

Е.И. Алексеева<sup>1,2</sup>, Р.Ф. Тепаев<sup>1,2</sup>, И.Ю. Шилькрот<sup>3</sup>,  
Т.М. Дворяковская<sup>1,2</sup>, А.Г. Сурков<sup>2</sup>, И.А. Криулин<sup>2</sup>



<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,  
Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),  
Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Национальная ассоциация негосударственных медицинских организаций,  
Москва, Российская Федерация

# COVID-19-индуцированный «ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ» — особая форма синдрома активации макрофагов

В большинстве случаев течение COVID-19 завершается благоприятным исходом. Однако риск развития тяжелой формы болезни следует признать достаточно высоким. В статье проанализирован патогенез синдромов «цитокинового шторма» — первичного и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ), в том числе COVID-19-индуцированного гипервоспалительного иммунного ответа. Описаны факторы, предрасполагающие к развитию вторичного ГЛГ. Дана сравнительная характеристика клинических и лабораторных проявлений синдрома активации макрофагов (САМ) — варианта вторичного ГЛГ у больных с аутовоспалительными/аутоиммунными заболеваниями и COVID-19-индуцированного «цитокинового шторма». Проанализированы диагностические критерии ГЛГ/САМ, возможность их применения для выявления «цитокинового шторма» при COVID-19. Обсуждаются ранние предикторы развития COVID-19-индуцированного гипервоспалительного ответа и их использование для принятия решения о начале иммуносупрессивной терапии.

**Ключевые слова:** COVID-19, «цитокиновый шторм», гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром активации макрофагов, гипервоспаление, патогенез, ранние предикторы

**Для цитирования:** Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю., Дворяковская Т.М., Сурков А.Г., Криулин И.А. COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм» — особая форма синдрома активации макрофагов. Вестник РАМН. 2021;76(1):51–66. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1410>

51

## Введение

Коронавирусная болезнь 2019, или COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019), — клинический синдром, который вызывается РНК-содержащим вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) [1]. По данным на середину декабря 2020 г. в мире зарегистрировано более 70 млн случаев заражения, более 40 млн выздоровевших и более 1,6 млн смертельных исходов болезни [2];

в Российской Федерации — более 2,7 млн, свыше 2 млн и около 48 тыс. соответственно [2].

COVID-19 может протекать бессимптомно или с клиническими проявлениями широкого спектра (кашель, лихорадка, миалгия, недомогание), развитием вирусной пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), гипервоспаления, полиорганной недостаточности [1, 3]. В настоящее время выделяют три фазы COVID-19. Первая характеризуется нетяжелым течением

Е.И. Alexeeva<sup>1,2</sup>, R.F. Tepaev<sup>1,2</sup>, I.Y. Shilkrot<sup>3</sup>, T.M. Dvoryakovskaya<sup>1,2</sup>, A.G. Surkov<sup>2</sup>, I.A. Kriulin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> National Association of Non-Governmental Medical Organizations, Moscow, Russian Federation

## COVID-19-Induced “Cytokine Storm” — a Unique Form of Macrophage Activation Syndrome

In most cases, COVID-19 has a favorable outcome. However, the risk of developing severe forms of the disease remains high. We analyzed the pathogenesis of “cytokine storm” syndromes — primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), including COVID-19-induced hyperinflammatory immune response. Predictors of secondary HLH are described. The comparative characteristics of clinical and laboratory manifestations of macrophage activation syndrome (MAS) — a variant of secondary HLH in patients with auto-inflammatory/autoimmune diseases, and COVID-19-induced “cytokine storm” are presented. The diagnostic criteria of HLH/MAS and their application for detecting of “cytokine storm” in COVID-19 were analyzed. The early predictors of the development of COVID-19-induced hyperinflammatory response and their use for decision making to initiate immunosuppressive therapy are discussed.

**Keywords:** COVID-19, “cytokine storm”, hemophagocytic lymphohistiocytosis, macrophage activation syndrome, hyperinflammation, pathogenesis, early predictors

**For citation:** Alexeeva EI, Tepaev RF, Shilkrot IY, Dvoryakovskaya TM, Surkov AG, Kriulin IA. COVID-19-Induced “Cytokine Storm” — a Unique Form of Macrophage Activation Syndrome. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76(1):51–66. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1410>

ем заболевания (доброкачественная инфекция) с минимальными, непрогрессирующими и неспецифическими симптомами. У 80% пациентов воспалительный процесс разрешается в первой фазе и не прогрессирует. У 15% пациентов развивается вторая фаза инфекции SARS-CoV-2, которая характеризуется среднетяжелым течением и развитием локализованного воспаления (пневмонии, в том числе с гипоксией). Воспаление — необходимая часть эффективного иммунного ответа, без которой успешное разрешение инфекционного процесса и прекращение повреждения клеток невозможны. Однако у 5% больных наблюдается третья фаза заболевания (критическая форма COVID-19), характеризующаяся системным гипервоспалением, ОРДС, полиорганной недостаточностью и высоким риском летального исхода [4, 5]. Особенности критической формы болезни — высокая сывороточная концентрация ферритина и D-димера, печеночная дисфункция, повышенное тромбообразование, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) и вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) или синдром активации макрофагов (САМ) [6, 7].

В статье проведен сравнительный анализ патогенеза синдромов «цитокинового шторма» — первичного и вторичного ГЛГ, в том числе САМ при аутовоспалительных/аутоиммунных заболеваниях и COVID-19-индуцированного гипервоспалительного иммунного ответа. Описаны факторы, предрасполагающие к развитию САМ. Определены сходство и различие клинических и лабораторных проявлений гипервоспалительного ответа при COVID-19 и аутовоспалительных/аутоиммунных заболеваниях. Представлены диагностические критерии первичного и вторичного ГЛГ (включая критерии САМ), а также предикторы развития гипервоспалительного ответа, которые могут быть использованы для раннего выявления «цитокинового шторма» при COVID-19.

### Синдромы «цитокинового шторма»

Проявления тяжелой (критической) формы COVID-19 сходны с проявлениями семейства синдромов с общим названием «цитокиновый шторм» [8]. Все эти синдромы протекают с признаками гипервоспаления и полиорганного поражения, развивающимися в результате массивного высвобождения цитокинов вследствие неконтролируемой активации клеток иммунной системы. К семейству синдромов «цитокинового шторма» относят первичный (семейный) и вторичный ГЛГ — тяжелые гипервоспалительные синдромы, вызванные патологической активацией макрофагов и цитотоксических клеток и, как следствие, нерегулируемым фагоцитозом клеток крови и их предшественников [9].

#### Первичный ГЛГ

Первичный ГЛГ характеризуется неварибельным аутосомно-рецессивным типом наследования, биаллельными изменениями структуры генов, регулирующих функцию NK-клеток и CD8+ Т-лимфоцитов, а также манифестацией в детском возрасте [7, 10]. Однако у 40% больных патогенные мутации не выявляются [11]. Триггерным фактором первичного ГЛГ, как правило, является вирусная или бактериальная инфекция [9]. При типичном иммунном ответе инфекционные агенты (преимущественно вирусные) индуцируют активацию и экспансию (пролиферацию) активированных специфических CD8+

Т-лимфоцитов, которые вместе с NK-клетками получают сигнал от антигенпрезентирующих клеток, что приводит к повышенной продукции ИФН- $\gamma$  и цитолитическому уничтожению инфицированных клеток. Уменьшение и разрешение иммунного ответа также зависят от ликвидации активированных лимфоцитов NK-клетками.

При первичном ГЛГ дефекты цитолитической функции CD8+ Т-лимфоцитов и NK-клеток сопровождаются нарушением лизиса целевых клеток, гиперпродукцией ИФН- $\gamma$ , активацией макрофагов, синтезом огромного количества провоспалительных цитокинов и неконтролируемым иммунным ответом [9].

Примерно у 30% пациентов с первичным ГЛГ цитолитическая дисфункция развивается вследствие гомозиготных или компаунд-мутаций в гене *PRF1*, кодирующем перфорин — белок, продуцируемый NK-клетками (механизм врожденного иммунитета) и цитотоксическими CD8+ Т-лимфоцитами (механизм адаптивного иммунитета) для индукции апоптоза клеток, инфицированных вирусом. При выделении перфорина в межклеточное пространство перфорин-полимеразы создают межклеточный канал (иммунный синапс), через который из цитолитических клеток в целевую клетку поступает гранзим B22 и активирует процесс ее апоптоза.

Другие варианты первичного ГЛГ развиваются вследствие мутаций в генах *MUNC13-4*, *STX11* и *STXBP2*, которые кодируют белки, участвующие в транспорте гранул, содержащих перфорин и гранзим, по межклеточному каналу [12–15]. Цитолитические клетки у пациентов с этими мутациями продуцируют достаточное количество перфорина, но нарушение процесса его высвобождения в межклеточный канал приводит к значительному снижению цитолитической активности иммунных клеток. Неспособность NK-клеток и CD8+ Т-лимфоцитов лизировать вирус-содержащие клетки приводит к активации макрофагов, которая опосредована гиперпродукцией ИФН- $\gamma$  и других провоспалительных цитокинов [16].

#### Вторичный ГЛГ

Вторичный ГЛГ может развиваться в любом возрасте. Не вызывает сомнений, что в основе патогенеза вторичного ГЛГ лежат генетическая предрасположенность, действие триггерных инфекционных агентов и наличие воспалительного процесса [17]. Триггерными факторами вторичного ГЛГ являются вирусные и бактериальные инфекции (часто вирусы Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирусы гриппа и парагриппа, парвовирус B19, иерсиниоз, сальмонеллез), сепсис, злокачественные новообразования, лекарственные препараты, аутовоспалительные/аутоиммунные заболевания [6, 8, 18].

**Патогенез синдрома активации макрофагов.** Вторичный ГЛГ у пациентов с аутовоспалительными/аутоиммунными заболеваниями исторически принято называть синдромом активации макрофагов. САМ — это одна из форм «цитокинового шторма», которая развивается у 10% пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА), а также при болезни Стилла взрослых, системной красной волчанке, дерматомиозите, системных васкулитах [9, 19–21].

Патогенез САМ связан с неконтролируемой экспансией Т-лимфоцитов и макрофагов на фоне сниженной цитолитической активности NK-клеток и CD8+ Т-лимфоцитов. Один из ключевых цитокинов патогенеза сЮИА и САМ — ИЛ-6, он подавляет цитолитическую функцию NK-клеток путем снижения экспрессии этими клетками перфорина и гранзима [22]. Эта функция может

быть частично восстановлена при достижении медикаментозного контроля над ревматическим заболеванием, в том числе с применением моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 — тоцилизумаба [7, 12, 23].

Развитие цитолитической дисфункции при САМ у больных с сЮИА может быть связано и с генетическими факторами [24, 25]. Так, в результате полногеномного секвенирования у трети таких пациентов были выявлены гипоморфные мутации в генах, кодирующих синтез перфорина, а также белков, участвующих в транспорте перфорин-содержащих гранул на поверхность клетки (*PRFI*, *UNC13D*, *RAB27A*, *STXBP2*) [26–28].

При сЮИА, болезни Стилла взрослых, некоторых инфекциях, воспалительных и злокачественных заболеваниях, а также моногенных синдромах — NLRC4-САМ (синдром активации макрофагов, ассоциированный с инфламмасомой NLRC4) и XIAP-дефиците (X-сцепленный дефицит ингибитора апоптоза) — развитие САМ является результатом гиперпродукции ИЛ-1 и ИЛ-18, которая развивается вследствие активации инфламмасы [29–31]. У пациентов с NLRC4-САМ эта активность ассоциирована с доминантно-негативными мутациями, которые меняют свойства белковых субъединиц инфламмасы NLRC4. Гиперпродукция ИЛ-1β и ИЛ-18 с последующим развитием жизнеугрожающих состояний может наблюдаться и в случаях САМ при аутоиммунных/аутовоспалительных и инфекционных заболеваниях [32–34].

Дефекты цитолитических механизмов апоптоза клеток, инфицированных вирусом, или малигнизированных клеток, могут пролонгировать их выживание, что приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов [35]. Вместе с тем известно, что цитолитические клетки могут быть напрямую вовлечены в процесс завершения иммунного ответа через индукцию апоптоза чрезмерно активированных иммунных клеток [36–38]. Эти наблюдения позволяют предположить, что при ГЛГ способность цитолитических клеток (NK-клеток и CD8+ Т-лимфоцитов) индуцировать апоптоз таргетных клеток и антигенпрезентирующих клеток приводит к увеличению продолжительности иммунного ответа, длительному взаимодействию механизмов врожденного и адаптивного иммунитета на клеточном уровне, персистенции активированных Т-лимфоцитов и макрофагов, эскалации продукции провоспалительных цитокинов (ФНО, ИФН-γ, ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-18, ИЛ-33) и развитию «цитокинового шторма», который, в свою очередь, индуцирует активацию макрофагов, гемофагоцитоз, каскад внутрисосудистой коагуляции и прогрессирование полиорганной недостаточности [7, 12].

Таким образом, САМ и первичный ГЛГ имеют сходные патогенетические механизмы и сопровождаются развитием «цитокинового шторма» [39].

**Патогенез COVID-19-индуцированного «цитокинового шторма».** После инфицирования клеток, экспрессирующих рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (ACE2) и мембрано-связанную сериновую протеиназу TMPRSS2 (эпителиальные клетки, альвеолярные эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки кровеносных сосудов и макрофаги), SARS-CoV-2 вызывает пироптоз, высвобождение патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular patterns, PAMP), которыми является РНК вируса, и молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (damage associated molecular patterns, DAMP), которыми являются АТФ, нуклеиновые кислоты и др. [40]. Распознавание PAMP осуществляется через рецепторы семейства PRRs

(pattern recognition receptors), которые экспрессируют моноциты, макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки. Сигнальный процесс приводит к экспрессии транскрипционного фактора NF-κB, индуцирующего синтез и высвобождение провоспалительных цитокинов и молекул, стимулирующих презентацию антигена, а также к активации медиаторов ИФН-I-зависимого противовирусного ответа [41–43]. В распознавании DAMP участвует семейство цитозольных белков NLR (NLRP1, -3, -4 и -7), активация которых приводит к образованию мультипротеинового цитоплазматического комплекса — инфламмасы. Инфламмаса конвертирует прокаспазу 1 в активную каспазу 1, которая, в свою очередь, конвертирует проИЛ-1β и проИЛ-18 в активные ИЛ-1β и ИЛ-18 [43, 44]. Распознавание DAMP эпителиальными, эндотелиальными клетками и альвеолярными макрофагами сопровождается продукцией и других провоспалительных цитокинов и хемокинов (ИЛ-6, ИФН-γ-индуцируемый белок, IP-10, макрофагальный воспалительный белок 1α и 1β, MCP1), которые являются аттрактантами моноцитов, макрофагов и Т-лимфоцитов в очаг инфекционного поражения. Инфильтрация легочной ткани клетками врожденной и адаптивной иммунной системы сопровождается усилением воспаления и значительным увеличением продукции ИФН-γ Т-лимфоцитами.

При нормальном иммунном ответе, если сигнальные пути активации иммунной системы находятся под контролем, вирус-специфические Т-лимфоциты поступают в очаг воспаления в самом начале воспалительного процесса и элиминируют пораженные клетки до распространения вируса. Нейтрализующие антитела блокируют вирусную инфекцию, альвеолярные макрофаги распознают комплексы антитело–вирус, а также клетки, подвергшиеся апоптозу, и уничтожают их путем фагоцитоза. Таким образом происходит клиренс вирусов при минимальном повреждении легких. Воспалительный процесс разрешается в первой или, в крайнем случае, во второй фазе COVID-19 и завершается восстановлением [40, 45, 46]. При дефектном иммунном ответе развивается третья фаза COVID-19 — «цитокиновый шторм». В легких продолжают аккумулироваться иммунные клетки, что сопровождается гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и повреждением легких. Развивающийся «цитокиновый шторм» приводит к поражению других органов и, соответственно, полиорганной недостаточности. Более того, нейтрализующие антитела, продуцируемые В-лимфоцитами, могут усилить инфекцию SARS-CoV-2 через феномен антителозависимого усиления инфекции, что приводит к дальнейшему органному повреждению [40, 45, 46].

Неожиданное и быстрое ухудшение состояния пациентов с COVID-19 наблюдается, как правило, на 7–10-е сут болезни, проявляется лихорадкой и одышкой, повышением уровня острофазовых маркеров воспаления (СОЭ, сывороточная концентрация С-реактивного белка (СРБ), ферритина), коагулопатией (повышение концентрации D-димера, ДВС) и цитолитом (повышение активности КФК, ЛДГ) [47]. У большинства пациентов с критической формой COVID-19 клинические и лабораторные параметры болезни коррелируют с высокой концентрацией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-1Ra, ИЛ-6, ФНО) и их рецепторов (в частности, растворимого ИЛ2-Rα) в сыворотке крови [16, 18, 47].

Ряд специалистов проводит параллели между COVID-19-индуцированным «цитокиновым штормом», первичным ГЛГ или вторичным ГЛГ/САМ ввиду явного

сходства клинической картины: фебрильная лихорадка, цитопения, гиперферритинемия, повышение активности ЛДГ, АЛТ, АСТ, коагулопатия и поражение легких (включая ОРДС), развивающееся примерно у 50% пациентов с вторичным ГЛГ [16, 48, 49]. При этом цитокиновый профиль при COVID-19-индуцированном «цитокиновом шторме», синдроме высвобождения цитокинов при CAR T-клеточной терапии, первичном ГЛГ и САМ в значительной мере совпадает [21, 50].

При COVID-19 также, как и при САМ, ключевыми медиаторами гипервоспаления являются ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-18, ИФН- $\gamma$  [51–53]. ИЛ-1 $\beta$  индуцирует развитие САМ, который проявляется цитопенией, коагулопатией (тромбоцитопенией, гипофибриногенемией, повышением концентрации D-димера крови), гепатитом (повышением активности ЛДГ и аминотрансферазы), активацией макрофагов/гепатоцитов (значительным повышением концентрации ферритина крови) и характеризуется высоким HScore [8, 54]. ИЛ-6 вызывает иммунную дисрегуляцию, характеризующуюся комбинацией гиперцитокинемии, иммунологическим параличом (маркер — снижение экспозиции молекул HLA-DR на CD14+ моноцитах) и глобальной лимфопенией, включая CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты и NK-клетки [54]. Высокая концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов с тяжелым COVID-19 ассоциирована с выраженной лихорадкой, развитием двустороннего распространенного (> 50%) поражения легких, с прогрессированием ОРДС, с потребностью в искусственной вентиляции легких, развитием дыхательной недостаточности и высоким риском летального исхода болезни [55–57].

«Цитокиновый шторм» при COVID-19 скорее всего является следствием комбинации дефектного (или отсроченного) первичного противовирусного ответа с последующей персистирующей гиперцитокинемией (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО) и неадекватным Т-клеточным ответом (общей цитотоксичностью). Иммунодефицит, связанный со снижением числа Т-лимфоцитов или их функции, который развивается при COVID-19 и генетически детерминирован при первичном ГЛГ, является главной движущей силой большинства синдромов «цитокинового шторма» [7, 10, 58]. Все это приводит к нарушению клиренса клеток, подвергшихся апоптозу, или инфицированных/активированных макрофагов, усилению вирусной репликации и диссеминации с последующей ИЛ-18/ИФН- $\gamma$ -индуцированной персистирующей активацией макрофагов, завершающейся массивным высвобождением цитокинов, гемофагоцитозом, коагулопатией и ОРДС [7, 59, 60].

ОРДС может быть также следствием так называемого САМ-подобного синдрома, вызванного проникновением SARS-CoV-2 в эпителиальные/эндотелиальные клетки через рецептор ACE2 (CD147), индукцией их апоптоза и некроза с последующим высвобождением большого количества хемокинов, рекрутингом иммунных клеток, инфильтрацией легочной ткани моноцитами, макрофагами, нейтрофилами и многоядерными гигантскими клетками, развитием локального иммунного ответа и преимущественного повреждения легких [39]. Активация клеток врожденной иммунной системы — дендритных клеток, альвеолярных макрофагов и нейтрофилов — приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО) и стимуляции дифференцировки наивных Т-лимфоцитов в Th1 и цитотоксические лимфоциты (CTLs или CD8+) [39]. САМ-подобное внутрилегочное воспаление сопровождается умеренным

повышением сывороточной концентрации ферритина, развитием выраженной локальной сосудистой дисфункции вследствие микротромбоза и геморрагий, что приводит к развитию легочной внутрисосудистой коагулопатии [16]. Системные проявления ГЛГ, такие как выраженная гиперферритинемия, органомегалия и полиорганное поражение, при САМ-подобном внутрилегочном воспалении, как правило, не наблюдаются.

### Факторы, предрасполагающие к развитию синдрома активации макрофагов

#### Поздний и слабый синтез интерферона I

Поздний и слабый синтез ИФН-I может быть одним из факторов, предрасполагающих к развитию САМ / САМ-подобного синдрома у пациентов с критической формой COVID-19. ИФН-I продуцируется в основном плазмацитоидными дендритными клетками, которые способны синтезировать и другие провоспалительные цитокины (ФНО, ИЛ-6), а также контролировать Т-клеточный ответ [61, 62]. Плазмацитоидные дендритные клетки — циркулирующие иммунные клетки, функционирующие как сигнальные, активирующиеся после физического контакта с клетками, инфицированными вирусом, с последующей активацией TLR7 и продукцией ИФН-I [62].

ИФН-I (ИФН- $\alpha/\beta$ ) играет важную роль в формировании противовирусного ответа, обеспечивает деградацию РНК вируса внутри клетки и его клиренс, подавляет репликацию вируса, индуцирует восстановление клетки, является триггером пролонгированного ответа адаптивной иммунной системы, подавляет системный гипервоспалительный ответ [63–65]. У пациентов с нетяжелым/среднетяжелым течением COVID-19 развивается ранний мощный противовирусный ответ, опосредованный ИФН-I, с устойчивой экспрессией ИФН-стимулируемых генов [66–68], что обеспечивает быстрое снижение вирусной нагрузки, предотвращение деплеции Т-лимфоцитов и гиперцитокинемии [69–71]. Концентрация ИФН-I в крови пациентов с нетяжелым/среднетяжелым течением COVID-19 в течение первых 8–12 сут болезни значительно превышает таковую у больных с тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2 [72–74].

При критической форме COVID-19 выявляется выраженное подавление экспрессии ИФН-стимулируемых генов [73, 74]. Как показали в своем исследовании E. Paigo-Castineira et al., слабая и поздняя противовирусная ИФН-I-опосредованная реакция иммунной системы может быть результатом мутаций и снижения активности гена *IFNAR2*, кодирующего синтез второй субъединицы рецептора ИФН- $\alpha$  и - $\beta$ , и гена *OAS1*, кодирующего синтез ИФН-I-индуцируемой олигодендилатсинтазы [75]. J. Hadjadj et al. зарегистрировали полное отсутствие ИФН- $\beta$  у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести и снижение продукции ИФН- $\alpha$  у пациентов с крайне тяжелым течением заболевания, что сопровождалось снижением клиренса вируса [74]. Последнее, а также активная репликация вируса в легких и повышенная вирусная нагрузка сопровождаются усиленным воспалительным ответом: массивной миграцией клеток врожденной иммунной системы (нейтрофилов, моноцитов/макрофагов), гиперпродукцией ИЛ-6, ФНО, других провоспалительных цитокинов, опосредованной активацией NF- $\kappa$ B, развитием САМ / САМ-подобного синдрома, ОРДС [16, 74, 76, 77].

### **Лимфопения и дефекты цитолитической активности NK-клеток и CD8+ T-лимфоцитов**

Иммунодефицитное состояние у пациентов с COVID-19, развивающееся вследствие лимфопении, а также дефектов цитолитической функции NK-клеток и CD8+ T-лимфоцитов (генетически детерминированных при первичном ГЛГ), является главным патогенетическим механизмом большинства синдромов «цитокинового шторма» [7, 10, 58, 78, 79].

Лимфопения — один из характерных признаков COVID-19 [6, 80, 81]. Она наблюдается у более чем 80% пациентов и проявляется уменьшением количества клеток всех субпопуляций лимфоцитов: T-клеток памяти, цитотоксических T-клеток, регуляторных T- и В-лимфоцитов, NK-клеток [65, 74, 82]. Лимфопения прямо коррелирует с тяжестью заболевания [65, 83], ассоциирована с истощением функциональной активности лимфоцитов [82, 84], обратно коррелирует с сывороточной концентрацией ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО, концентрацией маркеров истощения — PD-1 (рецептор программируемой смерти клеток) или Tim-3 (T-клеточный иммуноглобулин и муциновый домен) [74, 82, 85].

Феномен иммунного истощения в основном касается CD8+ и в меньшей степени — CD4+ T-лимфоцитов, проявляется снижением продукции цитокинов, пролиферативной активности, цитотоксической функции T-клеток, увеличением экспрессии ингибиторных рецепторов (PD-1 и Tim-3) [86]. Функционально истощившиеся клетки утрачивают способность лизировать пораженные вирусом клетки-мишени. Эти наблюдения справедливы и для случаев тяжелого течения COVID-19 [84].

Предполагается несколько механизмов развития лимфопении при COVID-19. Во-первых, прямое инфицирование T-лимфоцитов SARS-CoV-2. Вирус не может реплицироваться в T-лимфоцитах, но оказывает цитопатический эффект и вызывает апоптоз и некроз T-клеток [87, 88], а, возможно, и пироптоз [40, 89]. Во-вторых, гиперпродукция ингибиторных цитокинов инфицированными легочными макрофагами или эпителиальными клетками, которые вызывают апоптоз T-клеток (ФНО), блокируют их пролиферацию (ИЛ-10) и рециркуляцию (ИФН-1) [67, 90, 91]. В-третьих, истощение T-клеток вследствие гиперпродукции ИЛ-10 [82]. В-четвертых, подавление костно-мозгового кроветворения при «цитокиновом шторме» и секвестрация лимфоцитов в легких при двусторонней пневмонии [68]. Однако по данным аутопсии легочная ткань инфильтрирована моноцитами, макрофагами и в небольшом количестве — многоядерными гигантскими клетками, а не лимфоцитами, что опровергает гипотезу о перераспределении лимфоцитов в легкие [66].

Наличие генетических или приобретенных дефектов цитолитической активности лимфоцитов у пациентов с COVID-19, характерных для первичного ГЛГ и САМ при аутоиммунных/аутовоспалительных заболеваниях, может быть причиной неспособности NK-клеток и цитолитических CD8+ T-лимфоцитов лизировать инфицированные SARS-CoV-2 клетки, равно как и антиген-презентирующие клетки. Это приводит к длительному, усиливающемуся взаимодействию механизмов врожденной и адаптивной иммунной системы, продукции большого количества провоспалительных цитокинов (ФНО, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18 и ИЛ-33), развитию ОРДС, «цитокинового шторма», САМ / САМ-подобного синдрома и полиорганной недостаточности [7, 49, 92].

### **Нейтрофильные внеклеточные «ловушки»**

Одним из возможных механизмов развития САМ / САМ-подобного синдрома у пациентов с критической формой COVID-19 является гиперактивация нейтрофилов, опосредованная действием провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-17, ИФН- $\gamma$ , ИФН- $\gamma$ -индуцируемый протеин 10 и др.), которые являются аттрактантами нейтрофилов в очаг воспаления. В пользу этой гипотезы свидетельствуют данные о прогностическом значении нейтрофилеза и соотношении нейтрофилы/лимфоциты как независимых факторов риска критического течения COVID-19 [93–95]. У пациентов с тяжелым течением пневмонии и/или ОРДС отмечаются выраженная инфильтрация легочной ткани, гиперсекреция слизи в дыхательных путях, повышение сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов, выраженное повреждение легких и микротромбоз. Более того, в биоптатах ткани легкого выявляется инфильтрация нейтрофилами легочных капилляров с отложением фибрина, экстравазацией нейтрофилов в альвеолярное пространство и нейтрофильным мукозитом [66, 95].

Нейтрофилез при COVID-19 может быть источником значительных количеств нейтрофильной внеклеточной «ловушки» (NET). NET образуется при гибели нейтрофила (вследствие лизиса или нетоза — программируемой гибели нейтрофилов) и представляет собой сеть внеклеточных волокон, состоящих преимущественно из ДНК нейтрофилов. Последние вместе с бактерицидными белками и огромным количеством нейтрофильных ферментов связывают и убивают внеклеточные патогены с минимальным повреждением клеток макроорганизма [96]. Вместе с тем активное формирование NET может стимулировать воспалительные реакции, активировать микротромбоз, что приводит к повреждению легких, сердечно-сосудистой системы и почек [97–99]. Высвобождение NET и их высокая концентрация в плазме крови, трахеальном аспирате и биоптатах легких, а также нейтрофильная инфильтрация легочных капилляров, острый капиллярит с отложением фибрина, экстравазацией нейтрофилов в альвеолярное пространство и нейтрофильный мукозит выявлены в биоптатах легких умерших пациентов с COVID-19 [66, 100].

F.V. Protasio et al. показали, что SARS-CoV-2 может напрямую индуцировать высвобождение NET нейтрофилами, что в итоге приводит к смерти эпителиальных клеток легких *in vitro* [100]. Это позволяет предположить, что в условиях потери контроля над иммунным ответом сигнальное взаимодействие между макрофагами и нейтрофилами может привести к неконтролируемому, прогрессирующему воспалению, а формирование значительного количества NET является одним из звеньев патогенеза «цитокинового шторма» [95]. NET индуцируют и синтез макрофагами ИЛ-1 $\beta$  — одного из медиаторов САМ, который, в свою очередь, активирует формирование NET [101–103]. Этот порочный круг может приводить к гипертрофии, усилению респираторной декомпенсации, микротромбозу, неадекватному иммунному ответу и в конечном итоге к критическому течению COVID-19 [95, 96, 104].

### **Пироптоз**

Пироптоз представляет собой провоспалительную программируемую гибель клеток и характеризуется гиперпродукцией ИЛ-1 $\beta$ . I.-Y. Chen et al. показали,

что трансмембранный белок вируса SARS-CoV виropин 3a активирует NLRP3 инфламмасому и секрецию макрофагами ИЛ-1 $\beta$ , индуцируя таким образом клеточный пироптоз [105]. Высокая концентрация ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, позволяет предположить, что пироптоз является одним из звеньев патогенеза САМ у пациентов с критическим течением COVID-19 [106] и может быть обусловлен цитопатическим действием SARS-CoV-2 на клетки-мишени [89, 107, 108]. Массовая гибель таких клеток, высокая скорость процесса с высвобождением огромных количеств провоспалительных медиаторов и индукцией их синтеза миелоидными клетками могут привести к развитию «цитокинового шторма», САМ / САМ-подобного синдрома [109–111].

Пироптоз запускается при связывании PAMP вируса или DAMP, образующихся при повреждении вирусом клеток, с Nod-подобным мембранным рецептором, который является компонентом инфламмасы NLRP3, состоящей из сенсора (рецептор NLRP3), адаптера (апоптоз-ассоциированного белка, ASC) и эффектора (прокаспазы-1). Инфламмазома NLRP3 активирует классический воспалительный сигнальный каскад каспазы-1, которая стимулирует гиперпродукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 из молекул-предшественников и расщепляет газдермин D [89, 112]. При этом N-концевой домен газдермина D образует поры в плазматической мембране, через которые во внеклеточное пространство высвобождается содержимое клетки (DAMP, вирусные частицы) с последующим развитием и усилением воспалительной реакции и уничтожением инфицированных клеток [89, 113]. Под действием PAMP и DAMP может активироваться и неклассический сигнальный путь через каспазы-4, -5 и -11, которые также расщепляют газдермин D с последующим развитием пироптоза [113, 114].

Активация инфламмасы является одним из основных путей запуска воспаления. Отличительная особенность NLRP3 инфламмасы — это активация многими стимулами, что делает ее универсальным сигнальным механизмом воспаления. В результате и классический, и неклассический сигнальные пути пироптоза могут приводить к клеточной смерти и снижению числа Т-лимфоцитов, включая CD4+ и CD8+ Т-клетки, NK-клеток, регуляторных Т-лимфоцитов, что наблюдается у большинства пациентов с пневмонией и критическим течением COVID-19 [89, 115].

### **Генетическая предрасположенность к тяжелому течению COVID-19**

Вариабельность клинической картины инфекции можно объяснить генетическими особенностями макроорганизма [116]. Генетической предрасположенностью также можно объяснить и высокую летальность при COVID-19 в некоторых семьях. Учитывая, что в развитии первичного ГЛГ ведущую роль играют именно генетические факторы, был проведен метаанализ частоты тяжелого течения COVID-19 с летальным исходом в странах, в которых высока распространенность развития первичного ГЛГ [21]. Интересно, что географическая распространенность этих двух состояний совпала. Таким образом, можно предположить, что мутации генов, которые приводят к развитию первичного ГЛГ, являются факторами риска тяжелого течения COVID-19. И наоборот, мутации генов, ассоциированные с семейной средиземноморской лихорадкой, оказывают протективный эффект и ассоциированы с не-

тяжелым течением заболевания. Последнее можно объяснить гипотезой, согласно которой эти мутации связаны с резистентностью к некоторым вирусам и бактериям. Более низкая смертность от COVID-19 в Израиле и Турции может подтверждать эту гипотезу [2]. Кроме того, известно, что у пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой, являющейся аутовоспалительным синдромом, САМ развивается редко [109].

Остается неизвестной роль патологических вариантов генов, ассоциированных с первичным ГЛГ и САМ, в наступлении летального исхода при COVID-19, как, например, у пациентов с летальным исходом гриппа (H1N1) и гемофагоцитозом, у которых были выявлены гетерозиготные миссенс-мутации в генах, ассоциированных с первичным ГЛГ и САМ (*PRF1* и *LYST*) [117].

## **COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм»**

### **Особенности течения**

Одним из постоянных симптомов САМ и «цитокинового шторма» при COVID-19 является фебрильная лихорадка. Лихорадка всегда рефрактерна к противомикробному лечению, сохраняется в течение 1–2 нед или вновь возобновляется после «светлого» промежутка, на 7–10-е, иногда на 14-е сут после начала заболевания [8].

Поражение кожи, которое наблюдается у 1,8–20,4% пациентов с COVID-19, является результатом окклюзии мелких и средних кровеносных сосудов микротромбами и повреждения иммунными комплексами, в результате чего могут развиваться генерализованная макулопапулезная, везикулезная, пустулезная, уртикарная, кореподобная, геморрагическая сыпь, эритродермия, отек, паникулит, пурпура, сетчатое/древовидное ливедо, некрозы с преимущественной локализацией на туловище и конечностях, «псевдообмороженная стопа» [110, 118].

Признаками САМ являются увеличение лимфатических узлов, развитие генерализованной лимфаденопатии, увеличение печени и/или селезенки [111, 119]. Поражение печени обнаруживается у большинства пациентов с САМ, варьируя от бессимптомного течения с изменениями в крови до развития печеночной энцефалопатии, тяжелой гипокоагуляции, отечно-асцитического синдрома. Описано спонтанное возникновение веноокклюзионной болезни. Степень увеличения селезенки варьирует от выраженной до умеренной, когда спленомегалия выявляется лишь при инструментальных исследованиях [6]. Однако при COVID-19-индуцированном «цитокиновом шторме» выраженная органомегалия развивается не всегда [59, 120].

Поражение легких и дыхательная недостаточность (включая ОРДС) наблюдаются почти у 50% пациентов с САМ [48]. У пациентов с COVID-19 ОРДС развивается двумя путями [39]. Первый — как следствие повреждения эпителиальных/эндотелиальных клеток легких SARS-CoV-2 и развития пневмонии на 2–8-е сут от начала заболевания, которая проявляется усилением лихорадки, одышкой, сухим непродуктивным кашлем, болью в грудной клетке при дыхании и кашле. При проведении КТ легких выявляют признаки «матового стекла», «бульжной мостовой», уплотнение легочной ткани, утолщение междольковых перегородок [121]. Второй путь развития ОРДС — это прогрессирование САМ [39]. При прогрессировании САМ-подобного процесса

в легких, как и при САМ, могут развиваться дыхательная недостаточность, геморрагический альвеолит, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, тромбоз сосудов легких, инфаркт легких [122, 123].

COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм» приводит к развитию кардиоваскулярных осложнений — микроангиопатии с тромбозом, миокардита, аритмии, инфаркта миокарда, кардиомиопатии [124–126]. Эти осложнения наблюдаются как в начале заболевания, так и на фоне нарастания воспалительной активности [127, 128]. Одним из следствий миокардита, тромбоза мелких сосудов, микроваскулярной дисфункции или стресс-индуцированной кардиомиопатии является острая сердечная недостаточность. Острое повреждение миокарда сопровождается повышением концентрации биомаркеров цитолиза кардиомиоцитов [81, 124, 125].

Острое повреждение почек, наблюдаемое у 20–40% пациентов с «цитокиновым штормом», выступает неблагоприятным прогностическим фактором [47, 129–131]. Механизмы острого повреждения почек при критическом течении COVID-19 включают: кардиоренальный синдром, развивающийся вследствие правожелудочковой недостаточности при тяжелом течении пневмонии и перегрузки почек и/или левожелудочковой недостаточности, сопровождающейся низким сердечным выбросом и почечной гипоперфузией; прямое АПФ2-опосредованное повреждение вирусом тубулярного эпителия и подоцитов; митохондриальную дисфункцию и острый тубулярный некроз; рабдомиолиз; микроэмболию и микротромбоз как следствие гиперкоагуляции и эндотелиита [132–134].

Поражение ЦНС является следствием гипервоспалительного синдрома, а также прямого воздействия вируса на клетки мозга посредством аксонального транспорта SARS-CoV-2 через решетчатую кость и прилегающую обонятельную луковицу в мозг. Потеря обоняния в дебюте заболевания подтверждает этот механизм [135, 136]. Более того, вирусемия при инфекции SARS-CoV-2 предопределяет попадание вируса в церебральную циркуляцию через системный кровоток. Медленная микроциркуляция в капиллярном русле обеспечивает взаимодействие гликопротеина S SARS-CoV-2 с эндотелиальными клетками, экспрессирующими рецептор АПФ2. Развиваются вазодилатация, нейровоспаление, окислительный стресс, активируются протромботические процессы. При поражении ЦНС наблюдаются возбудимость, судороги, менингеальные знаки, угнетение сознания вплоть до комы, менингизм, паралич черепно-мозговых нервов, психомоторное возбуждение, атаксия, гипотония, раздражительность, острая геморрагическая некротизирующая энцефалопатия, периферическая нейропатия, синдром Гийена–Барре, выраженная общая слабость, непропорциональная степени анемии, а также ишемический или геморрагический инсульт, тромбоз церебрального венозного синуса, субарахноидальное кровоизлияние, менингит/энцефалит [137–139]. Кроме того, могут развиваться пресс-синдром и очерченные очаги демиелинизации по данным МРТ [138, 140, 141].

Для COVID-19-индуцированного «цитокинового шторма» характерны: лимфопения (снижение числа CD4+ и CD8+ Т-клеток, В-клеток, NK-клеток), снижение числа моноцитов, эозинофилов и базофилов, нейтрофилия, чаще нормальное или повышенное число тромбоцитов. Как и при САМ, наблюдается повышение концентрации СРБ, ферритина, активности АЛТ, АСТ и ЛДГ сыворотки крови, при этом концентрация тригли-

церидов, в отличие от САМ, находится в пределах референсных значений [120, 142, 143].

Повышение активности ЛДГ, сывороточной концентрации СРБ, D-димера и лимфопения при COVID-19 ассоциированы с высоким риском летального исхода [144–146]. Повышение маркеров клеточной смерти — печеночных ферментов, ЛДГ, D-димера, тропонина I — свидетельствует о повреждении печени, почек, кардиоваскулярной системы, о развитии тромбоза сосудов легких и легочной гипертензии [111, 147, 148].

Для прогрессирующего САМ характерны анемия, двух- или трехростковая цитопения, снижение СОЭ, повышение активности ЛДГ, АЛТ, АСТ, нарастание концентрации ферритина, триглицеридов, билирубина, снижение концентрации натрия сыворотки крови [7, 123]. Увеличение концентрации СРБ также отражает активность САМ, хотя может свидетельствовать и о присоединении бактериальной инфекции [49]. По этой причине у больных с высокой концентрацией СРБ целесообразно определение прокальцитонина. Повышение этого биомаркера говорит о присоединении бактериальной инфекции, развитии сепсиса и ассоциируется с тяжелым течением COVID-19 [149, 150].

Коагулопатия при COVID-19 характеризуется повышением в крови концентрации D-димера, а также фибрина / продуктов деградации фибрина, что отражает, с одной стороны, интенсивность формирования фибрина, а с другой — повышенный фибринолиз [151]. Удлинение протромбинового времени и активированного частичного тромбoplastинового времени, снижение активности антитромбина III и числа тромбоцитов при COVID-19 регистрируются реже, чем при ДВС, развивающемся при бактериальном сепсисе и коагулопатии при САМ [152]. Возможно выявление антител к фосфолипидам и  $\beta 2$  гликопротеину [137]. При прогрессирующем ДВС развивается гипофибриногенемия, увеличивается протромбиновое и активированное частичное тромбoplastиновое время, снижаются активность антитромбина III и число тромбоцитов [152].

Определение цитокинов в периферической крови для подтверждения гипервоспаления при САМ имеет свои ограничения. В частности, трудным остается рутинное определение в крови ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6. Маркерами активности ИФН- $\gamma$  при САМ являются CXCL9 и ADA2 (аденозин диаминаза 2). CXCL9 принадлежит к семейству хемокинов CXС и известен как монокин, синтез которого при инфекционном процессе и развитии иммунного воспаления и повреждения индуцирует исключительно ИФН- $\gamma$  [153–155]. Экспрессия CXCL9 коррелирует с выраженностью инфильтрации тканей Т-лимфоцитами [156]. ADA2 — белок плазмы крови, который секретируют моноциты и макрофаги, относится к семейству ферментов, катализирующих конверсию аденозина в инозин [157, 158]. У взрослых повышенная концентрация ADA2 в биологических жидкостях описана при инфекциях, злокачественных новообразованиях, аутоиммунных заболеваниях и вторичном ГЛГ [159–161]. У детей с сЮИА ADA2 является биомаркером САМ, синтез которого индуцирует ИЛ-18 и ИФН- $\gamma$ . Активность ADA2 коррелирует с концентрацией маркеров активности САМ — ферритина и CXCL9 [162]. Определить концентрацию CXCL9 в реальном времени не всегда возможно, а ADA2 тестируется только в научных исследованиях. Сведения о биомаркерах COVID-19-индуцированного «цитокинового шторма» представлены в табл. 1 [8].

Таблица 1. Биомаркеры «цитокинового шторма» при COVID-19 (адаптировано из [8])

Биомаркер	Биология	Состояние при гипервоспалении	Состояние при COVID-19	Доступность теста*
СРБ	Высвобождается из клеток печени под влиянием ИЛ-6	Неспецифический показатель, удобен для мониторинга, подавляется блокадой ИЛ-6	Ассоциирует с тяжелым течением ОРДС	Широко доступен
Общий анализ крови	Многофакторная цитопения	Признак синдрома «цитокинового шторма» (особенно тромбоцитопения)	То же	То же
D-димер (повышение), фибриноген крови (снижение)	Продукты деградации фибрина, отражают ДВС-синдром	Может свидетельствовать о синдроме «цитокинового шторма»	То же	То же
ЛДГ, АСТ, АЛТ	Повреждение тканей, гепатит	То же	То же	То же
Ферритин	Активация макрофагов/гепатоцитов	Неотъемлемый элемент диагностики синдрома «цитокинового шторма», предиктор смерти от сепсиса	То же	То же
Отношение ферритин/СОЭ	СОЭ снижается параллельно с потреблением фибриногена	Более специфичен, чем показатель ферритина	Не изучался	То же
Прокальцитонин	Адипокин	Неспецифический показатель, удобный для мониторинга	Ассоциируется с тяжелым течением ОРДС	Широко/ограниченно доступен
IL-2Ra (CD25)	Отщепляется от T-лимфоцитов под действием провоспалительных протеаз	Включен в диагностические критерии ГЛГ, удобен для мониторинга	То же	Ограниченно доступен
ИЛ-6	Плеотропный провоспалительный цитокин	Высокая концентрация в крови, неспецифический показатель воспаления	Ассоциируется с тяжелым течением ОРДС	То же
Неоптерин	Метаболит ГТФ, индуцированный ИФН-γ	Высокая концентрация в крови и спинномозговой жидкости	Не изучался	То же
ИФН-γ	Классический цитокин Th1 клеток	Высокая концентрация в крови, но ограниченный динамический диапазон	Повышен (в сравнении со здоровыми)	Ограниченно доступен, доступен в исследовательских целях
CXCL9	Хемокин, индуцированный ИФН-γ	Высокая концентрация в крови у большинства пациентов с синдромом «цитокинового шторма»	Не изучался	Ограниченно доступен
ИЛ-1β	Цитокин, секретируемый посредством активации инфламмасом	Высокая концентрация в крови, но ограниченный динамический диапазон	Ассоциация с тяжелым течением неоднозначна	Ограниченно доступен, доступен в исследовательских целях
ИЛ-18	Цитокин, секретируемый посредством активации инфламмасом с участием ИФН-γ	Очень высокая концентрация может указывать на развитие ГЛГ, не удобен для мониторинга	Не изучался	Ограниченно доступен
ADA2	Высвобождается из моноцитов, активированных ИФН-γ	Высокая концентрация в крови у большинства пациентов с синдромом «цитокинового шторма»	То же	Ограниченно доступен, доступен в исследовательских целях
Белки S100	Высвобождаются активированными нейтрофилами/моноцитами	Высокая концентрация в крови при активном сЮИА и САМ, у некоторых пациентов с ОРДС	То же	То же
CD163	Высвобождаются с поверхности тканевых макрофагов	То же	То же	То же

\* Упомянуты три категории доступности: широко или ограниченно доступен в клинических или только в исследовательских целях.

Примечание. ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; ГЛГ — гематоцитарный лимфоцитиоз; САМ — синдром активации макрофагов; ADA2 — аденозин диаминаза 2; ИФН — интерферон; ИЛ — интерлейкин; ГТФ — гуанозинтрифосфат; сЮИА — системный ювенильный идиопатический артрит; ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром.



**Таблица 2.** Диагностические критерии первичного ГЛГ (HLH-2004) (адаптировано из [111] с дополнениями)

Основной критерий
Молекулярно-генетическое подтверждение ГЛГ
Дополнительные критерии
1. Лихорадка (> 38,5 °С более 7 сут)
2. Спленомегалия (> 3 см из-под края реберной дуги)
3. Цитопения (двухростковая или более): <ul style="list-style-type: none"> <li>• гемоглобин &lt; 90 г/л (&lt; 100 г/л у детей в возрасте менее 4 нед)</li> <li>• тромбоциты &lt; 100×10<sup>9</sup>/л</li> <li>• нейтрофилы &lt; 1,0×10<sup>9</sup>/л</li> </ul>
4. Гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия: <ul style="list-style-type: none"> <li>• триглицериды (натощак) ≥ 3,0 ммоль/л (&gt; 265 мг/дл)</li> <li>• фибриноген ≤ 1,5 г/л</li> </ul>
5. Гемофагоцитоз в костном мозге, селезенке или лимфатических узлах без признаков малигнизации
6. Низкая активность или отсутствие активности НК-клеток
7. Ферритин > 500 мг/л
8. sCD25 (растворимый рецептор ИЛ-2) ≥ 2400 ед./мл

*Примечание.* Диагноз ГЛГ устанавливается при обнаружении генетических маркеров болезни или пяти из восьми дополнительных критериев [111, 119]. Однако заподозрить ГЛГ и начать терапию можно и в случае, если пациент не соответствует всем пяти критериям [164, 165].

### Диагностика

COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм» — уникальная форма гипервоспалительного синдрома, который вместе с тем рассматривается как один из клинических вариантов вторичного ГЛГ/САМ. Следовательно, можно предположить, что для выявления или прогноза развития COVID-19-индуцированного «цитокинового шторма» могут быть использованы инструменты, уже применяемые для этих же целей в случаях первичного или вторичного ГЛГ/САМ. В частности, для диагностики первичного (семейного) ГЛГ предложены критерии HLH-2004 (табл. 2) [111], для диагностики вторичного ГЛГ — диагностическая шкала HScore (табл. 3) [120], для диагностики САМ у пациентов с сЮИА — критерии, предложенные и валидированные Европейской лигой против ревматизма (EULAR), Американской коллегией ревматологов (АКР) и Международной педиатрической ревматологической организацией по проведению клинических исследований (PRINTO) (табл. 4) [123].

Учитывая, что COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм» расценивается как САМ или САМ-подобное заболевание, R. Caricchio et al. проанализировали соответствие клинических проявлений и лабораторных показателей этого состояния диагностическим критериям первичного и вторичного ГЛГ/САМ у 513 пациентов, госпитализированных с COVID-19 [163]. Результаты анализа показали, что у большинства пациентов не было спленомегалии, двух- и трехростковой цитопении. Напротив, отмечались нормальное число моноцитов, нейтрофилез, нормальная или повышенная концентрация фибриногена крови, нормальная сывороточная концентрация триглицеридов, тогда как для ГЛГ характерны органомегалия, снижение концентрации фибриногена и повышение триглицеридов. У всех пациентов с COVID-19 регистрировались высокие сывороточные концентрации ферритина

**Таблица 3.** Диагностические параметры (HScore) вторичного ГЛГ (адаптировано из [120])

Показатель	Балл
Температура тела, °С: <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 38,4</li> <li>• 38,4–39,4</li> <li>• &gt; 39,4</li> </ul>	0 33 49
Органомегалия: <ul style="list-style-type: none"> <li>• отсутствует</li> <li>• гепато- или спленомегалия</li> <li>• гепето- и спленомегалия</li> </ul>	0 23 38
Цитопения*: <ul style="list-style-type: none"> <li>• одностростковая</li> <li>• двухростковая</li> <li>• панцитопения</li> </ul>	0 24 34
Триглицериды, ммоль/л: <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 1,5</li> <li>• 1,5–4,0</li> <li>• &gt; 4,0</li> </ul>	0 44 64
Фибриноген, г/л: <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 2,5 г/л</li> <li>• ≤ 2,5 г/л</li> </ul>	0 30
Ферритин, нг/мл: <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 2000</li> <li>• 2000–6000</li> <li>• &gt; 6000</li> </ul>	0 35 50
АСТ, Ед./л: <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 30</li> <li>• ≥ 30</li> </ul>	0 19
Признаки гемофагоцитоза в пунктате костного мозга: <ul style="list-style-type: none"> <li>• нет</li> <li>• есть</li> </ul>	0 35
Наличие иммуносупрессии**: <ul style="list-style-type: none"> <li>• нет</li> <li>• есть</li> </ul>	0 18

\* Концентрация гемоглобина ≤ 9,2 г/дл, и/или число лейкоцитов ≤ 5000 мм<sup>3</sup>, и/или число тромбоцитов ≤ 110 000 мм<sup>3</sup>.

\*\* ВИЧ-инфекция или длительное лечение иммунодепрессантами (глюкокортикостероиды, циклоспорин, азатиоприн).

*Примечание.* HScore может быть вычислен с использованием онлайн-калькулятора (<http://saintantoine.aphp.fr/score/>).

на и СРБ. Последний не включен в диагностические критерии ГЛГ (см. табл. 2, 3). Концентрация растворимого рецептора ИЛ-2 (sIL-2R), еще одного диагностического критерия ГЛГ, в этом исследовании не определялась,

**Таблица 4.** Диагностические критерии синдрома активации макрофагов при сЮИА (адаптировано из [123])

Основной критерий
Ферритин сыворотки крови > 684 нг/мл
Плюс любые два из дополнительных:
1. Тромбоциты ≤ 181×10 <sup>9</sup> /л
2. АСТ сыворотки крови > 48 ед./л
3. Триглицериды сыворотки крови > 156 мг/дл
4. Фибриноген сыворотки крови ≤ 360 мг/дл

биопсия костного мозга и лимфатических узлов с целью выявления гемофагоцитоза не проводилась в связи с инвазивностью этих методов. В итоге было показано, что только 10/513 (2%) пациентов соответствовали диагностическим критериям ГЛГ (имели 5 из 8 критериев, необходимых для установления диагноза ГЛГ). Вместе с тем все пациенты соответствовали двум критериям — лихорадка и гиперферритинемия. HScore > 169 был лишь у 43/513 (8,3%) пациентов. Диагностическим критериям САМ соответствовали только 7/513 (1,4%) пациентов с COVID-19.

Учитывая, что клинические и лабораторные признаки COVID-19-индуцированного «цитокинового шторма» не соответствовали диагностическим критериям ГЛГ/САМ, R. Capicchio et al. предложили новые критерии развития «цитокинового шторма» при COVID-19 [163]. В обязательные критерии включены симптомы COVID-19, которые являлись показанием для госпитализации: 1) лихорадка, выраженная слабость, кашель и затруднение дыхания в течение 1 нед до госпитализации; 2) наличие «матового стекла» по данным КТ/рентгенографии легких с высоким разрешением; 3) положительный результат теста на SARS-CoV-2 (полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией, ОТ ПЦР). Концентрация ферритина и СРБ сыворотки крови также учитывали в числе обязательных критериев развития «цитокинового

шторма». В результате анализа 62 лабораторных показателей авторы выделили 12 параметров, которые могут быть независимыми предикторами развития «цитокинового шторма», и сгруппировали их в три кластера на основе представлений о механизмах развития болезни. В первый кластер были включены показатели, отражающие воспаление (сывороточная концентрация альбумина, доля лимфоцитов, количество нейтрофилов); во второй — клеточную смерть и повреждение тканей (активность АЛТ, АСТ, ЛДГ, концентрация D-димера, тропонина I); в третий — преренальные электролитные нарушения (концентрация натрия, хлора, соотношение концентраций мочевины и креатинина) (табл. 5) [163]. По мнению авторов, предложенные критерии позволят не только выявлять «цитокиновый шторм», но и выделить пациентов с перспективой долгой госпитализации и высоким риском летального исхода. Более того, на основании оценки риска развития «цитокинового шторма» при COVID-19 может быть инициирована ранняя иммуносупрессивная противовоспалительная терапия с целью блокирования механизмов гипериммунного ответа, что, возможно, снизит летальность.

### Заключение

Воспаление — необходимая часть эффективного иммунного ответа, без которой успешное разрешение инфекционного процесса и прекращение повреждения клеток невозможны. Воспалительный ответ обеспечивает распознавание патогена или травмы, рекрутирование необходимых клеток, разрешение проблемы и восстановление гомеостаза. Однако у некоторых пациентов с COVID-19 развивается неконтролируемый гиперовоспалительный иммунный ответ, который приводит к полиорганной недостаточности и летальному исходу.

В настоящее время нет консенсуса по вопросу, как обозначать гиперовоспалительный синдром, развивающийся при COVID-19. Одни предпочитают называть его «цитокиновым штормом», другие — вторичным ГЛГ или САМ. Вне зависимости от дефиниции не вызывает сомнений, что гиперовоспалительный ответ иммунной системы при тяжелом течении COVID-19 является следствием комбинации дефектного (или отсроченного) первичного ИФН-I-опосредованного противовирусного ответа и последующей гиперпродукции провоспалительных цитокинов в сочетании с нарушенным НК- и Т-клеточным ответом. Такие изменения характерны как для первичного ГЛГ, так и для САМ при сЮИА у детей, болезни Стилла взрослых, системной красной волчанке и других ревматических болезнях. В результате при тяжелом течении COVID-19 возникают нарушения клиренса клеток, подвергшихся апоптозу, или инфицированных/активированных макрофагов, усиление вирусной репликации и диссеминации с последующей ИЛ-18/ИФН-γ-персистирующей активацией макрофагов, завершающейся массивным высвобождением цитокинов, гемофагоцитозом, коагулопатией и ОРДС. Способствуют этому генетические особенности пациента и вируса, избыточное формирование внеклеточной нейтрофильной «ловушки», активация нетоза и пироптоза, лимфопения и истощение иммунной системы. Все эти факторы ассоциированы также и с развитием первичного и вторичного ГЛГ/САМ. Изучение механизмов развития COVID-19 привело к появлению нового термина — САМ-подобный синдром, который развивается

**Таблица 5.** Предикторы развития COVID-19-ассоциированного «цитокинового шторма» (адаптировано из [163])

Показатель	Значение
<b>Ранние критерии* (все обязательные)</b>	
+ признаки/симптомы COVID-19	
± положительный ОТ ПЦР-тест	
+ признаки «матового стекла»**	
Ферритин	> 250 нг/мл
С-реактивный белок	> 4,6 мг/дл
<b>Плюс один критерий из каждого кластера</b>	
Первый кластер: • альбумин • лимфоциты • нейтрофилы	< 2,8 г/дл < 10% > 11,4 × 10 <sup>9</sup>
Второй кластер: • АЛТ • АСТ • D-димер • ЛДГ • тропонин I	> 60 ед./л > 87 ед./л > 4,930 нг/мл > 416 ед./л > 1,09 нг/мл
Третий кластер: • анионная разница*** • хлор • натрий • отношение мочевины : креатинин	< 6,8 ммоль/л > 106 ммоль/л > 4,9 ммоль/л > 29

\* На момент госпитализации.

\*\* Здесь — на компьютерной томограмме или рентгенограмме органов грудной клетки.

\*\*\* Разница между концентрацией катионов и анионов в плазме крови.

*Примечание.* ОТ ПЦР — полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

после первого периода повреждения легких SARS-CoV-2 и является следствием апоптоза и некроза эпителиальных/эндотелиальных клеток, который запускает локальный иммунный ответ, похожий на синдром активации макрофагов, приводит к развитию ОРДС, но не сопровождается такими проявлениями САМ, как выраженная гиперферритинемия, цитопения, органомегалия, коагулопатия потребления. Однако, учитывая общие механизмы развития, наличие предрасполагающих факторов, возможную генетическую предрасположенность к первичному ГЛГ или САМ, САМ-подобный синдром может трансформироваться в классический синдром активации макрофагов, вместе с тем гипервоспаление при инфекции SARS-CoV-2 может манифестировать с цитопенией, коагулопатией, повреждением тканей/гепатита, активации макрофагов/гепатоцитов, т.е. с синдрома активации макрофагов. Таким образом, гипервоспалительный ответ при COVID-19 является уникальной разновидностью синдрома «цитокинового шторма», по каким-то параметрам похожего, а по каким-то нет на САМ, развивающийся при ревматических болезнях.

Как выявлять «цитокиновый шторм»? Разработанных, валидированных и общепринятых критериев COVID-19-индуцированного «цитокинового шторма» в настоящее время нет. Можно ли использовать диагностические критерии первичного ГЛГ, диагностическую шкалу HScore вторичного ГЛГ и критерии САМ? Мнения ученых по этим вопросам разошлись. С нашей точки зрения, все зависит от стадии развития «цитокинового шторма». На ранних этапах диагностические критерии первичного ГЛГ и шкала HScore (прогноз развития вторичного ГЛГ) нечувствительны. Это связано с отсутствием лейкопении (шкала HScore не дифференцирует нейтро- и лимфоцитопению), тромбоцитопении, гиперферритинемии (на ранней стадии COVID-19 концентрация ферритина редко превышает 2000 нг/мл), гипофибриногенемии, а также гипертриглицеридемии, органомегалии и гемофагоцитоза в костном мозге. Вместе с тем диагностические критерии САМ у пациентов с СЮИА, предложенные и валидированные EULAR, АКР и PRINTO, даже на ранних этапах могли бы быть информативными, так как в соответствии с этими критериями САМ можно диагностировать на основании повышения сывороточной концентрации ферритина > 684 нг/мл. В случае клинической манифестации

«цитокинового шторма» для его выявления возможно использование всех упомянутых критериев: критериев первичного ГЛГ, шкалы HScore для вторичного ГЛГ, критериев САМ.

Общие механизмы развития и предрасполагающие факторы указывают на целесообразность изучения диагностической ценности критериев, предложенных для раннего выявления САМ. Анализ опубликованных сведений показывает необходимость и вместе с тем ограничения мониторинга клинических и лабораторных показателей активности COVID-19 у всех госпитализированных пациентов. В этой связи актуальными остаются разработка, валидация и внедрение в клиническую практику ранних предикторов развития «цитокинового шторма». Последние могут быть использованы как в клинических, так и исследовательских целях для поиска эффективных технологий лечения больных с критической формой COVID-19. Очевидно, что на ранних стадиях болезни терапия должна быть нацелена на уменьшение вирусной нагрузки путем применения противовирусных препаратов и стимуляции синтеза ИФН-I, на поздних стадиях — на предупреждение и купирование гипервоспалительной реакции иммуномодулирующими/иммуносупрессивными, в том числе таргетными, противовоспалительными препаратами. Для решения вопроса о назначении такой терапии необходим мультидисциплинарный подход с участием инфекционистов, пульмонологов, анестезиологов-реаниматологов, иммунологов, ревматологов и гематологов.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическая работа проведена на бюджетные средства организации.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Е.И. Алексеева, Р.Ф. Тепаев, И.Ю. Шилькорт, Т.М. Дворяковская, А.Г. Сурков, И.А. Криулин — поиск публикаций по теме, написание текста рукописи, редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (accessed: 27.07.2020).
2. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int> (accessed: 10.12.2020).
3. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, et al. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11:995–998. doi: <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00122>
4. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2020;39:405–407. doi: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
5. Fu L, Wang B, Yuan T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;80:656–665. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.041>
6. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395:497–506. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
7. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, et al. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol*. 2019;10:119. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00119>
8. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:1059–1063. doi: <https://doi.org/10.1002/art.41285>
9. La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019;133:2465–2477. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2018894618>
10. Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatol Oxf Engl*. 2019;58:5–17. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key006>
11. Chandrakasan S, Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagno-

- sis, and treatment. *J Pediatr*. 2013;163:1253–1259. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.06.053>
12. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:259–268. doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.179>
  13. Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell*. 2003;115:461–473. doi: [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00855-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00855-9)
  14. Zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B, et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11. *Hum Mol Genet*. 2005;14:827–834. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi076>
  15. Zur Stadt U, Rohr J, Seifert W, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL-5) is caused by mutations in Munc18-2 and impaired binding to syntaxin 11. *Am J Hum Genet*. 2009;85:482–492. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.09.005>
  16. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, et al. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102537. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>
  17. Strippoli R, Caiello I, De Benedetti F. Reaching the Threshold: A Multilayer Pathogenesis of Macrophage Activation Syndrome. *J Rheumatol*. 2013;40:761–767. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.121233>
  18. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130:2620–2629. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
  19. Asanuma YF, Mimura T, Tsuboi H, et al. Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. *Mod Rheumatol*. 2015;25:393–400. doi: <https://doi.org/10.3109/14397595.2014.974881>
  20. Gavand P-E, Serio I, Arnaud L, et al. Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: A study of 103 episodes in 89 adult patients. *Autoimmun Rev*. 2017;16:743–749. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.05.010>
  21. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet Lond Engl*. 2014;383:1503–1516. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61048-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61048-X)
  22. Cifaldi L, Prencipe G, Caiello I, et al. Inhibition of natural killer cell cytotoxicity by interleukin-6: implications for the pathogenesis of macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2015;67:3037–3046. doi: <https://doi.org/10.1002/art.39295>
  23. Grom AA, Villanueva J, Lee S, et al. Natural killer cell dysfunction in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *J Pediatr*. 2003;142:292–296. doi: <https://doi.org/10.1067/mpd.2003.110>
  24. Bracaglia C, Sieni E, Da Ros M, et al. Mutations of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) related genes and abnormalities of cytotoxicity function tests in patients with macrophage activation syndrome (MAS) occurring in systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA). *Pediatr Rheumatol*. 2014;12:P53, 1546-0096-12-S1-P53. doi: <https://doi.org/10.1186/1546-0096-12-S1-P53>
  25. Kaufman KM, Linghu B, Szustakowski JD, et al. Whole-Exome Sequencing Reveals Overlap Between Macrophage Activation Syndrome in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Whole-Exome Sequencing in Macrophage Activation Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:3486–95. doi: <https://doi.org/10.1002/art.38793>
  26. Schulert GS, Canna SW. Convergent pathways of the hyperferritinemic syndromes. *Int Immunol*. 2018;30:195–203. doi: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxy012>
  27. Spessott WA, Sanmillan ML, McCormick ME, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by dominant-negative mutations in STXBP2 that inhibit SNARE-mediated membrane fusion. *Blood*. 2015;125:1566–77. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-11-610816>
  28. Zhang M, Behrens EM, Atkinson TP, et al. Genetic defects in cytolysis in macrophage activation syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16:439. doi: <https://doi.org/10.1007/s11926-014-0439-2>
  29. Wada T, Kanegane H, Ohta K, et al. Sustained elevation of serum interleukin-18 and its association with hemophagocytic lymphohistiocytosis in XIAP deficiency. *Cytokine*. 2014;65:74–78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2013.09.007>
  30. Marsh RA, Madden L, Kitchen BJ, et al. XIAP deficiency: a unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease. *Blood*. 2010;116:1079–1082. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-256099>
  31. Girard C, Rech J, Brown M, et al. Elevated serum levels of free interleukin-18 in adult-onset Still's disease. *Rheumatol Oxf Engl*. 2016;55:2237–2247. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew300>
  32. Canna SW, Girard C, Malle L, et al. Life-threatening NLRC4-associated hyperinflammation successfully treated with IL-18 inhibition. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1698–1701. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.10.022>
  33. Canna SW, de Jesus AA, Gouni S, et al. An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet*. 2014;46:1140–1146. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.3089>
  34. Liang J, Alfano DN, Squires JE, et al. Novel NLRC4 Mutation Causes a Syndrome of Perinatal Autoinflammation With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Hepatosplenomegaly, Fetal Thrombotic Vasculopathy, and Congenital Anemia and Ascites. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. 2017;20:498–505. doi: <https://doi.org/10.1177/1093526616686890>
  35. Ménasché G, Pastural E, Feldmann J, et al. Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome. *Nat Genet*. 2000;25:173–176. doi: <https://doi.org/10.1038/76024>
  36. Enders A, Zieger B, Schwarz K, et al. Lethal hemophagocytic lymphohistiocytosis in Hermansky-Pudlak syndrome type II. *Blood*. 2006;108:81–87. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2005-11-4413>
  37. Jenkins MR, Rudd-Schmidt JA, Lopez JA, et al. Failed CTL/NK cell killing and cytokine hypersecretion are directly linked through prolonged synapse time. *J Exp Med*. 2015;212:307–317. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20140964>
  38. Binder D, van den Broek MF, Kägi D, et al. Aplastic Anemia Rescued by Exhaustion of Cytokine-secreting CD8+ T Cells in Persistent Infection with Lymphocytic Choriomeningitis Virus. *J Exp Med*. 1998;187:1903–1920. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.187.11.1903>
  39. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102567. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102567>
  40. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:363–374. doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
  41. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, et al. A guiding map for inflammation. *Nat Immunol*. 2017;18:826–831. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.3790>
  42. Mogensen TH. Pathogen Recognition and Inflammatory Signaling in Innate Immune Defenses. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:240–273. doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.00046-08>
  43. Schnappauf O, Chae JJ, Kastner DL, et al. The Pyrin Inflammasome in Health and Disease. *Front Immunol*. 2019;10:1745. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01745>
  44. Lucherini OM, Rigante D, Sota J, et al. Updated overview of molecular pathways involved in the most common monogenic autoinflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 110:3–9.
  45. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38:337–342.

46. Li X, Geng M, Peng Y, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10:102–108. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
47. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2020;395:1054–1062. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
48. Seguin A, Galicier L, Boutboul D, et al. Pulmonary Involvement in Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Chest.* 2016;149:1294–1301. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.004>
49. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet.* 2020;395:1033–1034. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
50. Garcia Borrega J, Gödel P, Rüger MA, et al. In the Eye of the Storm: Immune-mediated Toxicities Associated With CAR-T Cell Therapy. *HemaSphere.* 2019;3:e191. doi: <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000191>
51. Weiss ES, Girard-Guyonvarc'h C, Holzinger D, et al. Interleukin-18 diagnostically distinguishes and pathogenically promotes human and murine macrophage activation syndrome. *Blood.* 2018;131:1442–1455. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-12-820852>
52. Elouseily EM, Weiser P, Crayne CB, et al. Benefit of Anakinra in Treating Pediatric Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2020;72:326–334. doi: <https://doi.org/10.1002/art.41103>
53. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients with Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med.* 2016;44:275–281. doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001402>
54. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe.* 2020;27:992–1000.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009>
55. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934–943. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
56. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, et al. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20047381>
57. Liu T, Zhang J, Yang Y, et al. The potential role of IL-6 in monitoring coronavirus disease 2019. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>
58. Bracaglia C, Prencipe G, De Benedetti F. Macrophage Activation Syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017;15:5. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0130-4>
59. Schulert GS, Grom AA. Pathogenesis of Macrophage Activation Syndrome and Potential for Cytokine-Directed Therapies. *Annu Rev Med.* 2015;66:145–159. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-061813-012806>
60. Brisse E, Wouters CH, Matthys P. Advances in the pathogenesis of primary and secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: differences and similarities. *Br J Haematol.* 2016;174:203–217. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.14147>
61. Webster B, Assil S, Dreux M. Cell-Cell Sensing of Viral Infection by Plasmacytoid Dendritic Cells. *J Virol.* 2016;90:10050–10053. doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.01692-16>
62. Cervantes-Barragan L, Lewis KL, Firner S, et al. Plasmacytoid dendritic cells control T-cell response to chronic viral infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109:3012–3017. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1117359109>
63. Crouse J, Kalinke U, Oxenius A. Regulation of antiviral T cell responses by type I interferons. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:231–242. doi: <https://doi.org/10.1038/nri3806>
64. Makris S, Paulsen M, Johansson C. Type I Interferons as Regulators of Lung Inflammation. *Front Immunol.* 2017;8:259. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00259>
65. Wang F, Nie J, Wang H, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis.* 2020;221:1762–1769. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa150>
66. Yao XH, Li TY, He ZC, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49:411–417. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>
67. Kamphuis E, Junt T, Waibler Z, et al. Type I interferons directly regulate lymphocyte recirculation and cause transient blood lymphopenia. *Blood.* 2006;108:3253–3261. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2006-06-027599>
68. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020;75:1564–1581. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14364>
69. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe.* 2016;19:181–193. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.007>
70. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39:529–539. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
71. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14:407–412. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020>
72. Zhou Z, Ren L, Zhang L, et al. Heightened Innate Immune Responses in the Respiratory Tract of COVID-19 Patients. *Cell Host Microbe.* 2020;27:883–890.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.017>
73. Trouillet-Assant S, Viel S, Gaymard A, et al. Type I IFN immunoprofiling in COVID-19 patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146:206–208.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.029>
74. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020;369:718–724. doi: <https://doi.org/10.1126/science.abc6027>
75. Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, et al. Genetic mechanisms of critical illness in Covid-19. *Nature.* 2021;591(7848):92–98. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03065-y>
76. Roumier M, Paule R, Groh M, et al. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19. *medRxiv.* 2020;2020.04.20.20061861. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.20.20061861>
77. Feldmann M, Maini RN, Woody JN, et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet Lond Engl.* 2020;395:1407–1409. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30858-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30858-8)
78. Filipovich AH. The expanding spectrum of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11:512–516. doi: <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32834c22f5>
79. Stepp SE, Mathew PA, Bennett M, et al. Perforin: more than just an effector molecule. *Immunol Today.* 2000;21:254–256. doi: [https://doi.org/10.1016/s0167-5699\(00\)01622-4](https://doi.org/10.1016/s0167-5699(00)01622-4)
80. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* 2020;395:507–513. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
81. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

82. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Infectious Diseases (except HIV/AIDS) 2020*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.18.20024364>
83. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa248. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
84. Zheng H-Y, Zhang M, Yang C-X, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17:541–543. doi: <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0401-3>
85. Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:486–499. doi: <https://doi.org/10.1038/nri3862>
86. Saeidi A, Zandi K, Cheok YY, et al. T-Cell Exhaustion in Chronic Infections: Reversing the State of Exhaustion and Reinvigorating Optimal Protective Immune Responses. *Front Immunol*. 2018;9:2569. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02569>
87. Yue Y, Nabar NR, Shi C-S, et al. SARS-Coronavirus Open Reading Frame-3a drives multimodal necrotic cell death. *Cell Death Dis*. 2018;9:904. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0917-y>
88. Tan Y-X, Tan THP, Lee MJ-R, et al. Induction of apoptosis by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 7a protein is dependent on its interaction with the Bcl-XL protein. *J Virol*. 2007;81:6346–6355. doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.00090-07>
89. Yang M. Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV Infection. *SSRN Electron J*. 2020. doi: <https://doi.org/10.2139/ssrn.3527420>
90. Mehta AK, Gracias DT, Croft M. TNF activity and T cells. *Cytokine*. 2018;101:14–18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.08.003>
91. Brooks DG, Trifilo MJ, Edelmann KH, et al. Interleukin-10 determines viral clearance or persistence *in vivo*. *Nat Med*. 2006;12:1301–1309. doi: <https://doi.org/10.1038/nm1492>
92. Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol*. 2018;13:27–49. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043625>
93. Wang W, He J, Lie Puyi, et al. The definition and risks of Cytokine Release Syndrome-Like in 11 COVID-19-Infected Pneumonia critically ill patients: Disease Characteristics and Retrospective Analysis. *Intensive Care and Critical Care Medicine* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20026989>
94. Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020;55:102763. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>
95. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*. 2020;217. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20200652>
96. Kaplan MJ, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2012;189:2689–2695. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201719>
97. Jorch SK, Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nat Med*. 2017;23:279–287. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.4294>
98. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönemarck U, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med*. 2009;15:623–625. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.1959>
99. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:134–147. doi: <https://doi.org/10.1038/nri.2017.105>
100. Veras FP, Pontelli MC, Silva CM, et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *J Exp Med*. 2020;217. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20201129>
101. Warnatsch A, Ioannou M, Wang Q, et al. Inflammation. Neutrophil extracellular traps license macrophages for cytokine production in atherosclerosis. *Science*. 2015;349:316–320. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aaa8064>
102. Kahlenberg JM, Carmona-Rivera C, Smith CK, et al. Neutrophil extracellular trap-associated protein activation of the NLRP3 inflammasome is enhanced in lupus macrophages. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2013;190:1217–1226. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202388>
103. Meher AK, Spinosa M, Davis JP, et al. Novel Role of IL (Interleukin)-1 $\beta$  in Neutrophil Extracellular Trap Formation and Abdominal Aortic Aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38:843–853. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309897>
104. Golonka RM, Saha P, Yeoh BS, et al. Harnessing innate immunity to eliminate SARS-CoV-2 and ameliorate COVID-19 disease. *Physiol Genomics*. 2020;52:217–221. doi: <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00033.2020>
105. Chen I-Y, Moriyama M, Chang M-F, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Viroporin 3a Activates the NLRP3 Inflammasome. *Front Microbiol*. 2019;10:50. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00050>
106. Yang Y, Peng F, Wang R, et al. The deadly coronavirus-2019: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J Autoimmun*. 2020;109:102434. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102434>
107. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, et al. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:25–32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogr.2020.05.003>
108. Hirano T, Murakami M. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. *Immunity*. 2020;52:731–733. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.003>
109. Rossi-Semerano L, Hermeziu B, Fabre M, et al. Macrophage activation syndrome revealing familial Mediterranean fever. *Arthritis Care Res*. 2011;63:780–783. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.20418>
110. Kaya G, Kaya A, Saurat J-H. Clinical and Histopathological Features and Potential Pathological Mechanisms of Skin Lesions in COVID-19: Review of the Literature. *Dermatopathology*. 2020;7:3–16. doi: <https://doi.org/10.3390/dermatopathology7010002>
111. Henter J-I, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:124–231. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.21039>
112. Swanson KV, Deng M, Ting JP-Y. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*. 2019;19:477–489. doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0165-0>
113. Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: Gasdermin-Mediated Programmed Necrotic Cell Death. *Trends Biochem Sci*. 2017;42:245–254. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.10.004>
114. Man SM, Karki R, Kanneganti T-D. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunol Rev*. 2017;277:61–75. doi: <https://doi.org/10.1111/imr.12534>
115. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2020;214:108393. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>
116. Rouse BT, Sehrawat S. Immunity and immunopathology to viruses: what decides the outcome? *Nat Rev Immunol* 2010;10:514–526. doi: <https://doi.org/10.1038/nri2802>
117. Schulert GS, Zhang M, Fall N, et al. Whole-Exome Sequencing Reveals Mutations in Genes Linked to Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Macrophage Activation Syndrome in Fatal Cases of H1N1 Influenza. *J Infect Dis*. 2016;213:1180–1188. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv550>

118. Garg S, Garg M, Prabhakar N, et al. Unraveling the mystery of Covid-19 cytokine storm: From skin to organ systems. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e13859. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.13859>
119. Bergsten E, Horne A, Aricó M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood.* 2017;130:2728–2738. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-788349>
120. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome: Score for Reactive Hemophagocytic Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:2613–2620. doi: <https://doi.org/10.1002/art.38690>
121. Hani C, Trieu NH, Saab I, et al. COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn Interv Imaging.* 2020;101:263–268. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.03.014>
122. Ravelli A, Davi S, Minoia F, et al. Macrophage Activation Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015;29:927–941. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2015.06.010>
123. Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:481–489. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208982>
124. Hua A, O’Gallagher K, Sado D, et al. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. *Eur Heart J.* 2020;41:2130. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa253>
125. Deng Q, Hu B, Zhang Y, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *Int J Cardiol.* 2020;311:116–121. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.087>
126. Kapadia S, Dibbs Z, Kurrelmeier K, et al. The role of cytokines in the failing human heart. *Cardiol Clin.* 1998;16:645–656, viii. doi: [https://doi.org/10.1016/s0733-8651\(05\)70041-2](https://doi.org/10.1016/s0733-8651(05)70041-2)
127. Li SS, Cheng C, Fu C, et al. Left ventricular performance in patients with severe acute respiratory syndrome: a 30-day echocardiographic follow-up study. *Circulation.* 2003;108:1798–1803. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000094737.21775.32>
128. Yu C-M, Wong RS-M, Wu EB, et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J.* 2006;82(964):140–144. doi: <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.037515>
129. Antonini V. Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients | COVID-19. <https://www.esicm.org/blog/?p=2789> (accessed: 02.08.2020).
130. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323:2052. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
131. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16:308–310. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7>
132. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98:219–227. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
133. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, et al. Collapsing Glomerulopathy in a Patient With COVID-19. *Kidney Int Rep.* 2020;5:935–939. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.002>
134. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet Lond Engl.* 2020;395:1417–1418. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
135. Divani AA, Andalib S, Di Napoli M, et al. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29:104941. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941>
136. Eliezer M, Hautefort C, Hamel A-L, et al. Sudden and Complete Olfactory Loss of Function as a Possible Symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 2020;146:674. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.0832>
137. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:e38. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>
138. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77:683. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
139. Zhao J, Rudd A, Liu R. Challenges and Potential Solutions of Stroke Care During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak. *Stroke.* 2020;51:1356–1357. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029701>
140. Jin H, Hong C, Chen S, et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke Vasc Neurol.* 2020;5:146–151. doi: <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000382>
141. On Behalf of the AHA/ASA Stroke Council Leadership. Temporary Emergency Guidance to US Stroke Centers During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: On Behalf of the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership. *Stroke.* 2020;51:1910–1912. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030023>
142. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8:420–422. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
143. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev.* 2020;7:998–1002. doi: <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>
144. Yan L, Zhang H-T, Goncalves J, et al. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients. *Nat Mach Intell.* 2020;2:283–288. doi: <https://doi.org/10.1038/s42256-020-0180-7>
145. Liu X, Shi S, Xiao J, et al. Prediction of the Severity of the Coronavirus Disease and Its Adverse Clinical Outcomes. *Jpn J Infect Dis.* 2020;73:404–410. doi: <https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2020.194>
146. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2020;395:1763–1770. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2)
147. Hayden A, Park S, Giustini D, et al. Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review. *Blood Rev.* 2016;30:411–420. doi: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.05.001>
148. Parry AH, Wani AH, Yaseen M, et al. Demystifying pulmonary vascular complications in severe coronavirus disease-19 pneumonia (COVID-19) in the light of clinico-radiologic-pathologic correlation. *Thromb Res.* 2020;196:559–560. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.043>
149. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;505:190–191. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.004>
150. Heesom L, Rehnberg L, Nasim-Mohi M, et al. Procalcitonin as an antibiotic stewardship tool in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;22:782–784. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.07.017>
151. Iba T, Levy JH, Levi M, et al. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost JTH.* 2020;18(9):2103–2109. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14975>
152. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2019;17:1989–1994. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14578>

153. Müller M, Carter S, Hofer MJ, et al. Review: The chemokine receptor CXCR3 and its ligands CXCL9, CXCL10 and CXCL11 in neuroimmunity: a tale of conflict and conundrum. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2010;36:368–387. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2010.01089.x>
154. Clark-Lewis I, Mattioli I, Gong J-H, et al. Structure-function relationship between the human chemokine receptor CXCR3 and its ligands. *J Biol Chem.* 2003;278:289–295. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M209470200>
155. Koper OM, Kamińska J, Sawicki K, et al. CXCL9, CXCL10, CXCL11, and their receptor (CXCR3) in neuroinflammation and neurodegeneration. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ.* 2018;27:849–856. doi: <https://doi.org/10.17219/acem/68846>
156. Bajetto A, Bonavia R, Barbero S, et al. Chemokines and their receptors in the central nervous system. *Front Neuroendocrinol.* 2001;22:147–184. doi: <https://doi.org/10.1006/frne.2001.0214>
157. Ratech H, Martiniuk F, Borer WZ, et al. Differential expression of adenosine deaminase isozymes in acute leukemia. *Blood.* 1988;72:1627–1632. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V72.5.1627.1627>
158. Iwaki-Egawa S, Yamamoto T, Watanabe Y. Human plasma adenosine deaminase 2 is secreted by activated monocytes. *Biol Chem.* 2006;387:319–321. doi: <https://doi.org/10.1515/BC.2006.042>
159. Gakis C, Calia G, Naitana A, et al. Serum adenosine deaminase activity in HIV positive subjects. A hypothesis on the significance of ADA2. *Panminerva Med.* 1989;31:107–113.
160. Stancíková M, Lukác J, Istok R, et al. Serum adenosine deaminase activity and its isoenzyme pattern in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 1998;16:583–586.
161. Chen W, Zhang S, Zhang W, et al. Elevated serum adenosine deaminase levels in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Lab Hematol.* 2015;37:544–550. doi: <https://doi.org/10.1111/ijlh.12334>
162. Lee PY, Schulert GS, Canna SW, et al. Adenosine deaminase 2 as a biomarker of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:225–231. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216030>
163. Caricchio R, Gallucci M, Dass C, et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):88–95. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218323>
164. Xu L, Liu J, Lu M, et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40:998–1004. doi: <https://doi.org/10.1111/liv.14435>
165. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46:846–848. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Алексеева Екатерина Иосифовна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Ekaterina I. Alexeeva*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1 [address: 2 bld 1 Lomonosovsky prosp., 119991, Moscow, Russia]; **e-mail:** alekatya@yandex.ru, **SPIN-код:** 4713-9943, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

**Тепяев Рустэм Фаридович**, д.м.н. [*Rustem F. Tepaev*, MD, PhD]; **e-mail:** tepaev@nczd.ru, **SPIN-код:** 3907-3234, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6667-9472>

**Шилькрот Илья Юрьевич**, к.м.н. [*Ilya Y. Shilkrot*, MD, PhD]; **e-mail:** 7606399@gmail.com **SPIN-код:** 5826-6385, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0369-9593>

**Дворяковская Татьяна Маратовна**, д.м.н. [*Tatyana M. Dvoryakovskaya*, MD, PhD]; **e-mail:** bzarova@nczd.ru, **SPIN-код:** 7524-7085, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8165-6401>

**Сурков Александр Геннадьевич**, к.м.н. [*Aleksander G. Surkov*, MD, PhD]; **e-mail:** asurkov@1msmu.ru, **SPIN-код:** 2805-9855, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6823-0273>

**Криулин Иван Алексеевич**, аспирант [*Ivan A. Kriulin*, PhD Student]; **e-mail:** kriulin.vanya@yandex.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2370-3182>