

УДК 578.834.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma83090>

Научная статья



МОНОЦИТОЗ У БОЛЬНЫХ КОРОНАВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ

М.И. Шперлинг¹, А.В. Ковалев¹, В.С. Сукачев¹, А.А. Власов², А.С. Поляков¹, Я.А. Носков¹,
А.Д. Морозов¹, В.С. Мерзляков¹, Д.П. Звягинцев¹, К.В. Козлов¹, К.В. Жданов¹

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

² 33-й Центральный научно-исследовательский испытательный институт, Вольск-18, Россия

Резюме. Исследованы особенности изменения параметров лейкоцитарной формулы периферической крови у 86 больных коронавирусной пневмонией с лейкоцитозом на фоне лечения глюкокортикоидами. Все больные были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 22 человека, у которых имелись клинические признаки бактериальной инфекции (кашель с гнойной мокротой в сочетании с нейтрофильным лейкоцитозом при поступлении в стационар). 2-ю группу составили 64 пациента с развившимся на фоне лечения глюкокортикоидами (дексаметазон 20 мг/сут или преднизолон 150 мг/сут, внутривенно в течение 3 дней) лейкоцитозом выше $10 \times 10^9/\text{л}$ без признаков бактериальной инфекции. Установлено, что у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й группой уровни лейкоцитов и нейтрофилов значимо ($p < 0,001$) превышали референтные значения при отсутствии значимых изменений по количеству моноцитов. У больных 2-й группы после трехдневного внутривенного применения глюкокортикоидов на 4 сутки госпитализации установлено статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение количества нейтрофилов и моноцитов. При сравнении количественных параметров лейкоцитарной формулы между 2-й группой на 4-е сутки госпитализации и 1-й группой при поступлении установлено отсутствие отличий по уровню лейкоцитов и нейтрофилов. Число моноцитов во 2-й группе ($1,11 (0,90; 1,34) \times 10^9/\text{л}$), напротив, статистически значимо ($p < 0,001$) превышало их уровень в 1-й группе ($0,59 (0,50; 0,77) \times 10^9/\text{л}$). Таким образом, показатель количества моноцитов в периферической крови может быть перспективным дифференциально-диагностическим критерием генеза лейкоцитоза у пациентов, болеющих COVID-19. Данный параметр может являться одним из факторов, влияющих на принятие решения о назначении антибактериальной терапии.

Ключевые слова: специфическая вирусная пневмония; вирусопосредованное повреждение тканей; репликация вируса; бактериальные осложнения; глюкокортикостероиды; индуцированный лейкоцитоз; моноцитоз; новая коронавирусная инфекция.

Как цитировать:

Шперлинг М.И., Ковалев А.В., Сукачев В.С., Власов А.А., Поляков А.С., Носков Я.А., Морозов А.Д., Мерзляков В.С., Звягинцев Д.П., Козлов К.В., Жданов К.В. Моноцитоз у больных коронавирусной пневмонией, на фоне лечения глюкокортикоидами // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 105–112. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma83090>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma83090>

Scientific article

MONOCYTOSIS IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS PNEUMONIA AFTER TREATMENT WITH GLUCOCORTICOIDS

M.I. Shperling¹, A.V. Kovalev¹, V.S. Sukachev¹, A.A. Vlasov², A.S. Polyakov¹, Ya.A. Noskov¹, A.D. Morozov¹, V.S. Merzlyakov¹, D.P. Zvyagintsev¹, K.V. Kozlov¹, K.V. Zhdanov¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² 33rd Central Research Test Institute, Volsk-18, Russia

ABSTRACT: Features of variation of peripheral blood leukocyte formula parameters in 86 patients with coronavirus pneumonia with leukocytosis with a background of glucocorticoid treatment were investigated. All patients were divided into 2 groups. Group 1 was 22 individuals who showed clinical signs of the bacterial infection (purulent sputum cough in combination with neutrophilic leukocytosis at hospital admission). The 2nd group was made up of 64 patients with the glucocorticoids developed against the background of treatment with glucocorticoids (dexamethasone 20 mg/day or prednisolone 150 mg/day, intravenously for 3 days) leukocytosis $>10 \times 10^9/l$ without signs of a bacterial infection. It was found that in patients of the 1st group compared to the 2nd group, levels of the white blood cells and neutrophils significantly ($p < 0.001$) exceeded the reference values in the absence of a significant change in the number of monocytes. In patients of the 2nd group after a three-day intravenous application of the glucocorticoids on the 4th day of hospitalization, a statistically significant ($p < 0.001$) increase in the number of neutrophils and monocytes was established. When comparing the quantitative parameters of the leukocyte formula between the 2nd group on the 4th day of the hospitalization and the 1st group at admission, there were no differences in the level of leukocytes and neutrophils. Number of monocytes in group 2 $(1.11 (0.90; 1.34) \times 10^9/l)$, on the contrary, statistically significantly ($p < 0.001$) exceeded their level in the 1st group $(0.59 (0.50; 0.77) \times 10^9/l)$. Thus, an indicator of the number of monocytes in the peripheral blood could be a promising differential diagnostic criterion for the genesis of the leukocytosis in patients with the COVID-19. This parameter may be one of the factors influencing the decision to prescribe the antibacterial therapy.

Keywords: specific viral pneumonia; virus-mediated tissue damage; viral replication; bacterial complications; glucocorticosteroids; induced leukocytosis; monocytosis; coronavirus disease.

To cite this article:

Shperling MI, Kovalev AV, Sukachev VS, Vlasov AA, Polyakov AS, Noskov YaA, Morozov AD, Merzlyakov VS, Zvyagintsev DP, Kozlov KV, Zhdanov KV. Monocytosis in patients with coronavirus pneumonia after treatment with glucocorticoids. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4): 105–112. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma83090>

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), в 19% случаев проявляется специфической вирусной пневмонией, требующей госпитализации и респираторной поддержки [1, 2]. Патогенез поражения легких, вызванного новой коронавирусной инфекцией, может быть описан двумя стадиями. На первой стадии во время репликации вируса происходит прямое вирусопосредованное повреждение тканей, за которым следует вторая стадия, которая характеризуется иммунным ответом с привлечением Т-лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов с высвобождением провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α , интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерферон- γ и др.). Избыточный иммунный ответ приводит к «цитокиновому шторму», который характеризуется крайне высокой концентрацией провоспалительных цитокинов в плазме крови [3–5]. Данное состояние приводит к повышенной проницаемости сосудов с развитием отека легких, прямому повреждению эндотелия (как за счет вирусопосредованного воздействия на эндотелиоциты, так и за счет «цитокинового шторма») с тромбозом мелких сосудов и последующему фиброзу легочной ткани (ввиду взаимодействия вируса SARS-CoV-2 с Toll-like рецепторами на поверхности макрофагов и нейтрофилов с последующей активацией синтеза интерлейкина-1 β) [6]. Присоединение бактериальной коинфекции утяжеляет течение вирусной пневмонии, однако частота бактериальных осложнений при COVID-19 составляет 7% случаев [7, 8]. При этом более 90% госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией получают антибактериальную терапию, что может привести к последующей антибиотикорезистентности и появлению нежелательных явлений [7]. Неоправданно частое назначение антибактериальных препаратов обусловлено повышенным риском неблагоприятного исхода при присоединении бактериальной флоры [9], клинико-лабораторными особенностями течения COVID-19, затрудняющими дифференциальный диагноз и прогнозирование осложнений в условиях массовой заболеваемости и ограниченных ресурсов системы здравоохранения.

Согласно «Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19»¹ признаками присоединения бактериальной инфекции следует считать повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл, лейкоцитоз более $10 \times 10^9/\text{л}$, появление гнойной мокроты. Уровень прокальцитонина крови

является высокоспецифичным лабораторным маркером бактериальных осложнений COVID-19, однако имеет низкую чувствительность и высокую стоимость [10, 11]. Лейкоцитоз может сопровождать как присоединение бактериальной инфекции, так и введение глюкокортикоидов (ГКС), рекомендованных в терапии COVID-19 средней и тяжелой степени [10–13]. Результаты исследований периферической крови при некоторых заболеваниях свидетельствуют о различиях в лейкоцитарной формуле при лейкоцитозе, вызванном бактериальной инфекцией и лечением ГКС [14].

Возникновение нейтрофильного лейкоцитоза в ответ на терапию глюкокортикостероидами описано многими авторами [13, 15, 16]. Одним из основных механизмов является способность ГКС вызывать супрессию апоптоза циркулирующих нейтрофилов, тем самым приводя к снижению выработки ряда молекул клеточной адгезии (sICAM-1, sECAM-1, MAC-1, L-selectin и др.) [17]. В свою очередь уменьшение количества молекул адгезии ведет к снижению адгезионной способности лейкоцитов к эндотелию, торможению трансмиграции и тканевой инфильтрации [18]. Кроме того, описаны механизмы влияния ГКС на содержание моноцитов в периферической крови. Рядом исследователей отмечено, что применение системных ГКС может сопровождаться развитием как моноцитоза, так и моноцитопении [19] что, однако, не было рассмотрено у больных пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

Развитие синдрома активации макрофагов (САР) подразумевает усиление активности моноцитов при COVID-19 в большей мере, чем при прочих иммуновоспалительных и инфекционных заболеваниях [14, 20]. В то же время получены данные, что тяжелые формы COVID-19 с выраженным САР часто сопровождаются развитием моноцитопении, что является одним из факторов неблагоприятного прогноза [21]. Данный факт можно объяснить стремительной миграцией моноцитов в очаг воспаления, что, как следствие, приводит к снижению содержания моноцитов в системном кровотоке. Применение системных ГКС в таком случае приводит как к блокаде трансмиграции моноцитов в очаг воспаления [22], так и к стимуляции продукции их противовоспалительного пула (M2-клеток) в костном мозге [19, 23], что может приводить к увеличению количества моноцитов в периферической крови. Полученные результаты свидетельствуют о развитии абсолютного моноцитоза на фоне лечения ГКС большими среднетяжелыми формами COVID-19.

В целом, имеющиеся в литературе сведения об особенностях лейкоцитарной формулы у пациентов, страдающих новой коронавирусной инфекцией, немногочисленны и противоречивы [15].

Цель исследования — изучить особенности изменения параметров лейкоцитарной формулы периферической крови у больных коронавирусной пневмонией с лейкоцитозом на фоне лечения глюкокортикоидами.

¹ Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19» Версия 13. Утверждены заместителем Министра здравоохранения Российской Федерации 14.10.2021.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В выборочное контролируемое аналитическое исследование были включены 86 стационарных больных COVID-19 среднетяжелого течения, находящихся на лечении во временном госпитале (парк «Патриот», Московская область, Россия). Все больные были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 22 человека, у которых имелись клинические признаки бактериальной инфекции (кашель с гнойной мокротой в сочетании с нейтрофильным лейкоцитозом при поступлении в стационар). 2-ю группу составили 64 пациента с развившимся на фоне лечения глюкокортикоидами (дексаметазон 20 мг/сут или преднизолон 150 мг/сут, внутривенно в течение 3 дней) лейкоцитозом выше $10 \times 10^9/\text{л}$ без признаков бактериальной инфекции. Анализировали анамнез, симптомы заболевания, а также показатели клинического анализа крови: абсолютное количество лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов ($\times 10^9/\text{л}$). Исследование показателей лейкоцитарной формулы проводилось на гематологических автоматических анализаторах ABX Yumizen H 500 (Франция) с разделением лейкоцитов на 5 популяций (нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Численные значения анализируемых показателей каждой группы при соответствии закону нормального распределения, установленного 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 (*Q25*; *Q75*). Для определения статистической значимости различий количественных переменных между группами использовали *U*-критерий Манна — Уитни, для внутригруппового сравнения — *t*-критерий Уилкоксона. Сравнение качественных показателей проводили с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Расчет статистических показателей осуществляли с использованием пакетов программного обеспечения Statistica 12, Microsoft Office Excel 2016. За критический уровень значимости принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Группы статистически не различались по возрасту и полу, сопутствующим заболеваниям, тяжести COVID-19 и уровню С-реактивного белка (СРБ). Основную часть пациентов обеих групп составляли лица среднего и пожилого возраста с сопутствующей артериальной гипертензией (АГ). У всех обследованных при компьютерной томографии фиксировалось поражение легких (табл. 1).

У пациентов с признаками присоединения бактериальной инфекции уровни лейкоцитов и нейтрофилов значимо ($p < 0,001$) превышали референтные значения и показатели больных 2-й группы. Исходный показатель количества моноцитов в обеих группах не различался (рис. 1).

Назначение терапии ГКС во 2-й группе не сопровождалось появлением клинических признаков бактериальной инфекции (гнойной мокроты, второй волны лихорадки). При анализе динамики показателей общего анализа крови пациентов 2-й группы после 3-дневного

Таблица 1. Клинико-анамнестические показатели обследуемых пациентов

Table 1. Clinical and anamnestic indicators of patients examined

Показатель	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Возраст, лет	60 (51 ; 63)	63 (58,5 ; 66)	0,57
Мужчины, <i>n</i> (%)	10/45,4	30/46,9	0,61
Женщины, <i>n</i> (%)	12/54,6	34/53,1	0,34
ИМТ, кг/м ²	28,06 (24,13 ; 31,34)	29,76 (25,08 ; 32,20)	0,51
АГ, абс. (%)	14/63,6	43/67,2	0,39
СД, абс. (%)	7/31,8 %	18/28,1	0,66
Шкала NEWS, балл	5 (3 ; 6)	5 (3 ; 6)	0,82
Поражение легких по данным КТ, %	28 (25 ; 48)	32 (25 ; 46)	0,48
СРБ, мг/л	57,82 (37,72 ; 68,12)	48,18 (32,29 ; 64,68)	0,21
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	13,4 (11,34 ; 14,68)	6,35 (5,03 ; 7,88)	< 0,001
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	10,13 (8,72 ; 11,04)	4,79 (3,59 ; 6,33)	< 0,001
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,59 (0,50 ; 0,77)	0,71 (0,51 ; 0,86)	0,13

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; СД — сахарный диабет.

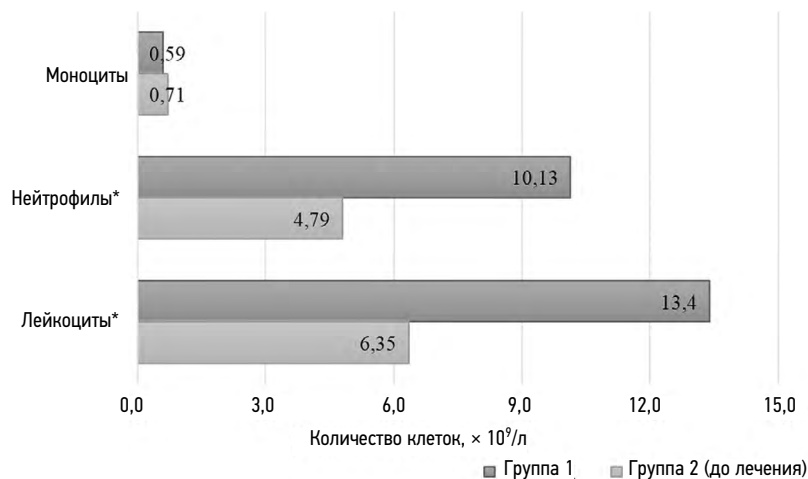
внутривенного применения ГКС установлено статистически значимое увеличение количества лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов. При этом уровень моноцитов у 54 (84,4%) пациентов превышал референтные значения ($> 0,8 \times 10^9/\text{л}$), табл. 2.

Количественные показатели лейкоцитов и нейтрофилов у пациентов 2-й группы после лечения ГКС практически не отличались от таковых в 1-й группе. Уровень

моноцитов во 2-й группе, напротив, статистически значимо превышал их уровень в 1-й группе (рис. 2).

Сравнительная оценка показателей лейкоцитарной формулы между группами на 4-й день госпитализации не проводилась. Это связано с тем, что большей части пациентам 1-й группы также были назначены ГКС совместно с антибактериальной терапией, что оказывало непосредственное влияние на изменение параметров

Сравнение показателей лейкоцитарной формулы в исследуемых группах на момент поступления



Примечание: * — $p < 0,001$.

Рис. 1. Количество моноцитов, нейтрофилов и лейкоцитов у пациентов обеих групп до начала терапии ГКС

Fig. 1. Number of monocytes, neutrophils, and white blood cells in patients of both groups prior to the start of glucocorticoid therapy

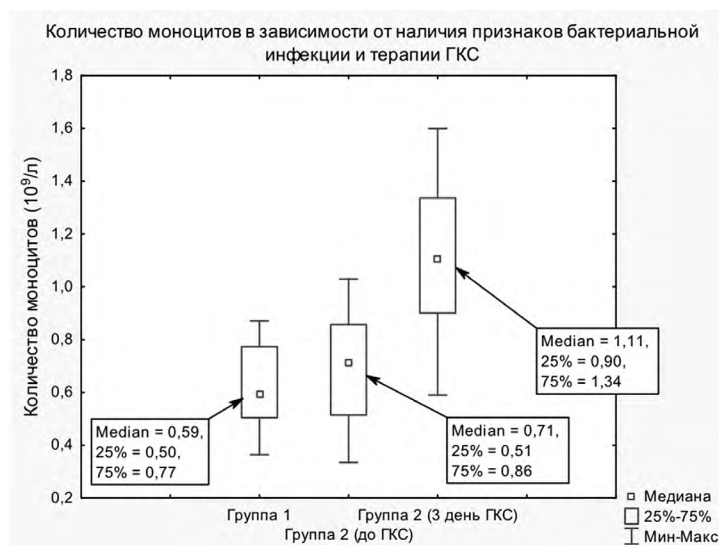


Рис. 2. Количество моноцитов периферической крови в исследуемых группах

Fig. 2. Number of peripheral blood monocytes in the study groups

Таблица 2. Показатели клинического анализа крови пациентов 2-й группы до и после лечения глюкокортикоидами

Table 2. Complete blood count parameters in the patients of 2nd group before and after the glucocorticoid therapy

Показатель	Исходно	4-е сутки	$p <$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,35 (5,03; 7,88)	12,54 (10,13; 14,09)	0,001
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	4,79 (3,59; 6,33)	9,71 (8,02; 11,23)	0,001
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,71 (0,51; 0,86)	1,11 (0,90; 1,34)	0,001

лейкоцитарной формулы. Следовательно, повышение абсолютного числа моноцитов в периферической крови при использовании ГКС может являться не только отличительным признаком стероид-индуцированного лейкоцитоза от ассоциированного с бактериальной инфекцией, но и служить косвенным признаком эффективности терапии данными препаратами.

Необходимо также учитывать, что появление относительного моноцитоза у пациентов, находящихся на лечении в стационаре по поводу COVID-19, может указывать на сочетание присутствия SARS-CoV-2 и реактивации герпесвирусной инфекции (EBV-инфекции) [24]. Это также должно служить поводом к обследованию на маркеры EBV-инфекции с целью коррекции тактики ведения пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатель количества моноцитов в периферической крови может быть перспективным дифференциально-диагностическим критерием причины лейкоцитоза у пациентов, болеющих COVID-19. Данный параметр может являться одним из факторов, влияющих на принятие решения о назначении антибактериальной терапии и учитываться при разработке клинических (методических) рекомендаций [25].

Ограничения в проведенном исследовании обусловлены тем, что верификация наличия бактериальной инфекции у пациентов не является полноценной. Это связано с ограниченными лабораторными возможностями по обычной оценке уровня прокальцитонина в крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Surveillances V. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020. Vol. 41, No. 2. P. 145–151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
2. Зайцев А.А., Чернов С.А., Крюков Е.В., и др. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации) // *Лечащий врач*. 2020. № 6. С. 74–79. DOI: 10.26295/OS.2020.41.94.014
3. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., et al. COVID-19: the vasculature unleashed // *Nat Rev Immunol*. 2020. Vol. 20, No. 7. P. 389–391. DOI: 10.1038/s41577-020-0343-0
4. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D., et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19 // *Allergy*. 2020. Vol. 75, No. 7. P. 1564–1581. DOI: 10.1111/all.14364
5. Миннуллин Т.И., Степанов А.В., Чепур С.В., и др. Иммунологические аспекты поражения коронавирусом SARS-CoV-2 // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2021. Т. 23, № 2. С. 187–198. DOI: 10.17816/brmma72051
6. Wang J., Jiang M., Chen X., et al. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts // *J Leukoc Biol*. 2020. Vol. 108, No. 1. P. 17–41. DOI: 10.1002/JLB.3COVR0520-272R
7. 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. P. 266–275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046
8. Youngs J., Wyncoll D., Hopkins P., et al. Improving antibiotic stewardship in COVID-19: Bacterial co-infection is less common than with influenza // *J Infect*. 2020. Vol. 81, No. 3. P. e55–e57. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.056
9. Crotty M.P., Akins R., Nguyen A., et al. Investigation of subsequent and co-infections associated with SARS-CoV-2 (COVID-19) in hospitalized patients // *medRxiv*. 2020. Vol. 2. P. 1–19. DOI: 10.1101/2020.05.29.20117176
10. Vazzana N., Dipaola F., Ognibene S. Procalcitonin and secondary bacterial infections in COVID-19: association with disease severity and outcomes // *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med*. 2020. P. 1–5. DOI: 10.1080/17843286.2020.1824749
11. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В., и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации // *Consilium Medicum*. 2020. Т. 22, № 11. С. 91–97. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200520
12. Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases // *Korean J Intern Med*. 2013. Vol. 28, No. 3. P. 285–291. DOI: 10.3904/kjim.2013.28.3.285
13. Shoenfeld Y., Gurewich Y., Gallant L.A., et al. Prednisone-induced leukocytosis // *Am J Med*. 1981. Vol. 71, No. 5. P. 773–778. DOI: 10.1016/0002-9343(81)90363-6
14. Martinez F.O., Combes T.W., Orsenigo F., et al. Monocyte activation in systemic Covid-19 infection: Assay and rationale // *EBioMedicine*. 2020. Vol. 59, No. 102964. P. 1–7. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102964
15. Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л., и др. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19 // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020. Т. 22, № 2. С. 88–91. DOI: 10.36488/cmasc.2020.2.88-91
16. Dubinski D., Won S.Y., Gessler F., et al. Dexamethasone-induced leukocytosis is associated with poor survival in newly diagnosed glioblastoma // *J Neurooncol*. 2018. Vol. 137, No. 3. P. 503–510. DOI: 10.1007/s11060-018-2761-4
17. Liles W.C., Dale D.C., Klebanoff S.J. Glucocorticoids inhibit apoptosis of human neutrophils // *Blood*. 1995. Vol. 86, No. 8. P. 3181–3188.
18. Burton J.L., Kehrli M.E., Kapil S., et al. Regulation of I-selectin and CD18 on bovine neutrophils by glucocorticoids: effects of cortisol and dexamethasone // *J Leukoc Biol*. 1995. Vol. 57, No. 2. P. 317–325. DOI: 10.1002/jlb.57.2.317
19. Ehrchen J.M., Roth J., Barczyk-Kahlert K. More Than Suppression: Glucocorticoid Action on Monocytes and Macrophages // *Front Immunol*. 2019. Vol. 10. P. 2028. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02028
20. Gómez-Rial J., Rivero-Calle I., Salas A. Role of Monocytes/Macrophages in COVID-19 Pathogenesis: Implications

for Therapy // *Infect Drug Resist.* 2020. No. 13. P. 2485–2493. DOI: 10.2147/IDR.S258639

21. Qin C., Zhou L., Hu Z., et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China // *Clin Infect Dis.* 2020. Vol. 71. No. 15. P. 762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248

22. Solinas C., Perra L., Aiello M., et al. A critical evaluation of glucocorticoids in the management of severe COVID-19 // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020. No. 54. P. 8–23. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.012

23. Liu B., Dhanda A., Hirani S., et al. CD14⁺⁺CD16⁺ Monocytes Are Enriched by Glucocorticoid Treatment and Are Functionally At-

tenuated in Driving Effector T Cell Responses // *J Immunol.* 2015. Vol. 194, No. 11. P. 5150–5160. DOI: 10.4049/jimmunol.1402409

24. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Филатов Н.Н., и др. Реактивация инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (Herpesviridae: Lymphocryptovirus, HHV-4) на фоне COVID-19: эпидемиологические особенности // *Вопросы вирусологии.* 2021. Т. 66, № 2. С. 152–161. DOI:10.36233/0507-4088-40

25. Блинов Д.В., Акарачкова Е.С., Орлова А.С., и др. Новая концепция разработки клинических рекомендаций в России // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2019. Т. 12, № 2. С. 125–144. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144

REFERENCES

1. Surveillances V The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19). *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020;41(2):145–151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003

2. Zaytsev AA, Chernov SA, Kryukov EV, et al. Practical experience of managing patients with new coronavirus infection COVID-19 in hospital (preliminary results and guidelines). *Lechaschi Vrach.* 2020;(6):74–79. (In Russ.). DOI: 10.26295/OS.2020.41.94.014

3. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, et al. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(7):389–391. DOI: 10.1038/s41577-020-0343-0

4. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020;75(7):1564–1581. DOI: 10.1111/all.14364

5. Minnullin TI, Stepanov AV, Chepur SV, et al. Immunological aspects of SARS-CoV-2 coronavirus damage. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2021;23(2):187–198. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma72051

6. Wang J, Jiang M, Chen X, et al. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol.* 2020;108(1):17–41. DOI: 10.1002/JLB.3COVR0520-272R

7. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):266–275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046

8. Youngs J, Wyncoll D, Hopkins P, et al. Improving antibiotic stewardship in COVID-19: Bacterial co-infection is less common than with influenza. *J Infect.* 2020;81(3):e55–e57. DOI:10.1016/j.jinf.2020.06.056

9. Crotty MP, Akins R, Nguyen A, et al. Investigation of subsequent and co-infections associated with SARS-CoV-2 (COVID-19) in hospitalized patients. *medRxiv.* 2020;2:1–19. DOI:10.1101/2020.05.29.20117176

10. Vazzana N, Dipaola F, Ognibene S. Procalcitonin and secondary bacterial infections in COVID-19: association with disease severity and outcomes. *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med.* 2020:1–5. DOI: 10.1080/17843286.2020.1824749

11. Zaitsev AA, Chernov SA, Stets VV, et al. Algorithms for the management of patients with a new coronavirus COVID-19 infection in

a hospital. Guidelines. *Consilium Medicum.* 2020;22(11):91–97. (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200520

12. Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med.* 2013;28(3):285–291. DOI:10.3904/kjim.2013.28.3.285

13. Shoenfeld Y, Gurewich Y, Gallant LA, et al. Prednisone-induced leukocytosis. *Am J Med.* 1981;71(5):773–778. DOI: 10.1016/0002-9343(81)90363-6

14. Martinez FO, Combes TW, Orsenigo F, et al. Monocyte activation in systemic Covid-19 infection: Assay and rationale. *EBioMedicine.* 2020;59:(102964):1–7. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102964

15. Zaitsev AA, Golukhova EZ, Mamalyga ML, et al. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in patients with COVID-19. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2020;22(2):88–91. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmac.2020.2.88-91

16. Dubinski D, Won SY, Gessler F, et al. Dexamethasone-induced leukocytosis is associated with poor survival in newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol.* 2018;137(3):503–510. DOI: 10.1007/s11060-018-2761-4

17. Liles WC, Dale DC, Klebanoff SJ. Glucocorticoids inhibit apoptosis of human neutrophils. *Blood.* 1995;86(8):3181–3188.

18. Burton JL, Kehrl ME, Kapil S, et al. Regulation of I-selectin and CD18 on bovine neutrophils by glucocorticoids: effects of cortisol and dexamethasone. *J Leukoc Biol.* 1995;57(2):317–325. DOI: 10.1002/jlb.57.2.317

19. Ehrchen JM, Roth J, Barczyk-Kahlert K. More Than Suppression: Glucocorticoid Action on Monocytes and Macrophages. *Front Immunol.* 2019;10:2028. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02028

20. Gómez-Rial J, Rivero-Calle I, Salas A. Role of Monocytes/Macrophages in COVID-19 Pathogenesis: Implications for Therapy. *Infect Drug Resist.* 2020;13:2485–2493. DOI: 10.2147/IDR.S258639

21. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248

22. Solinas C, Perra L, Aiello M, et al. A critical evaluation of glucocorticoids in the management of severe COVID-19. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;54:8–23. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.012

23. Liu B, Dhanda A, Hirani S, et al. CD14⁺⁺CD16⁺ Monocytes Are Enriched by Glucocorticoid Treatment and Are Functionally Attenuated in Driving Effector T Cell Responses. *J Immunol.* 2015;194(11):5150–5160. DOI: 10.4049/jimmunol.1402409

24. Solomay TV, Semenenko TA, Filatov NN, et al. Reactivation of Epstein – Barr virus (Herpesviridae: Lymphocryptovirus, HHV-4) infection during COVID-19: epidemiological features. *Problems of Virology*. 2021;66(2):152–161 (In Russ.). DOI:10.36233/0507-4088-40

25. Blinov DV, Akarachkova ES, Orlova AS, et al. New framework for the development of clinical guidelines in Russia. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2019;12(2):125–144. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144

ОБ АВТОРАХ

***Максим Игоревич Шперлинг**, ординатор;
e-mail: mersisaid@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3274-2290;
SPIN-код 7658-7348

Алексей Викторович Ковалев, ординатор;
e-mail: kovalev.mmeda@yandex.ru; SPIN-код 3478-3858

Виталий Сергеевич Сукачев, кандидат медицинских наук; e-mail: dr.sukachev@gmail.com; SCOPUS: 54890504800; Researcher ID: H-6303-2016; SPIN-код 4140-6250

Андрей Александрович Власов, кандидат медицинских наук; e-mail: vlasovandrej@mail.ru; SPIN-код 2801-1228

Алексей Сергеевич Поляков, кандидат медицинских наук; e-mail: doctorpolyakov@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9238-8476; SCOPUS: 56583551700; Researcher ID M-4229-2016; SPIN-код 2700-2420

Ярослав Алексеевич Носков, кандидат медицинских наук; e-mail: dady-08@mail.ru; SPIN-код 1645-2231

Александр Дмитриевич Морозов, кандидат медицинских наук; e-mail: m14232@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2258-5914; SPIN-код 3874-8152;

Виктор Сергеевич Мерзляков, курсант;
e-mail: sidmma@yandex.ru.

Дмитрий Петрович Звягинцев, курсант;
e-mail: zvyagintsev321@mail.ru.

Константин Вадимович Козлов, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: kosttiak@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4398-7525; SCOPUS: 56924908500; Researcher ID H-9944-2013; SPIN-код 7927-9076

Константин Валерьевич Жданов, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: zhdanovkv.vma@gmail.com; SCOPUS: 6602691874; SPIN-код 7895-2075

AUTHORS INFO

***Maxim I. Shperling**, intern; e-mail: mersisaid@yandex.ru; ORCID 0000-0002-3274-2290; SPIN code 7658-7348

Alexey V. Kovalev, intern; e-mail: kovalev.mmeda@yandex.ru; SPIN code 3478-3858

Vitaliy S. Sukachev, candidate of medical sciences; e-mail: dr.sukachev@gmail.com; SCOPUS: 54890504800; Researcher Id H-6303-2016; SPIN code 4140-6250

Andrey A. Vlasov, candidate of medical sciences; e-mail: vlasovandrej@mail.ru; SPIN code 2801-1228

Alexey S. Polyakov, candidate of medical sciences; e-mail: doctorpolyakov@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9238-8476; SCOPUS: 56583551700; Researcher ID M-4229-2016; SPIN code 2700-2420

Yaroslav A. Noskov, candidate of medical sciences; e-mail: dady-08@mail.ru; SPIN code 1645-2231

Alexandr D. Morozov, candidate of medical sciences; e-mail: m14232@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2258-5914; SPIN code 3874-8152

Victor S. Merzlyakov, cadet;
e-mail: sidmma@yandex.ru

Dmitry P. Zvyagintsev, cadet;
e-mail: zvyagintsev321@mail.ru

Konstantin V. Kozlov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: kosttiak@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4398-7525; SCOPUS: 56924908500; Researcher ID H-9944-2013; SPIN code 7927-9076

Konstantin V. Zhdanov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: zhdanovkv.vma@gmail.com; SCOPUS: 6602691874; SPIN code 7895-2075

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author