

УДК 616.94

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.2.2022.1468>

Кучинська І.А.<sup>1,2</sup>, Богомаз В.М.<sup>2,3</sup>, Галушко О.А.<sup>1</sup>, Сидорова А.О.<sup>2,3</sup>,  
Андрюхов А.Г.<sup>2</sup>, Романюк В.П.<sup>2,3</sup>, Антонюк Л.І.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

<sup>2</sup> МЦ «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна

<sup>3</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

## COVID-19 і сепсис: клінічні паралелі особливостей перебігу та напрямки лікування

**Резюме.** Стаття присвячена аналізу синдромокомплексів при сепсисі та тяжкому перебігу COVID-19, визначені основні патофізіологічні пріоритети в діагностиці та відмінності в лікуванні.

**Ключові слова:** сепсис; синдром системної запальної відповіді; COVID-19; імуносупресія; діагностичні критерії; лікування; огляд

### Вступ

Сепсис є небезпечним для життя системним захворюванням, пов'язаним із порушенням реакції організму на інфекцію, і залишається глобальним тягарем, що вбиває близько 11 мільйонів людей щорічно. У грудні 2019 року виник новий тип захворювання із поєднанням респіраторного дистрес-синдрому, пневмонії та системної запальної відповіді, що отримав назву «коронавірусна хвороба 2019» (COVID-19). Це захворювання було викликане респіраторним вірусом — коронавірусом-2 (SARS-CoV-2), що станом на 11 січня 2022 року в усьому світі спричинив загибель понад 5 539 420 людей (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>).

Швидке поширення SARS-CoV-2 викликало глобальні соціальні, економічні та медичні втрати. На сьогодні, коли доступно багато наукових даних про COVID-19, Глобальний альянс із вивчення сепсису більш точно стверджує, що COVID-19 справді викликає сепсис, і ці два стани мають багато схожих патофізіологічних та клінічних ознак [1], але чи це так?

Наприклад, у нещодавніх публікаціях про тяжкі випадки COVID-19 у Сполучених Штатах повідомляється, що понад 30 % пацієнтів мали ознаки ураження печінки, а 75 % хворих мали ознаки пригніченої імунної відповіді. В іншій серії статей повідомлялося про розвиток гострої ниркової недостатності майже у 20 % пацієнтів, які отримували допомогу у відділенні

інтенсивної терапії (ВІТ), і обидва повідомлення інформували про часті випадки досить тяжкого септичного шоку серед зазначеної когорти пацієнтів, перебіг якого вимагав інотропної підтримки майже у 70 % хворих [2]. Недавнє дослідження з Китаю повідомило, що у 28 % пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, розвивалися ознаки тяжкого ураження серця (потенційно внаслідок прямого вірусного пошкодження серцевого м'яза), що призвело до серцевої недостатності, порушення ритму та п'ятикратного зростання ризику летальності [3]. Оскільки дуже обмежені методи лікування, ефективні проти самого вірусу, очевидно, що найкращий спосіб допомоги пацієнтам при тяжкому перебігу COVID-19 — чіткий моніторинг сепсису. Помітно, що в пацієнтів як із сепсисом, так і з COVID-19 є схожі патофізіологічні прояви, такі як тромбоцитопенія споживання, гемолітична анемія, системний внутрішньосудинний мікротромбоз, синдром поліорганної дисфункції, коагулопатія, септичний шок, дихальна недостатність, лихоманка, лейкопенія/лейкоцитоз, гіпотензія, висока продукція цитокінів, висока схильність до опортуністичних інфекцій тощо.

Ураховуючи паралелі в патогенезі та клінічних проявах сепсису та COVID-19, висока ймовірність того, що лікування сепсису, яке має встановлені підходи в більшості систем охорони здоров'я, може допомогти і в лікуванні хворих на COVID-19.

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh состоânj»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Кучинська Інна Анатоліївна, кандидат медичних наук, доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; факс: +38(044)440-02-48; e-mail: [ikuchynska82@gmail.com](mailto:ikuchynska82@gmail.com); контактний тел.: +38 (067) 5495551.

For correspondence: Inna Kuchynska, PhD, Associate Professor at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; fax: +38(044)440-02-48; e-mail: [ikuchynska82@gmail.com](mailto:ikuchynska82@gmail.com); phone: +38 (067) 5495551.

## Імунопатогенез та патофізіологічні аспекти сепсису та COVID-19

### Сепсис — дизрегуляція імунної системи?

При бактеріальній інфекції рецептори розпізнавання патерну (PRR) зв'язуються із патогенами з метою передачі інформації всередину клітини. PRR, експресовані на поверхні моноцитів і нейтрофілів, активують внутрішньоклітинні кіназні шляхи, що індукують активацію ядерного фактора карпа В (NF-κB) у цитоплазмі. Потім NF-κB переміщується в ядро, щоб активувати прозапальну відповідь для усунення патогена(-ів) [4]. Прозапальні реакції включають активацію лейкоцитів, продукцію цитокінів, активацію індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS), комплементу, активацію коагуляції та ферментну активацію клітинних протеаз. Однак, незважаючи на такий тип реакцій, патогени можуть зберігатися у крові, вступаючи в складну взаємодію з імунною системою, що призводить до розвитку сепсису [5]. Сепсис характеризується дисбалансом між про- та протизапальною реакцією. Інтенсивна продукція прозапальних медіаторів може призвести до «цитокінового шторму», який дизрегулює імунну відповідь і активує патологічні запальні розлади [6]. Порушення регуляції імунної відповіді та продукція оксиду азоту (NO) можуть посилювати ураження ендотелію та розвиток значних гематопатологічних змін. Гіперпродукція NO призводить до персистуючої вазодилатації, порушення притоку крові до органів, гіповолемічного та гіпоксичного сценарію розвитку синдрому поліорганної дисфункції. Дослідження показали, що системне пошкодження ендотелію призводить до гострого ураження легень і розвитку респіраторного дистрес-синдрому [7]. C3a та C5a із системи комплементу пов'язують із сильним підвищенням регуляції факторів згортання, що призводить до дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ). Тривала активація NF-κB і знижений рівень каспази-3 затримують апоптоз активованих макрофагів і нейтрофілів, що призводить до пошкодження органів та імносупресії. Пригнічення імунітету під час сепсису включає зниження експресії людського лейкоцитарного антигену (HLA) DR на моноцитах крові та підвищення рівня протизапальних цитокінів (IL-10), що викликає імунопараліч [8]. Імносупресія сприяє інвазії умовно-патогенної інфекції, наприклад при внутрішньолікарняній інфекції.

### COVID-19 — дизрегуляція імунної системи?

Початкові дослідження продемонстрували, що тяжкість перебігу COVID-19 є прямою кореляцією з сироватковими рівнями прозапальних цитокінів, включаючи інтерлейкін (IL) 6 та IL-1β, IL-2, IL-8, IL-17, а також гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (G-CSF), фактор стимуляції колонії гранулоцитів та макрофагів (GM-CSF), людський інтерферон-індукційний білок 10 (IP10), моноцит-хемотаксичний білок 1 (MCP1), хемокін (C-C motif) ліганд-3 (CCL3) і фактор некрозу пухлини (TNF) [9, 10]. Було припущено, що підвищення рівнів прозапальних цитокінів у контексті «цитокінового шторму» може призвести до шоку та пошкодження тканин і як наслідок — до поліорганної недостатності [11, 12]. Вивільнення цитокінів

також сприяє легеневому ураженню, що призводить до масивної інфільтрації нейтрофілів і макрофагів, дифузного ураження альвеол із розвитком гіалінових мембран і потовщенням альвеолярної стінки [13].

Однак низка останніх досліджень, зокрема проведених Leisman та співавт. (2021), починають заперечувати центральну роль «цитокінового шторму» у тяжких випадках COVID-19. Наприклад, було продемонстровано, що підвищення запальних цитокінів у пацієнтів із тяжким і критичним перебігом COVID-19, включаючи підвищення IL-6, значно нижче, ніж у пацієнтів із порівнянними станами, такими як гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), що не пов'язаний із COVID-19 та сепсисом. У тому ж дослідженні декілька нецитокінових біомаркерів, включаючи D-димер, С-реактивний білок і феритин, були підвищені аналогічно або більше в пацієнтів із COVID-19, ніж у пацієнтів із сепсисом або ГРДС [14].

Ускладнення COVID-19 найчастіше пов'язують із розвитком імносупресії, більше з лімфопенією, аніж із розвитком «цитокінового шторму» [15]. Було продемонстровано, що Т-лімфопенія, особливо рівень CD4+ і CD8+ Т-клітин, помітно знижується в пацієнтів із COVID-19, що може означати пряме пошкодження лімфоцитів вірусом SARS-CoV-2 [16, 17]. Окрім того, на відміну від «цитокінового шторму», який є епізодичним явищем, персистуюча лімфопенія є беззаперечною у важкохворих пацієнтів із COVID-19 і призводить до збільшення вторинних інфекцій та летальності.

### Власні спостереження

**Мета роботи:** встановити наявність взаємозв'язку між лімфопенією в госпіталізованих пацієнтів та їх віком, тяжкістю перебігу захворювання, необхідністю кисневої підтримки та показником летальності.

**Матеріали та методи.** За період 2020–2021 рр. у дослідження було включено 108 дорослих пацієнтів (50 жінок та 58 чоловіків віком від 63 до 72 років), госпіталізованих у стаціонарне відділення з діагнозом: коронавірусна хвороба — COVID-19, хоча б із одним епізодом лімфопенії (абсолютне число лімфоцитів (АЧЛ) < 1,0 Г/л). Серед досліджених випадків підгрупа померлих нараховувала 30 осіб (13 жінок і 17 чоловіків, середній вік  $71,9 \pm 10,3$  року), підгрупа пацієнтів, що одужали — 78 осіб, середній вік  $60,2 \pm 13,4$  року. Результат вважався вірогідним при  $p < 0,05$ .

**Результати.** Аналізуючи рівень лімфопенії залежно від тяжкості перебігу захворювання, було встановлено, що найменший середній показник АЧЛ у групі пацієнтів, що потребували кисневої підтримки, становив  $0,4 \pm 0,03$  Г/л, тоді як у групі кисневонезалежних пацієнтів —  $0,62 \pm 0,03$  Г/л. Проте вірогідних відмінностей при порівнянні цих підгруп не знайдено. Середне значення найнижчого рівня АЧЛ у пацієнтів, які одужали після перенесеного коронавірусного захворювання, становило  $0,62 \pm 0,06$  Г/л, що вірогідно вище ( $p < 0,05$ ), ніж у померлих пацієнтів —  $0,24 \pm 0,03$  Г/л.

**Висновки.** Наявність лімфопенії є одним із можливих прогностичних лабораторних маркерів тяжкості перебігу COVID-19. Українські показники АЧЛ асо-

ційовані з несприятливим прогнозом для пацієнтів та високим показником летальності. Помірна лімфопенія може спостерігатися в пацієнтів, які не потребують кисневої підтримки, проте такі хворі повинні підлягати більш ретельному клінічному та лабораторному спостереженню та аналізу перебігу захворювання [18]. Отримані дані, вперше опубліковані в Україні, знайшли літературне підтвердження і в низці закордонних публікацій [12, 13].

**Обговорення  
Паралелі клінічних проявів COVID-19 та сепсису**

Клінічні прояви маніфестації COVID-19 класифікуються від легких (сухий кашель, втрата нюху, помірна гіпертермія, біль у горлі, слабкість тощо) до середнього ступеня тяжкості і тяжких (вкорочення вдиху, задишка, тахіпное, респіраторний дистрес-синдром, ковідний пневмоніт). Тяжкі випадки захворювання часто супроводжуються синдромом поліорганної дисфункції, септичним шоком. Як і при сепсисі, симптоми COVID-19 включають підвищення білірубіну, гіпоксію, зниження швидкості клубочкової фільтрації та гіпоальбумінемію [19]. Окрім того, ішемічна хвороба серця, хронічна ниркова недостатність і деменція також поширені як у пацієнтів із COVID-19, так і в пацієнтів із сепсисом [20, 30]. Більш того, ДВЗ-синдром і аномальна коагуляція, пов’язані з сепсисом, також спостерігалися при важкому перебігу COVID-19, хоча механізми коагулопатії у хворих на COVID-19 поки що остаточно не визначені. Було припущено, що SARS-CoV-2 напряму пошкоджує клітини ендотелію судин. Гематологічний фенотип коронавірусної коагулопатії дещо відрізняється від типового сепсису: при сепсисі спостерігається картина гіперкоагуляції і пригнічення фібринолізу, а при COVID-19 у пацієнтів діагностуються локальні тромбоутворення як венозного, так і артеріального походження [21]. Згідно з висновками Sepsis-3 International Consensus (3-й Міжнародний консенсус із вивчення сепсису), пацієнти з перерахованими вище ускладненнями відповідають діагностичним критеріям сепсису та септичного шоку, що означає, що інфекція SARS-CoV-2 є фактором ризику розвитку сепсису, а не навпаки. Це підтверджує нещодавнє дослідження, у якому вірусний сепсис був найбільш частим ускладненням

COVID-19 і асоціювався з високою смертністю пацієнтів від тяжкої форми коронавірусної хвороби [21].

**Підходи до лікування тяжкої форми COVID-19: уроки сепсису**

Через три місяці від початку пандемії COVID-19 були видані рекомендації з менеджменту критично хворих дорослих пацієнтів із COVID-19 [22]. Нижче наведені деякі пропозиції щодо того, як боротися з трьома основними ускладненнями: гіперзапальною реакцією, імуносупресією та гіповолемією в пацієнтів із COVID-19 на основі уроків сепсису [23].

**Відмінності у лікуванні тяжкої форми COVID-19: уроки сепсису**

Висока складність і гетерогенність пацієнтів з COVID-19, які потребують багатокомпонентного лікування, передбачає врахування наступних чинників:

1. Реплікація вірусу (ремдесивір показав сприятливі ефекти) [24].
2. Контроль запального каскаду («цитокінового шторму»). Терапевтичні варіанти, запропоновані для COVID-19: використання антагоніста рецептора IL-1 анакінри (Anakinra, Kineret) або інгібітора рецептора IL-6 тоцилізумабу (Tocilizumab) [25].
3. Зменшення утворення тромбів (антикоагулянтна терапія).
4. Сумнівний ефект від кортикостероїдів, особливо високих доз і тривалого застосування (описано, що SARS-CoV-2 експресує вірусну амінокислотну послідовність, яка імітує адренкортикотропний гормон господаря — АКТГ). Лікування кортикостероїдами підвищує рівень цих гормонів і здатне блокувати запальну відповідь проти SARS-CoV-2. І лише у важкохворих із сепсисом кортикостероїди можуть призвести до невеликого зниження смертності [26]. Рекомендовано застосування дексаметазону при кисневій підтримці, при вагітності — гідрокортизону 80 мг в/в, або преднізолону — 40 мг перорально максимально 10 днів [26].
5. Терапія моноклональними антитілами Ronapreve чи Regkirona Ronapreve 120 mg/mL: casirivimab і imdevimab — це два нейтралізуючі рекомбінантні людські моноклональні антитіла IgG1 (Committee for Medicinal Products for Human Use, 2021).
6. Антибактеріальна терапія.

**Таблиця 1. Основні підходи до лікування тяжкої форми COVID-19 відповідно до рекомендацій Sepsis Campaign Alliance 2021**

Патологічний стан	Запропоновані підходи	Ступінь доказовості
Імуносупресія	Блокування імунних контрольних точок, зокрема PD-1/PDL-1, для відновлення імунної компетентності в пацієнтів із COVID-19	Слабка рекомендація
Гіперзапальна реакція	Оцінка параметрів: ШОЕ, С-РБ, ІЛ-6, ІЛ-8, прокальцитонін, феритин, рецептор активатора плазміногену розчинної урокінази. Використання підходів, що підвищують імунітет, таких як вітаміни, антиоксиданти та інші харчові добавки, що можуть підвищити імунну відповідь, також слід розглянути для лікування пацієнтів із імуносупресією при COVID-19	Слабка рекомендація
Гіповолемія, що призводить до гіпотензії, низької перфузії тканин і поліорганної дисфункції	Рідинна ресусцитація з метою відновлення внутрішньосудинного об’єму, адекватної перфузії тканин та гомеостазу органів. Вазопресори та судинні дилататори	Слабка рекомендація Слабка рекомендація



Важлива роль у лікуванні тяжкої форми коронавірусного захворювання належить щоденній переоцінці тактики лікування та чіткому клінічному і лабораторному моніторингу пацієнтів:

— **покращення:** періодичне підвищення температури до 38 °С, С-реактивний білок знижується чи в нормі;

— **погіршення:** тривала гіпертермія, зростання С-реактивного білка, зниження респіраторного індексу, нові зміни на рентгені чи при виконанні УЗД легень, гемодинамічна нестабільність, зростання РСТ > 0,5, необхідний забір посівів (мокротиння, сеча, кров).

**Антибактеріальна терапія: stop** — немає ознак бактеріальної інфекції, РСТ < 0,25; немає фокальних консолидацій під час виконання УЗД легень чи рентгену, покращення респіраторного індексу.

**Антибактеріальна терапія: продовження** — ознаки розвитку пневмонії/вентилятор-асоційованої пневмонії, катетер-асоційованої інфекції, пошук джерела інфекції. Призначення антибіотиків із урахуванням:

- алергічного анамнезу;
- можливої супутньої інфекції сечовивідного тракту;
- ранніх ознак гострого ураження нирок;
- локального паспорту відділення;
- локальних мультирезистентних штамів.

Механізми, за допомогою яких вірусні інфекції, включаючи SARS-CoV-2, можуть спричинити супутні та вторинні бактеріальні інфекції, включають пошкодження дихальних шляхів і водночас дефекти як уродженої, так і набутої імунної відповіді, що забезпечує сприятливе середовище для росту бактерій, приєднання інфекції та вторгнення в здорові ділянки легень. Langford et al. прослідкували наявність супутньої інфекції у 3,5 % (95% ДІ 0,4–6,7) та вторинної інфекції у 14,3 % (95% ДІ 9,6–18,9) пацієнтів із COVID-19 [28]. Частка пацієнтів із COVID-19 із бактеріальною інфекцією становила 6,9 % (95% ДІ 4,3–9,5): від 5,9 % у госпіталізованих пацієнтів до 8,1 % серед важкохворих. Незважаючи на загальний низький рівень діагностованих бактеріальних інфекцій, понад 70 % пацієнтів отримували антибіотики, що свідчить про надмірне неконтрольоване призначення антибактеріальних засобів. У нещодавньому систематичному огляді та метааналізі препринтів, що включає 48 статей, загальна поширеність супутньої інфекції становила 12 % (95% ДІ 6–18), а суперінфекції — 14 % (95% ДІ 9–21), із найвищою поширеністю 17 % (95% ДІ 1–43) серед пацієнтів відділень інтенсивної терапії. Серед тих, у кого були супутні інфекції, трьома найбільш часто виявленими бактеріями були стрептококи (17,9 %), *Klebsiella pneumoniae* (16,7 %) та *Haemophilus influenzae* (12,4 %). Трьома найбільш часто ідентифікованими вірусами серед пацієнтів із супутньою інфекцією були вірус грипу типу А (8,1 %), риновірус (6,3 %) та коронавіруси, що не належать до SARS-CoV-2 (3,7 %), серед грибкових збудників — лише *Candida* spp. (0,7 %) і *Mucor* spp. (0,7 %) [27]. У пацієнтів, які не хворіють на COVID, дані Міжнародного консорціуму з контролю внутрішньолікарняних інфекцій (INICC) чітко показують більш високі показники катетер-асоційованої інфекції

судинного русла, вентилятор-асоційованої пневмонії та катетер-асоційованих інфекцій сечовивідних шляхів. Автори повідомили, що найпоширенішими порушеннями функції органів перед смертю були легеневі (81,7 %), неврологічні (57,3 %) та ниркові (39 %). Цікаво, що септичний шок був діагностований у 40,2 % випадків, а зазначений як основна причина смерті лише у 26,8 % пацієнтів [29].

## Висновки

Тяжкість пандемії COVID-19 вимагає різноманітних рішень, висока складність і гетерогенність пацієнтів із коронавірусним захворюванням, які потребують багатопрофільного лікування, і надалі потребують досліджень. Адаптація існуючих схем лікування захворювань із подібним патогенезом перебігу може допомогти покращити результати лікування та знизити смертність, пов'язану з інфекцією SARS-CoV-2. Проте при обговоренні паралелей між COVID-19 і сепсисом, з урахуванням їх схожості щодо імунопатогенезу та патофізіології, запропоновані лікувальні позиції слід переглядати індивідуально, з оглядом на клінічну оцінку пацієнта та лабораторні показники.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Schlapbach L.J., Trick J., Roger T. Editorial: The immunology of sepsis—understanding host susceptibility, pathogenesis of disease, and avenues for future treatment. *Front. Immunol.* 2020. 11. 1-4. doi: 10.3389/fimmu.2020.01263.
2. Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2020. 395. 200-11. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
3. Chang J.C. Sepsis and septic shock: endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease. *Thromb. J.* 2019. 17. 1-9. doi: 10.1186/s12959-019-0198-4.
4. Angus D.C., Van Der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *New Engl. J. Med.* 2013. 369. 840-51. doi: 10.1056/NEJMr1208623.
5. Pop-Began V., Păunescu V., Grigorean V., Pop-Began D., Popescu C. Molecular mechanisms in the pathogenesis of sepsis. *J. Med. Life.* 2014. 7. 38-41. doi: 10.4172/2155-9899.S1.019.
6. Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin. Immunopathol.* 2017. 39. 517-28. doi: 10.1007/s00281-017-0639-8.
7. Huang M., Cai S., Su J. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. 20. 1-31. doi: 10.3390/ijms20215376.
8. Poll T., van de Veerdonk F.L., Scicluna B.P., Netea M.G. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat. Rev. Immunol.* 2017. 17. 407-20. doi: 10.1038/nri.2017.36.
9. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020. 395. 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

10. 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. 71. 762-8. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
11. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020. Feb. 15. 395(10223). 497-506.
12. 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 Jul. 28. 71(15). 762-768.
13. Wang C., Xie J., Zhao L. et al. Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *E. Bio. Med.* 2020. 57. 1-9. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102833.
14. Leisman D.E., Ronner L., Pinotti R., Taylor M.D., Sinha P., Calfee C.S. et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respiratory Med.* 2020. 8. 1233-44. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5.
15. Remy K.E., Mazer M., Striker D.A., Ellebedy A.H., Walton A.H., Unsinger J. et al. Severe immunosuppression and not a cytokine storm characterizes COVID-19 infections. *JCI Insight.* 2020. 5. 1-15. doi: 10.1172/jci.insight.140329.
16. Wang F., Nie J., Wang H., Zhao Q., Xiong Y., Deng L. et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J. Infect. Dis.* 2020. 221. 1762-9. doi: 10.1093/infdis/jiaa150.
17. Zheng M., Gao Y., Wang G., Song G., Liu S., Sun D. et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.* 2020. 17. 533-5. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2.
18. Костюк Т.Р., Левчук А.О., Сидорова А.О. Вивчення ролі лімфопенії у перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів. *Український науково-медичний молодіжний журнал.* 2021. № 3. С. 42.
19. Roham M., Abbaszadeh A., Zendejdel A., Momeni M., Mirzae N., Gholami M. Prognostic factors of sepsis rapid progression in patients admitted to Intensive Care Unit. *Ann. Trop. Med. Public Health.* 2017. 10. 1770-3. doi: 10.4103/ATMPH.ATMPH\_646\_17.
20. Perez-Guzman P.N., Daunt A., Mukherjee S., Crook P., Forlano R., Kont M.D. et al. Clinical characteristics and predictors of outcomes of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in a Multiethnic London National Health Service Trust: A retrospective cohort study. *Clin. Infect. Dis.* 2020. 1-11. doi: 10.1093/cid/ciaa1091.
21. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020. 395. 1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
22. 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.* 2020 Mar. 28. 395(10229). 1054-1062.
23. Alhazzani W., Miller M.H., Arabi Y.M., Loeb M., Gong M.N., Fan E. et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intens. Care Med.* 2020. 46. 854-7. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5.
24. Grein J., Ohmagari N., Shin D. et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe COVID-19. *Engl. J. Med.* 2020 Jun. 11. 382(24). 2327-2336.
25. Shakoory B., Carcillo J.A., Chatham W.W. 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 Feb. 44(2). 275-81.
26. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *RECOVERY Collaborative Group.* *Engl. J. Med.* 2021 Feb. 25. 384(8). 693-704. [PubMed] [Ref list] (RECOVERY).
27. Кучинська І.А., Савченко Б.О., Андрюхов А.Г., Іванченко А.М., Асташкіна Н.В., Гулеватий Є.О. Синдром поліорганної недостатності в пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусної хвороби (COVID-19). *Медицина невідкладних станів.* 2021. 17(2). С. 30-38. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230632>.
28. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D.R., Soucy J.R., Daneman N. Bacterial coinfection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020 Dec. 26(12). 1622-1629.
29. Ketcham S.W., Bolig T.C., Molling D.J., Sjoding M.W., Flanders S.A., Prescott H.C. Causes and Circumstances of Death among Patients Hospitalized with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021 Jun. 18(6). 1076-1079.
30. Halushko O., Loskutov O., Kuchynska I., Boliuk M., Synytsyn M. The Main causes of the complicated course of COVID-19 in patients with diabetes mellitus and treatment (review). *Georgian Medical News.* 2020 Oct. 307. 114-120. PMID: 33270588.

Отримано/Received 03.12.2021

Рецензовано/Revised 10.12.2021

Прийнято до друку/Accepted 13.12.2021 ■

I.A. Kuchynska<sup>1,2</sup>, V.M. Bogomaz<sup>2,3</sup>, O.A. Halushko<sup>1</sup>, A.O. Sydorova<sup>2,3</sup>, A.H. Andriukhov<sup>2</sup>, V.P. Romanyuk<sup>2,3</sup>, L.I. Antoniuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### COVID-19 and sepsis: clinical parallels of clinical course and treatment options

**Abstract.** The article analyzes syndrome complex in sepsis and severe COVID-19, identifies the main pathophysiological priorities in the diagnosis and differences in treatment. Adaptation of existing treatment regimens for diseases with similar pathogenesis may help to improve treatment outcomes and reduce SARS-CoV-2-related mortality. However, when discussing the parallels between COVID-19 and sepsis, focusing on

their similarities in immunopathogenesis and pathophysiology, the proposed treatment options should be reviewed based on the patient's clinical assessment and laboratory parameters individually.

**Keywords:** sepsis; systemic inflammatory response syndrome; COVID-19; immunosuppression; diagnostic criteria; treatment; review