

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МОНОЦИТОЗА ПРИ ЛЕЧЕНИИ СРЕДНЕТЯЖЕЛЫХ ФОРМ COVID-19



М.И. Шперлинг¹, Е.А. Шперлинг³, А.В. Ковалев¹, А.А. Власов², А.С. Поляков¹,
Я.А. Носков¹, А.Д. Морозов¹, В.С. Мерзляков¹, Д.П. Звягинцев¹, В.В. Тишко¹

¹ ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ 33-й Центральный научно-исследовательский испытательный институт Минобороны России, г. Вольск-18, Россия

³ ГБУЗ Детская городская поликлиника № 68, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Несмотря на относительно редкое присоединение бактериальной инфекции, лечение COVID-19-ассоциированной пневмонии в большинстве случаев сопровождается эмпирическим назначением антибактериальной терапии. Также возникновение лейкоцитоза в ответ на терапию глюкокортикостероидами (ГКС) часто воспринимается как присоединение бактериальной флоры. Поэтому актуальной задачей является правильная интерпретация лейкоцитоза в ответ на терапию ГКС при COVID-19. Целью работы стало изучение динамики количества лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов венозной крови у больных среднетяжелой формой COVID-19 при системном применении ГКС. Были проанализированы показатели клинического анализа крови 154 пациентов временного инфекционного госпиталя в парке «Патриот» Московской области с подтвержденным диагнозом «COVID-19, среднетяжелое течение». Группу сравнения (I группа) составили 128 пациентов без клинических признаков бактериальной инфекции и лейкоцитоза при поступлении, которым была назначена терапия ГКС. Группу контроля (II группа) составили 26 человек, у которых при поступлении были выявлены признаки бактериальной инфекции: кашель с гнойной мокротой в сочетании с нейтрофильным лейкоцитозом. Оценивали динамику клеточного состава венозной крови у пациентов I группы перед началом, через 3 и 6 дней от начала терапии ГКС. Также провели сравнение количества лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов у пациентов с развившимся лейкоцитозом из I группы и больными II группы. В результате исследования было выявлено увеличение количества лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов у пациентов группы сравнения на 3 и 6 день терапии ГКС. У всех пациентов с развившимся лейкоцитозом после приема ГКС (103 человека) отсутствовали клинические признаки бактериальной инфекции. У пациентов с развившимся лейкоцитозом из I группы было выявлено увеличение количества моноцитов (0,90 (0,84; 1,02) на 3-й день ГКС и 0,94 (0,87; 1,26) на 6-й день ГКС) по сравнению со II группой (0,61 [0,50; 0,71]), $p < 0,001$. При этом количество лейкоцитов и нейтрофилов между группами не различалось. Таким образом, развитие лейкоцитоза с наличием моноцитоза в ответ на терапию ГКС может являться дифференциально-диагностическим критерием между глюкокортикоид-индуцированным лейкоцитозом и присоединением бактериальной инфекции. Данная особенность может учитываться в процессе принятия решения о назначении антибактериальной терапии при лечении среднетяжелых форм COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, моноцитоз, ГКС-индуцированный лейкоцитоз, бактериальные осложнения COVID-19, глюкокортикостероиды.

Адрес для переписки:

Шперлинг Максим Игоревич
195027, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6Ж,
ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
Минобороны РФ.
Тел.: 8 911 817-00-34. E-mail: mersisaid@yandex.ru

Contacts:

Maksim I. Shperling
195027, Russian Federation, St. Petersburg, Akademika
Lebedeva str., 6Zh, S.M. Kirov Military Medical Academy
of the Ministry of Defense of Russia.
Phone: +7 911 817-00-34. E-mail: mersisaid@yandex.ru

Для цитирования:

Шперлинг М.И., Шперлинг Е.А., Ковалев А.В., Власов А.А., Поляков А.С.,
Носков Я.А., Морозов А.Д., Мерзляков В.С., Звягинцев Д.П., Тишко В.В.
Дифференциально-диагностическая значимость моноцитоза при
лечении среднетяжелых форм COVID-19 // Инфекция и иммунитет.
2022. Т. 12, № 1. С. 120–126. doi: 10.15789/2220-7619-ADA-1681

Citation:

Shperling M.I., Shperling E.A., Kovalev A.V., Vlasov A.A., Polyakov A.S.,
Noskov Ya.A., Morozov A.D., Merzlyakov V.S., Zvyagintsev D.P., Tishko V.V.
A differential and diagnostic significance of monocytosis in treatment
of moderate COVID-19 forms // Russian Journal of Infection and Immunity =
Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 120–126. doi: 10.15789/2220-
7619-ADA-1681

A DIFFERENTIAL AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MONOCYTOSIS IN TREATMENT OF MODERATE COVID-19 FORMS

Shperling M.I.^a, Shperling E.A.^a, Kovalev A.V.^a, Vlasov A.A.^b, Polyakov A.S.^a, Noskov Ya.A.^a, Morozov A.D.^a, Merzlyakov V.S.^a, Zvyagintsev D.P.^a, Tishko V.V.^a

^a S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg, Russian Federation

^b 33rd Central Research Test Institute of the Ministry of Defense of Russia, Volsk-18, Russian Federation

^c Children's Polyclinic No. 68, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Despite the relatively rare comorbidity with bacterial infections, in most cases treatment of COVID-19-associated pneumonia is accompanied by empirical antibiotic therapy. In addition, the occurrence of leukocytosis in response to glucocorticosteroid (GCS) therapy is often perceived as comorbid bacterial flora and is a reason for initiating antibiotic therapy. Therefore, an urgent task is to properly interpret leukocytosis in response to GCS therapy in COVID-19. The aim of the study was to examine dynamic changes in count of venous blood leukocytes, neutrophils and monocytes in patients with moderate COVID-19 after systemic GCS. We analyzed parameters of complete blood count in 154 patients with verified moderate COVID-19, at the Temporary Infectious Diseases Hospital, the "Patriot" Park of the Moscow Region. The comparison group (I) consisted of 128 patients without clinical signs of bacterial infection and leukocytosis observed on admission, who were prescribed GCS therapy. The control group (II) consisted of 26 subjects showing on admission signs of bacterial infection — a cough with purulent sputum combined with neutrophilic leukocytosis. The dynamics in venous blood cell count was assessed in group I of patients before the onset, 3 and 6 days after beginning GCS therapy. We also compared count of leukocytes, neutrophils and monocytes between patients with developed leukocytosis in group I vs. group II. As a result, an increased count of leukocytes, neutrophils and monocytes was revealed according to assessing complete blood count test in patients from group I on days 3 and 6 of ongoing GCS therapy. All patients with developed leukocytosis after GCS admission (103 subjects) had no clinical signs of bacterial infection. Patients with developed leukocytosis from group I had increased count of monocytes (0.90 (0.84; 1.02) on day 3 after GCS onset and 0.94 (0.87; 1.26) on day 6 of GCS) compared with group II (0.61 [0.50; 0.71]), $p < 0.001$. The inter-group count of leukocytes and neutrophils did not differ. Monocytosis after GCS therapy may serve as a differential diagnostic criterion to distinguish between glucocorticoid-induced leukocytosis and comorbid bacterial infection. This may be one of the factors influencing a decision to prescribe antibiotic therapy.

Key words: coronavirus disease, COVID-19, monocytosis, GCS-induced leukocytosis, bacterial complications of COVID-19, glucocorticosteroids.

Введение

Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, в 19% случаев осложняется специфической вирусной пневмонией, требующей госпитализации и респираторной поддержки [6]. Метаанализ, проведенный в мае 2020 г., показал, что бактериальные осложнения при коронавирусной инфекции встречаются на порядок реже, чем при гриппе, и развиваются лишь у 7% госпитализированных больных [8, 15]. При этом более чем в 90% случаев пациентам с COVID-19 назначается эмпирическая антибактериальная терапия [3], что при отсутствии соответствующих показаний является одним из факторов риска неблагоприятного исхода [4].

Согласно актуальным клиническим рекомендациям, убедительными признаками присоединения бактериальной инфекции, помимо субъективной оценки характера мокроты, следует считать повышение уровня прокальцитонина $> 0,5$ нг/мл или содержания лейкоцитов $> 10 \times 10^9$ /л [3]. Однако при развитии бактериальных осложнений на фоне COVID-19 повышение уровня прокальцитонина отмечается далеко не всегда [14], а нейтрофильный лейко-

цитоз может развиваться в связи с применением в терапии новой коронавирусной инфекции глюкокортикостероидов (ГКС) [12]. Оба этих обстоятельства затрудняют своевременное выявление бактериальных осложнений [1]. ГКС увеличивают количество нейтрофилов в периферической крови за счет усиления их продукции костным мозгом, перераспределения пулов в пользу циркулирующих клеток, а также задержки выхода нейтрофилов в очаг воспаления [5]. Также имеются данные, что терапия ГКС может способствовать изменению уровня циркулирующих моноцитов [11]. В настоящий момент остается неизученным вопрос изменения количества моноцитов периферической крови в ответ на терапию ГКС при COVID-19, что может представлять особенный интерес ввиду роли синдрома активации макрофагов (САМ) в патогенезе коронавирусной пневмонии [11]. Клинический анализ крови — наиболее доступный в рутинной клинической практике и достаточно эффективный для прогнозирования форм и исходов COVID-19 лабораторный тест [2]. Выявление клинической и прогностической значимости оценки абсолютного содержания моноцитов может существенно повысить эффективность диффе-

рениальной диагностики нейтрофилеза, обусловленного бактериальной коинфекцией или применением ГКС.

Цель исследования — изучить динамику изменений количества лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов венозной крови у больных среднетяжелой формой COVID-19 при системном применении ГКС, а также определить различия по данным показателям между группой пациентов с косвенными признаками бактериальной инфекции и группой пациентов, получающих ГКС.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 154 пациентов временного инфекционного госпиталя в парке «Патриот» Московской области с подтвержденным диагнозом «COVID-19, среднетяжелое течение» (коды МКБ: U07.1, U07.2) за период с ноября 2020 по январь 2021 г. Анализировали анамнез заболевания, клинические проявления инфекции, а также показатели клинического анализа крови: абсолютное количество лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов ($\times 10^9/\text{л}$). Лабораторные исследования выполнялись на автоматических гематологических анализаторах ABX Yumizen H500 (Франция) с разделением лейкоцитов на 5 популяций. Критериями включения пациентов являлись следующие: среднетяжелое течение (балл по шкале NEWS 5–7, процент поражения легких по данным компьютерной томографии — до 50%, исходный уровень СРБ при поступлении — от 30 мг/л), возраст до 85 лет, отсутствие приема системных глюкокортикостероидов (ГКС) на амбулаторном этапе, день заболевания при поступлении 8–12. Пациенты были разделены на 2 группы. Группу сравнения (I группа) составили 128 пациентов без клинических признаков бактериальной инфекции и лейкоцитоза при поступлении, которым была назначена системная противовоспалительная терапия (дексаметазон 20 мг/сут или преднизолон 150 мг/сут в/в) на 3 дня с последующим постепенным снижением суточной дозировки на 4 или 30 мг/сут соответственно в течение 4 дней. В группу контроля (II группа) было включено 26 человек, не получавших антибактериальную терапию на амбулаторном этапе, у которых помимо симптомов коронавирусной инфекции при поступлении были выявлены признаки бактериальной инфекции — кашель с гнойной мокротой в сочетании с нейтрофильным лейкоцитозом.

На первом этапе оценивали изменения клеточного состава венозной крови у пациентов на фоне терапии ГКС. Для этого было проведено сравнение показателей клинического анали-

за крови (содержание лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов) внутри I группы перед началом лечения, через 3 и 6 дней от начала терапии ГКС. На втором этапе I группа была разделена на 3 подгруппы: Ia — пациенты с развившимся лейкоцитозом на 3-й день терапии ГКС; Ib — пациенты с развившимся лейкоцитозом на 6-й день терапии ГКС; Ic — пациенты без лейкоцитоза на 3-й и 6-й день терапии ГКС. Было проведено сравнение количества лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов между группами Ia, Ib и Ic.

Для статистической обработки были использованы пакеты программного обеспечения Statistica 12, Microsoft Office Excel 2016, Past 3, IBM SPSS Statistics 26. Численные значения анализируемых показателей каждой группы при соответствии закону нормального распределения, установленному на основании расчета W-критерия Шапиро–Уилка, представляли в виде средней арифметической (M) и стандартного отклонения (σ), в противном случае — в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_{25} ; Q_{75}). Межгрупповые различия определяли с помощью U-критерия Манна–Уитни. Для множественного сравнения связанных переменных использовали ранговый дисперсионный анализ Фридмана, несвязанных — критерий Краскела–Уоллиса. При наличии значимых различий в результате множественного сравнения проводили парные сравнения с помощью U-критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. За критический уровень значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты

У 11 пациентов за период наблюдения было отмечено ухудшение течения заболевания, вследствие чего данные пациенты были исключены из статистического анализа. Исследуемые группы не различались по возрастному и половому составу, сопутствующим заболеваниям (табл. 1).

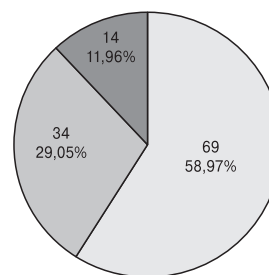
На 3-й день после начала системной противовоспалительной терапии в виде ГКС в группе пациентов без исходных признаков бактериальной инфекции и лейкоцитоза (I группа) отмечалось появление лейкоцитоза у 69 пациентов с положительной клинической и лабораторной динамикой из 117 обследованных (58,97%), на 6-й день — еще у 34 пациентов (29,05%). Важно также отметить, что у всех 103 пациентов с лейкоцитозом после ГКС отсутствовали клинические признаки бактериальной инфекции (гнойная мокрота, повышение температуры тела) (рис. 1).

При сравнении показателей общего анализа крови данных 117 больных I группы перед при-

Таблица 1. Характеристика групп пациентов

Table 1. Characteristics of patient groups

Показатель Indicator	I группа (n = 117) Group I (n = 117)	II группа (n = 26) Group II (n = 26)	P
Возраст, лет Age, years	60,4 (53,1; 63,9)	64,2 (58,5; 66,7)	0,71
Пол, мужчины, п/% Sex, male, n/%	56/47,9%	13/50%	0,63
Пол, женщины, п/% Sex, female, n/%	61/52,1%	13/50%	
АГ, абс./% Arterial hypertension, abs. value/%	74/63,2%	18/69,2%	0,75
СД, абс./% DM, abs. value/%	31/26,5%	7/26,9%	0,60
СРБ, мг/л CRP, mg/L	54,8 (33,17; 88,51)	64,46 (44,47; 101,05)	0,21



- Появление лейкоцитоза к 3 дню терапии ГКС
The appearance of leukocytosis by the 3rd day of GCS therapy
- Появление лейкоцитоза к 6 дню терапии ГКС
The appearance of leukocytosis by the 6th day of GCS therapy
- Лейкоцитоз не появился к 6 дню терапии ГКС
Leukocytosis did not appear by the 6th day of GCS therapy

Рисунок 1. Частота возникновения лейкоцитоза после начала терапии ГКС

Figure 1. The incidence of leukocytosis after starting GCS therapy

Таблица 2. Сравнение показателей клинического анализа крови пациентов I группы при поступлении, на 3-й и на 6-й день терапии ГКС

Table 2. Comparison of the complete blood count in group I on admission, day 3 and 6 of GCS therapy

Показатель Indicator	До ГКС Before GCS Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	3 сутки Day 3 after GCS Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	6 сутки Day 6 after GCS Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	Тест Фридмана Friedman test χ^2_R	Парные сравнения, p (с поправкой Бонферрони) Paired comparison tests (with Bonferroni post hoc test)		
	1	2	3		1-2	1-3	2-3
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Leukocytes, $\times 10^9/\text{L}$	6,47 (5,27;7,99)	10,31 (7,57;12,22)	10,21 (8,6;12,11)	108,013	< 0,001	< 0,001	0,07
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ Neutrophils, $\times 10^9/\text{L}$	4,55 (3,10;5,95)	7,50 (5,35;9,87)	7,70 (6,56;9,53)	121,681	< 0,001	< 0,001	0,14
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$ Monocytes, $\times 10^9/\text{L}$	0,51 (0,38;0,67)	0,85 (0,65;0,95)	0,82 (0,72;0,99)	107,439	< 0,001	< 0,001	0,11

Таблица 3. Сравнение показателей клинического анализа крови пациентов Ia, Ib и II группы

Table 3. Comparison of complete blood count from patients in groups Ia, Ib and II

Показатель Indicator	Группа Ia (лейкоцитоз на 3 сутки ГКС, n = 69) Group Ia (leukocytosis on 3rd day after GCS, n = 69) Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	Группа Ib (лейкоцитоз на 6 сутки ГКС, n = 34) Group Ib (leukocytosis on 6st day after GCS, n = 34) Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	Группа II, n = 26 Group II, n = 26 Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	H (Краскела- Уоллиса) Kruskal-Wallis H test	P
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Leukocytes, $\times 10^9/\text{L}$	11,48 (10,32; 13,94)	10,74 (10,24; 12,22)	12,11 (10,72; 13,69)	2,527	p = 0,09
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ Neutrophils, $\times 10^9/\text{L}$	9,19 (7,67; 11,12)	8,71 (7,20; 10,43)	9,38 (8,84; 10,41)	4,675	p = 0,28
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$ Monocytes, $\times 10^9/\text{L}$	0,90 (0,84; 1,02)	0,94 (0,87; 1,26)	0,61 (0,50; 0,71)	48,303	p < 0,001

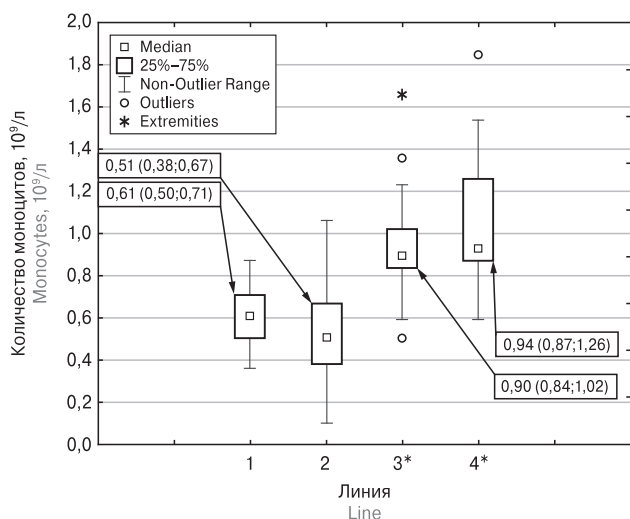


Рисунок 2. Сравнение количества моноцитов в группе контроля, в группе сравнения до начала терапии ГКС и в группе сравнения с развившимся лейкоцитозом на 3-й и 6-й день терапии ГКС

Figure 2. Comparison of monocyte count in control group vs. comparison group before starting GCS therapy and in comparison group with developed leukocytosis on day 3 and 6 of GCS therapy

Примечания. Линия 1 — группа контроля (II группа); 2 — группа сравнения до начала терапии ГКС (I группа); 3 — группа пациентов с развившимся лейкоцитозом на 3-й день терапии ГКС (группа Ia); 4 — группа пациентов с развившимся лейкоцитозом на 6-й день терапии ГКС (группа Ib). * — различия статистически значимы по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$).

Notes. Line 1 — control group (II); 2 — comparison group prior to starting GCS therapy (I group); 3 — a group of patients with developed leukocytosis on day 3 of GCS therapy (group Ia); 4 — a group of patients with developed leukocytosis on day 6 of GCS therapy (group Ib). * — the differences are significant while comparing with control group ($p < 0.001$).

менением и на 3-й день применения ГКС было выявлено статистически значимое увеличение количества лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов по данным клинического анализа крови. Аналогичная картина наблюдалась при сравнении вышеперечисленных лабораторных показателей перед началом и на 6-й день терапии. При этом следует отметить, что анализируемые показатели не различались среди пациентов на 3-й и 6-й день терапии ГКС (табл. 2).

Сравнение между группами Ia, Ib и II в одинаковые дни госпитализации не проводилось. Это связано с тем, что после появления лейкоцитоза ряду пациентов из сравниваемых групп была назначена антибактериальная терапия, что могло привести к искажению исследуемых показателей крови.

При сравнении показателей крови между группами Ia, Ib и II было установлено отсут-

ствие статистически значимых различий по количеству лейкоцитов и нейтрофилов (табл. 3).

Однако при сравнении между группами Ia, Ib и II было отмечено значительное различие в количестве моноцитов. Так, при исходно нормальном уровне моноцитов ($< 0,8 \times 10^9/\text{л}$) у пациентов с появлением лейкоцитоза как на 3-й, так и на 6-й день терапии ГКС отмечался моноцитоз — 0,90 (0,84; 1,02) и 0,94 (0,87; 1,26) соответственно, $p > 0,05$ (с поправкой Бонферрони). В группе контроля уровень моноцитов был значимо ниже, чем в группе сравнения, в обеих точках измерения и оставался в пределах нормы — 0,61 (0,50; 0,71), $p < 0,001$. Также примечательным является тот факт, что уровни моноцитов в I и II группе перед началом терапии ГКС не отличались ($p > 0,05$) (рис. 2).

Обсуждение

Согласно различным данным, терапии ГКС может сопутствовать как моноцитоз, так и моноцитопения [5], что, однако, не было изучено у пациентов с COVID-19. Согласно данным проведенного исследования, лейкоцитоз при системном применении ГКС у пациентов со среднетяжелой формой COVID-19 в подавляющем большинстве случаев сопровождался абсолютным моноцитозом. Увеличение количества моноцитов в периферической крови у пациентов с COVID-19 при приеме ГКС может быть обусловлено патофизиологическими особенностями течения данной инфекции. Развитие САМ подразумевает усиление активности моноцитов при COVID-19 в большей мере, чем при прочих иммуновоспалительных и инфекционных заболеваниях [7, 10]. В то же время тяжелые формы COVID-19 с выраженным САМ, как правило, сопровождаются моноцитопенией, что является одним из факторов неблагоприятного прогноза [11]. Данный факт можно интерпретировать как «моноцитопению потребления» ввиду стремительной миграции моноцитов в очаг воспаления. Применение системных ГКС в таком случае приводит как к торможению миграции моноцитов в очаг воспаления [13], так и к стимуляции выработки их противовоспалительного пула (M2-клеток) костным мозгом [5, 9]. Это может вызывать увеличение количества моноцитов в периферической крови. Таким образом, принимаемая во внимание отсутствие иных признаков бактериальной инфекции, нейтрофильный лейкоцитоз в сочетании с повышением абсолютного числа моноцитов в периферической крови при использовании ГКС может служить косвенным признаком эффективности терапии данными препаратами.

Следует отметить, что в проведенном исследовании применение ГКС ожидаемо сопровождалось появлением нейтрофильного лейкоцитоза спустя 3 и 6 дней от начала терапии у большинства пациентов группы сравнения [12]. На основании актуальных методических рекомендаций [3] подобные гематологические изменения часто ошибочно интерпретируются в пользу присоединения бактериальной инфекции и при отсутствии других признаков (нарастание лихорадки, повышение уровня прокальцитонина, появление гнойной мокроты и др.) приводят к необоснованному назначению антибактериальной терапии. В этих случаях анализ количества циркулирующих моноцитов может быть использован как дополнительный дифференциально-диагностический признак. Это объясняется наличием статистически значимого различия по количеству моноцитов при схожем уровне лейко-

цитов и нейтрофилов между группой пациентов с косвенными признаками бактериальной инфекции и группой пациентов, получающих ГКС, у которых иные признаки бактериальной инфекции отсутствовали.

Заключение

Моноцитоз, наблюдаемый у пациентов с лейкоцитозом при терапии глюкокортикоидами, может выступать дифференциально-диагностическим критерием между глюкокортикоид-индуцированным лейкоцитозом и присоединением бактериальной инфекции. Это может быть одним из факторов, влияющих на принятие решения о назначении антибактериальной терапии. Кроме того, в перспективе возможно исследование значимости оценки моноцитоза как критерия эффективности иммуносупрессивной терапии при COVID-19.

Список литературы/References

1. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В., Паценко М.Б., Кудряшов О.И., Чернецов В.А., Крюков Е.В. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре: методические рекомендации // *Consilium Medicum*. 2020. Т. 22, № 11. С. 91–97. [Zaitsev A.A., Chernov S.A., Stets V.V., Patsenko M.B., Kudryashov O.I., Chernetsov V.A., Kryukov E.V. Algorithms for the management of patients with a new coronavirus infection COVID-19 in a hospital: guidelines. *Consilium Medicum*, 2020, vol. 22, no. 11, pp. 91–97. (In Russ.)] doi: 10.26442/20751753.2020.11.200520
2. Поляков А.С., Козлов К.В., Лобачев Д.Н., Демьяненко Н.Ю., Носков Я.А., Бондарчук С.В., Жданов К.В., Тыренко В.В. Прогностическое значение некоторых гематологических синдромов при инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2020. Т. 6, № 3. С. 161–171. [Polyakov A.S., Kozlov K.V., Lobachev D.N., Demyanenko N.Yu., Noskov Ya.A., Bondarchuk S.V., Zhdanov K.V., Tyrenko V.V. Prognostic significance of some hematological syndromes in SARS-CoV-2 infection. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa = Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*, 2020, vol. 6, no. 3, pp. 161–171. (In Russ.)] doi: 10.34883/PI.2020.6.2.001
3. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19: временные методические рекомендации. Версия 10 от 08.02.2021. Утверждено заместителем Министра здравоохранения РФ Е.Г. Камкиным. Минздрав РФ, 2021. 261 с. [Prevention, diagnosis, and treatment of new coronavirus infection COVID-19: temporary guidelines. Version 10 of 02.08.2021. Approved by the Deputy Minister of Health of the Russian Federation E.G. Kamkin. *Ministry of Health of the Russian Federation*, 2021. 261 p. (In Russ.)]
4. Crotty M.P., Akins R., Nguyen A., Slika R., Rahmanzadeh K., Wilson M.H., Dominguez E.A. Investigation of subsequent and co-infections associated with SARS-CoV-2 (COVID-19) in hospitalized patients. *medRxiv*, 2020, vol. 2. doi: 10.1101/2020.05.29.20117176
5. Ehrchen J.M., Roth J., Barczyk-Kahlert K. More than suppression: glucocorticoid action on monocytes and macrophages. *Front. Immunol.*, 2019, vol. 10: 2028. doi: 10.3389/fimmu.2019.02028
6. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19). *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2020, vol. 2, no. 8, pp. 113–122. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
7. Gómez-Rial J., Rivero-Calle I., Salas A. Role of monocytes/macrophages in Covid-19 pathogenesis: implications for therapy. *Infect. Drug Resist.*, 2020, vol. 13, pp. 2485–2493. doi: 10.2147/IDR.S258639
8. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.*, 2020, vol. 81, no. 2, pp. 266–275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046
9. Liu B., Dhanda A., Hirani S., Williams E.L., Sen H.N., Martinez Estrada F., Ling D., Thompson I., Casady M., Li Z., Si H., Tucker W., Wei L., Jawad S., Sura A., Dailey J., Hannes S., Chen P., Chien J.L., Gordon S., Lee R.W., Nussenblatt R.B. CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes are enriched by glucocorticoid treatment and are functionally attenuated in driving effector T cell responses. *J. Immunol.*, 2015, vol. 194, no. 11, pp. 5150–5160. doi: 10.4049/jimmunol.1402409
10. Martinez F.O., Combes T.W., Orsenigo F., Gordon S. Monocyte activation in systemic COVID-19 infection: assay and rationale. *EBioMedicine*, 2020, vol. 59: 102964. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102964
11. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D.S. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 71, no. 15, pp. 762–768. doi: 10.1093/cid/cia248
12. Shoenfeld Y., Gurewich Y., Gallant L.A., Pinkhas J. Prednisone-induced leukocytosis. *Am. J. Med.*, 1981, vol. 71, no. 5, pp. 773–778. doi: 10.1016/0002-9343(81)90363-6

13. Solinas C., Perra L., Aiello M., Migliori E., Petrosillo N. A critical evaluation of glucocorticoids in the management of severe COVID-19. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2020, vol. 54, pp. 8–23. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.012
14. Vazzana N., Dipaola F., Ognibene S. Procalcitonin and secondary bacterial infections in COVID-19: association with disease severity and outcomes. *Acta Clin. Belg.*, 2020: 1-5. doi: 10.1080/17843286.2020.1824749
15. Youngs J., Wyncoll D., Hopkins P., Arnold A., Ball J., Bicanic T. Improving antibiotic stewardship in COVID-19: bacterial co-infection is less common than with influenza. *J. Infect.*, 2020, vol. 81, no. 3, pp. e55–e57. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.056

Авторы:

Шперлинг М.И., клинический ординатор по специальности «Терапия» ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Шперлинг Е.А., врач-педиатр ГБУЗ Детская городская поликлиника № 68, Санкт-Петербург, Россия;
Ковалев А.В., клинический ординатор по специальности «Терапия» ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Власов А.А., к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ 33-й Центральный научно-исследовательский испытательный институт Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;
Поляков А.С., к.м.н., начальник гематологического отделения кафедры факультетской терапии ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Носков Я.А., к.м.н., старший ординатор гематологического отделения кафедры факультетской терапии ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Морозов А.Д., к.м.н., начальник кафедры оториноларингологии ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Мерзляков В.С., курсант 5 курса факультета подготовки врачей ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Звягинцев Д.П., курсант 5 курса факультета подготовки врачей ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Тишко В.В., д.м.н., доцент, заместитель начальника кафедры факультетской терапии ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Shperling M.I., Resident Physician in Therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg, Russian Federation;
Shperling E.A., Pediatrician, Children's Polyclinic No. 68, St. Petersburg, Russian Federation;
Kovalev A.V., Resident Physician in Therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg, Russian Federation;
Vlasov A.A., PhD (Medicine), Senior Researcher, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg, Russian Federation;
Polyakov A.S., PhD (Medicine), Head of the Hematology Department, Intermediate Level Therapy Department, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg, Russian Federation;
Noskov Ya.A., PhD (Medicine), Senior Resident Physician, Hematology Department, Intermediate Level Therapy Department, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg, Russian Federation;
Morozov A.D., PhD (Medicine), Head of the Otorhinolaryngology Department, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg, Russian Federation;
Merzlyakov V.S., 5th Grade Military Student, Physician Training Faculty, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg, Russian Federation;
Zvyagintsev D.P., 5th Grade Military Student, Physician Training Faculty, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg, Russian Federation;
Tishko V.V., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Deputy Head of the Intermediate Level Therapy Department, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 11.02.2021
 Принята к печати 21.11.2021

Received 11.02.2021
 Accepted 21.11.2021