

Immune Pathogenesis of COVID-19 Intoxication: Storm or Silence?

Mikhail Kiselevskiy, Irina Shubina, Irina Chikileva, Suria Sitdikova,
Igor Samoilenko, Natalia Anisimova, Kirill Kirgizov, Amina Suleimanova,
Tatyana Gorbunova and Svetlana Varfolomeeva
Pharmaceuticals **2020**, *13*, 166; doi:10.3390/ph13080166

Иммуннопатогенез интоксикации при COVID-19: шторм или безмолвие?

М. Киселевский, И. Шубина, И. Чикилёва, С. Сидикова, И. Самойленко,
Н. Анисимова, К. Киргизов, А. Сулейманова, Т. Горбунова, С. Варфоломеева

Abstract: дисрегуляция иммунной системы несомненно играет важную и, возможно, детерминирующую роль в патогенезе COVID-19. Хотя основная терапия проявлений интоксикации при COVID-19 направлено на нейтрализацию чрезмерного воспалительного процесса, стоит рассмотреть равноценную по значимости проблему состояния иммуносупрессии, включающей иммунный паралич, который приводит к развитию вторичных инфекций. Поэтому выбор стратегии лечения иммунно-опосредованных осложнений коронавирусной инфекции подобен выбору между Сциллой и Харибдой, и в борьбе с цитокиновым штормом жизненно важно не пропустить точку иммунного безмолвия, приводящую к иммунному параличу.

1. Введение

Заболевание COVID-19 (corona virus disease 2019) впервые было официально зарегистрировано в декабре 2019 года, и в настоящий момент является одной из наиболее распространённых и агрессивных инфекций, наряду с SARS (severe acute respiratory syndrome) и MERS (Middle East respiratory syndrome) [1,2]. В соответствии с опубликованными статистическими данными (e.g., Kaggle COVID-19 Dataset) к июлю 2020 года зарегистрировано более 14.5 млн. подтверждённых случаев заболевания COVID-19 и 608 000 смертей по всему миру. В 2002 году около 8000 человек были инфицированы SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus – тяжёлый острый респираторный коронавирус-ассоциированный синдром) в китайской провинции Гуандонг, летальность составила 10%. В 2012 году вторая вспышка инфекции была вызвана вирусом MERS-CoV [3]. Эти три коронавируса SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 вызывают сухой кашель, недомогание, мышечные и головные боли. У пациентов с тяжёлым течением болезни наблюдают тяжёлый острый респираторный синдром и респираторный дистресс-синдром (ARDS) [4–8]. Иммунная система играет важную роль в борьбе с вирусной инфекцией. Однако чрезмерный иммунный ответ может привести к развитию системной воспалительной реакции, нарушениям функций различных органов и полиорганной недостаточности (multiple organ failure, MOF) (Figure 1). Чрезмерный или изменённый иммунный ответ может способствовать развитию атипичной пневмонии. Эта связь доказана на основании данных, показавших, что степень проявления респираторного дистресс-синдрома возрастает, несмотря на уменьшение вирусной нагрузки [9]. Также прогрессирование острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS) сопровождается увеличением циркулирующих медиаторов воспаления, которые вызывают такие опасные осложнения COVID-19, как системный воспалительный ответ и сепсис-подобные явления [10–12]. На поздних стадиях заболевания у пациентов может развиваться лёгочная дисфункция и полиорганная недостаточность с острым нарушением функций печени и почек, гипоксической энцефалопатией, диссеминированной внутрисосудистой коагулопатией/тромбоэмболической болезнью (DIC) и септическим шоком. Развитие этих осложнений сопряжено с фатальными исходами у больных COVID-19. Следовательно, эта инфекция может приводить как к острому респираторному дистресс-синдрому (ARDS), так и к системной воспалительной реакции с последующей полиорганной недостаточностью. Цитокиновый шторм, который индуцирует системный воспалительный ответ, вирус-ассоциированный сепсис, воспалительные нарушения в лёгких (пневмониты или ARDS), шок и полиорганную недостаточность, играет значительную роль в патогенезе COVID-19, что также характерно для SARS and MERS (Figure 1). Другим симптомом

тяжёлой коронавирусной инфекции является лимфопения, которая становится критической на поздних стадиях заболевания [13,14].

Пока что не существует какого-либо эффективного специфического противовирусного лечения COVID-19. Следовательно, наиболее адекватной является применение терапии, которая ослабляет симптомы заболевания и способствует восстановлению функций органов. Такие противовирусные препараты, как Оселтамивир (Oseltamivir), Арбидол (Arbidol), Лопинавир/Ритонавир (Lopinavir/Ritonavir) и Интерферон-α показали определённую эффективность в монорежиме или в комбинированной терапии. Однако терапия глюкокортикостероидами, направленная на сдерживание цитокинового шторма, не показала какой-либо достоверной клинической эффективности. Терапия иммуноглобулинами также продемонстрировала низкую эффективность. Таким образом, выявление популяции высокого риска и/или наиболее раннее начало лечения являются ключевыми для сокращения уровня смертности.

В соответствии с базой данных MEDLINE (PubMed) в 2020 году (июль 2020 г.), вышло более 150 публикаций по клиническим испытаниям и обзорам, которые описывали иммунные нарушения, являющиеся основными составляющими патогенеза коронавирусной инфекции у больных COVID-19.

Однако иммунные механизмы, которые вызывают системную воспалительную реакцию, органную дисфункцию и полиорганную недостаточность при COVID-19, до сих пор не установлены. Таким образом, наилучшее понимание иммунопатогенеза заболевания имеет первостепенное значение для обеспечения научной обоснованности эффективного лечения инфекции. Мы тематически сфокусировали внимание на иммунопатогенезе COVID-19 и родственных коронавирусов, клинические исследования и прогностические иммунологические маркёры, а также на проводимую в настоящее время иммунотерапию и перспективную иммунотерапевтическую стратегию.

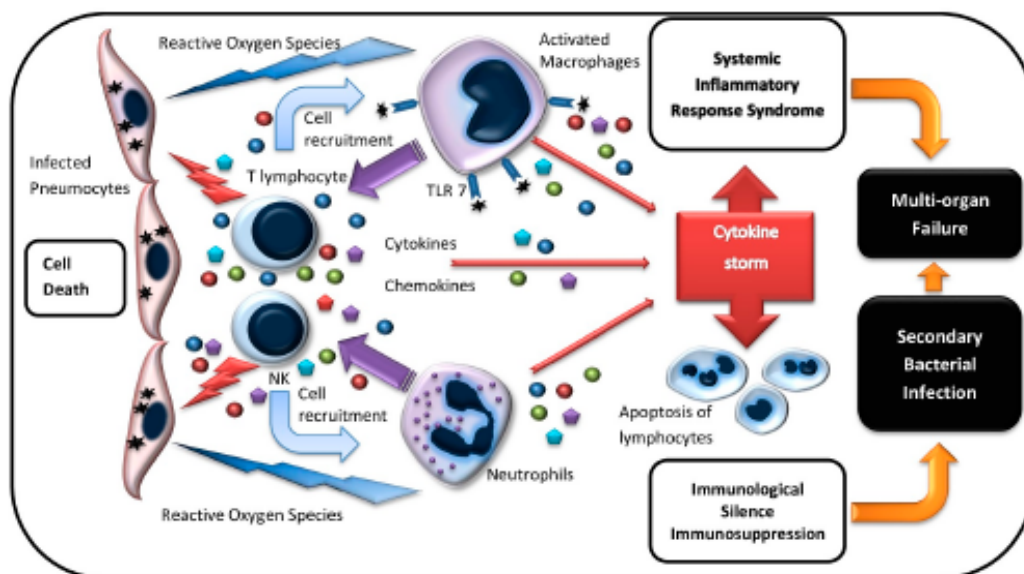


Рис.1. Иммунологические нарушения, сопутствующие инфекции COVID-19.

Пневмоциты, инфицированные SARS-CoV-2 узнаются и лизируются посредством иммунных эффекторных клеток врождённого (NK-клетки) и адаптивного (Т-клетки) иммунитета. Активированные лимфоциты производят большой спектр цитокинов и хемокинов, привлекающих макрофаги и нейтрофилы к месту инфекции. Активированные макрофаги и нейтрофилы являются источником реактивных форм кислорода, который повреждает ткань лёгкого. Также макрофаги через TLR7 индуцируют взаимодействие с вирусной РНК. Макрофаги стимулируют сверхпродукцию провоспалительных цитокинов и цитокиновый шторм, что, в конечном счёте, реализуется в синдром системного воспалительного ответа и полиорганную недостаточность. Повышенный уровень медиаторов воспаления сопровождается апоптозом иммунных эффекторных клеток, что приводит к лимфопении и, как следствие, к иммуносупрессии. На этой стадии могут развиваться вторичные бактериальные инфекции.

2. COVID-19 у онкологических больных

Предполагается, что инфекция COVID-19 обладает повышенным риском для онкологических больных, особенно, если больные недавно проходили курс химиотерапии, облучения и иммунотерапии [15]. Liang W. et al. [16] показал, что для онкологических пациентов повышен не только риск тяжёлых осложнений коронавирусной инфекции, требующих инвазивной вентиляции, но и высокий уровень летальности по сравнению с пациентами без онкологии. Кроме того, у пациентов в течение месяца после химиотерапии или хирургического вмешательства был повышен риск развития тяжёлого заболевания по сравнению с пациентами, не получавшими противоопухолевую терапию. Подобные данные были получены в ретроспективном многоцентровом исследовании, в котором участвовало 67 онкологических больных с COVID-19 из госпиталя г. Ухань провинции Хубей, Китай (hospitals in Wuhan, Hubei province, China). Исследование показало, что у большинства онкологических больных с COVID-19, в сравнении с пациентами без онкологии, развивалось тяжёлое заболевание с плохим прогнозом. Тенденция к ухудшению прогноза была более чёткой у пациентов во время курса противоопухолевой терапии [17]. Было обнаружено, что госпитализация, а также повторные визиты в больницу являются фактором риска заболевания COVID-19 [18]. В целом, 48–54% онкобольных имели повышенный риск серьёзных осложнений и от 5.6% до 29% случаев – риск смертельного исхода [19]. Однако интересно отметить, что у пациентов с раком лёгкого не наблюдали повышения риска тяжёлых осложнений по сравнению с другими типами рака. Для онкологических больных, получавших иммунотерапию ингибиторами контрольных точек (checkpoint inhibitors), также было характерно повышение риска тяжёлых осложнений коронавирусной инфекции в результате иммуноопосредованных процессов, называемых цитокиновым штормом. Эти наблюдения указывают на сходство механизмов иммунных дисфункций, которые возникают вследствие осложнений COVID-19, и противоопухолевой терапии ингибиторами контрольных точек (immune checkpoint inhibitors, ICI) [20]. Однако восприимчивость к бактериальной или вирусной инфекции у онкобольных после ICI-терапии недостаточно изучена. С другой стороны, в отличие от химиотерапии, ICI-иммунотерапия может восстанавливать компетентность клеточного иммунитета [21]. Но, в то же время, имеются опасения относительно ICI-терапии COVID-19 пациентов, поскольку ICI-индуцированные пневмониты могут усугублять течение вирусной пневмонии.

Эффект сверхпродукции провоспалительных медиаторов, стимулированной ICI-терапией и вирусной инфекцией, вероятнее всего, суммируется, что приводит к фатальным последствиям [22]. Также предполагается, что адоптивная иммунотерапия генетически модифицированными CAR-T-клетками (chimeric antigen receptor T cells) повышает риск неблагоприятного исхода у онкологических больных COVID-19, принимая во внимание, что цитокиновый шторм является частым нежелательным явлением CAR-T терапии [23]. Иммунодефицит, который наблюдают у детей с раком, получающих противоопухолевое лечение, может представлять потенциальную опасность возникновения тяжёлых осложнений COVID-19. Но единичные сообщения о случаях COVID-19 у детей, проходивших противоопухолевое лечение, указывали на отсутствие симптомов или их слабое проявление [24]. Более того, по некоторым данным, у пациентов (как взрослых, так и детей) с подавленной иммунной системой вследствие развития злокачественных образований, противоопухолевой терапии или трансплантации наблюдается благоприятная реакция на лечение COVID-19 по сравнению с пациентами, имеющими другие сопутствующие заболевания. Эти результаты могут быть объяснены отсутствием гиперэкспрессии воспалительных реакций вследствие подавленного иммунного ответа, отчего и наблюдается слабое проявление признаков заболевания, обусловленного SARS-CoV-2 [25].

Несмотря на редкое сочетание онкологии и COVID-19 у детей, стоит обратить пристальное внимание на две группы пациентов – это дети первого года жизни и дети с острым лимфобластным лейкозом (acute lymphoblastic leukemia, ALL), которые получали поддерживающую терапию. Ограниченные последующие наблюдения зарегистрировали летальный исход в обеих группах. Возможно, эти неблагоприятные исходы были детерминированы тяжёлой иммунной дисфункцией, по причине, с одной стороны, возрастной

незрелости иммунной системы и, с другой стороны, отсутствием лимфатического звена иммунитета. В Италии имеется своеобразный опыт лечения детей с онкологией и последующей трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при сопутствующей коронавирусной инфекции. Так, Balduzzi A. et al. описали относительно слабые проявления COVID-19 у детей с острым лимфобластным лейкозом, остеосаркомой и рабдосаркомой [26]. Пациенты, участвующие в исследовании, имели стандартный риск заболевания. Поэтому авторы сделали заключение о слабой степени проявления признаков инфекции COVID-19 в этой группе [26]. В исследовании Liang W. et al. обследовано 18 пациентов с COVID-19 и онкологией [16]. Авторы продемонстрировали более тяжёлое течение COVID-19 у онкологических больных и, как результат, неблагоприятный исход заболевания. Различные научные статьи описывают общепринятые меры профилактики и лечения COVID-19 у детей с раком, которые соответствуют рекомендованной противoinфекционной терапии в основной популяции [27]. Однако авторы предлагают продолжать терапию по мере возможности, но воздержаться от интенсивной химиотерапии и особенно иммунотерапии для детей с онкологией на стадии ремиссии.

3. Лимфопения как прогностический маркёр тяжести COVID-19 и иммуносупрессии

Лимфопения указывает на тяжесть заболевания. Она наблюдалась у 85% больных COVID-19 в критическом состоянии, что определило её значимую прогностическую ценность в сравнении с другими лабораторными тестами [28]. В качестве предикторов можно рассматривать как относительное, так и абсолютное число лимфоцитов в периферической крови. Относительное количество лимфоцитов у пациентов с выраженной интоксикацией и тяжёлым течением заболевания снижалось до 5% в течение двух недель от начала заболевания и увеличивалось примерно до 10% при выздоровлении. Однако у больных средней степени тяжести наблюдали только незначительные отклонения этого параметра [29]. Снижение относительного числа лимфоцитов до значений ниже 20% у пациентов с COVID-19 в первые 10–12 дней заболевания рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор, а снижение количества лимфоцитов ниже 5% указывает на высокий риск летального исхода, и эти пациенты требуют проведения интенсивной терапии. У пациентов отделения интенсивной терапии, в среднем, насчитывают около 800 клеток/литр. В тяжёлых случаях абсолютное число лимфоцитов резко падает до 100 клеток/литр [30,31]. Как правило, устойчивая и тяжёлая лимфопения наблюдалась у скончавшихся пациентов в отличие от выздоровевших. Эти данные предполагают, что интоксикация при COVID-19 приводит к нарушениям иммунного статуса с последующей иммуносупрессией и в результате приводит к иммунному параличу. Хотя большинству пациентов с коронавирусной инфекцией свойственна лимфопения, у них в крови не наблюдаются значительные изменения количества нейтрофилов. Повышенное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (N/L) наблюдали у больных с тяжёлым течением заболевания и лимфопенией, которая рассматривается в качестве маркёра системного воспаления. Так у пациентов с сепсисом высокие значения отношения N/L коррелировали с тяжестью заболевания по шкале APACHE II и уровнем 28-дневной летальности [32]. Эти данные предполагают, что высокие значения отношения N/L ассоциируются с неблагоприятным исходом у больных COVID-19. Лимфопения у больных COVID-19, особенно в тяжёлых случаях, является результатом снижения количества, прежде всего, CD4+Т-хелперных клеток. Однако в отношении количества CD8+Т-клеток и В-клеток не выявлено значительных изменений. Выраженная лимфопения сопряжена не только с сокращением количества CD3+CD4+Т-клеток, но также и с подавлением их дифференцировки из наивных CD4+Т-клеток в эффекторные клетки памяти, которые играют особенно важную роль в адаптивном противoinфекционном иммунитете. Известно, что баланс между наивными CD4+Т-хелперными клетками и Т-клетками памяти является решающим в развитии эффективного иммунного ответа [33].

Для тяжёлых больных COVID-19 характерно снижение количества Т-регуляторных (Treg) клеток, которые играют важную роль в ослаблении чрезмерного воспалительного ответа на вирусную инфекцию [34–36]. У больных COVID-19 наблюдали повышенную экспрессию активационных

маркёров CD69 и CD38, существенно важных для клональной экспансии лимфоцитов и продукции различных цитокинов, включая и провоспалительные цитокины [37–39]. В частности, в предшествующих исследованиях показано, что у активированных Т-лимфоцитов наблюдается повышенная продукция IL-2, IFN- γ и высокий уровень внутриклеточных цитокинов IL-6 и GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), которым присуща важная роль в индукции цитокинового шторма при коронавирусных инфекциях [40–43]. С другой стороны, ряд исследований показали, что Трег-клетки, экспрессирующие активационные маркёры CD38 and CD69, характеризовались повышенной супрессорной активностью и, как следствие, увеличенной продукцией IL-10 в сравнении с наивными Трег-клетками [44]. Аналогичная ситуация характерна для больных сепсисом, где снижение экспрессии HLA-DR у CD14+моноцитов приводит к понижению их антиген-презентирующей функции и предотвращает индукцию адаптивного иммунного ответа, это может указывать на состояние тяжёлой иммуносупрессии, которая приводит к иммунному параличу у больных COVID-19 [45].

Эти данные демонстрируют, что дисрегуляция иммунных реакций у больных COVID-19 в критически тяжёлой стадии, которая является следствием сверхпродукции как провоспалительных, так и супрессорных биорегуляторов, в основном и определяет иммунный патогенез инфекции (Figure 1).

4. Цитокиновый шторм

Цитокины и хемокины являются чрезвычайно важными факторами в механизмах регуляции иммунитета и иммунопатологии вирусных инфекций [46]. Хотя нет прямых доказательств участия провоспалительных цитокинов и хемокинов в лёгочной патологии у пациентов с коронавирусной инфекцией, но результаты лабораторных тестов (таких, как повышенные уровни цитокинов и хемокинов у инфицированных пациентов) коррелируют с тяжестью заболевания и неблагоприятным исходом, что подчёркивает значение чрезмерных воспалительных реакций в патогенезе COVID-19 [47]. В частности, уровень циркулирующего IL-6 тесно связан с тяжестью COVID-19. Повышенные концентрации IL-6 были обнаружены у больных с тяжёлым респираторным синдромом. Ulhaq ZS et al. [48] провели мета-анализ 9 исследований и показали, что, несмотря на гетерогенность исследованных выборок, уровни IL-6 были значительно выше у больных с тяжёлым течением заболевания по сравнению со средней и легкой степенью тяжести. Повышенная продукция IL-6, как показано ранее, приводит к подавлению экспрессии HLA-DR (human leukocyte antigen, DR isotype) на поверхности CD14+ моноцитов [49]. Вероятно, те же процессы происходят и у больных COVID-19 и, таким образом, сверхпродукция IL-6 обуславливает низкую экспрессию HLA-DR на CD14+моноцитах.

Повышенные концентрации растворимых рецепторов к IL-2, IL-8, IL-10, and TNF- α были зарегистрированы в дополнение к повышенному уровню IL-6 в сыворотке [47], в то же время IL-1 β не определялся у большинства пациентов [12]. С. Huang et al. исследовали цитокины и хемокины у больных COVID-19 и показали, что повышение концентрации IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor), IP10 (INF--inducible protein 10), MCP1 (monocyte chemo-attractant protein 1), MIP1A (macrophage inflammatory protein 1 alpha), TNF- α были обнаружены в плазме больных с тяжёлым течением инфекции [50]. Zhou Y. et al. [41] проанализировали иммунные показатели у больных COVID-19, особенно у тяжёлых и при наличии неблагоприятного исхода, и они показали, что в таких случаях в сыворотке тоже выявляются повышенные концентрации связанных с воспалением цитокинов, включая IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP10, MCP1, MIP1A, и TNF- α . Некоторые авторы упоминали о сверхпродукции других медиаторов воспаления – IL-12, IL-13, IL-17, IFN-, MCP1, фактора роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF), TNF- α и фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) [51].

Чрезвычайно активный иммунный ответ может быть обусловлен патогенными GM-CSF+Т-хелперами-1 и индуцированными или воспалительными CD14+CD16+моноцитами/макрофагами, которые играют важную роль в лёгочной иммунопатологии и системном воспалительном ответе у больных COVID-19. Повышенные уровни провоспалительных биорегуляторов у инфицированных

приводят к активации клеточного звена иммунного ответа с Т-хелперами 1 типа. Однако инфекция COVID-19 также приводит и к повышенной секреции цитокинов Т-хелперов 2 типа IL-4 and IL-10 [52]. Таким образом, эти результаты демонстрируют, что определение содержания циркулирующих цитокинов, в частности, IL-6 and GM-CSF, может оказаться исключительно важным для прогноза прогрессирования болезни у больных COVID-19. Кроме того, медиаторы воспаления являются потенциальной мишенью в терапии COVID-19.

5. Иммунопатогенез острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS) и системного воспалительного ответа, включая синдром активации макрофагов (MAS)

На первом этапе вирусной инфекции и в процессе всего инфекционного процесса элиминация вируса включает эффекторные механизмы врождённого иммунитета, натуральные киллерные клетки (NK-клетки) и Т-клетки, которые распознают и лизируют вирус-инфицированные клетки, пропуская стадию презентации антигена и рекрутируя нейтрофилы, моноциты и макрофаги к месту инфекции посредством продукции цитокинов и хемокинов (Figure 1). С другой стороны, привлечение различных клеток врождённого иммунитета к месту инфекции обеспечивает элиминацию вируса и является триггером для реакций адаптивного иммунитета за счёт презентации антигена. Однако эти иммуноциты обладают вторичным повреждающим эффектом, который реализуется в виде высвобождения большого количества активных медиаторов и реактивных форм кислорода. Активные медиаторы и реактивные формы кислорода разрушают не только вирус-инфицированные клетки, но и соседние интактные клетки (Figure 1).

Повышенная продукция биоактивных молекул может вызвать системный воспалительный ответ, органную дисфункцию и полиорганную недостаточность, явиться причиной иммуносупрессии в результате апоптоза лимфоцитов. Наряду с этим процессом, развивающаяся лимфопения предотвращает развитие адаптивного иммунитета, поскольку элиминация вируса эффекторами врождённого иммунитета является эффективной в силу неспецифических механизмов действия. Повышенный уровень IL-6 дополнительно снижает функции NK-клеток [53].

Проявлениями COVID-19 могут быть лихорадка, головная боль, недомогание и т.д., может развиваться и DIC-синдром (disseminated intravascular coagulation/thromboembolic disease syndrome – синдром внутрисосудистого свёртывания/синдром тромбоемболической болезни), шок и полиорганная недостаточность. Развитие заболевания от средней до тяжёлой степени тяжести у больных COVID-19 может быть обусловлено цитокиновым штормом, который является преимущественно следствием активации макрофагов. Макрофаги – основные продуценты цитокинов, включая IL-6 и другие медиаторы воспаления в ответ на вирусную инфекцию, которые вызывают цитокиновый шторм и системные воспалительные реакции [54].

Синдром активации макрофагов (macrophage activation syndrome, MAS) детально описан у пациентов с такими аутоиммунными заболеваниями, как ювенильный идиопатический артрит и системная красная волчанка [55].

Для пациентов, у которых развивается синдром активации макрофагов, характерно быстрое начало лихорадки, цитопении, коагулопатии, повышенный уровень трансаминаз и полиорганная недостаточность, т.е. имеется типичная картина интоксикации, обусловленной COVID-19. Одним из основных симптомов синдрома активации макрофагов (MAS) является гемофагоцитоз, заключающийся в абсорбции клеток крови, включая эритроциты, лейкоциты или тромбоциты, в костном мозге CD163+макрофагами печени и селезёнки и/или гистиоцитами, экспрессирующими высоко аффинный сквендж-рецепторный комплекс гемоглобин-гаптоглобин [56]. Обнаружение растворимой α -цепи IL-2 рецептора (sCD25) and sCD163 в сыворотке является симптомом гемофагоцитоза [57]. Одно из проявлений синдрома активации макрофагов состоит в высоком уровне медиаторов воспаления IL-6, IL-1 β , IL-18, and IFN- γ [58,59]. Обследование пациентов с этим синдромом выявило воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из активированных Т-лимфоцитов и макрофагов или гистиоцитов, которые поглощают нормальные гемопоэтические клетки [60]. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, или синдром активации

макрофагов, у пациентов с аутоиммунными заболеваниями является тяжёлым осложнением и характеризуется сепсис-подобной клинической картиной [61]. Исторически, золотой стандарт лечения синдрома активации макрофагов (MAS) включал глюкокортикостероиды, иммуноглобулины и циклоспорин. Однако, несмотря на интенсивную терапию, уровень летальности этих пациентов достигал 20% [62]. Синдром активации макрофагов (MAS), или гемофагоцитарный синдром, развивается в случаях тяжёлых вирусных инфекций с лихорадкой. В частности, гемофагоцитоз наблюдали при лихорадке Денге с синдромом полиорганной недостаточности и при инфекции, вызванной вирусом Эпштейн-Барр. Проявление синдрома активации макрофагов (MAS) при вирусной инфекции регистрируется в виде системной воспалительной реакции, возникающей вследствие чрезмерной активности лимфоцитов и макрофагов. Неконтролируемая повышенная иммунная активность сопровождается высокой температурой, цитопенией, коагулопатией и повышением уровня sCD25 и sCD163 в сыворотке крови [63,64]. Симптомы гемофагоцитоза гигантскими полинуклеарными макрофагами были зарегистрированы у больных с ослабленным иммунитетом, у которых есть предрасположенность к вирусной пневмонии [65]. Гигантские макрофаги и гиперпластичные пневмоциты были выявлены у больных с SARS и при диффузном альвеолярном повреждении лёгких. Такие гигантские клетки не обнаруживали в образцах биопсии лёгких у больных терминальной стадии и выявлялись только при прогрессировании заболевания более восьми дней [66]. Явления гемофагоцитоза макрофагами и атрофии белой пульпы селезёнки были зарегистрированы у больных с SARS. Такие же морфологические изменения наблюдали в 1997 году у больных с неблагоприятным прогнозом при гриппе штаммом H5N1. Исследователи считают, что причиной этого гемофагоцитоза при пневмонии на фоне гриппа штаммом H5N1 является цитокиновая дисрегуляция [4,67,68]. Подобные морфологические изменения лёгких были описаны китайскими исследователями в образцах биопсии больных COVID-19. Авторы показали наличие инфильтрации ткани лёгкого CD68+макрофагами [69]. По данным Rossi F. et al., у всех больных COVID-19 с проявлениями тяжёлой дыхательной недостаточности (severe respiratory failure, SRF) наблюдали развитие повышенных воспалительных реакций с признаками иммунной дисрегуляции или синдрома активации макрофагов (MAS) после активации M1-макрофагов провоспалительными медиаторами [70]. Однако необходимы дополнительные исследования для выяснения роли M1- и M2- популяций макрофагов.

Многие врачи рассматривают интоксикацию, ассоциированную с тяжёлой COVID-19 инфекцией, как сепсис-подобное состояние, которое подобно процессу, связанному с бактериальной пневмонией при фатальном исходе [71]. Однако ряд авторов предполагают, что COVID-19 обладает уникальным набором иммунных дисфункций, которые проявляются лимфопенией, высоким уровнем С-реактивного белка и повышением D-димеров, что отражает дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами и, возможно, это отличает данную инфекцию от классического сепсиса [72]. Однако, иммунная дисрегуляция при классическом сепсисе у критических больных также проявляется в виде синдрома активации макрофагов и цитокинового шторма [73]. Следует добавить, что сепсис-индуцированный иммунный паралич характеризуется лимфопенией, преимущественно по CD4+Т-лимфоцитам [74,75], что позволяет рассматривать тяжёлую COVID-19 интоксикацию как сепсис-подобный синдром или вирусный сепсис.

6. Перспективные подходы для лечения цитокинового шторма и состояния иммуносупрессии

Из-за того, что инфекции SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome coronavirus) и MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus) индуцируют выброс большого количества цитокинов, в лечении тяжёлых пациентов применяют кортикостероиды, чтобы уменьшить повреждения паренхимы лёгких вследствие чрезмерного воспалительного ответа. Однако накопленные данные указывают, что в случае пациентов SARS и MERS кортикостероиды не влияли

на уровень летальности, но, скорее, замедляли процесс очищения организма от вируса [54]. Для больных COVID-19 с острым респираторным дистресс-синдромом (ARDS) и полиорганной недостаточностью (MOF) характерным является повышенный уровень IL-6 и С-реактивного белка, что указывает на тяжёлое состояние этих больных [53]. Novi G. et al. [76] описал случай заболевания COVID-19 у пациента с системной склеродермией, связанной с истощением пула В-клеток на фоне терапии Окрелизумабом (Ocrelizumab). У пациента не наблюдали тяжёлых осложнений, связанных с состоянием индуцированной иммуносупрессии. Авторы предполагают, что истощение пула В-клеток может определять уменьшение продукции IL-6 периферическими В-клетками.

Имеющиеся данные указывают на потенциальный эффект блокирования антителами IL-6 и его рецептора с целью борьбы с цитокиновым штормом [77,78]. Так, Тоцилизумаб (Tocilizumab, TCZ), который является гуманизированным моноклональным антителом рецептора IL-6, был рекомендован для лечения больных COVID-19 при риске развития цитокинового шторма. TCZ продемонстрировал эффективность в лечении стероидрезистентного синдрома высвобождения цитокинов у онкологических больных, получавших лечение иммунными ингибиторами контрольных точек (immune checkpoint inhibitors) [79]. IL-6 является одним из наиболее значимых цитокинов, принимающих участие в формировании COVID-19-индуцированного цитокинового шторма. По этой причине TCZ рекомендован для тяжёлых больных новой коронавирусной инфекцией при повышенном уровне IL-6 [80]. Клинические результаты исследований на малой выборке показали, что TCZ, предположительно, может быть стратегически многообещающим препаратом у тяжёлых и критических больных COVID-19. Тем не менее, для выяснения реальной значимости Тоцилизумаба в лечении COVID-19-инфекции необходимо проведение большего числа исследований. Кроме того, необходимо принять во внимание, что агенты иммунной супрессии (кортикостероиды и ингибиторы янус-киназ, JAK inhibitors), применяемые для подавления чрезмерной воспалительной реакции, могут усилить состояние иммуносупрессии пациентов и привести к подавлению противовирусного и противобактериального иммунитета [81,82]. Исследования *in vitro* показали, что Тофациитиниб (Tofacitinib), иммуносупрессивный ингибитор янус-киназ (the immune suppressive JAK inhibitor), подавляет продукцию IFN- α [83]. Супрессия продукции интерферона и других медиаторов (например, IL-6) может также способствовать развитию вторичной бактериальной инфекции, наряду с иммунной супрессией [84]. Поэтому использование иммуносупрессивных агентов у критических больных COVID-19 для подавления воспалительных реакций должно быть тщательно проработано с учётом возможного подавления противомикробного иммунитета.

Методы экстракорпоральной терапии для очищения крови эффективны при элиминации медиаторов воспаления при сепсисе и синдроме системного воспалительного ответа [85]. Эффективность этого подхода продемонстрировано на двух больных COVID-19, которые были подвергнуты плазмообмену и непрерывной заместительной почечной терапии (continuous renal replacement therapy, CRRT) с применением oXiris® гемофильтра и мембраны с модифицированной адсорбционной способностью (AN69 поверхностно обработанной). Авторы отметили снижение IL-6 и С-реактивного белка после процедуры и улучшение общего состояния больных [86]. Другое исследование оценивало эффект непрерывной заместительной почечной терапии (CRRT), было выполнено на пяти больных, зарегистрированных как COVID-19-позитивные. Авторы предполагают, что CRRT является необходимой составляющей лечения COVID-19 при хронической болезни почек. При появлении симптомов острых нарушений почек должны быть проведены потенциальные меры вмешательства, включающие CRRT, чтобы поддержать и защитить функцию почек как можно раньше [87]. По мнению исследователей CRRT может иметь терапевтический эффект в отношении интоксикации при COVID-19, удаляя потенциально вредные токсины и стабилизируя метаболический и гемодинамический статус больного [88]. Экстракорпоральное очищение крови может устранять медиаторы воспаления и контролировать цитокиновый шторм на ранней стадии интоксикации. Но для доказательства эффективности экстракорпорального очищения крови необходимы рандомизированные исследования.

Мезенхимальные стволовые клетки (MSCs) могут изменять профиль секреции цитокинов макрофагов, дендритных клеток, наивных и эффекторных Т-клеток (Т-хелперы 1 и 2 типа) и натуральных киллеров, которые определяют противовоспалительный или толерантный фенотип. В частности, мезенхимальные стволовые клетки подавляли продукцию зрелыми дендритными клетками провоспалительных цитокинов TNF- α and IFN- γ и повышали секрецию противовоспалительных цитокинов IL-10 и IL-4. Мезенхимальные стволовые клетки также влияют на увеличение супрессорной субпопуляции Tregs в периферической крови [89,90]. MSCs продемонстрировали многообещающие эффекты на экспериментальной модели ARDS, они нейтрализовали альвеолярный коллапс, скопление коллагена и апоптоз клеток в ткани лёгкого. Несколько рандомизированных клинических исследований 1 фазы подтвердили безопасность мезенхимальных стволовых клеток, полученных из различных источников в одноразовой дозе от 1 млн. клеток/кг до 10 млн. клеток/кг у пациентов с ARDS невирусной природы [91–93]. Мезенхимальные стволовые клетки рассматриваются в качестве потенциальной терапевтической стратегии для лечения стероидрезистентного синдрома активации макрофагов (MAS) у пациентов с артритом [94].

Клиническая эффективность мезенхимальных стволовых клеток (MSCs) периферической крови была показана на пациентах с гриппом А (штамм (H7N9) и с острым респираторным дистресс-синдромом (ARDS). В частности, установлено, что летальность в группе, пациенты которой получали MSCs, составила 17.6% против 54.5% в группе контроля. Авторы уверены, что эти данные продемонстрировали потенциальные возможности терапии, основанной на мезенхимальных стволовых клетках (MSC-based therapy), у больных COVID-19, поскольку осложнения, обусловленные этими вирусами, имеют общие механизмы [95].

Другие авторы опубликовали результаты пилотного исследования, где показали, что клинические симптомы всех 7 больных COVID-19-пневмонией значительно улучшались после трансплантации мезенхимальных стволовых клеток. В исследовании выявлено увеличение числа лимфоцитов в периферической крови и исчезновение активированной субпопуляции CXCR3+CD4+Т-клеток, CXCR3+CD8+Т-клеток и CXCR3+NK-клеток, которые секретируют цитокины. Регуляторная субпопуляция дендритных клеток CD14+ CD11c+ CD11bmid также увеличилась. Уровень TNF- α значительно снизился, а уровень IL-10 вырос у больных, получавших мезенхимальные стволовые клетки по сравнению с больными, получавшими стандартную терапию. В итоге, авторы пришли к выводу, что мезенхимальные стволовые клетки могут быть безопасны и эффективны для лечения больных пневмонией, обусловленной COVID-19, особенно в остром периоде [96].

В настоящее время зарегистрировано более 60 клинических исследований с различными вариантами применения мезенхимальных стволовых клеток у больных COVID-19, что демонстрирует возросший интерес к этой терапевтической стратегии.

Одним из перспективных вариантов лечения больных COVID-19 считают переливание плазмы реконвалесценто́в. Предварительно было показано, что одна инфузия плазмы реконвалесцента улучшает состояние пациентов с вирусной инфекцией Ebola, SARS, MERS и гриппа А (штамм H1N9). Трансфузия плазмы реконвалесценто́в приводила к уменьшению вирусной нагрузки в респираторном тракте, снижению уровня цитокинов в плазме и сокращению летальности [97,98]. Переливание плазмы реконвалесценто́в больным COVID-19 приводила не только к уменьшению вирусной нагрузки, но и к купированию респираторных нарушений. Эти результаты предполагают, что трансфузия плазмы реконвалесценто́в может быть полезна пациентам, инфицированным SARS-CoV-2 [99]. Однако ограниченное число больных и исследований не позволяет установить потенциальную эффективность этого вида лечения, и представленные сообщения требуют дальнейшей оценки в клинических исследованиях.

Основная стратегия терапии SARS-CoV-2 сконцентрирована на подавлении чрезмерной воспалительной реакции. Но последствием подавления цитокинового шторма является развитие иммуносупрессии, что проявляется прогрессирующей лимфопенией. Следовательно, необходимо проводить иммунную коррекцию на определённой стадии прогрессирования заболевания для того, чтобы предотвратить развитие иммунного паралича и присоединение вторичных инфекций.

Некоторые опасения связаны с предположением, что иммунотерапия у этих больных в фазе чрезмерного воспаления может способствовать увеличению воспалительного ответа и обострению заболевания. Однако сепсис-подобный вид осложнений, обусловленный COVID-19, позволяет предположить, что цитокиновая терапия будет способствовать нормализации иммунного статуса и уменьшению вероятности развития вторичных инфекций, по аналогии с иммуносупрессивным состоянием и системным воспалительным ответом при тяжёлой травме и сепсисе [100,101]. Подобные результаты были получены у ВИЧ-инфицированных пациентов с генерализованной инфекцией при терапии IL-7 [102]. IL-15 также обладает потенциальным эффектом иммунной коррекции. Однако, эксперименты на модельных объектах выявили цитокинобусловленную гепатотоксичность [103], а данные клинических исследований показали активацию NK-клеток и Т-киллеров, лихорадку, гипотензию и печёночную недостаточность, что ограничивает возможности для клинического использования IL-15 [104,105].

Принимая во внимание патогенез индуцированной повышенной воспалительной иммуносупрессивной реакции у SARS-CoV-2 больных, кажется обоснованным включить в комплексную терапию регуляторный цитокин IL-2, поскольку этот цитокин повышает пролиферацию лимфоцитов и их активацию. Важно отметить, что регуляция клеточного и гуморального иммунитета, в значительной степени, зависит от продукции IL-2. Эти теоретические предположения

подтверждаются результатами клинических исследований рекомбинантного IL-2 у пациентов с иммуносупрессивным статусом в сочетании с системным воспалительным синдромом, вызванным сепсисом или тяжёлой травмой. Показанием к иммунной терапии может быть прогрессирующая лимфопения (менее 900 клеток/литр) и падение содержания CD4+ Т-хелперных клеток [105].

Следовательно, необходимо разделять пациентов на основе их иммунного статуса и назначать индивидуальную иммунотерапию в соответствии с этими показаниями. Клинические исследования иммунокорректоров не зарегистрировали нежелательных явлений у пациентов с сепсисом. Потенциал цитокиновой терапии для коррекции иммуносупрессии был продемонстрирован, в частности, при продолжительном течении заболевания [106].

7. Заключение

Дизрегуляция иммунной системы играет более чем существенную роль в патогенезе COVID-19. На первой стадии вирус-инфицированные клетки лёгкого узнаются и разрушаются эффекторами врождённого иммунитета – $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитами и NK-клетками (Figure 1). Эти иммунные клетки экспрессируют Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLRs), которые выявляют патогены и активируют такие эффекторные функции, как цитотоксичность и продукция цитокинов. Установлено, что TLRs узнают консервативную структуру патогена, которая инициирует ответ врождённого иммунитета и действует наподобие сенсоров для вирусной РНК. Они экспрессируются NK-клетками и $\gamma\delta$ -Т-клетками так же, как и антиген-презентирующими клетками – макрофагами и дендритными клетками. Взаимодействие вирусной РНК и TLRs-триггеров сигнальных путей повышает продукцию цитокинов, участвующих в поляризации CD4+клеток Т-хелперов 1 и индукции адаптивного иммунного ответа [107]. Экспериментальные исследования на китайских макаках показали, что SARS-CoV-2 вторгается в слизистую дыхательных путей и приводит к локальной инфильтрации сначала лимфоцитов, а затем и CD163+макрофагов. Последние мигрируют в лимфоидные органы в течение трёх дней, транспортируя не только фрагменты разрушенных клеток для презентации антигена, но также и вирусные частицы в их везикулах. Итак, макрофаги совершают свою антиген-презентирующую функцию, которая дифференцируется в дендритных клетках, и одновременно способствуют диссеминации вируса и развитию продуктивной инфекции в лимфоидной ткани и системному распространению инфекции [108]. Избыточная активация клеток врождённого иммунитета и макрофагов приводит к сверх-продукции цитокинов и высвобождению реактивных молекул, которые воздействуют не только на вирусинфицированные, но и на интактные клетки. Синдром активации макрофагов

(MAS) является общей реакцией при тяжёлой коронавирусной инфекции, включающей SARS, MERS и COVID-19, которая проявляется в виде цитокинового шторма и сепсис-подобных симптомов. Синдром активации макрофагов (MAS) характеризуется гемофагоцитозом и повышенным уровнем рецепторов IL-6 и IL-2, что подробно описано для выше упомянутых вирусных инфекций. Поскольку макрофаги играют существенную роль в индукции повышенной воспалительной реакции, мы можем предположить по аналогии, что лимфоидная ткань кишечника (gut-associated lymphoid tissue, GALT), содержащая огромный пул макрофагов и Т-клеток, вносит существенный вклад в развитие цитокинового шторма. Активация мононуклеарных клеток в лимфоидной ткани кишечника (GALT) при вирусной инфекции сопровождается повышением уровня липополисахаридов (LPS), которые, как известно, тоже участвуют в транслокации микробов. Внедрение LPS в циркуляторную систему увеличивает воспалительный каскад, что замыкает порочный круг синдрома системного воспалительного ответа [109,110]. Чрезмерная иммунная реакция может привести к генерализованной сосудистой проницаемости. Повышенная проницаемость сосудов приводит к утечке плазмы и, наряду с повышением свёртываемости крови, может индуцировать DIC-синдром (синдром внутрисосудистого свёртывания/синдром тромбозной болезни – disseminated intravascular coagulation/thromboembolic disease syndrome).

Особое внимание следует уделить таким популяционным группам риска, как пожилые пациенты и онкологические больные с первичными признаками иммунной дисфункции. Так, старению сопутствует ослабление иммунной системы, что проявляется в виде провоспалительного состояния, характеризующегося высокими уровнями циркуляции таких провоспалительных маркёров, как IL-1, рецептор антагониста IL-1, IL-6, IL-8, IL-13, IL-18, С-реактивный белок, IFN- α , IFN- β , TGF- β , TNF, их растворимые рецепторы (члены суперсемейства рецепторов TNF 1A и 1B) и амилоид А [111]. Это состояние, называемое “Inflammaging” – воспламенение, может быть устойчивым и продолжительным, формируя хроническую воспалительную реакцию [112]. В случае такого иммунного статуса цитокиновый шторм, индуцируемый COVID-19, приводит к фатальным последствиям. Онкологические больные, в частности, в постоперационный период и получающие химиотерапию или облучение, также характеризуются высоким риском инфекции COVID-19. Противоопухолевая терапия иммунными ингибиторами контрольных точек (immune checkpoint inhibitors, ICI) или химерными антигенными рецепторами Т-клеток (chimeric antigen receptor, CAR-T cells), с сопутствующим синдромом высвобождения цитокинов, повышает вероятность развития синдрома избыточного системного воспалительного ответа на интоксикацию COVID-19. Поэтому существует весьма сложная задача минимизировать риск инфекции COVID-19, при этом достигая желаемой эффективности лечения у онкологических больных.

Необходимо тщательно проанализировать некоторые аспекты, включая риск рецидива или прогрессирования заболевания, предполагаемое время завершения терапии, сопутствующие заболевания, и вероятность контакта с коронавирусом при локальном общении [113]. Столкнувшись с этими проблемами, были внесены предложения об изменении режимов терапии и ограничении визитов в больницы. В частности, некоторые авторы рекомендовали менее интенсивный режим лечения, чтобы заменить схему применения Пембролизумаба по 200 мг в течение трёх недель с 400 мг в течение шести недель [114]. Основная стратегия терапии COVID-19 направлена на подавление чрезмерного воспалительного ответа. Для достижения эффекта в некоторых исследованиях использовали стероиды, даже при отсутствии желаемого результата. В других работах включали ингибиторы рецептора IL-6 и показали определённую клиническую эффективность на малых выборках пациентов. Даже, несмотря на то, что IL-6 является важным фактором индукции синдрома системного воспалительного ответа, он не является единственным, поскольку в процессе участвует каскад медиаторов воспаления. Вследствие этого, разные методы для элиминации цитокинов и биоактивных молекул непептидной природы могут быть рекомендованы, например, экстракорпоральное очищение крови, которое доказало свою эффективность в лечении сепсиса, а также современные селективные и неселективные сорбенты.

Рациональность этого подхода подтверждена данными клинической эффективности плазмафереза и продолжительной почечной терапии (continuous renal replacement therapy, CRRT) с гемофильтрами высокой сорбционной способности. Многообещающий подход к управлению цитокиновым штормом связан с аллогенными мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга или пуповинной крови, которые обладают иммуносупрессивной активностью. Однако иммуносупрессивные агенты могут усугублять иммуносупрессию, обусловленную COVID-19, что может оказывать подавляющее влияние на антимикробный иммунитет.

Хотя основное лечение интоксикации, вызванной COVID-19, сфокусировано на нейтрализации избыточного воспалительного ответа, стоит рассмотреть равноценную по значимости проблему состояния иммуносупрессии, включая иммунный паралич, на фоне которого формируются вторичные инфекции. Иммуносупрессия развивается в результате апоптоза лимфоцитов и лимфофагоцитоза активированными макрофагами. Это проявляется в виде прогрессирующей лимфопении, в основном, приводя к уменьшению количества Т-хелперных клеток (Figure 1). Т-хелперные клетки продуцируют разнообразные регуляторные цитокины, включая IL-2, и играют важную роль в связи адаптивного Т-клеточного и В-клеточного иммунитета. Поэтому включение терапии, основанной на цитокинах и способной посредством IL-2 стимулировать пролиферативную активность лимфоцитов, кажется весьма подходящей для пациентов с COVID-19 при переходе от гипервоспалительной к гиповоспалительной фазе заболевания. Показаниями к иммунокоррекции в этих случаях является прогрессивное снижение относительного и абсолютного числа циркулирующих лимфоцитов (ниже 20% и 800 клеток/мл, соответственно). Низкодозовая цитокиновая терапия (в дозе 0.5-1.0 млн. МЕ IL-2), которая обладает иммунным стимулирующим эффектом, может быть использована для такой иммунной коррекции, как показано в более ранних исследованиях по предотвращению глубокой иммуносупрессии при лечении сепсиса и тяжёлой травмы.

Таким образом, выбор стратегии лечения иммуноопосредованных осложнений коронавирусной инфекции подобен лавированию между Сциллой и Харибдой и в борьбе с цитокиновым штормом жизненно важно не пропустить точку иммунного безмолвия, приводящей к иммунному параличу.

References

1. Drosten, S.; Günther, W.; Preiser, S.; van der Werf, H.; Brodt, S.; Becker, H.; Rabenau, M.; Panning, L.; Kolesnikova, R.A.M.; Fouchier, A.; et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute 160 respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* **2003**, *348*, 1967–1976. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Azhar, E.I.; Hui, D.S.C.; Memish, Z.A.; Drosten, C.; Zumla, A. The Middle East Respiratory 162 Syndrome (MERS). *Infect. Dis. Clin. N. Am.* **2019**, *33*, 891–905. [[CrossRef](#)]
3. De Wit, E.; van Doremalen, N.; Falzarano, D.; Munster, V.J. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* **2016**, *14*, 523–534. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Peiris, J.S.; Lai, S.; Poon, L.L.M.; Guan, Y.; Yam, L.Y.C.; Lim, W.; Nicholls, J.; Yee, W.K.S.; Yan, W.W.; Cheung, M.T.; et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* **2003**, *361*, 1319–1325. [[CrossRef](#)]
5. Peiris, J.S.; Chu, C.M.; Cheng, V.C.; Chan, K.S.; Hung, I.F.; Poon, L.L.; Law, K.I.; Tang, B.S.; Hon, T.Y.; Chan, C.S.; et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: A prospective study. *Lancet* **2003**, *361*, 1767–1772. [[CrossRef](#)]
6. Assiri, A.; Al-Tawfiq, J.A.; Al-Rabeeah, A.A.; Al-Rabiah, F.A.; Al-Hajjar, S.; Al-Barrak, A.; Flemban, H.; Al-Nassir, W.N.; Balkhy, H.H.; Al-Hakeem, R.F.; et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: A descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* **2013**, *13*, 752–761. [[CrossRef](#)]
7. Saad, M.; Omrani, A.S.; Baig, K.; Bahloul, A.; ElZein, F.; Matin, M.A.; Selim, M.A.; Al Mutairi, M.; Al Nakhli, D.; Al Aidaroos, A.Y.; et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: A single-center experience in Saudi Arabia. *Int. J. Infect. Dis.* **2014**, *29*, 301–306. [[CrossRef](#)]
8. Hu, Y.; Sun, J.; Dai, Z.; Deng, H.; Li, X.; Huang, Q.; Wu, Y.; Sun, L.; Xu, Y. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Virol.* **2020**, *127*, 104371. [[CrossRef](#)]
9. Rockx, B.; Baas, T.; Zornetzer, G.A.; Haagmans, B.L.; Sheahan, T.; Frieman, M.; Dyer, M.D.; Teal, T.H.; Proll, S.; Brand, J.V.D.; et al. Early Upregulation of Acute Respiratory Distress Syndrome-Associated Cytokines Promotes Lethal Disease in an Aged-Mouse Model of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *J. Virol.* **2009**, *83*, 7062–7074. [[CrossRef](#)]
10. Binnie, A.; Tsang, J.L.; Dos Santos, C.C. Biomarkers in acute respiratory distress syndrome. *Curr. Opin. Crit. Care* **2014**, *20*, 47–55. [[CrossRef](#)]
11. Zhou, F.; Yu, T.; Du, R.; Fan, G.; Liu, Y.; Liu, Z.; Xiang, J.; Wang, Y.; Song, B.; Gu, X.; 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, 1054–1062. [[CrossRef](#)]

12. Chen, T.; Wu, D.; Chen, H.; Yan, W.; Yang, D.; Chen, G.; Ma, K.; Xu, D.; Yu, H.; Wang, H.; et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ* **2020**, 368, m1091. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Pharmaceuticals **2020**, 13, 166 12 of 17

13. Wong, C.K.; Lam, C.W.K.; Wu, A.K.L.; Ip, W.K.; Lee, N.; Chan, I.H.S.; Lit, L.C.W.; Hui, D.S.; Chan, M.H.M.; Chung, S.S.C.; et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* **2004**, 136, 95–103. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

14. Prompetchara, E.; Ketloy, C.; Palaga, T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* **2020**, 38, 1–9.

15. Bonomi, L.; Ghilardi, L.; Arnoldi, E.; Tondini, C.A.; Bettini, A.C. A Rapid fatal evolution of Coronavirus disease-19 in a patient with advanced lung cancer with a long-time response to Nivolumab. *J. Thorac. Oncol.* **2020**, 15, e83–e85. [[CrossRef](#)]

16. Liang, W.; Guan, W.; Chen, R.; Wang, W.; Li, J.; Xu, K.; Li, C.; Ai, Q.; Lu, W.; Liang, H.; et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: A nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* **2020**, 21, 335–337. [[CrossRef](#)]

17. Zhang, H.; Wang, L.-W.; Chen, Y.-Y.; Shen, X.-K.; Wang, Q.; Yan, Y.-Q.; Yu, Y.; Wu, Q.; Wang, X.; Zhong, Y.; et al. A multicentre study of 2019 novel coronavirus disease outcomes of cancer patients in Wuhan, China. *Medrxiv* **2020**, 21, 2. [[CrossRef](#)]

18. Yu, J.; Ouyang, W.; Chua, M.L.K.; Xie, C. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a tertiary care hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol.* **2020**. [[CrossRef](#)]

19. Zhang, L.; Zhu, F.; Xie, L.; Wang, C.; Wang, J.; Chen, R.; Jia, P.; Guan, H.; Peng, L.; Chen, Y.; et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann. Oncol.* **2020**, 31, 894–901. [[CrossRef](#)]

20. Stroud, C.R.; Hegde, A.; Cherry, C.; Naqash, A.R.; Sharma, N.; Addepalli, S.; Cherukuri, S.; Parent, T.; Hardin, J.; Walker, P. Tocilizumab for the management of immune mediated adverse events secondary to PD-1 blockade. *J. Oncol. Pharm. Pract.* **2017**, 25, 551–557. [[CrossRef](#)]

21. Bersanelli, M.; Scala, S.; A_anni, P.; Veronesi, L.; Colucci, M.E.; Banna, G.L.; Cortellini, A.; Liotta, F. Immunological insights on influenza infection and vaccination during immune checkpoint blockade in cancer patients. *Immunotherapy* **2020**, 12, 105–110. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

22. Bersanelli, M. Controversies about COVID-19 and anticancer treatment with immune checkpoint inhibitors. *Immunotherapy* **2020**, 12, 269–273. [[CrossRef](#)]

23. Agarwal, S.; June, C.H. Harnessing CAR T-cell insights to develop treatments for hyperinflammatory responses in patients with COVID-19. *Cancer Discov.* **2020**, 10, 775–778. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

24. Hrusak, O.; Kalina, T.; Wolf, J.; Balduzzi, A.; Provenzi, M.; Rizzari, C.; Rives, S.; Carlavilla, M.D.P.; Alonso, M.E.V.; Pinilla, N.D.; et al. Flash survey on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infections in paediatric patients on anticancer treatment. *Eur. J. Cancer* **2020**, 132, 11–16. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

25. Minotti, C.; Tirelli, F.; Barbieri, E.; Giaquinto, C.; Donà, D. How is immunosuppressive status affecting children and adults in SARS-CoV-2 infection? A systematic review. *J. Infect.* **2020**, 20. [[CrossRef](#)]

26. Balduzzi, A.; Brivio, E.; Rovelli, A.; Rizzari, C.; Gasperini, S.; Melzi, M.L.; Conter, V.; Biondi, A. Lessons after the early management of the COVID-19 outbreak in a pediatric transplant and hemato-oncology center embedded within a COVID-19 dedicated hospital in Lombardia, Italy. *Bone Marrow. Transplant.* **2020**, 1–6. [[CrossRef](#)]

27. André, N.; Rouger-Gaudichon, J.; Brethon, B.; Phulpin, A.; Thébault, É.; Pertuisel, S.; Gandemer, V. COVID-19 in pediatric oncology from French pediatric oncology and hematology centers: High risk of severe forms? *Pediatr. Blood Cancer* **2020**, 67, e28392. [[CrossRef](#)]

28. Fathi, N.; Rezaei, N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biol. Int.* **2020**. [[CrossRef](#)]

29. Tan, L.; Wang, Q.; Zhang, D.; Ding, J.; Huang, Q.; Tang, Y.-Q.; Wang, Q.; Miao, H. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: A descriptive and predictive study. *Signal Transduct. Target. Ther.* **2020**, 5, 1–3. [[CrossRef](#)]

30. Yang, X.; Yu, Y.; Xu, J.; Shu, H.; Xia, J.; Liu, H.; Wu, Y.; Zhang, L.; Yu, Z.; Fang, M.; et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet* **2020**, 8, 475–481. [[CrossRef](#)]

31. Wang, D.; Hu, B.; Hu, C.; Zhu, F.; Liu, X.; Zhang, J.; Wang, B.; Xiang, H.; Cheng, Z.; Xiong, Y.; et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* **2020**, 323, 1061–1069. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

32. Liu, X.; Shen, Y.; Wang, H.; Ge, Q.; Fei, A.; Pan, S. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with sepsis: A prospective observational study. *Mediat. Inflamm.* **2016**, 2016, 1–8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Pharmaceuticals **2020**, 13, 166 13 of 17

33. Moro-García, M.A.; Alonso-Arias, R.; López-Larrea, C. When aging reaches CD4+ T-cells: Phenotypic and functional changes. *Front. Immunol.* **2013**, 4, 107. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

34. Chiappelli, F.; Khakshooy, A.; Greenberg, G. CoVID-19 Immunopathology and Immunotherapy. *Bioinformatics* **2020**, 16, 219–222. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

35. Sakaguchi, S.; Miyara, M.; Costantino, C.M.; Hafler, D.A. FOXP3+ regulatory T cells: In the human immune system. *Nat. Rev. Immunol.* **2010**, 10, 490–500. [[CrossRef](#)]

36. Sakaguchi, S.; Miyara, M.; Costantino, C.M.; Hafler, D.A. FOXP3+ regulatory T cells: Key controllers of immunologic self-tolerance. *Cell* **2000**, 5, 455–458. [[CrossRef](#)]

37. Weiskopf, M.D.; Schmitz, S.K.; Raadsen, M.P.; Grifoni, A.; Okba, N.M.A.; Endeman, H.; van den Akker, J.P.C.; Molenkamp, R.; Koopmans, M.P.G.; van Gorp, E.C.M.; et al. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Medrxiv* **2020**, 5, eabd2071. [[CrossRef](#)]

38. Qin, C.; Zhou, L.; Hu, Z.; Zhang, S.; Yang, S.; Tao, Y.; Xie, C.; Ma, K.; Shang, K.; Wang, W.; et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* **2020**,

248. [CrossRef]
39. Yu, L.; Yang, F.; Zhang, F.; Guo, D.; Li, L.; Wang, X.; Liang, T.; Wang, J.; Cai, Z.; Jin, H. CD69 enhances immunosuppressive function of regulatory T-cells and attenuates colitis by prompting IL-10 production. *Cell Death Dis.* **2018**, *9*, 905. [CrossRef]
40. Drosten, C.; Seilmaier, M.; Corman, V.M.; Hartmann, W.; Scheible, G.; Sack, S.; Guggemos, W.; Kallies, R.; Muth, D.; Junglen, S.; et al. Clinical features and virological analysis of a case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Lancet Infect. Dis.* **2013**, *9*, 745–751. [CrossRef]
41. Zhou, Y.; Fu, B.; Zheng, X.; Wang, D.; Zhao, C.; Qi, Y.; Sun, R.; Tian, Z.; Xu, X.; Wei, H. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus 2020. *Medrxiv* **2020**. [CrossRef]
42. Lew, T.W.; Kwek, T.-K.; Tai, D.; Earnest, A.; Loo, S.; Singh, K.; Kwan, K.M.; Chan, Y.; Yim, C.F.; Bek, S.L.; et al. Acute Respiratory Distress Syndrome in critically ill patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *JAMA* **2003**, *290*, 374. [CrossRef] [PubMed]
43. Sandoval-Montes, C.; Santos-Argumedo, L. CD38 is expressed selectively during the activation of a subset of mature T cells with reduced proliferation but improved potential to produce cytokines. *J. Leukoc. Boil.* **2005**, *77*, 513–521. [CrossRef] [PubMed]
44. Liao, S.; Xiao, S.; Zhu, G.; Zheng, D.; He, J.; Pei, Z.; Li, G.; Zhou, Y. CD38 is highly expressed and affects the PI3K/Akt signaling pathway in cervical cancer. *Oncol. Rep.* **2014**, *32*, 2703–2709. [CrossRef] [PubMed]
45. Thevarajan, I.; Nguyen, T.H.O.; Koutsakos, M.; Druce, J.; Caly, L.; Van De Sandt, C.E.; Jia, X.; Nicholson, S.; Catton, M.; Cowie, B.; et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: A case report of non-severe COVID-19. *Nat. Med.* **2020**, *26*, 453–455. [CrossRef]
46. Channappanavar, R.; Perlman, S. Pathogenic human coronavirus infections: Causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol.* **2017**, *39*, 529–539. [CrossRef] [PubMed]
47. Min, C.-K.; Cheon, S.; Ha, N.-Y.; Sohn, K.M.; Kim, Y.; Aigerim, A.; Shin, H.M.; Choi, J.-Y.; Inn, K.-S.; Kim, J.-H.; et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 25359. [CrossRef]
48. Ulhaq, Z.S.; Soraya, G.V. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Méd. Mal. Infect.* **2020**, *50*, 382–383. [CrossRef]
49. Ohno, Y.; Kitamura, H.; Takahashi, N.; Ohtake, J.; Kaneumi, S.; Sumida, K.; Homma, S.; Kawamura, H.; Minagawa, N.; Shibasaki, S.; et al. IL-6 down-regulates HLA class II expression and IL-12 production of human dendritic cells to impair activation of antigen-specific CD4+ T cells. *Cancer Immunol. Immunother.* **2016**, *65*, 193–204. [CrossRef]
50. Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **2020**, *395*, 497–506. [CrossRef]
51. Costela-Ruiz, V.J.; Illescas-Montes, R.; Puerta-Puerta, J.M.; Ruiz, C.; Melguizo-Rodríguez, L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* **2020**. [CrossRef] [PubMed]
52. Lansbury, L.; Rodrigo, C.; Leonardi-Bee, J.; Van-Tam, J.; Lim, W.S. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2019**, *2*. [CrossRef] [PubMed]
53. Chen, C.; Zhang, X.R.; Ju, Z.Y.; He, W.F. Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi = Chinese J. Burns* **2020**, *36*, E005.
54. Mogensen, S.C.; Virelizier, J.L. The IFN-macrophage alliance. *Interferon* **1987**, *8*, 55–84. [PubMed]
55. Hadchouel, M.; Prieur, A.-M.; Griscelli, C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: Possible relationship to drugs or infection. *J. Pediatr.* **1985**, *106*, 561–566. [CrossRef]
56. Nielsen, M.J.; Andersen, C.B.F.; Moestrup, S.K. CD163 Binding to haptoglobin-hemoglobin complexes involves a dual-point electrostatic receptor-ligand pairing. *J. Biol. Chem.* **2013**, *288*, 18834–18841. [CrossRef]
57. Blesing, J.; Prada, A.; Siegel, D.M.; Villanueva, J.; Olson, J.; Ilowite, N.T.; Brunner, H.I.; Gri_n, T.; Graham, T.B.; Sherry, D.D.; et al. The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor γ -chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* **2007**, *56*, 965–971. [CrossRef]
58. Eloiseily, E.M.; Weiser, P.; Crayne, C.; Haines, H.; Mannion, M.L.; Stoll, M.L.; Beukelman, T.; Atkinson, T.P.; Cron, R. Benefit of anakinra in treating pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol.* **2020**, *72*, 326–334. [CrossRef]
59. Weiss, E.S.; Girard-Guyonvarc'H, C.; Holzinger, D.; De Jesus, A.A.; Tariq, Z.; Picarsic, J.; Schirrin, E.J.; Foell, D.; Grom, A.A.; Ammann, S.; et al. Interleukin-18 diagnostically distinguishes and pathogenically promotes human and murine macrophage activation syndrome. *Blood* **2018**, *131*, 1442–1455. [CrossRef]
60. Grom, A.A.; Horne, A.; De Benedetti, F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2016**, *12*, 259–268. [CrossRef]
61. Lachmann, G.; Knaak, C.; La Rosée, P.; Spies, C.; Nyvlt, P.; Oberender, C.; Sander, L.E.; Suttorp, N.; Müller-Redetzky, H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in unspecific virus infection. *Der Anaesthesist* **2019**, *68*, 626–632. [CrossRef] [PubMed]
62. Crayne, C.B.; Albeituni, S.; Nichols, K.E.; Cron, R. The Immunology of macrophage activation syndrome. *Front. Immunol.* **2019**, *10*. [CrossRef] [PubMed]
63. Ab-Rahman, H.A.; Rahim, H.; Abubakar, S.; Wong, P.-F. Macrophage activation syndrome-associated markers in severe dengue. *Int. J. Med. Sci.* **2016**, *13*, 179–186. [CrossRef] [PubMed]
64. Jiménez-Hernández, E.; Martínez-Villegas, O.; Sanchez-Jara, B.; Martínez-Martell, M.A.; Hernández-Sánchez, B.; Loza-Santiaguillo, P.D.R.; Pedro-Matías, E.; Arellano-Galindo, J. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: Response to HLH-04 treatment protocol. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* **2016**, *73*. [CrossRef]
65. Kim, E.A.; Lee, K.S.; Primack, S.L. Viral pneumonias in adults: Radiologic and pathologic findings.

Radiographics **2002**, 22, S137–S149. [[CrossRef](#)]

66. Ksiazek, T.G.; Erdman, D.; Goldsmith, C.; Zaki, S.R.; Peret, T.; Emery, S.; Tong, S.; Urbani, C.; Comer, J.A.; Lim, W.; et al. A novel coronavirus associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **2003**, 348, 1953–1966. [[CrossRef](#)]

67. Yuen, K.Y.; Chan, P.K.S.; Peiris, M. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* **1998**, 351, 467–471. [[CrossRef](#)]

68. Nicholls, J.M.; Poon, L.L.; Lee, K.C.; Ng, W.F.; Lai, S.T.; Leung, C.Y.; Chu, C.-M.; Hui, P.K.; Mak, K.L.; Lim, W.; et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* **2003**, 361, 1773–1778. [[CrossRef](#)]

69. Yao, X.H.; Li, T.Y.; He, Z.C.; Ping, Y.F.; Liu, H.W.; Yu, S.C.; Mou, H.M.; Wang, L.H.; Zhang, H.R.; Fu, W.J.; et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi = Chin. J. Pathol.* **2020**, 49, E009.

70. Rossi, F.; Tortora, C.; Argenziano, M.; Di Paola, A.; Punzo, F. Cannabinoid receptor type 2: A possible target in SARS-CoV-2 (CoV-19) Infection? *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, 21, 3809. [[CrossRef](#)]

71. Guan, W.-J.; Ni, Z.-Y.; Hu, Y.; Liang, W.-H.; Ou, C.-Q.; He, J.-X.; Liu, L.; Shan, H.; Lei, C.-L.; Hui, D.S.; et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* **2020**, 382, 1708–1720. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

72. Shorr, A.F.; Thomas, S.J.; Alkins, S.A.; Fitzpatrick, T.M.; Ling, G.S. D-dimer correlates with proinflammatory cytokine levels and outcomes in critically ill patients. *Chest* **2002**, 121, 1262–1268. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Pharmaceuticals **2020**, 13, 166 15 of 17

73. Kyriazopoulou, E.; Leventogiannis, K.; Norrby-Teglund, A.; Dimopoulos, G.; Pantazi, A.; Orfanos, S.E.; Rovina, N.; Tsangaris, I.; Gkavogianni, T.; Botsa, E.; et al. Macrophage activation-like syndrome: An immunological entity associated with rapid progression to death in sepsis. *BMC Med.* **2017**, 15, 172. [[CrossRef](#)]

74. Lukaszewicz, A.-C.; Griénay, M.; Resche-Rigon, M.; Pirracchio, R.; Faivre, V.; Boval, B.; Payen, D. Monocytic HLA-DR expression in intensive care patients: Interest for prognosis and secondary infection prediction. *Crit. Care Med.* **2009**, 37, 2746–2752. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

75. Jensen, I.J.; Sjaastad, F.V.; Grieth, T.S.; Badovinac, V.P. Sepsis-induced T cell immunoparalysis: The ins and outs of impaired T cell immunity. *J. Immunol.* **2018**, 200, 1543–1553. [[PubMed](#)]

76. Novi, G.; Mikulska, M.; Briano, F.; Toscanini, F.; Tazza, F.; Uccelli, A.; Inglesse, M. COVID-19 in a MS patient treated with ocrelizumab: Does immunosuppression have a protective role? *Mult. Scler. Relat. Disord.* **2020**, 42. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

77. Wu, C.; Chen, X.; Cai, Y.; Xia, J.; Zhou, X.; Xu, S.; Huang, H.; Zhang, L.; Zhou, X.; Du, C.; 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**. [[CrossRef](#)]

78. Xu, X.; Han, M.; Li, T.; Sun, W.; Wang, D.; Fu, B.; Zhou, Y.; Zheng, X.; Yang, Y.; Li, X.; et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2020**, 117, 10970–10975. [[CrossRef](#)]

79. Hibler, B.; Markova, A. Treatment of severe cutaneous adverse reaction with tocilizumab. *Br. J. Dermatol.* **2020**. [[CrossRef](#)]

80. Luo, P.; Liu, Y.; Qiu, L.; Liu, X.; Liu, D.; Li, J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J. Med. Virol.* **2020**, 92, 814–818. [[CrossRef](#)]

81. Singanayagam, A.; Glanville, N.S.; Girkin, J.L.; Ching, Y.M.; Marcellini, A.; Porter, J.D.; Toussaint, M.; Walton, R.P.; Finney, L.J.; Anisenco, J.; et al. Corticosteroid suppression of antiviral immunity increases bacterial loads and mucus production in COPD exacerbations. *Nat. Commun.* **2018**, 9, 2229. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

82. Thomas, B.J.; Porritt, R.A.; Hertzog, P.J.; Bardin, P.G.; Tate, M.D. Glucocorticosteroids enhance replication of respiratory viruses: Effect of adjuvant interferon. *Sci. Rep.* **2014**, 4, 7176. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

83. Boor, P.P.; De Ruyter, P.E.; Asmawidjaja, P.S.; Lubberts, E.; Van Der Laan, L.J.; Kwekkeboom, J. JAK-inhibitor tofacitinib suppresses interferon alfa production by plasmacytoid dendritic cells and inhibits arthrogenic and antiviral effects of interferon alfa. *Transl. Res.* **2017**, 188, 67–79. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

84. Ritchie, A.; Singanayagam, A. Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: A double-edged sword? *Lancet* **2020**, 395, 1111. [[CrossRef](#)]

85. Monard, C.; Rimmelé, T.; Ronco, C. Extracorporeal blood purification therapies for sepsis. *Blood Purif.* **2019**, 47, 1–14. [[CrossRef](#)]

86. Ma, J.; Xia, P.; Zhou, Y.; Liu, Z.; Zhou, X.; Wang, J.; Li, T.; Yan, X.; Chen, L.; Zhang, S.; et al. Potential effect of blood purification therapy in reducing cytokine storm as a late complication of critically ill COVID-19. *Clin. Immunol.* **2020**, 214, 108408. [[CrossRef](#)]

87. Wang, L.; Li, X.; Chen, H.; Yan, S.; Li, D.; Li, Y.; Gong, Z. Coronavirus disease 19 infection does not result in acute kidney injury: An analysis of 116 hospitalized patients from Wuhan, China. *Am. J. Nephrol.* **2020**, 51, 343–348. [[CrossRef](#)]

88. Fu, D.; Yang, B.; Xu, J.; Mao, Z.; Zhou, C.; Xue, C. COVID-19 Infection in a patient with end-stage kidney disease. *Nephron* **2020**, 144, 245–247. [[CrossRef](#)]

89. Heinrichs, J.; Bastian, D.; Veerapathran, A.; Anasetti, C.; Betts, B.; Yu, X.-Z. Regulatory T-Cell Therapy for Graft-versus-host Disease. *J. Immunol. Res. Ther.* **2016**, 1, 1–14.

90. Keto, J.; Kaartinen, T.; Salmenniemi, U.; Castrén, J.; Partanen, J.; Hänninen, A.; Korhonen, M.; Lähteenmäki, K.; Itälä-Remes, M.; Nystedt, J. Immunomonitoring of MSC-Treated GvHD patients reveals only moderate potential for response prediction but indicates treatment safety. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* **2018**, 9, 109–118. [[CrossRef](#)]

91. Wilson, J.G.; Liu, K.D.; Zhuo, H.; Caballero, L.; McMillan, M.; Fang, X.; Cosgrove, K.; Vojnik, R.; Calfee, C.S.; Lee, J.-W.; et al. Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ARDS: A phase 1 clinical trial. *Lancet Respir. Med.* **2015**, 3, 24–32. [[CrossRef](#)]

Pharmaceuticals **2020**, 13, 166 16 of 17

92. Zheng, G.; Huang, L.; Tong, H.; Shu, Q.; Hu, Y.; Ge, M.; Deng, K.; Zhang, L.; Zou, B.; Cheng, B.; et al. Treatment of acute respiratory distress syndrome with allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells: A randomized, placebo-controlled pilot study. *Respir. Res.* **2014**, *15*, 39. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
93. Chang, Y.S.; Ahn, S.Y.; Yoo, H.S.; Sung, S.I.; Choi, S.J.; Oh, W.I.; Park, W.S. Mesenchymal Stem Cells for Bronchopulmonary Dysplasia: Phase 1 Dose-Escalation Clinical Trial. *J. Pediatr.* **2014**, *164*, 966–972. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
94. Swart, J.F.; De Roock, S.; Nievelstein, R.A.J.; Slaper-Cortenbach, I.C.M.; Boelens, J.J.; Wulraat, N.M. Bone-marrow derived mesenchymal stromal cells infusion in therapy refractory juvenile idiopathic arthritis patients. *Rheumatology* **2019**, *58*, 1812–1817. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
95. Chen, J.; Hu, C.; Chen, L.; Tang, L.; Zhu, Y.; Xu, X.; Chen, L.; Gao, H.; Lu, X.; Yu, L.; et al. Clinical study of mesenchymal stem cell treatment for acute respiratory distress syndrome induced by epidemic influenza A (H7N9) infection: A hint for COVID-19 treatment. *Engineering* **2020**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
96. Leng, Z.; Zhu, R.; Hou, W.; Feng, Y.; Yang, Y.; Han, Q.; Shan, G.; Meng, F.; Meng, D.; Du, S.; et al. Transplantation of ACE2- Mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis.* **2020**, *11*, 216–228. [[CrossRef](#)]
97. Burnouf, T.; Radosevich, M. Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma. *Hong Kong Med. J.* **2003**, *9*, 309.
98. Hung, I.F.N.; To, K.K.-W.; Lee, C.-K.; Lee, K.-L.; Chan, K.K.C.; Yan, W.-W.; Liu, R.; Watt, C.-L.; Chan, W.-M.; Lai, K.-Y.; et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin. Infect. Dis.* **2011**, *52*, 447–456. [[CrossRef](#)]
99. Duan, K.; Liu, B.; Li, C.; Zhang, H.; Yu, T.; Qu, J.; Zhou, M.; Chen, L.; Meng, S.; Hu, Y.; et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2020**, *117*, 9490–9496. [[CrossRef](#)]
100. Döcke, W.-D.; Randow, F.; Syrbe, U.; Krausch, D.; Asadullah, K.; Reinke, P.; Volk, H.-D.; Kox, W. Monocyte deactivation in septic patients: Restoration by IFN-gamma treatment. *Nat. Med.* **1997**, *3*, 678–681.
101. Nalos, M.; Santner-Nanan, B.; Parnell, G.; Tang, B.; McLean, A.; Nanan, R. Immune effects of interferon gamma in persistent Staphylococcal Sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2012**, *185*, 110–112. [[CrossRef](#)]
102. Levy, Y.; Sereti, I.; Tambussi, G.; Routy, J.P.; Lelièvre, J.-D.; Delfraissy, J.F.; Molina, J.M.; Fischl, M.; Goujard, C.; Rodriguez, B.; et al. Effects of recombinant human interleukin 7 on T-cell recovery and thymic output in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: Results of a phase I/IIa randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Clin. Infect. Dis.* **2012**, *55*, 291–300. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
103. Guo, Y.; Luan, L.; Rabacal, W.; Bohannon, J.K.; Fensterheim, B.A.; Hernandez, A.; Sherwood, E.R. IL-15 Superagonist-mediated immunotoxicity: Role of NK Cells and IFN- γ . *J. Immunol.* **2015**, *195*, 2353–2364. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
104. Conlon, K.C.; Lugli, E.; Welles, H.C.; Rosenberg, S.A.; Fojo, A.T.; Morris, J.C.; Fleisher, T.A.; Dubois, S.P.; Perera, L.P.; Stewart, D.M.; et al. Redistribution, hyperproliferation, activation of natural killer cells and CD8 T cells, and cytokine production during first-in-human clinical trial of recombinant human interleukin-15 in patients with cancer. *J. Clin. Oncol.* **2015**, *33*, 74–82. [[CrossRef](#)]
105. Lebedev, M.F.; Gavrilin, S.V.; Kozlov, V.K.; Egorova, V.N. The experience of using roncoleukin in the early period of a traumatic disease. *Terra Med.* **2001**, *3*, 35–37.
106. Kiselevskii, M.V.; Sitdikova, S.M.; Abdullaev, A.G.; Shlyapnikov, S.A.; Chikileva, O.I. Immunosuppression in sepsis and possibility of its correction. *Grekov's Bull. Surg.* **2018**, *177*, 105–107. [[CrossRef](#)]
107. De Marcken, M.; Dhaliwal, K.; Danielsen, A.C.; Gautron, A.S.; Domínguez-Villar, M. TLR7 and TLR8 activate distinct pathways in monocytes during RNA virus infection. *Sci. Signal.* **2019**, *12*, 1347. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
108. Liu, L.; Wei, Q.; Nishiura, K.; Peng, J.; Wang, H.; Midki, C.; Alvarez, X.; Qin, C.; Lackner, A.; Chen, Z. Spatiotemporal interplay of severe acute respiratory syndrome coronavirus and respiratory mucosal cells drives viral dissemination in rhesus macaques. *Mucosal. Immunol.* **2015**, *9*, 1089–1101. [[CrossRef](#)]
109. Van deWeg, C.A.; Koraka, P.; van Gorp, E.C.; Mairuhu, A.T.; Supriatna, M.; Soemantri, A.; van de Vijver, D.A.; Osterhaus, A.D.; Martina, B.E. Lipopolysaccharide levels are elevated in dengue virus infected patients and correlate with disease severity. *J. Clin. Virol.* **2012**, *53*, 38–42. [[CrossRef](#)]
110. Brenchley, J.M.; Price, D.A.; Schacker, T.W.; Asher, T.E.; Silvestri, G.; Rao, S.; Kazzaz, Z.; Bornstein, E.; Lambotte, O.; Altmann, D.M.; et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat. Med.* **2006**, *12*, 1365–1371. [[CrossRef](#)]
- Pharmaceuticals **2020**, *13*, 166 17 of 17
111. Ferrucci, L.; Semba, R.D.; Guralnik, J.M.; Ershler, W.B.; Bandinelli, S.; Patel, K.V.; Sun, K.; Woodman, R.C.; Andrews, N.; Cotter, R.J.; et al. Proinflammatory state, hepcidin, and anemia in older persons. *Blood* **2010**, *115*, 3810–3816. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
112. Ferrucci, L.; Fabbri, E. Inflammageing: Chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat. Rev. Cardiol.* **2018**, *15*, 505–522. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
113. Waisberg, F.; Enrico, D.; Angel, M.; Chacón, M. Cancer treatment adaptations in the COVID-19 era. *JCO Oncol. Pract.* **2020**, *16*, 305–307. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
114. Mayor, S. COVID-19: Impact on cancer workforce and delivery of care. *Lancet Oncol.* **2020**, *21*, 633. [[CrossRef](#)]