–170,4±11,1 см., ИМТ–28,8±5,6
101 кг/м². Длительность заболевания на момент поступления в стационар
102 составляла 7,7±4,1 суток.

103 По антропометрическим характеристикам, длительности заболевания
104 на момент поступления статистически значимых отличий между группами не
105 выявлено ($p>0,05$).

106 Лечение больных в стационаре осуществлялась в соответствии с
107 временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и
108 лечение новой коронавирусной инфекции (COVID–19)» Министерства
109 здравоохранения Российской Федерации, действующими на момент
110 госпитализации.

111 В работе использовались следующие методы:

112 1. Определение уровня ИЛ–6 в сыворотке крови методом
113 твердофазного иммуноферментного анализа. Использовался набор реагентов
114 для иммуноферментного определения концентрации ИЛ–6 в сыворотке крови

115 и моче «Интерлейкин–6–ИФА–БЕСТ», г. Новосибирск. Исследование
116 проведено в первые сутки поступления пациентов в стационар;

117 2. Определение концентрации ИЛ–8 в сыворотке крови методом
118 твердофазного иммуноферментного анализа. Использовался набор реагентов
119 для иммуноферментного определения концентрации интерлейкина–8 в
120 сыворотке крови и моче «Интерлейкин–8–ИФА– БЕСТ», г. Новосибирск.
121 Исследование проведено в первые сутки поступления пациентов в стационар;

122 3. Определение концентрации СРБ в сыворотке крови с помощью
123 набора реактива BioSystems S.A.Costa Brava на анализаторе ВА 400, Испания;

124 4. Определение концентрации ферритина в сыворотке крови с
125 помощью набора реактива BioSystems S.A.Costa Brava на анализаторе ВА 400,
126 Испания;

127 5. Определение концентрации ЛДГ в сыворотке крови с помощью
128 набора реактива BioSystems S.A.Costa Brava на анализаторе ВА 400, Испания;

129 6. Исследование СРБ, ферритина и ЛДГ проводилось в 1–е, 3–тьи, 7–
130 е сутки лечения в стационаре, что соответствовало 1,2 и 3 точкам
131 исследования;

132 7. Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате Aixplorer
133 (SuperSonic Imagine, Франция) конвексным датчиком с частотой датчика 1–6
134 МГц. Во время исследования измерялись линейные селезенки (длина, ширина
135 и толщина) в двух взаимно-перпендикулярных плоскостях. На основании
136 морфометрических данных произведены расчеты массы селезенки и
137 коэффициентов по методике Возгомент О.В. и соавт. Расчет массы селезенки
138 (Мс) проведен по формуле: $M_c = 0,34 * L^2 * h$, где L – длина селезенки, h –толщина
139 селезенки (в см). Расчет коэффициента массы селезенки (КМС) проведен по
140 формуле: $1000m / \text{масса тела (в граммах)}$, где m- масса селезенки [1].

141 8. Статистический анализ проводили с использованием пакета
142 программ «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США). Применялись методы
143 параметрической и непараметрической статистики. Проверка выборок на

144 нормальность распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова
145 – Смирнова с поправкой Лиллефорса. Для выборок, согласованных с
146 нормальным распределением, использовали среднее арифметическое (M) и
147 стандартное отклонение (SD). Для количественных признаков, не
148 подчиняющихся нормальному закону распределения, определяли медиану
149 (Me) и межквартильный размах (Q1; Q3). Различия между двумя числовыми
150 выборками, имеющие признаки негауссовского распределения, определялись
151 при помощи критерия Манна – Уитни, а для сравнения связанных выборок
152 использовали критерий Вилкоксона. Для попарного сравнения зависимых
153 выборок, не подчиняющихся нормальному закону распределения, применялся
154 непараметрический критерий Вилкоксона. Качественные показатели
155 анализировались путем вычисления доли наблюдений (в процентах).
156 Сравнение групп по качественному признаку проводилось с помощью
157 критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Различия считали статистически
158 значимыми при $p \leq 0,05$.

159 Результаты

160 При поступлении в стационар исследованы концентрации двух
161 основных интерлейкинов, участвующих в инициации цитокинового шторма.
162 Концентрация IL-6 статически значимо отличилась между группами (**рис.1**).
163 Если у пациентов группы А регистрировалось следовое содержание IL-6,
164 медиана составляла 0,9[0,1;2,5] пг/мл, то в группе В уровень цитокина
165 статистически значимо повышен ($p=0,0000$) до 11,5 [8,6;20,4] пг/мл.
166 Статистически значимая цитокинемия характерна для больных группы С, по
167 сравнению с группами А и В ($p=0,0000$), в ней медиана достигла 300
168 [121,3;300] пг/мл.

169 Результаты исследования IL-8 в группах представлены на **рис.2**. У
170 пациентов группы А определялась минимальная концентрация исследуемого
171 цитокина, его медиана составляла 3,6 [1,7;8,4] пг/мл, в группах В и С
172 зарегистрировано повышение IL-8 соответственно до 10[2,8;9,5] пг/мл и

173 11,1[5,4;15,9] пг/мл. Выявленные отличия являются статистически значимыми
174 ($p < 0,05$).

175 При поступлении в стационар и в процессе лечения у пациентов всех
176 групп в сыворотке крови исследованы уровни СРБ (**рис. 3**), ферритина и ЛДГ
177 (**рис. 4**), как основных маркеров активности воспалительного процесса в
178 легких, ассоциированного с риском развития ОРДС, и степени тяжести
179 заболевания [26]. Результаты исследования показали, что при поступлении у
180 пациентов группы А уровень СРБ составлял 13,3[5,3;55,8] мг/л, ферритина –
181 215,2[135;461,3] мкг/л и ЛДГ – 455,5 [382;531] Ед/л. В группе В, по сравнению
182 с группой А, уровень всех исследуемых показателей был повышен: медиана
183 СРБ составляла 23,8[11;63,7] мг/л, ферритина – 309,1[143,4;765] мкг/л и ЛДГ –
184 534,0[441;720] Ед/л. Самые высокие показатели определялись в группе С: СРБ
185 – 42,0 [10,7;96,2] мг/л, ферритин – 475,4 [239,8;674] мкг/л и ЛДГ – 561,2
186 [451,2;800,7] Ед/л. Статистически значимые отличия по всем исследуемым
187 маркерам установлены между группами А и С (соответственно $p = 0,005$,
188 $p = 0,003$, $p = 0,034$), а также уровень ЛДГ был статистически значимо выше в
189 группе В, по сравнению с группой А ($p = 0,034$).

190 Через 3 суток от начала лечения в группе А уровень СРБ, по сравнению
191 с 1-ми сутками, статистически значимо снизился 2,3 раза до 5,8 [2,1;13,5] мг/л
192 ($p = 0,005$), но не достиг нормальных значений, ферритин и ЛДГ оставались
193 стабильными, их содержание в сыворотке крови составляло соответственно
194 216,3[141,1;512,3] мкг/л и 449,5 [364,5;558] Ед/л. В группе В уровень СРБ
195 снизился в 3 раза, по сравнению с 1-ми сутками, и составлял 7,8 [2,2;16,2] мг/л
196 ($p = 0,0002$), но также не достиг нормальных значений, ферритин начал
197 снижаться до 286,1[136,7;496,9] мкг/л, но статистически значимых отличий
198 не установлено ($p = 0,542$), ЛДГ статистически значимо уменьшился до
199 505,5[431;644] Ед/л ($p = 0,025$). В группе С, по сравнению с 1-ми сутками,
200 статистически значимо снизился только СРБ, медиана составила 10,7[3,2;33,9]
201 мг/л ($p = 0,0000$), а ферритин и ЛДГ увеличились, их содержание в сыворотке

202 крови составляло соответственно 525,1[218,8;928,7] мкг/л и 575,1[446;718,8]
203 Ед/л. При проведении межгруппового анализа установлено, что СРБ и
204 ферритин статистически значимо выше в группе С, по сравнению с группой А
205 ($p=0,004$, $p=0,026$), а ЛДГ статистически значимо выше в группах В и С, по
206 сравнению с группой А ($p=0,01$, $p=0,001$ соответственно)

207 На 7 сутки лечения в группе А, по сравнению с 1-ми сутками,
208 содержание СРБ в сыворотке крови статистически значимо снизилось и
209 составляло 1,4 [0,5;8,9] мг/л ($p=0,0000$), ферритин и ЛДГ оставались
210 стабильными, в пределах физиологических значений [27]. В группе В уровень
211 СРБ снизился в 11,9 раза, по сравнению с 1-ми сутками ($p=0,0000$), в 3,9 раза,
212 по сравнению с 3-ми сутками ($p=0,0007$), и составлял 2,0 [0,8;6] мг/л,
213 ферритин статистически значимо повысился, по сравнению с 3-ми сутками до
214 302,0 [116,4;539] мкг/л ($p=0,008$), ЛДГ статистически значимо снизился до
215 469,0 [420;544]Ед/л ($p=0,05$). В группе С произошло статистически значимое
216 снижение СРБ, по сравнению с 1-ми сутками ($p=0,0000$), суммарно он
217 снизился в 12,7 раза, его величина составила 3,3 [0,9;7,4]мг/л, но ферритин
218 практически не изменился, а ЛДГ продолжал увеличиваться, их содержание в
219 сыворотке крови составляло соответственно 518,9[241;773,4] мкг/л и
220 599,4[470;801,7]Ед/л. Межгрупповой анализ показал, что к 7 суткам лечения в
221 группе С, по сравнению с группой А, уровни ферритина и ЛДГ статистически
222 значимо выше (соответственно $p=0,029$, $p=0,003$).

223 Ультразвуковое исследование селезенки и расчет коэффициента массы
224 селезенки показали отсутствие статистически значимых отличий между
225 группами по этому показателю ($p>0,05$), средние значения в группах
226 составляли: А – $1,7\pm 0,8$, В – $1,6\pm 0,6$ и С – $1,5\pm 0,5$. Однако, при детальном
227 анализе полученных результатов установлено, что во всех группах есть
228 пациенты с микроспленией, т.к. у них КМС был менее 1,5. В группе А она
229 диагностирована у 50,9% больных, в группе В – 51,9%, в С – в 46,4%
230 наблюдений. Ультразвуковых признаков спленомегалии не выявлено.

231 Анализ течения заболевания показал (**табл.1**), что только в группах А
232 и В зарегистрированы единичные случаи легкого течения новой
233 коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS – CoV–2, по типу
234 ОРВИ. В основном во всех группах у пациентов диагностирована средне–
235 тяжелая форма заболевания, двусторонняя интерстициальная пневмония. В
236 группе А она установлена у 92,7% пациентов, в группе В – 80,8%, в С – 71,4%
237 наблюдений, т.е. в группе А, по сравнению с группами В и С, она встречалась
238 статистически значимо чаще ($p=0,031$; $p=0,001$). Тяжелая форма новой
239 коронавирусной инфекции, двусторонняя интерстициальная пневмония
240 статистически значимо чаще регистрировалась в группе С (28,6%), по
241 сравнению с группами А (3,6%) и В (15,4%) (соответственно $p=0,0002$;
242 $p=0,04$).

243 Основным проявлением болезни является острая дыхательная
244 недостаточность различной степени. Течение заболевания у большинства
245 пациентов всех групп характеризовалось развитием ОДН I степени. В группах
246 А и В регистрировалась у 50,9% и 48,1% больных, в группе С – в 62,3%.
247 Выявлены статистически значимые отличия между группами ($p=0,0000$).
248 Течение пневмонии сопровождалось нарастанием дыхательных расстройств и
249 развитием ОДН II степени только у пациентов групп В и С (соответственно 15,
250 4% и 21,4%). В группах А и В было по одному пациенту с ОДН III степени, в
251 С – 4 случая. Таким образом, суммарно ОДН различной степени статистически
252 значимо чаще регистрировалась в группе С – 92,9% наблюдений, по
253 сравнению с группами А – 52,7% ($p=0,0000$) и В – 65,4% пациентов ($p=0,001$).

254 В результате проводимого лечения состояние большинства пациентов
255 улучшалось, уменьшились или купировались симптомы ОДН и интоксикации,
256 нормализовались температура тела, что позволило осуществить выписку
257 домой. Часть пациентов нуждалась в дальнейшем проведении лечения в
258 условиях других стационаров. В группе А переведены 10,9%, в группе В – 25%
259 и в группе С – 19,8% больных. Между группами А и В, А и С выявлены

260 статистически значимые отличия по исследуемому показателю
261 (соответственно $p=0,029$ и $p=0,001$). Летальный исход зарегистрирован по
262 одному случаю только в группах А и С.

263 **Обсуждение**

264 Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2,
265 имеет несколько форм от легкой до средней или тяжелой. Течение заболевания
266 плохо предсказуемо, оно может изменяться или прогрессировать в любой
267 стадии. Существует гетерогенность врожденных иммунных ответов
268 макроорганизма на вирус SARS-CoV-2, что и обуславливает вариабельность
269 течения болезни [10,26]. В нашем исследовании установлены варианты
270 воспалительного ответа и диагностики синдрома активации макрофагов, в
271 зависимости от исходного уровня ИЛ-6. Во многих публикациях
272 подчеркивается, что в инициации цитокинового шторма и развитии ОРДС
273 главная роль принадлежит ИЛ-6. Считается, что его высокий уровень в
274 сыворотке крови ассоциирован со степенью тяжести заболевания, высокой
275 вероятностью повреждения легких и неблагоприятным исходом
276 [17,19,27,37,42]. Все пациенты, включенные в исследование, в остром периоде
277 болезни в амбулаторных условиях получали лечение, которое оказалось
278 малоэффективным. Но, при поступлении в стационар уровень ИЛ-6 в
279 сыворотке крови был различным: от минимальной концентрации до
280 значительной цитокинемии.

281 В клинической практике для оценки выраженности воспалительного
282 ответа при различных инфекционных заболеваниях наиболее часто
283 используется определение СРБ в сыворотке крови [32,36]. Появилось большое
284 количество научных публикаций, в которых показано, что уровень СРБ
285 коррелирует с тяжестью течения новой коронавирусной инфекции, вызванной
286 вирусом SARS-CoV-2, и распространенностью воспалительной
287 инфильтрации в легких [40,41]. Но, в работах Lubell Y. et al., Coster D. et al.
288 установлено, что уровень СРБ значительно выше при бактериальной, чем при

289 вирусной инфекции [13,25]. Как показало проведенное исследование, при
290 поступлении в стационар у пациентов всех групп СРБ повышен, но степень
291 его увеличения различная и зависит от выраженности цитокинемии,
292 обусловленной повышением, в первую очередь, IL-6, а также IL-8. Синтез
293 СРБ в печени регулируется такими цитокинами, как IL-6, IL-1 β , IL-17,
294 которые высвобождаются при прямом повреждении эндотелиальных клеток
295 [14,20], т.е. чем значительнее повреждение, тем выше цитокинемия, скорость
296 секреции СРБ и его содержание в сыворотке крови пациента [39]. Не зависимо
297 от исходного уровня IL-6 и IL-8, начало лечения является фактором,
298 способствующим снижению продукции СРБ, при этом он, из всех изучаемых
299 в исследовании маркеров воспаления, имеет максимальную чувствительность.
300 Уже 3-м суткам исследуемый маркер воспаления статистически значимо
301 снижался во всех группах, а его нормализация произошла к 7 суткам
302 проводимого лечения, не зависимо степени тяжести заболевания и
303 выраженности ОДН. На основании полученных результатов можно сказать,
304 что СРБ нельзя считать специфическим маркером степени тяжести новой
305 коронавирусной инфекции, он лишь отражает общую воспалительную
306 реакцию, которая включает в себя раннюю фазу защиты макроорганизма на
307 любое расстройство гомеостаза [29,43].

308 Другими маркерами воспаления являются ферритин и ЛДГ,
309 характеризующие степень выраженности синдрома активации макрофагов.
310 Повышение ферритина во время инфекции является важным защитным
311 механизмом, который ограничивает образование свободных радикалов и
312 опосредует иммуномодуляцию. Регуляция синтеза ферритина зависит от
313 продукции цитокинов на транскрипционном и на трансляционном уровнях
314 [21,34] в моноцитах [8], макрофагах [11] и других клетках, которые выделяют
315 ферритин в присутствии IL-1 β и TNF- α . Гиперферритинемия ассоциирована с
316 активацией клеток ретикулоэндотелиальной системы и развитием
317 полиорганной недостаточности [7,12]. При тяжелом течении инфекционных

318 заболеваний происходит повреждение тканей, опосредованное цитокинами, и
319 высвобождение ЛДГ, от уровня которого зависит и степень тяжести
320 заболевания [2,18,28]. В исследовании исходные уровни и динамика в
321 процессе лечения ферритина и ЛДГ зависят от исходных показателей ИЛ–6 и
322 ИЛ–8. В группе А, в которой определялись следовые концентрации
323 исследуемых интерлейкинов, ферритин и ЛДГ стабильные и находятся в
324 диапазоне нормальных величин в течение всего времени лечения. В группе В,
325 умеренная цитокинемия, ИЛ–6 находится в диапазоне 5-49 пг/мл,
326 ассоциирована с повышенным ферритином и ЛДГ без тенденции к снижению
327 к окончанию лечения. Значительная цитокинемия, уровень ИЛ–6 находится в
328 диапазоне 50-300 пг/мл, ассоциирована с гиперферритинемией и повышением
329 ЛДГ. Течение новой коронавирусной инфекции у этих пациентов
330 характеризуется повышением ферритина к 3–м суткам лечения, стабильно
331 высоким уровнем ЛДГ, без существенной тенденции к снижению
332 исследуемых маркеров воспаления к окончанию лечения.

333 При новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS –
334 CoV–2, наблюдается атрофия вторичных лимфоидных органов:
335 лимфатических узлов и селезенки, что ассоциировано с угнетением иммунной
336 системы пациента и подтверждается результатами патологоанатомических
337 исследований [38]. В нескольких работах сообщается о некрозах
338 лимфатических узлов, значительной дегенерации клеток селезенки, очаговом
339 геморрагическом некрозе, пролиферации макрофагов и повышенном апоптозе
340 макрофагов в селезенке. Иммуногистохимическое исследование показало, что
341 в лимфатических узлах и селезенке снижено количество CD4- (+) и CD8-(+) Т-
342 клеток [45,48]. Выявленная с помощью ультразвукового исследования
343 микроспленения, подтверждает результаты исследований, в которых показана
344 степень вовлеченности селезенки в патологический процесс при новой
345 коронавирусной инфекции. Сочетание микроспленения (уменьшение КМС

346 менее 1,5) и гиперферритинемии более 500 мкг/л можно рассматривать как
347 прогностический маркер выраженности воспалительной реакции.

348 Выраженность синдрома активации макрофагов ассоциирована с
349 частотой развития ОДН. В группе без признаков синдрома активации
350 макрофагов частота развития дыхательных расстройств составляет 52,7%,
351 преимущественно за счет ОДН I степени, при умеренных признаках синдрома
352 активации макрофагов частота развития ОДН увеличивается до 65,4%, за счет
353 I и II степени, при выраженных признаках дыхательные расстройства
354 регистрируются в 92,9% случаев, в этой группе диагностирована ОДН I, II и
355 III степени.

356 Клиническое улучшение, разрешение острой дыхательной
357 недостаточности у пациентов с исходной гиперцитокинемией наступает
358 быстрее, чем снижение ферритина и ЛДГ. Выявленные изменения
359 сохраняются более длительное время и выходят за рамки проведенного
360 исследования.

361 **Заключение**

362 Риск развития синдрома активации макрофагов отсутствует при уровне
363 IL-6 в сыворотке крови менее 5 пг/мл, ферритин и ЛДГ находятся в диапазоне
364 физиологических значений, ОДН отсутствует или имеются признаки I
365 степени. Для умеренного синдрома характерны повышение IL-6 в диапазоне
366 от 5 до 49 пг/мл, умеренное повышение ЛДГ и ферритина, признаки ОДН I-II
367 степени. Выраженные признаки диагностируются при уровне IL-6 в
368 сыворотке крови более 50 пг/мл, значительным повышением ЛДГ и
369 ферритина, признаками ОДН II-III степени. Клинически значимой является
370 микроспления, которая может стать дополнительным диагностическим
371 критерием синдрома активации макрофагов.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Исследование ИЛ – 6 при поступлении в стационар

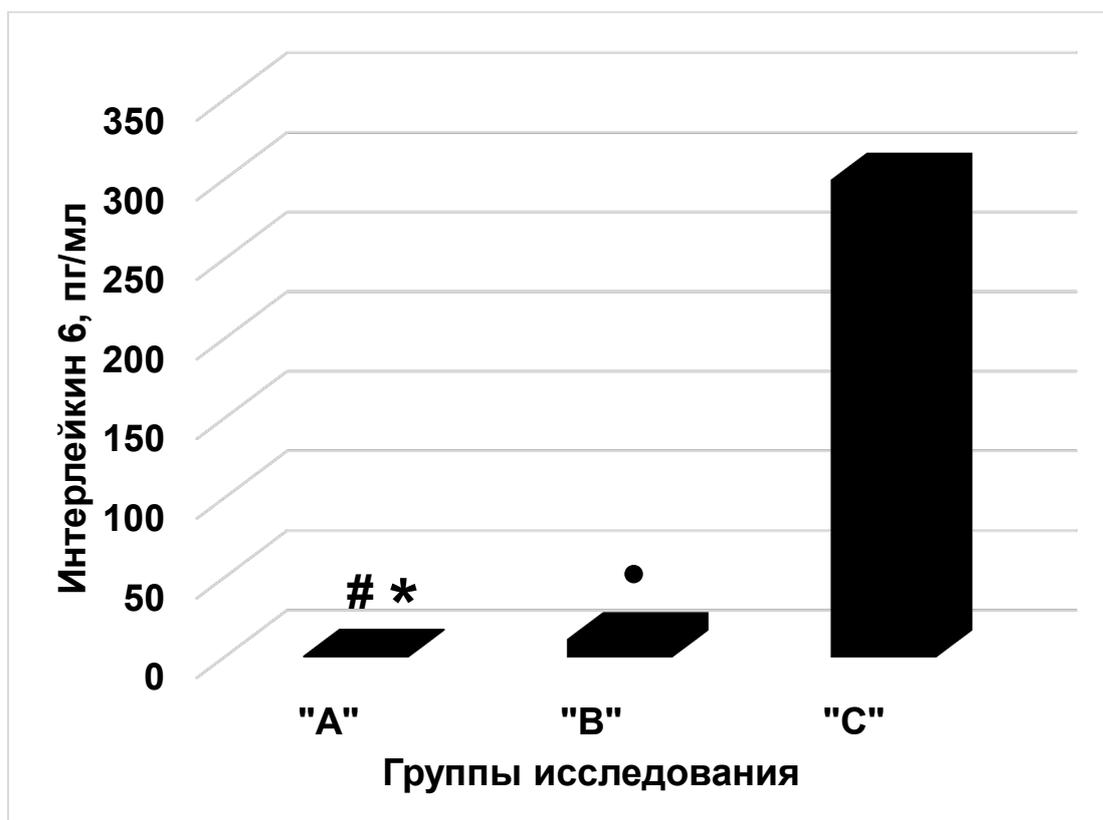
Figure 1. Investigation of serum IL-6 level at admission to the hospital

Группы исследования

Study groups

Интерлейкин -6, пг/мл

Interleukin-6, pg/ml



Примечание:

* $p < 0,05$ – статистически значимые отличия между группами А, В и С

$p < 0,05$ – статистически значимые отличия между группами А и В

• $p < 0,05$ – статистически значимые отличия между группами В и С

Note:

* $p < 0.05$ - statistically significant differences between groups A, B and C

$p < 0.05$ – statistically significant differences between groups A and B

• $p < 0.05$ – statistically significant differences between groups B and C

Рисунок 2. Исследование IL– 8 при поступлении в стационар

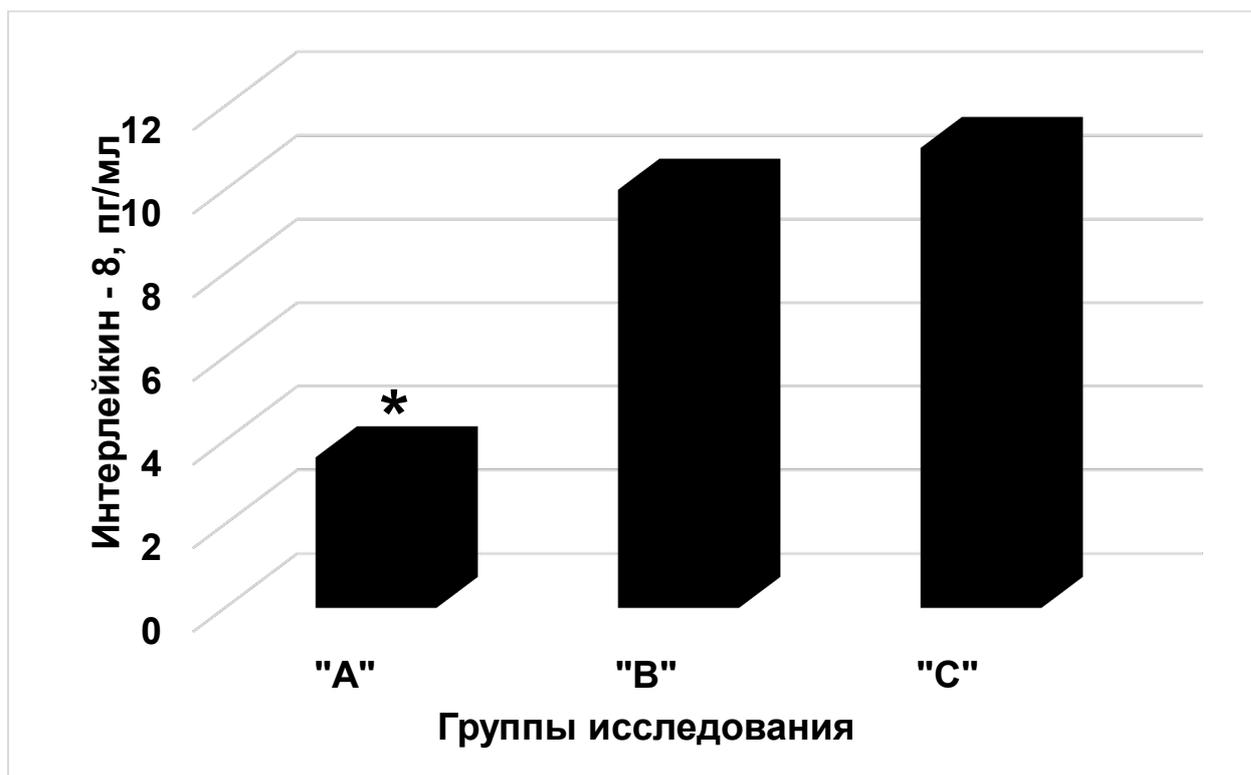
Figure 2. Investigation of serum IL-8 level at admission to the hospital

Группы исследования

Study groups

Интерлейкин -8, пг/мл

Interleukin-8, pg/ml



Примечание:

** p < 0,05-статистически значимые отличия между группами*

*Note: * p < 0.05 - statistically significant differences between groups*

Рисунок 3. Результаты исследования СРБ в процессе лечения

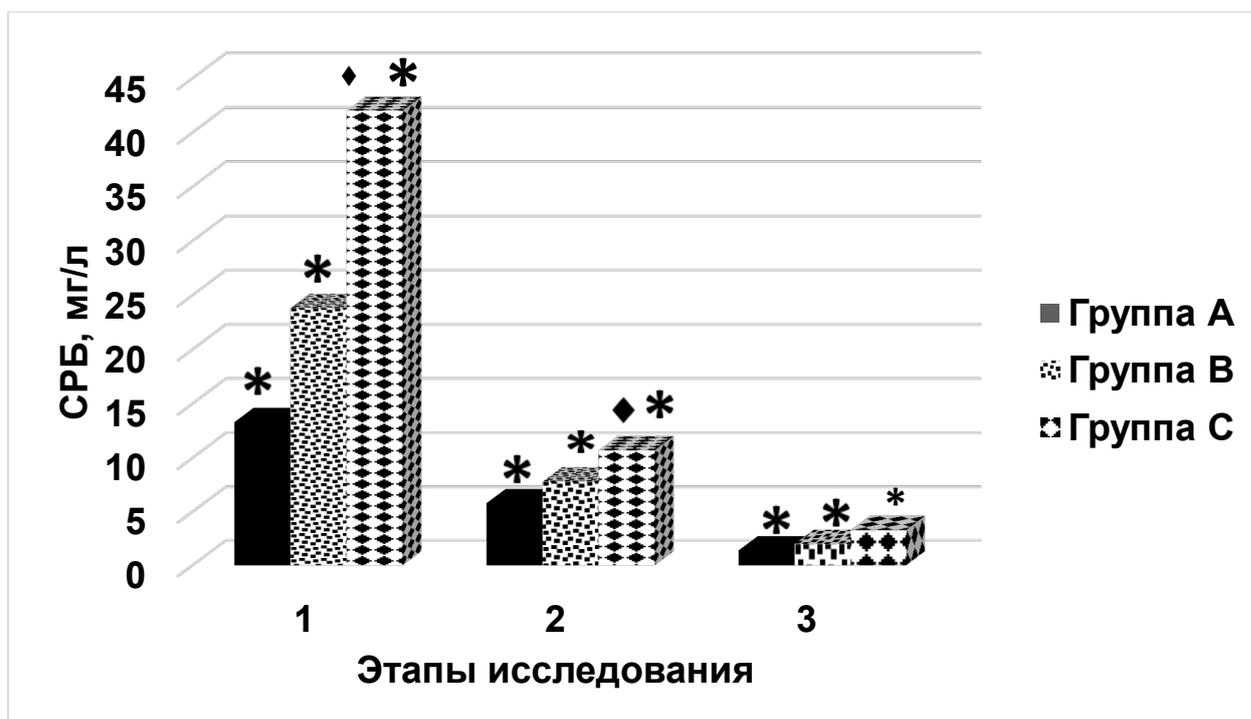
Figure 3. Investigation of serum CRP level during course of treatment

Группа А, Группа В, Группа С

Group A, Group B, Group C

СРБ, мг/л

CRP, mg/l



Примечание.

** p < 0,05 - статистически значимые отличия в группе на этапах лечения*

◆ p < 0,05 - статистически значимые отличия между группами А и С

Note.

** p < 0.05 - statistically significant differences in the group at the stages of treatment*

◆ p < 0.05 - statistically significant difference between groups A and C

Рисунок 4. Результаты исследования ферритина и ЛДГ в процессе лечения

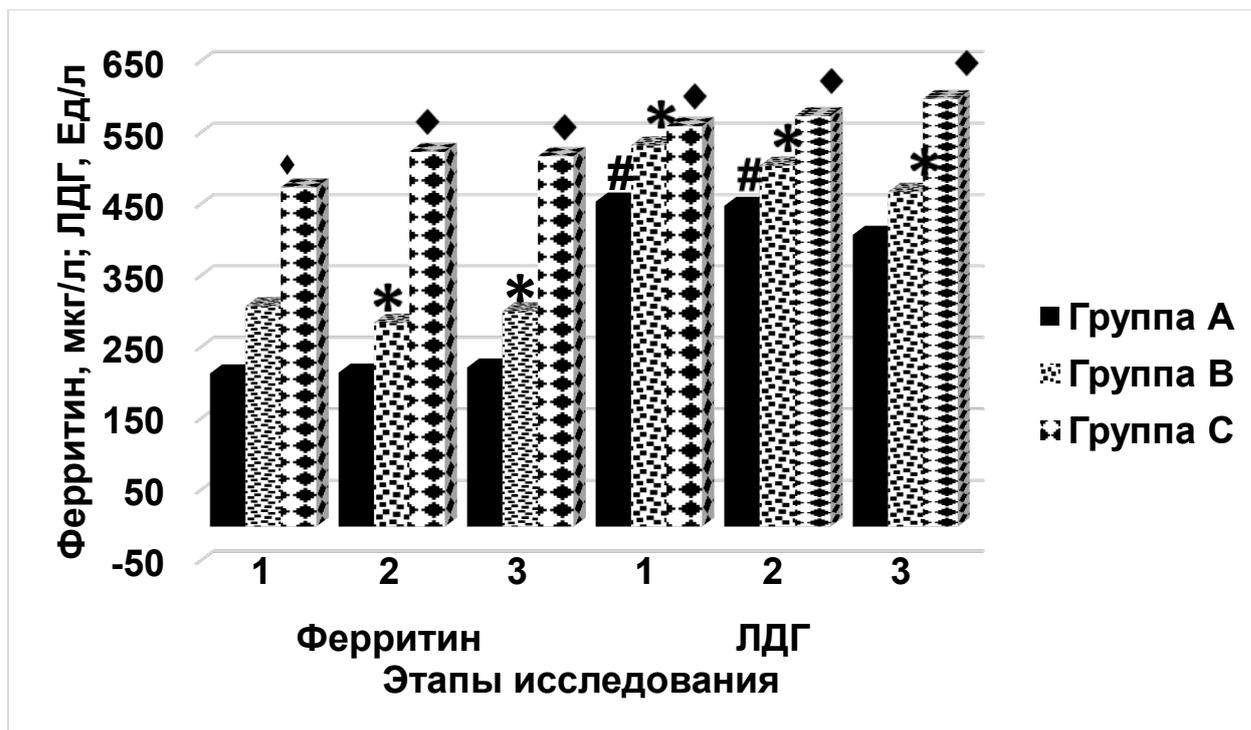
Figure 4. Investigation of serum ferritin and LDH level during course of treatment

Группа А, Группа В, Группа С

Group A, Group B, Group C

Ферритин, мкг/л; ЛДГ, Ед/л

Ferritin, µg/l; LDH, U/l



Примечание.

* $p < 0,05$ -статистически значимые отличия в группе на этапах лечения

♦ $p < 0,05$ -статистически значимые отличия между группами А и С

$p < 0,05$ -статистически значимые отличия между группами А и В

Note.

* $p < 0.05$ - statistically significant differences in the group at the stages of treatment

♦ $p < 0.05$ - statistically significant difference between groups A and C

$p < 0.05$ - statistically significant differences between groups A and B

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1 Градация степени тяжести дыхательной недостаточности, течения заболевания и исходы

Table 1 Severity grading scale for respiratory failure, course of the disease and outcomes

Параметр Parameter	Группа А, n=55 Group A, n=55	Группа В, n=52 Group B, n=52	Группа С, n=56 Group C, n=56	Р _{а-в}	Р _{а-с}	Р _{в-с}
ОДН I степени Acute respiratory failure I degree	28 (50,9%) [#]	25 (48,1%) [♦]	36 (62,3%)	0,387	0,0000	0,0000
ОДН II степени Acute respiratory failure II degree	0 ^{♦#}	8 (15,4%)	12 (21,4%)	0,001	0,0002	0,209
ОДН III степени Acute respiratory failure III degree	1 (1,8%)	1 (1,9%)	4 (7,1%)	0,5	0,269	0,273
ОДН всего Acute respiratory failure	29 (52,7%) [#]	34 (65,4%) [♦]	52 (92,9%)	0,104	0,0000	0,0014
Covid -19, легкое течение по типу ОРВИ Covid -19, mild SARS	2 (3,6%)	2 (3,8%)	0 (0%)	0,5	0,065	0,065
Covid -19, средне-тяжелая форма, двусторонняя интерстициальная пневмония Covid -19, moderate form, bilateral interstitial pneumonia	51 (92,7%) ^{♦#}	42 (80,8%)	40 (71,4%)	0,031	0,001	0,113
Covid -19, тяжелая форма, двусторонняя интерстициальная пневмония Covid-19, severe form, bilateral interstitial pneumonia	2 (3,6%)*	8 (15,4%) [♦]	16 (28,6%)	0,025	0,0002	0,04
Выписаны домой Discharged home	48 (87,3%)	39 (75%)	44 (78,6%)	0,056	0,131	0,31

Переведены в другие стационары Transferred to other hospitals	6 (10,9%)*#	13 (25%)	11 (19,6%)	0,029	0,001	0,267
Летальный исход Fatal outcome	1,0 (1,8%)	0	1,0 (1,8%)	0,153	0,5	0,153

Примечание:

* $p < 0,05$ -статистически значимые отличия между группами A, B и C

$p < 0,05$ -статистически значимые отличия между группами A и C

◆ $p < 0,05$ -статистически значимые отличия между группами B и C

Note:

* $p < 0.05$ - statistically significant differences between groups A, B and C

$p < 0.05$ - statistically significant differences between groups A and C

◆ $p < 0.05$ - statistically significant difference between groups B and C

МЕТАДАННЫЕ

Перепелица Светлана Александровна – доктор медицинских наук, доцент; профессор кафедры хирургических дисциплин медицинского института БФУ им. Иммануила Канта; 236016, Калининград, ул. А. Невского д. 14, Россия. Телефон/факс - 8(4012)461530; ведущий научный сотрудник научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В.А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии. 107031, Москва, ул. Петровка 25 стр. 2, Россия; sveta_perepeliza@mail.ru

Svetlana A. Perepelitsa DrSci, Professor, Immanuel Kant Baltic Federal University, 236041, Kaliningrad, A. Nevskiy str., 14, Phone: +8(4012)461530, Russia; Leading Researcher Laboratory of Clinical Pathophysiology of Critical States, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, 107031, Moscow, 25 Petrovka Str., Bldg. 2, Russia

Полное название статьи: Диагностика синдрома активации макрофагов, в зависимости от исходного уровня IL-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS – CoV-2.

Количество страниц текста: 13

количество рисунков: 4

количество таблиц: 1

Для какого раздела журнала предназначена работа: оригинальные исследования

Дата отправления работы: 18.03.2022 г.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ

Диагностика синдрома активации макрофагов, в зависимости от исходного уровня IL–6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS – CoV–2

© 2022 Перепелица С.А.

ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Российская Федерация;

Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Российская Федерация;

Diagnostics of macrophage activation syndrome, depending on IL-6 initial level in patients with a novel coronavirus infection

© 2022 Perepelitsa S. A.

Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

Автор:

Перепелица Светлана Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических дисциплин медицинского института Балтийского федерального университета имени Иммануила Канта; 236016, Калининград, ул. А. Невского д. 14, Россия. Телефон - 8(4012)461530; ведущий научный сотрудник научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В.А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии. 107031, Москва, ул. Петровка 25 стр. 2, Россия; телефон— 89062188091, sveta_perepeliza@mail.ru. **Svetlana A. Perepelitsa** DrSci, Professor, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, 236041, Kaliningrad, A. Nevskiy str., 14, Russian Federation,; Phone: +8(4012)461530; Russian Journal of Infection and Immunity

ISSN 2220-7619 (Print)

ISSN 2313-7398 (Online)

Russia; Leading Researcher Laboratory of Clinical Pathophysiology of Critical States, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, 107031, Moscow, 25 Petrovka Str., Bldg. 2, Russian Federation;, Phone - 89062188091, sveta_perepeliza@mail.ru.

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула: Синдром активации макрофагов при COVID-19. Macrophage activation syndrome in COVID-19.

Ключевые слова: коронавирус, интерлейкины, воспалительный ответ, ферритин, пневмония, дыхательная недостаточность, селезенка, микроспления

Key words: coronavirus, interleukins, inflammatory response, ferritin, pneumonia, respiratory failure, spleen, microsplenitis

Адрес для переписки с указанием телефона, номера факса и адреса e-mail:

236016, г. Калининград, ул. А. Невского, д.14, Россия. Телефон/факс - 8(4012)461530;

мобильный телефон+79003481095;

e-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или
1	Возгомент О.В., Пыков М.И., Зайцева Н.В. Новые подходы к ультразвуковой оценке размеров селезенки у детей // Ультразв. и функц. диагностика. 2013. № 6. С. 56-62.	Vozgoment O.V., Pykov M.I., Zaitseva N.V. Ultrasound Assessment of Spleen Size in Children. New Approaches. Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika =Ultrasound and Functional Diagnostics, 2013, no. 6, pp. 56-62. (In Russ.)	
2	Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации Версия 14 (27.12. 2021); 233 с.	Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Interim Guidelines Version 14 (27.12.2021); 233 p.	https://смонкоронавирус.рф/ai/doc/1213/attach/vmr
3	Asgar M.S., Haider Kazmi S.J., Khan N.A., Akram M., Hassan M., Rasheed U., Ahmed Khan S. Poor prognostic biochemical markers predicting fatalities caused by COVID-19: a retrospective observational study from a developing country. <i>Cureus.</i> , 2020, vol. 12, no. 8, e9575	—	doi: 10.7759/cureus.9575

4	Batur A. , Kılınçer A. , Ateş F. , Demir N. A. , Ergün R. Evaluation of systemic involvement of Coronavirus disease 2019 through spleen; size and texture analysis. <i>Turk J Med Sci.</i> , 2021, vol. 51, no.3, pp. 972-980.	— —	doi: 10.3906/sag-2009-270
5	Bohn M.K., Lippi G., Horvath A., Sethi S., Koch D., Ferrari M., Wang C-B., Mancini N., Steele S., Adeli K. Molecular, serological, and biochemical diagnosis and monitoring of COVID-19: IFCC taskforce evaluation of the latest evidence. <i>Clin Chem Lab Med.</i> , 2020, vol. 58, no. 7, pp. 1037–1052.	—	doi: 10.1515/cclm-2020-0722
6	Caricchio R. , Gallucci M. , Dass C. , Zhang X. , Gallucci S. , Fleece D. , Bromberg M. , Criner G. J. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. <i>Ann Rheum Dis.</i> , 2021, vol. 80, no.1, pp. 88-95.	—	doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218323
7	Carcillo J. A., Sward K., Halstead E.S., Telford R. , Jimenez-Bacardi A. , Shakoory B. , Simon D. , Hall M. A systemic inflammation mortality risk assessment contingency table for severe	—	doi: 10.1097/PCC.0000000000001029

	sepsis. <i>Pediatr. Crit. Care Med.</i> , 2016, vol.18, no.2, pp.143-150.		
8	Cazzola M., Bergamaschi G., Tonon L., Arbustini E. , Grasso M. , Vercesi E. , Barosi G. , Bianchi P.E. , Cairo G. , Arosio P. Hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome: relationship between phenotypes and specific mutations in the iron-responsive element of ferritin light-chain mRNA. <i>Blood</i> , 1997, no.90, p.814.	—	PMID: 9226182
9	Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H., Wang T., Zhang X., Chen H., Yu H., Zhang X., Zhang M., Wu S., Song J., Chen T., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. <i>J. Clin. Invest.</i> , 2020, vol.130, no.5, pp. 2620-2629.	—	https://doi.org/10.1172/JCI137244
10	Chen Y., Klein S. L., Garibaldi B. T., Li H., Wu C., Osevala N. M., Li T., Margolick J. B., Pawelec G., Leng S. X. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. <i>Ageing Res Rev.</i> , 2021, no. 65, p. 101205.	—	doi: 10.1016/j.arr.2020.101205

11	Cohen L.A., Gutierrez L., Weiss A., Leichtmann-Bardoogo Y., De-liang Zhang, Crooks D.R., Sougrat R., Morgenstern A., Galy B., Hentze M.W., Lazaro F. J., Rouault T. A., Meyron-Holtz E.G. Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a nonclassical secretory pathway. <i>Blood</i> , 2010, vol.116, no. 9, pp. 1574-84.	—	doi: 10.1182/blood-2009-11-253815
12	Costa C.A.D. , Bruno F. , Fiori H.H. , Einloft P.R. , Garcia R.B. Cardiac dysfunction at echocardiogram and ferritin as early markers of severity in pediatric sepsis. <i>J. Pediatr. (Rio J.)</i> , 2017, vol. 93, no.3, pp. 301-307.	—	doi: 10.1016/j.jped.2016.08.006.–80.
13	Coster D., Wasserman A., Fisher E., Rogowski O., Zeltser D., Shapira I., Bernstein D., Meilik A., Raykhshtat E., Halpern P., Berliner S., Tsarfaty S. S., Shamir R. Using the kinetics of C-reactive protein response to improve the differential diagnosis between acute bacterial and viral infections. <i>Infection</i> , 2020, no. 48, pp. 241–248.	—	doi: 10.1007/s15010-019-01383-6 .

14	Eklund C.M. Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation. <i>Adv Clin Chem.</i> , 2009, no. 48, pp. 111–36.	–	doi: 10.1016/s0065-2423(09)48005-3
15	Gu J., Gong E. , Zhang B. , Zheng J. , Gao Z. , Zhong Y. , Zou W. , Zhan J. , Wang S. , Xie Z. , Zhuang H. , Wu B. , Zhong H. , Shao H. , Fang W. , Gao D. , Pei F. , Li X. , He Z. , Xu D. , Shi X. , Anderson V. M. , Leong A. S.-Y. : Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. <i>J Exp Med.</i> , 2005, vol. 202, no. 3, pp. 415–424.	–	doi: 10.1084/jem.20050828
16	Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J, Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. <i>N Engl J Med.</i> , 2020, vol.382, no.18, pp.1708-1720.	–	doi: 10.1056/NEJMoa2002032
17	Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Polinova AI, Drutskaya MS. IL-6:	–	doi:10.1016/j.cytogfr.2020.05.009

	Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. <i>Cytokine Growth Factor Rev.</i> , 2020, no.53, pp.13–24.		
18	Henry B.M., de Oliveira M.H., Benoit S., Plebani M., Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. <i>Clin Chem Lab Med.</i> , 2020. vol.58 no.7, pp.1021–1028.	—	doi: 10.1515/cclm-2020-0369
19	Honore P.M., Gutierrez B. L, Kugener L, Redant S., Attou R., Gallerani A., De Bels D. Inhibiting IL-6 in COVID-19: we are not sure. <i>Crit Care</i> , 2020, vol. 24, no. 1, pp. 463.	—	10.1186/s13054-020-03177-x
20	Kang S., Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. <i>Immunity</i> , 2019, vol.50, no.4, pp.1007–1023.	—	doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.026
21	Kernan K. F., Carcillo J.A. Hyperferritinemia and inflammation. <i>Int Immunol.</i> , 2017, vol.29, no.9, pp 401-409.	—	doi:10.1093/intimm/dxx031
22	Li X., Xu S., Yu M., Wang K., Tao Y., Zhou Y., Shi J., Zhou M., Wu B., Yang Z., Zhang C., Yue J., Zhang Z., Renz H., Liu	—	doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006

	X., Xie J., Xie M., Zhao J. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> , 2020, vol.146, no. 1, pp.110–118.		
23	Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. <i>Clin Chem Lab Med.</i> , 2020, vol. 58, no. 7, pp.1131–1134.	–	doi: 10.1515/cclm-2020-0198
24	Liu Y., Yang Y., Zhang C., Huang F., Wang F., Yuan J., Wang Z., Li J., Li J., Feng C., Zhang Z., Wang L., Peng L., Chen L., Qin Y., Zhao D., Tan S., Yin L., Xu J., Zhou C., Jiang C., Liu L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. <i>Sci China Life Sci</i> , 2020, vol. 63 no.3, pp.364–374.	–	doi: 10.1007/s11427-020-1643-8
25	Lubell Y., Blacksell S.D., Dunachie S., Tanganuchitcharnchai A., Althaus T., Watthanaworawit W., Paris D.H., Mayxay M., Peto T.J., Dondorp A.M., White N. J., Day N.P.J., Nosten F., Newton P.N., Turner P. Performance of Creactive protein and procalcitonin to distinguish viral from bacterial and malarial causes of fever in	–	doi: 10.1186/s12879-015-1272-6

	Southeast Asia. <i>BMC Infect. Dis.</i> , 2015, no.15, pp. 511.		
26	Machhi J., Herskovitz J., Senan A.M., Dutta D., Nath B., Oleynikov M.D., Blomberg W.R., Meigs D.D., Hasan M., Patel M., Kline P., Chang R.C., Chang L., Gendelman H.E., Kevadiya B.D. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. <i>J Neuroimmune Pharmacol.</i> , 2020, vol. 15, no. 3, pp.359-386.	—	doi: 10.1007/s11481-020-09944-5
27	Maeda T., Obata R., Rizk D.D., Kuno T. The Association of Interleukin-6 value, Interleukin inhibitors and Outcomes of Patients with COVID-19 in New York City. <i>J Med Virol.</i> 2021. vol. 93, no.1, pp. 463-471.	—	doi: 10.1002/jmv.26365
28	Martinez-Outschoorn U.E., Prisco M., Ertel A. Ketones and lactate increase cancer cell “stemness,” driving recurrence, metastasis and poor clinical outcome in breast cancer: achieving personalized medicine via metabolo-genomics. <i>Cell Cycle</i> , 2011, vol. 10, no. 8, pp. 1271–1286.	—	doi: 10.4161/cc.10.8.15330.

29	McFadyen J, Kiefer J, Loseff-Silver J, Braig D, Potempa LA, Eisenhardt SU, Peter K. Dissociation of C-reactive protein localizes and amplifies inflammation: Evidence for a direct biological role of CRP and its conformational changes. <i>Front Immunol.</i> , 2018, no. 9, pp.1351.	—	<i>doi: 10.3389/fimmu.2018.01351</i>
30	Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. <i>Lancet</i> , 2020, vol. 395, no.10229, pp.1033–1034.	—	<i>doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0</i>
31	Onur S.T. , Altın S. , Sokucu S.N. , Fikri B.İ. , Barça T. , Bolat E. , Toptaş M. Could ferritin level be an indicator of COVID-19 disease mortality? <i>J Med Virol.</i> , 2021, vol. 93, no. 3, pp.1672-1677.	—	<i>doi: 10.1002/jmv.26543.</i>
32	Rajab I.M. , Hart P.C. , Potempa L.A. How C-Reactive Protein Structural Isoforms With Distinctive Bioactivities Affect Disease Progression. <i>Front Immunol.</i> , 2020, no.11 pp.2126.	—	<i>doi: 10.3389/fimmu.2020.02126</i>
33	Ramasamy S. , Subbian S. Critical Determinants of Cytokine Storm and Type	—	<i>doi: 10.1128/CMR.00299-20</i>

	I Interferon Response in COVID-19 Pathogenesis. <i>Clin Microbiol Rev.</i> , 2021, vol.34, no. 3, e00299-20.		
34	Recalcati S., Invernizzi P., Arosio P., Cairo G. New functions for an iron storage protein: the role of ferritin in immunity and autoimmunity. <i>J. Autoimmun.</i> , 2008. vol. 30, no. 1-2, pp.84-89.	—	doi: 10.1016/j.jaut.2007.11.003
35	Sette A., Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. <i>Cell</i> , 2021, vol. 184, no. 4, pp.861–880.	—	doi: 10.1016/j.cell.2021.01.007
36	Shrive A.K., Cheetham G.M.T., Holden D., Myles D.A.A., Turnell W.G., Volanakis J.E., Pepys M.B. , Bloomer A.C. , Greenhough T.J. Three-dimensional structure of human C-reactive protein. <i>Nat Struct Biol.</i> , 1996, vol. 3, no. 4, pp.346–54.	—	doi: 10.1038/nsb0496-346
37	Solis-Garcia Del Pozo J., Galindo M.F., Nava E., Jordan J. A systematic review on the efficacy and safety of IL-6 modulatory drugs in the treatment of COVID-19 patients. <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci</i> , 2020, vol. 24, no. 13, pp.7475–7484.	—	doi:10.26355/eurrev_202007_21916
38	Soy M., Keser G., Atagündüz P., Tabak F., Atagündüz I., Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview	—	doi: 10.1007/s10067-020-05190-5

	of anti-inflammatory agents used in treatment. <i>Clin Rheumatol.</i> , 2020, vol. 39, no. 7, pp. 2085-2094.		
39	Vigushin D.M., Pepys M.B., Hawkins P.N. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. <i>J Clin Invest.</i> , 1993, vol. 91, no. 4, pp.1351–7.	–	doi:10.1172/JCI116336
40	Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19, <i>Med. Maladies Infect.</i> , 2020, vol. 50, no. 4, pp. 332–334.	–	doi:10.1016/j.medmal.2020.03.007
41	Wang G., Wu C., Zhang Q., Wu F., Yu B., Lv J., Li Y., Li T., Zhang S., Wu C., Wu G., Zhong Y. C reactive protein level may predict the risk of COVID-19 aggravation. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 2020, vol. 7, no. 5, ofaa153.	–	doi: 10.1093/ofid/ofaa153.
42	Weatherhead J.E., Clark E.H., Vogel T.P., Atmar R.L., Kulkarni P.A. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: dysregulation of the immune response across the age spectrum. <i>J Clin Invest.</i> , 2020, vol.130, no. 12, pp.6194–6197.	–	doi: 10.1172/JCI145301.
43	Wu Y., Potempa L.A., Kebir D.E., Filep J.G. C-reactive protein and inflammation:	–	doi: 10.1515/hsz-2015-0149

	conformational changes affect function. <i>Biol Chem.</i> , 2015, vol.396, no. 11, pp.1181–97.		
44	Xu X. , Chang X. N. , Pan H. X. , Su H. , Huang B. , Yang M. , Luo D. J. , Weng M. X. , Ma L. , Nie X. Pathological changes of the spleen in ten patients with coronavirus disease 2019(COVID-19) by postmortem needle autopsy. <i>Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.</i> , 2020, vol. 49, no. 6, pp. 576-582.	—	doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200401-00278
45	Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L., Tai Y. , Bai C. , Gao T. , Song J. , Xia P. , Dong J. , Zhao J. , Wang F.-S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. <i>Lancet Respir Med.</i> , 2020, vol. 8, no.4, pp. 420–422.	—	doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
46	Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H., Wu Y., Zhang L., Yu Z., Fang M., Yu T., Wang Y., Pan S., Zou X., Yuan S., Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational	—	doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5

	study. <i>Lancet Respir Med</i> 2020; vol. 8, no. 5, pp.475–481.		
47	Yi K., Rong Y., Wang C., Huang L., Wang F. COVID-19: advance in laboratory diagnostic strategy and technology. <i>Mol Cell Biochem.</i> , 2021, vol. 476, no. 3, pp.1421-1438.	—	doi: 10.1007/s11010-020-04004-1
48	Yao X., Li T., He Z., Ping Y., Liu H., Yu S., Mou H., Wang L., Zhang H, Fu W., Luo T. , Liu F. , Guo Q. N. , Chen C. , Xiao H. L. , Guo H.T. , Lin S. , Xiang D.F. , Shi Y. , Pan G.Q. , Li Q. R. , Huang X. , Cui Y. , Liu X. Z. , Tang W. , Pan P. F. , Huang X. Q. , Ding Y. Q. , Bian X.W. A pathological report of three COVID-19 cases. <i>Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.</i> , 2020, vol. 49, no. 5, pp. 411-417.	—	doi:10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193
49	Zhang T. , Chen H. , Liang S. , Chen D. , Zheng C. , Zeng C. , Zhang H. , Liu Z. A non-invasive laboratory panel as a diagnostic and prognostic biomarker for thrombotic microangiopathy: development and application in a Chinese cohort study. <i>PLoS One</i> , 2014; vol.9, no. 11, e111992.	—	doi: 10.1371/journal.pone.0111992

50	Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. <i>Lancet</i> , 2020, vol.395, no. 10229, pp.1054–1062.	—	<i>doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3</i>
----	--	---	--