Мареев В.Ю.[1], Орлова Я.А.[1], Павликова Е.П.[1], Мацкеплишвили С.Т.[1], Краснова Т.Н.[1], Малахов П.С.[1], Самоходская Л.М.[1], Мершина Е.А.[1], Синицин В.Е.[1], Мареев Ю.В.[2,3], Калинкин А.Л.[1], Беграмбекова Ю.Л.[1], Камалов А.А.[1]

[1] «Медицинский научно образовательный центр МГУ им. М.В.Ломоносова», Москва, Россия

[2] «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины», Москва, Россия

[3] «Робертсоновский центр биостатистики», Университет Глазго, Великобритания

ПУльс-Терапия стероидными гормоНамИ больных с Коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоэмболий (исследование ПУТНИК)

Введение

Коронавирусная пневмония протекает не только с тяжелым поражением легочной ткани, но и с аутоиммунным системным воспалением, стремительной активацией цитокинов и хемокинов, получивших название «цитокиновый шторм» и одновременно с высоким риском тромбозов и тромбоэмболий. Специфической терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) не существует, поэтому необходим поиск эффективного и безопасного противовоспалительного лечения.

Материалы и методы

Была исследована эффективность и безопасность пульс-терапии высокими дозами глюкокортикостероидов (ГКС) – метилпреднизолон 1000 мг 3 дня плюс дексаметазон 8 мг еще 3–5 дней – у 17 больных с тяжелым течением коронавирусной пневмонии в рамках ретроспективного сравнительного анализа (17 больных в группе контроля). Первичной конечной точкой исследования была суммарная динамика состояния больных по оригинальной шкале ШОКС-COVID, включающей, помимо оценки клинического статуса, динамику маркера воспаления С-реактивного белка (СРБ), маркера тромбообразования D-димера и степени поражения легких на компьютерной томографии (КТ). У больных имелись признаки поражения легких (53,2% и 25,6%), повышение СРБ в 27 и 19 раз и D-димера более, чем вдвое (до 1,41 мкг/мл и 1,15 мкг/мл) в группах активной терапии и контроля соответственно. Группа лечения ГКС исходно была более тяжелой.

Результаты

Пульс-терапия ГКС оказалась эффективной и статистически значимо снизила число баллов по ШОКС-COVID. Медиана различий –5,00 баллов в сравнении с группой контроля (p=0.011). Значимо уменьшилась одышка, возросла сатурация кислорода и снизились баллы по шкале клинического состояния NEWS-2. В группе ГКС статистически значимо снизился уровень СРБ со 134 мг/дл до 41,8 мг/дл (p=0,009), но одновременно значимо повысился D-димер с 1,41 мкг/мл до 1,98 мкг/мл (p=0,044). В группе контроля изменения были недостоверными. Динамика поражения легких по КТ была лучше в группе лечения, но различия не достигли уровня статистической значимости (p=0,062). После применения ГКС возрос нейтрофилез (p=0,0001) и, при сохраняющейся лимфопении, индекс нейтрофилы/лимфоциты (Н/Л), являющийся маркером хронического воспаления, увеличился в 2,5 раза (p=0,006). Была выявлена корреляция между динамикой индекса Н/Л и D-димера в группе пульс-терапии ГКС, что подчеркивает связь хронического аутоиммунного воспаления и тромбообразования при COVID-19 (r =0,49, p=0,04). В группе контроля достоверных изменений не было. В итоге у 4 пациентов после пульс-терапии ГКС развились венозные тромбоэмболические осложнения (у 2 – тромбоэмболия легочной артерии), несмотря на сопутствующую терапию лечебными дозами антикоагулянтов. Восстановление в группе лечения гормонами происходило медленнее (медиана пребывания в стационаре 26 дней против 18 в группе контроля, p=0,001).

Заключение

Пульс-терапия высокими дозами ГКС оказывает быстрый противовоспалительный эффект, однако одновременно повышает индекс Н/Л и уровень D-димера, что увеличивает риск венозного тромбоэмболизма.

Ключевые слова COVID 19; пульс-терапия; кортикостероиды; тромбоэмболии; цитокиновый шторм; D-димер

Для цитирования Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Krasnova T.N., Malahov P.S et al. Steroid pulse -therapy in patients With coronAvirus Pneumonia (COVID-19), sYstemic inFlammation And Risk of vEnous thRombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). Kardiologiia. 2020;60(6):15–29. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Краснова Т.Н., Малахов П.С. и др. ПУльс-Терапия стероидными гормоНамИ больных с Коронавирусной пневмонией, вызванной COVID-19, системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоэмболий (исследование ПУТНИК). Кардиология. 2020;60(6):15–29]

Автор для переписки Беграмбекова Юлия Леоновна. E-mail: julia.begrambekova@ossn.ru

Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 и получившая название COVID-19, 11 марта 2020 года была объявлена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) пандемией. Тяжелые формы течения этого заболевания сопровождаются развитием вирусной пневмонии с тотальным поражением мелких сосудов легких, бронхиол и альвеол. В патогенезе COVID-19 существенную роль играет прогрессирующее системное воспаление, сопровождающееся лимфопенией и нейтрофилезом. Патологическая гиперреактивность иммунной системы, выражающаяся в неконтролируемой активации цитокинами иммунных клеток в очаге воспаления и высвобождении последними новой порции цитокинов и хемокинов, получила название «цитокиновый шторм». У пациентов с COVID-19 отмечаются высокие уровни интерлейкинов (ИЛ) (ИЛ-1-β, ИЛ-1RA, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-17), макрофагального воспалительного белка, фактора роста эндотелия сосудов, фактора некроза опухоли α (ФНО-α) и других провоспалительных хемокинов, цитокинов и сигнальных белков. «Цитокиновый шторм» увеличивает риск развития острого респираторного дистресс-синдрома и может приводить к полиорганной недостаточности [1].

Глюкокортикостероиды (ГКС) являются одними из самых популярных противовоспалительных агентов, с длительной историей использования. В настоящее время ВОЗ не рекомендует рутинное использование кортикостероидов у пациентов для лечения вирусной пневмонии или острого респираторного дистресс-синдрома, если только пациенты не имеют других заболеваний, таких как астма, обострение хронической обструктивной болезни легких или септический шок [2]. Во временных рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) есть упоминание о возможности применения ГКС в малых дозах (метилпреднизолон 1 мг/кг/сут., внутривенно) в качестве упреждающей противовоспалительной терапии. При этом пульс-терапия ГКС не входит в список рекомендованных Министерством здравоохранения подходов к лечению COVID-19. (Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID 19) 7 версия) [3].

Тем не менее именно эти лекарства часто применяются при лечении воспаления и «цитокинового шторма», вызванного вирусом SARS-CoV-2, в том числе и по причине наибольшей доступности. В систематическом обзоре 41 исследования по лечению COVID-19 чаще всего (в 25 протоколах) использовалась глюкокортикоидная терапия по разным схемам и в разных дозах [4]. К сожалению, ГКС обладают довольно большим количеством побочных эффектов. Среди основных средне- и долгосрочных нежелательных эффектов этой группы препаратов – увеличение резистентности к инсулину [5–7], увеличение сердечно-сосудистого риска и риска бактериальных инфекций [8]. Нарушения обмена глюкозы и увеличение риска суперинфекций может быть корригировано в условиях стационарного лечения пациентов с коронавирусной пневмонией. Наиболее опасным выглядит повышение риска тромботических и тромбоэмболических осложнений, которые и так характерны для COVID-19 и могут приводить к полиорганным поражениям, и ухудшать прогноз. В целом ряде исследований было показано, что COVID-19 может сопровождаться гиперкоагуляцией, с торможением фибринолиза, что приводит к микротромбозам в сосудах легких, почек, сердца и повышенному риску венозных тромбоэмболий (ВТЭ), включая тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) и артериальных, вплоть до развития инсульта [9, 10]. Кроме того, независимым фактором, определяющим плохой прогноз больных с COVID-19, является повышенный уровень D-димера, продукта распада фибрина, используемого в качестве маркера повышенного риска тромбообразования [10, 11]. По мере накопления знаний и лучшего понимания патогенеза болезни все большее распространение получает антикоагулянтная терапия [11]. Нельзя исключить, что терапия ГКС может снизить эффективность профилактической терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ) из-за повышения риска тромбообразования.

Изучение эффективности (возможное подавление воспаления и «цитокинового шторма») и безопасности (возможное прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений и тромбозов) глюкокортикоидной терапии у пациентов с COVID-19 представляет научный интерес и обладает практическим значением.

Мы провели ретроспективное когортное сравнительное исследование 34 пациентов с тяжелым течением коронавирусной пневмонии, требовавших противовоспалительного лечения. Целью работы была оценка клинической эффективности и безопасности пульс-терапии высокими дозами ГКС в течение трехдневного курса с продлением поддерживающими дозами до одной недели больных с COVID-19.

Материалы и методы

В исследование было включено 34 пациента, находящихся на стационарном лечении в Московском Научно-Образовательном центре МГУ имени М. В. Ломоносова (МНОЦ МГУ) с доказанным диагнозом коронавирусной пневмонии. Диагноз во всех случаях был подтвержден определением наличия РНК вируса SARS-CoV-2 по полимеразной цепной реакции и типичными изменениями в легких по данным компьютерной томографии (КТ). Исходно была назначена стандартная тера-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(6). DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n1226

пия гидроксихлорохином с азитромицином, позже с добавлением бромгексина и спиронолактона. Кроме этого, с первого дня госпитализации всем пациентам проводилась антикоагулянтная терапия НМГ (согласно массе тела), причем при повышении величины D-димера ≥5 мкг/мл, пациенты переводились на лечебные дозы НМГ. При необходимости корригировалась антибактериальная терапия, и больные обеих групп принимали в среднем 1,4 антибиотика. Никаких различий во вспомогательной терапии, как и в назначении препаратов для лечения сопутствующей патологии, между группами не было.

У пациентов, которые затем вошли в активную группу, (17 пациентов) течение болезни с высокой лихорадкой, снижением сатурации кислорода в крови, увеличением С-реактивного белка (СРБ) и отсутствием положительной динамики по данным КТ потребовало экстренного проведения противовоспалительной терапии. При отсутствии антиинтерлейкиновых препаратов лечащими врачами было принято решение о проведении пациентам пульс-терапии высокими дозами ГКС: метилпреднизолоном по 1000 мг внутривенно в течение 3 дней с переводом на дексаметазона по 4 мг дважды в день в течение 3–7 дней. Одному пациенту дополнительно вводился тоцилизумаб 400 мг. Пятеро больных после окончания гормонотерапии получали колхицин в дозе 0,5 мг/сут. В качестве контрольной группы были отобраны 17 больных, сходных по основным характеристикам, проходивших в это же время лечение в клинике МНОЦ МГУ, по тем же протоколам, но не получавших пульс-терапии ГКС. Одному пациенту вводился тоцилизумаб 400 мг. Лишь шестеро из них находились на терапии колхицином 1 мг первый день, затем 0,5 мг/сут. Другой специфической противовоспалительной терапии в обеих группах не проводилось. Длительность наблюдения в обеих группах составила 10 дней. В группе терапии ГКС – 10 дней с момента начала терапии, в группе контроля – 10 дней с момента включения в наблюдение.

Анализ данных в группах терапии ГКС и контроля проводился с дважды заслепленными конечными точками: на этапе выборки данных и на этапе статистической обработки, что полностью исключает субъективный фактор влияния на результаты.

Исходная характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1.

В группе пульс-терапии ГКС медиана возраста составила 59 лет, 15 из 17 (88,2%) пациентов были мужчины с медианой индекса массы тела 29,9 кг/м^2. В группе контроля медиана возраста была выше – 68 лет, также в большинстве случаев эту группу составили мужчины (58,5%) с индексом массы тела 27,8 кг/м^2, но все эти различия были статистически не значимы. Группы не различались по количеству и частоте сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистых, с преобладанием артериальной гипертонии, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких и онкологических).

Больные в группе пульс-терапии ГКС по сравнению с группой контроля имели статистически значимо более сильную лихорадку (разница по медиане + 0,9^0 С), более выраженную, но статистически не значимо, одышку (медиана частоты дыхательных движений (ЧДД) 24 против 19 в минуту), связанную с более низкой сатурацией кислорода (медианы 85% против 94% на воздухе и 92% против 96% при вентиляции кислородом). В активной группе все пациенты находились на кислородной поддержке против 53% в группе контроля (p=0,002) и они чаще были в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), хотя по двум последним показателям значимых различий между группами не было. По исходному уровню систолического артериального давления (САД) группы статистически значимо не различались, а тахикардия имела место в более тяжелой группе пациентов, получивших пульстерапию ГКС.

По биохимическим исследованиям обе группы имели показатели, характерные для тяжелой коронавирусной пневмонии, и по большинству показателей не различались. Суммарный показатель выраженности воспаления (С-реактивный белок, СРБ) был повышен в 19 раз в группе контроля и в 27 раз в группе активной терапии (p=0,048). Троекратно был повышен уровень D-димера, что, вкупе с увеличением фибриногена, отражало повышенную наклонность к тромбообразованию на фоне воспалительного процесса (p=0,125). В обеих группах отмечались лимфопения и увеличение количества нейтрофилов, выходящее за пределы нормальных значений лишь в активной группе. Соотношение числа нейтрофилов к лимфоцитам (индекс Н/Л) составило 4,06 в контрольной группе и 6,05 в группе активного лечения (p=0,125). Количество тромбоцитов, уровни глюкозы, креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) были в пределах нормальных величин и не различались по группам.

По данным КТ все 34 пациента имели признаки двусторонней вирусной пневмонии, характерные для COVID-19. Медиана поражения по стадиям, рекомендованным МЗ РФ и Департаментом здравоохранения Москвы [3], составила 2,0 для группы контроля и 3,0 для группы активной терапии, причем 58,8% пациентов активной группы имели 3–4 стадии поражения легких, в то время как в группе контроля таких пациентов не было. По данным компьютерного анализа (MultiVox, ФФМ МГУ) суммарный объем поражения легких («матовые стекла», «булыжная мостовая» и участки консолидации

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Показатели	Группа пульс-терапия ГКС*, n=17	Группа контроля**, n=17	p	n
Общие характеристики				
Возраст, лет, медиана [25%; 75%]	59,0 [52,0; 67,0]	68,0 [46,0; 81,0]	0,309	34
Мужчины, N (%)	15 (88,2%)	10 (58,8%)	0,125	34
Артериальная гипертония, N (%)	12 (70,6%)	9 (52,9%)	0,480	34
ИМТ, кг/м², медиана [25%; 75%]	29,9 [27,0; 32,4]	27,8 [27,0; 31,8]	0,607	31
ИБС, N (%)	2 (11,8%)	2 (11,8%)	1,000	34
Сахарный диабет, N (%)	2 (11,8%)	1 (5,88%)	1,000	34
ХОБЛ, бронхиальная астма, N (%)	1 (5,88%)	2 (11,8%)	1,000	34
Онкологические заболевания, N (%)	1 (5,88%)	1 (5,88%)	1,000	34
Клинические характеристики				
Температура тела, С°, медиана [25%; 75%]	37,8 [37,2; 38,1]	36,9 [36,6; 37,1]	0,006	34
ЧДД, в 1 мин, медиана [25%; 75%]	24,0 [19,0; 26,0]	19,0 [18,0; 22,0]	0,069	34
ЧСС, уд./мин, медиана [25%; 75%]	97,0 [82,0; 104]	78,0 [70,0; 88,0]	0,016	34
САД, мм рт,ст., медиана [25%; 75%]	123 [120; 130]	120 [115; 130]	0,690	34
SpO_2озд., %, медиана [25%; 75%]	85,0 [80,0; 89,0]	94,0 [93,5; 96,0]	<0,001	32
SpO_2 кислород, %, медиана [25%; 75%]	92,0 [90,0; 93,0]	96,0 [96,0; 98,0]	0,006	26
Любая кислородная поддержка, N (%)	17 (100%)	9 (52,9%)	0,002	34
Пребывание в ОРИТ, N (%)	12 (70,6%)	6 (35,3%)	0,084	34
ИВЛ, N (%)	6 (35,3%)	1 (5,88%)	0,085	34
Биохимические характеристики				
СРБ, мг/дл	134 [112; 194]	95,1 [67,0; 134]	0,048	34
D-димер, мкг/мл	1,41 [1,20; 1,96]	1,15 [1,00; 1,36]	0,125	34
Фибриноген, г/л	6,83 [5,84; 7,32]	5,93 [5,48; 7,29]	0,318	32
Лимфоциты, 10^9/л	0,66 [0,48; 1,29]	1,05 [0,89; 1,14]	0,221	34
Нейтрофилы, 10^9/л	5,02 [3,06; 6,38]	4,23 [3,00; 6,33]	0,617	34
Нейтрофилы/Лимфоциты, индекс	6,05 [3,80; 11,2]	4,06 [2,12; 5,45]	0,125	34
Тромбоциты, 10^9/л	216 [179; 248]	196 [158; 264]	0,642	34
Глюкоза, ммоль/л	6,06 [5,10; 7,60]	6,05 [5,78; 6,49]	0,547	34
Креатинин, мкмоль/л	91,0 [86,0; 102]	82,0 [64,0; 105]	0,438	34
СКФ, мл/мин/1,73 м² (CKD-EPI)	78,0 [63,0; 87,0]	76,0 [65,0; 98,0]	0,783	34
Поражение легких*				
Стадия по КТ	3,00 [2,00; 3,00]	2,00 [1,00; 2,00]	<0,001	34
3–4 стадия по КТ, N (%)	10 (58,8%)	0 (0,00%)	<0,001	34
Поражение по КТ (%)	53,2 [37,3; 65,1]	25,6 [12,6; 34,7]	<0,001	33
Суммарный риск пациентов				
Шкала NEWS-2, баллы	11,0 [6,00; 12,0]	5,00 [4,00; 5,50]	<0,001	32
ШОКС-COVID, баллы	13,0 [11,0; 15,0]	7,00 [6,00; 9,00]	<0,001	34

* – перед началом пульстерапии. ** – приведена медиана стадии суммарного поражения легких по данным компьютерного в соответствии по рекомендациям МЗ РФ и ДЗ Москвы. Данные анализа СРБ – С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КТ – компьютерная томография. Количественные данные представлены как медиана с интерквартильным интервалом.

и фиброза) составил 25,6% в группе контроля и 53,2% в активной группе (p<0,001).

Компьютерная томография легких и органов грудной клетки выполнялась на 32-рядном компьютерном томографе Somatom Scope (Siemens, Германия). Исследования выполнялись с толщиной среза 1 мм.

При первом исследовании использовался стандартный протокол КТ с напряжением тока на трубке 120 кВ и автоматическим модулированием силы тока на трубке в диапазоне 200–400 мА, при повторных КТ применяли протокол низкодозной КТ с уменьшенными параметрами напряжения тока на трубке (100 или 110 кВ) и автоматической модуляцией тока на трубке в диапазоне 40–120 мА. При стандартном протоколе средняя лучевая нагрузка составляла 3,9±0,4 мЗв, при низкодозном – 0,9±0,2 мЗв. Исследования КТ выполнялись при поступлении и выписке пациента, в период госпитализации их повторяли по мере клинической необходимости, но не реже, чем один раз в 5 дней.

Все полученные изображения в формате DICOM хранились в радиологической информационной сети

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(6). DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n1226

(PACS/RIS) МНОЦ МГУ. Для обработки и анализа КТ использовались рабочие станции Syngo.via (Siemens).

При обработке и описании данных КТ использовалась полуколичественная шкала оценки объема зон инфильтрации и консолидации легких, рекомендованная Временными методическими рекомендациями МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версий 6 и 7 (КТ – КТ4).

Для точного количественного анализа динамики объема вызванных COVID-19 изменений паренхимы легких во всех случаях использовался отечественный программный комплекс «Гамма Мультивокс» со специальным приложением для анализа поражения легких при COVID-19, созданным лабораторией медицинских компьютерных систем НИИЯФ им. Д. В. Скобельцына МГУ имени М. В. Ломоносова и факультетом фундаментальной медицины (ФФМ) МГУ им. М. В. Ломоносова (https://multivox.ru). С помощью данной программы для всех серий КТ у каждого пациента, включенного в исследование, выполнялись автоматическая цветная кодировка и подсчет объемов зон «матового стекла» и консолидации на КТ изображениях, оценивался их объем в кубических сантиметрах и процент по отношению к объему легкого. Учитывалась сумма любых матовых стекол и зон консолидации. Программа генерировала таблицы с измеренными значениями, при выполнении исследований в динамике происходило добавление новых данных в таблицу. Исследование уровня биохимических показателей крови (СРБ, креатинин, мочевина, глюкоза) было выполнено на автоматическом биохимическом анализаторе AU480 Beckman Coulter, Германия; общий анализ крови (5 diff) на гематологическом анализаторе XN 2000 Sysmex Corporation, Япония; исследование уровня показателей гемостаза (фибриноген, D-димер) на автоматическом анализаторе гемостаза STA-Compact Diagnostica Stago SAS, Франция.

Для объективизации тяжести клинического состояния и адекватной оценки эффектов проводимой терапии мы использовали две шкалы. Во-первых, шкалу NEWS-2 (Reproduced from: Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardizing the assessment of cute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP, 2017), модернизированную для пациентов с COVID-19 [12]. Кроме того, нашу оригинальную шкалу оценки клинического состояния больных с коронавирусной инфекцией (ШОКС-COVID).

Шкала NEWS-2 была создана для оценки тяжести больных с острыми респираторными синдромами, создавалась и много лет широко использовалась для оценки риска клинического ухудшения, своевременного и компетентного принятия решения о месте лечения, необходимости интенсификации лечения. Шкала валидирована на многих популяциях пациентов. И в отношении COVID-19 шкала выполняла задачу быстрой оценки риска клинического ухудшения и сортировки больных. За основу взяты классические клинические проявления – ЧДД, сатурация кислорода, необходимость вентиляции, состояние сознания, температура тела, а также частота сердечных сокращений (ЧСС) и САД. Поэтому она недостаточно учитывает особенности пациентов с COVID-19. Китайские исследовали дополнили эту шкалу параметром возраста, добавив максимальное количество баллов (3) за возраст старше 65 лет [12]. Это отражало ранние представления о течении COVID-19 во время вспышки эпидемии в г. Ухань. Сегодня понятно, что далеко не только возраст, а и сопутствующие заболевания утяжеляют прогноз пациентов, и максимальный риск проявляется в подгруппе лиц старше 80 лет, где он в 6 раз выше, чем в 65 лет [13].

По модифицированной шкале NEWS-2 низкому риску плохого прогноза соответствует 0 баллов, среднему – 1–4 балла, высокому – 5–6 баллов и очень высокому – 7 баллов и больше. В нашем исследовании пациенты группы контроля имели медиану по шкале NEWS-25 баллов, что соответствует высокому риску, а в группе активной терапии 11 баллов, что соответствует очень высокому риску.

Учитывая, что оценка состояния пациентов с COVID-19 зависит от нескольких ключевых показателей и не только степени одышки, сатурации крови кислородом и необходимости вентиляции. Эти показатели в большей степени характеризуют тяжесть поражения легких и дыхательную недостаточность. Состояние сознания напрямую коррелирует с попаданием пациента в ОРИТ и особенно, от нахождения на ИВЛ. Одним из ключевых показателей можно считать степень реального поражения легочной ткани по данным КТ, что далеко не всегда коррелирует с клиническими проявлениями нехватки воздуха, а также степень выраженности воспалительного процесса, главными маркерами которого являются выраженность лихорадки и величина СРБ. Кроме того, одним из основных прогностических маркеров неблагоприятного течения болезни может служить риск тромботических и тромбоэмболических осложнений, дополняющих поражение легочной ткани, определяемый величиной D-димера. Исходя из удачного опыта создания подобной интегральной шкалы Шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) для пациентов с хронической сердечной недостаточностью (Беленков Ю. Н. и Мареев В. Ю., 2000), мы попытались создать собственную оригинальную шкалу определения клинического состояния пациентов с COVID-19, учитывающую основные маркеры тяжести болезни – ШОКС COVID, представленную в таблице 2.

Больные, имеющие от 0 до 3 баллов, относятся к низкому риску, 4–6 – среднему риску, 7–10 – серьезному риску, т. е. выше среднего, 11–14 – баллов к высокому риску и, наконец, пациенты с 15 баллами и выше имеют крайне высокий риск неблагоприятного течения болезни, быстрого прогрессирования поражения легких, полиорганной недостаточности и крайне трудно поддаются терапии. Шкала создавалась на основании теоретических предположений, а не на данных анализа какой-либо когорты, так же, как и определение категорий риска, и пока не валидирована.

Медиана баллов по шкале ШОКС-COVID составила 7,0 для пациентов контрольной группы, что соответствует риску выше среднего и 12,0 для больных, которым проводилась пульс-терапия ГКС, что определяет высокий риск. Как видно, по шкале NEWS-2 больные обеих групп оцениваются как гораздо более тяжелые, чем по ШОКС-COVID, хотя разделение на высокий и очень высокий риск всегда вопрос во многом философский.

Выявленные различия в клинической тяжести течения болезни в основном и определили решение к проведению более активной противовоспалительной терапии ГКС в активной группе.

В качестве первичной точки исследования использовалось изменение баллов по шкале ШОКС-COVID.

В качестве вторичных конечных точек были использованы: динамика клинического показателя баллов по шкале [NEWS-2 и сатурация крови кислородом (SpO_2), изменение уровней СРБ и D-димера в крови, оценка процента поражения легких на КТ по Мультивокс.

Статистическая обработка результатов

Описание количественных данных представлено в виде медианы и интерквантильного размаха (медиана и 25%;75%). Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин. Значимость различий между группами по качественным признакам оценивалась на основании критерия χ^2, а также двустороннего точного теста Фишера. Сравнение количественных признаков между группами было проведено с использованием критерия Манна–Уитни.

Для сравнения динамики параметров внутри каждой из групп использовался критерий Уилкоксона для связных выборок для количественных признаков и критерий Мак–Немара для качественных данных.

Для оценки корреляции в связи с непараметрическим распределением исследуемых показателей проводилось логарифмическое преобразование данных и последующий расчет коэффициента корреляции Пирсона.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался >0,05.

Таблица 2. Шкала Оценки Клинического Состояния больных с COVID-19 (ШОКС-COVID), модификация Мареева В.Ю. 2020

Параметр	Величина	Баллы
1) ЧДД в покое	<18	0
	18–22	1
	23–26	2
	>26 (или ИВЛ)	3
2) Температура тела	35,5–37°C	0
	37,1–38,5°C	1
	>38,5°C	2
3) SpO_2	>93%	0
	90–92,9%	1
	<90%	2
4) Вентиляция	Не требуется	0
	Низко поточная вентиляция в палате	1
	Неинвазивная ИВЛ в ОРИТ	2
	Инвазивная ИВЛ в ОРИТ	3
5) СРБ, мг/дл	<10	0
	10–60	1
	60–120	2
	>120	3
6) D-димер, мкг/мл	<0,5	0
	0,51–2,00	1
	2,01–5,00	2
	>5,00	3
7) КТ поражение легких по данным компьютерного анализа (%)	Нет пневмонии	0
	0–24%	1
	25–49%	2
	50–74%	3
	75–100%	4
ВСЕГО	МАКСИМУМ	20

ЧДД – частота дыхательных движений; SpO_2 – сатурация кислорода; СРБ – С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КТ – компьютерная томография; ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Статистический анализ проведен в программе R студия с использованием языка программирования R.

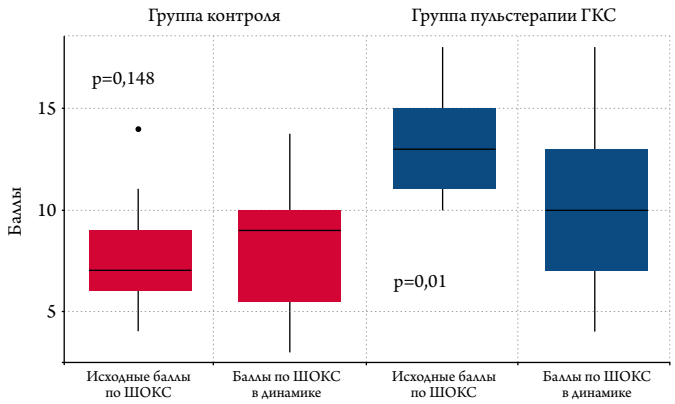
Результаты исследования

Динамика баллов по ШОКС-COVID, в качестве первичной точки исследования, представлена на рисунке 1.

В группе контроля медиана баллов по ШОКС-COVID статистически незначимо возросла с 7,00 [6,00; 9,00] до 9,00 [5,50; 10,0] баллов (p=0,148), оставаясь при этом в той же категории риска – выше среднего, в то время как в группе пульс-терапии ГКС снизилась с 13,0 [11,0; 15,0] до 10,0 [7,0; 13,0] баллов (p=0,01). Дельты в процессе лечения также статистически значимо различались + 1,00 [–2,25; 3,00] балл в группе контроля и –4,00 [–5,00; –2,00] балла в группе пульс-терапии ГКС (p=0,011).

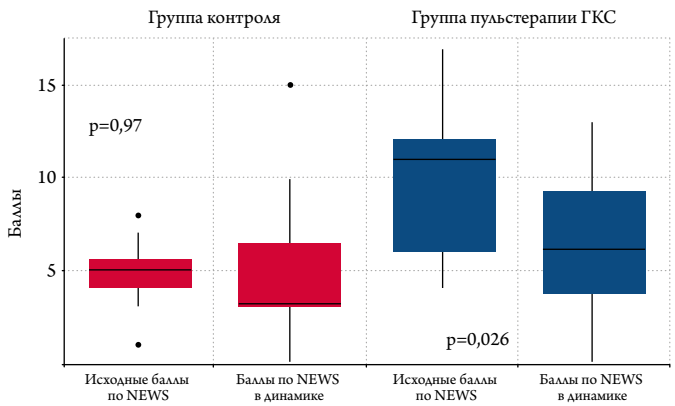
ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(6). DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n1226

Рисунок 1. Суммарная динамика состояния и прогноза больных с COVID-19 (баллы по ШОКС-COVID) в процессе лечения



Горизонтальная линия внутри прямоугольников – медина; верхняя граница прямоугольника 75-й процентиль, нижняя граница прямоугольника 25-й процентиль, черные линии отображают значения находящиеся в пределах 1,5 интраквартильного размаха от 25-го и 75-го процентилей. Отдельные точки – значения выходящие за пределы этих границ.

Рисунок 2. Суммарная динамика клинического состояния больных с COVID-19 (баллы по шкале NEWS-2 в модификации для COVID-19) в процессе лечения



Горизонтальная линия внутри прямоугольников – медина; верхняя граница прямоугольника 75-й процентиль, нижняя граница прямоугольника 25-й процентиль, черные линии отображают значения находящиеся в пределах 1,5 интраквартильного размаха от 25-го и 75-го процентилей. Отдельные точки – значения выходящие за пределы этих границ.

На рисунке 2 показана динамика клинического состояния больных в процессе лечения по шкале NEWS-2.

В группе контроля количество баллов незначительно снизилось с 5,00 [4,00; 5,50] до 3,00 [3,00; 6,50] (p=0,97), в то время как в группе активной терапии снижение было статистически значимым с 11,0 [6,00; 12,0] до 6,00 [3,75; 9,25] баллов (p=0,026). Две группы статистически значимо различались и по степени снижения баллов по клинической шкале NEWS-2 от –1,00 [–2,00; 2,50] балла в контрольной группе до –3,50 [–4,50; –0,75] в группе пульс-терапии ГКС (p=0,043).

Максимальная разница в изменении самочувствия пациентов была отмечена за счет изменения сатурации крови кислородом и снижения одышки (рис. 3).

В контрольной группе этот показатель не изменился и составил 94,0 [93,5; 96,0] % исходно, и 94,0 [89,5; 97,0] % после лечения (p=0,51). В группе пульс-терапии сатурация кислорода статистически значимо возрастала с 85,0 [80,0; 89,0] % до 93,0 [91,5; 95,0] % (p=0,025). Динамика этого показателя, естественно, была более значимой при терапии ГКС: +8,00 [2,25; 13,0] % против +1,00 [–6,00; 4,00] % в контрольной группе (p=0,008).

Остальные изменения клинических показателей представлены в таблице 3.

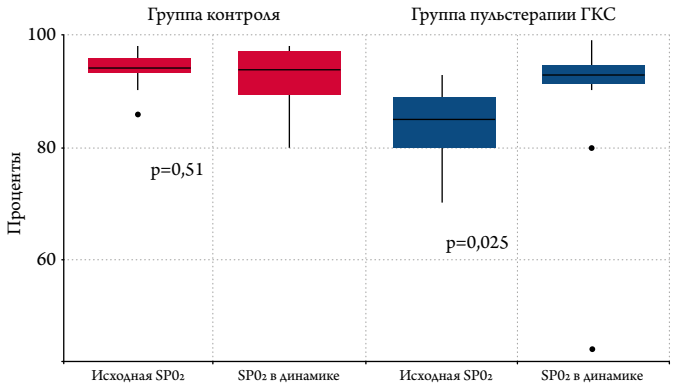
Как видно из таблицы, у больных в группе пульс-терапии ГКС отмечалось статистически значимое снижение температуры тела до нормальных величин, снижение ЧДД на 5 в 1 минуту и ЧСС на 13 уд./мин. Количество больных в ОРИТ снизилось с 12 до 8, при этом один пациент был переведен с ИВЛ на неинвазивную вентиляцию легких, увеличилось и число пациентов, находящихся в ясном сознании с 8 до 11. В группе контроля никаких существенных изменений не произошло, что лишний раз характеризует коронавирусную пневмонию как очень упорное заболевание, плохо под-

Таблица 3. Динамика клинического состояния пациентов до и после лечения

Показатели	Терапия гормонами (n=17)		p	Контрольная группа (n=17)		p
	Исходно	Через 10 дней		Исходно	Через 10 дней	
Температура тела, °C	37,8 [37,2; 38,1]	36,6 [36,2; 37,0]	0,004	36,9 [36,6; 37,1]	36,6 [36,3; 36,9]	0,109
ЧДД, в 1 мин	24,0 [19,0; 26,0]	19,0 [16,0; 22,0]	0,117	19,0 [18,0; 22,0]	19,0 [18,0; 20,0]	0,291
ЧСС, уд/мин	97,0 [82,0; 104]	84,0 [76,0; 88,0]	0,092	78,0 [70,0; 88,0]	80,0 [73,0; 86,0]	0,343
САД, мм рт. ст.	123 [120; 130]	120 [115; 130]	0,67	120 [115; 130]	118 [110; 122]	0,075
SpO_2, воздух, %	85,0 [80,0; 89,0]	93,0 [91,5; 95,0]	0,025	94,0 [93,5; 96,0]	94,0 [89,5; 97,0]	0,512
SpO_2 вент., %	92,0 [90,0; 93,0]	96,0 [91,8; 98,0]	0,261	96,0 [96,0; 98,0]	96,0 [92,5; 97,5]	0,752
Любая O_2-поддержка, N (%)	17 (100%)	13 (76,5%)	0,133	9 (52,9%)	11 (64,7%)	0,683
Пребывание в ОРИТ, N (%)	12 (70,6%)	8 (47,1%)	0,288	6 (35,3%)	4 (23,5%)	0,683
ИВЛ, N (%)	6 (35,3%)	5 (29,4%)	0,133	1 (5,88%)	2 (11,8%)	1
Нарушение, сознания, N (%)	9 (52,9%)	6 (35,3%)	0,371	0 (0,00%)	3 (17,6%)	0,248

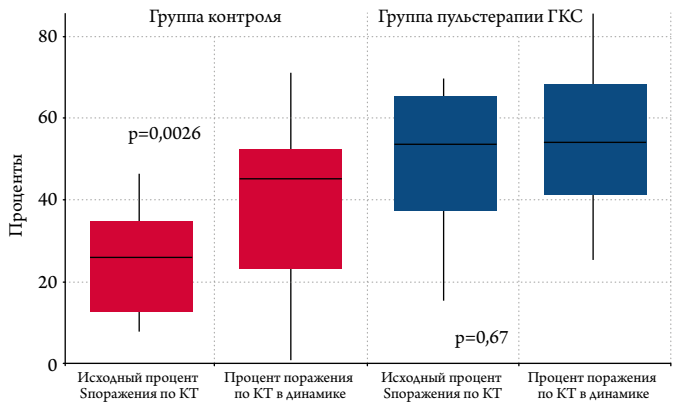
ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; SpO_2 – сатурация кислорода; ОРИТ – Отделение реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ – искуственная вентиляция легких. Количественные данные представлены как медиана с интерквартильным интервалом.

Рисунок 3. Динамика сатурации кислорода при дыхании на воздухе (без кислородной поддержки) больных с COVID-19 в процессе лечения



Горизонтальная линия внутри прямоугольников – медина; верхняя граница прямоугольника 75-й процентиль, нижняя граница прямоугольника 25-й процентиль, черные линии отображают значения находящиеся в пределах 1,5 интраквартильного размаха от 25-го и 75-го процентилей. Отдельные точки – значения выходящие за пределы этих границ.

Рисунок 4. Динамика процента поражения легких при проведении КТ больных с COVID-19 в процессе лечения



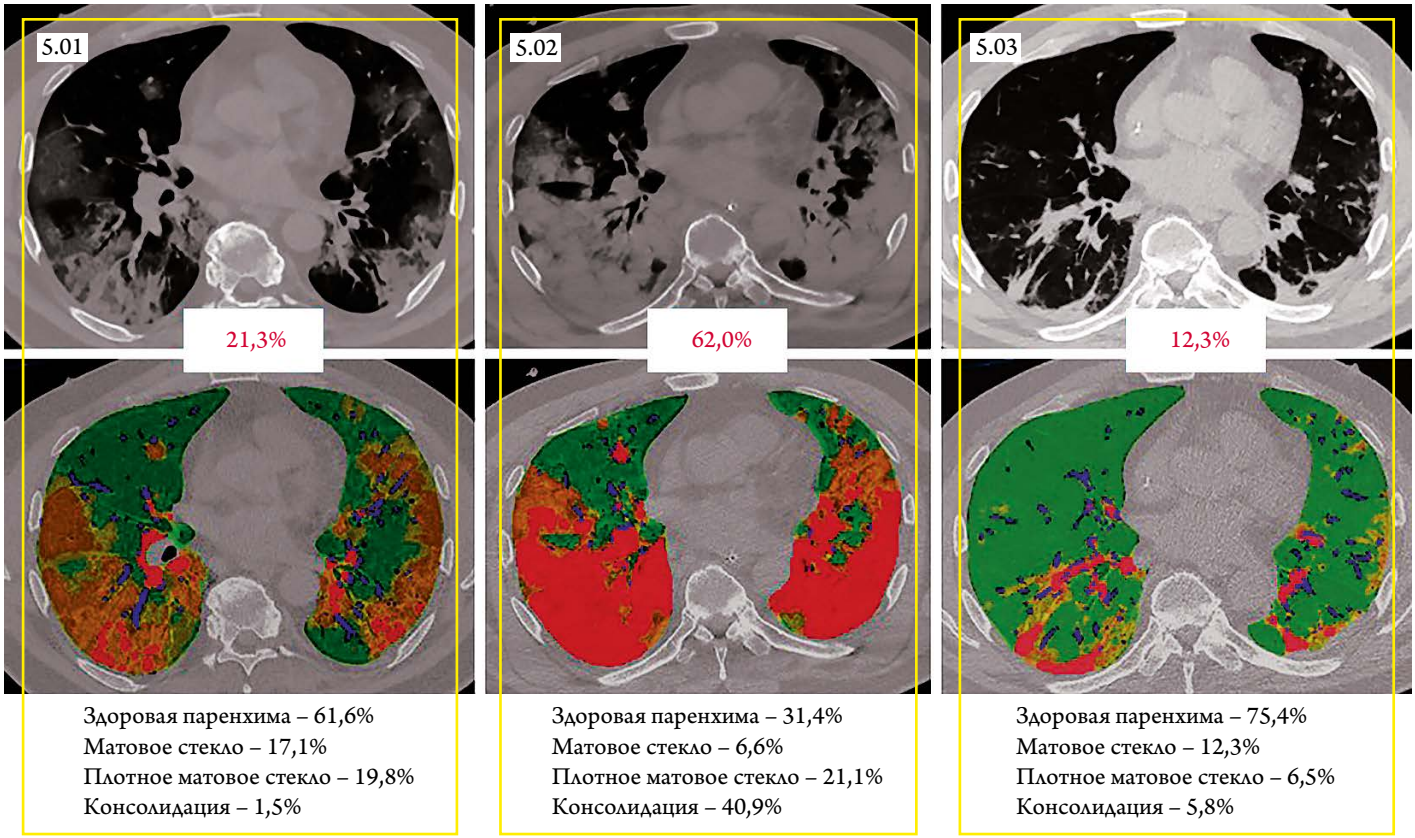
Горизонтальная линия внутри прямоугольников – медина; верхняя граница прямоугольника 75-й процентиль, нижняя граница прямоугольника 25-й процентиль, черные линии отображают значения находящиеся в пределах 1,5 интраквартильного размаха от 25-го и 75-го процентилей. Отдельные точки – значения выходящие за пределы этих границ.

дающееся лечению на стадии развившегося обширного воспалительного процесса в легких на фоне острого воспаления.

На рисунке 4 представлены данные компьютерной обработки КТ легких с определением общего процента поражения легких на момент включения и на 10 день наблюдения. Учитывалась сумма любых матовых стекол и зон консолидации.

Как видно, в группе контроля, несмотря на проводимое лечение, общий объем поражения легких не только не уменьшился, но и статистически значимо возрастал с 25,6 [12,6; 34,7] % до 44,9 [23,3; 52,2] % (p=0,0026).

Рисунок 5. Компьютерная количественная обработка данных КТ легких больного И., 44 года, объяснения в тексте. Рисунки 5.01: 22.04.2020; 5.02: 29.04.2020; 5.03: 10.05.2020



В прямоугольнике указан процент серьезного поражения суммы плотных «матовых стекол» и консолидации.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(6). DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n1226

Принимая во внимание отсутствие изменений в сатурации кислорода и одышки, не исключено, что при большем проценте поражения не вентилируемые участки легких (зоны консолидации) могли переходить в частично вентилируемые («матовые стекла»). Анализ по стадиям, используемым по рекомендациям МЗ РФ показал отсутствие серьезной динамики в цифрах: медиана 2,00 [1,00; 2,00] исходно и 2,00 [2,00; 3,00] в конце наблюдения, хотя статистически есть разница в пользу увеличения (p=0.0147).

В группе терапии ГКС процент поражения легких по данным компьютерного анализа не изменился: исходно – 53,2 [37,3; 65,1] %, после гормонотерапии – 53,9 [41,3; 68,4] % (p=0,67). Не изменилась и стадия поражения легких – медиана 3,00 [2,00; 3,00] до и после пульс-терапии ГКС (p=0,82). Здесь мы тоже можем предположить, что значимое снижение одышки, нарастание сатурации крови кислородом, снижение уровня кислородной поддержки было связано с качественными, а не количественными характеристиками поражения легочной ткани. В любом случае в группе пульс-терапии ГКС медиана изменений процента поражения легких на КТ составила лишь +0,75 [–10,95; 13,9] %, в то время как в контроле +17,6 [0,10; 23,6] % и различия немного не достигали статистической значимости (p=0,062).

В качестве иллюстрации приводим клиническое наблюдение (рис. 5).

На рисунке 5.01 представлены данные больного И., 44 лет, поступившего в МНОЦ МГУ 22.04.2020 (второй день работы клиники с COVID-19), с умеренным поражением легких – 38,4%, из них минимальная выраженность в виде «матовых стекол» (светло-желтая окраска) – 17,1%, серьезная – в виде плотных «матовых стекол» (коричневая окраска – 21,3%) и консолидации (красная окраска – 1,5%). Субфебрильная лихорадка в течение трех дней 37,6°С, отсутствие выраженной одышки ЧДД 18 в мин, сатурация кислорода при дыхании 94%, уровень СРБ 38,6 мг/дл и D – димера 0,89 мкг/мл на фоне терапии имидазолилэтанамидом пентандиовой кислоты, гидроксихлорохином и азитромицином, назначенных амбулаторно до поступления больного в стационар. Состояние было расценено как относительно удовлетворительное. Лечение азитромицином было продолжено. Вместо гидроксихлорохина были назначены бромгексин 8 мг х 4 раза в день, спиронолактон 50 мг х 2 раз в день и эноксапарин натрия 40 мг х 2 раза в день. Терапия, подобная той, что проводилась в группе контроля.

До 28.04.2020 состояние больного постепенно ухудшалось, были сменены антибиотики и увеличена доза эноксапарина натрия до 80 мг х 2 раза. Но 29.04 состояние критически ухудшилось.

На рисунке 5.02 представлены данные КТ от 29.04.20. Как видно, поражение легких увеличилось до 68,6% из них только 6,6% – «матовые стекла», 21,1% – плотные «матовые стекла» и консолидация – 40,9% (серьезная выраженность поражения – 62%). У больного лихорадка 38,5°С, ЧДД 26 в 1 мин, ЧСС 120 уд/мин, сатурация кислорода 78%, СРБ 425 мг/дл, D-димер 1,33 мкг/мл. Уровень нейтрофилов был повышен до 7,55x10^9/л, и отмечалась выраженная лимфопения 0,47x10^9/л, индекс Н/Л составлял 16,06. Пациент был переведен в ОРИТ и на ИВЛ. Учитывая выраженность процесса, острое воспаление и отсутствие препаратов, влияющих на интерлейкины, было принято решение о проведении пульс-терапии метилпреднизолоном по 1000 мг в течение 3 дней с переводом на дексаметазон по 8 мг дважды в день в течение еще 5 дней. Затем пациент был переведен на колхицин по 1 мг первый день и 0,5 мг последующие дни до выписки.

В результате уровень СРБ снизился в 4 раза, фибриноген с 11,07 до 7,2 г/л, насыщение крови кислородом возросло с 78% до 94%, ЧДД снизилась до 20, а ЧСС до 92 уд./мин. D-димер незначительно возрос до 1,63 мг/мл. Увеличился нейтрофилез до 17,2x10^9/л, и число лимфоцитов до 1,39x10^9/л. Индекс Н/Л уменьшился до 12,4. На фоне отчетливого противовоспалительного действия к 10 дню после начала пульс-терапии ГКС объем поражения легких значительно уменьшился (рисунок 5.03). Умеренное поражение в виде «матовых стекол» составило лишь 12,3% и такой же объем составляла зона консолидации. Общий объем непораженной легочной ткани возрос до 75,4%. Больной был экстубирован на 6 день после пульс-терапии ГКС, переведен из ОРИТ на 10 день и на 14 день был выписан из стационара с рекомендациями приема колхицина 0,5 мг в сутки и ривароксабана 10 мг/сут. Запланирован контроль на 45-й день.

В таблице 4 представлены изменения лабораторных показателей в группах гормонотерапии и контроля.

Наибольший интерес представляла динамика динамика СРБ, как наиболее популярного маркера выраженности воспалительного процесса. Он снизился статистически значимо в группе терапии ГКС (p=0,009) и незначимо в группе контроля. Медиана снижения была вдвое больше в активной группе – 85,57 [–155,3; –2,36] мг/дл против 41,03 [–65,0; 24,3] мг/дл в группе контроля, но различия оказались статистически не значимыми (p=0,109). Тем не менее исходно уровень СРБ был на 39 мг/дл выше в группе терапии ГКС, а после лечения, наоборот, на 15 мг/дл выше в группе контроля. СРБ существенно (более чем на 10%) снизился у 13 (76,5%) пациентов в группе терапии ГКС и у 6 (35,3%) в группе контроля.

Таблица 4. Динамика лабораторных показателейпациентов до и после лечения

Показатели	Терапия гормонами (n=17)		p	Контрольная группа (n=17)		p
	Исходно	Динамика		Исходно	Динамика	
СРБ, мг/дл	134 [112;194]	41,8 [22,6;101]	0,009	95,1 [67,0; 134]	56,9 [9,48; 122]	0,306
D-димер, мкг/мл	1,41 [1,20; 1,96]	1,98 [1,63; 10,0]	0,044	1,15 [1,00; 1,36]	1,21 [0,73; 1,94]	0,860
Фибриноген, г/л	6,83 [5,84; 7,32]	6,72 [4,82; 7,55]	0,322	5,93 [5,48; 7,29]	6,50 [6,25; 6,99]	0,742
Лимфоциты, 10^9/л	0,66 [0,48; 1,29]	0,70 [0,51; 0,95]	0,943	1,05 [0,89; 1,14]	1,24 [0,69; 1,63]	0,306
Нейтрофилы, 10^9/л	5,02 [3,06; 6,38]	8,68 [6,77; 14,4]	0,0001	4,23 [3,00; 6,33]	3,84 [3,40; 6,44]	0,781
Индекс Н/Л	6,05 [3,8; 11,2]	15,3 [6,62;19,7]	0,006	4,06 [2,12; 5,45]	3,04 [2,12; 8,98]	0,890
Тромбоциты, 10^9/л	216 [179; 248]	280 [229; 347]	0,001	196 [158; 264]	356 [311; 420]	0,0001
Глюкоза, ммоль/л	6,06 [5,10; 7,60]	7,16 [5,47; 9,96]	0,222	6,05 [5,78; 6,49]	4,70 [4,33; 5,29]	0,032
Креатинин мкмоль/л	91,0 [86,0; 102]	81,0 [67,5; 93,8]	0,088	82,0 [64,0; 105]	82,0 [72,0; 91,0]	0,477
СКФ мл/мин/1,73 м^2	78,0 [63,0; 87,0]	85,5 [80,5; 93,8]	0,088	76,0 [65,0; 98,0]	86,0 [67,0; 98,0]	0,448

СРБ – С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КТ – компьютерная томография.
Количественные данные представлены как медиана с интерквартильным интервалом.

При оценке динамики D-димера отмечено его статистически значимое повышение в группе терапии ГКС (p=0,044) и отсутствие изменений в группе контроля (p=0,31). Медиана повышения в активной группе составила 0,66 [–0,11; 9,16] мкг/мл (на 47% от исходного), в то время как в группе контроля – 0,01 [–0,64; 0,47] мкг/мл (p=0,040). Увеличение уровня D-димера более чем на 10% отмечено у 12 (70,6%) пациентов в группе терапии ГКС. У двух произошла ТЭЛА и еще у двух развился венозный тромбоз конечностей (всего 4/17 = 23,5%). В этих случаях уровень D-димера повышался до 12,8 и 20,0 мкг/мл при ТЭЛА до 13,5 и 12,5 мкг/мл при венозных тромбозах. В группе контроля значимых повышений уровня D-димера и тромботических осложнений выявлено не было.

Изменения фибриногена в обеих группах были минимальными.

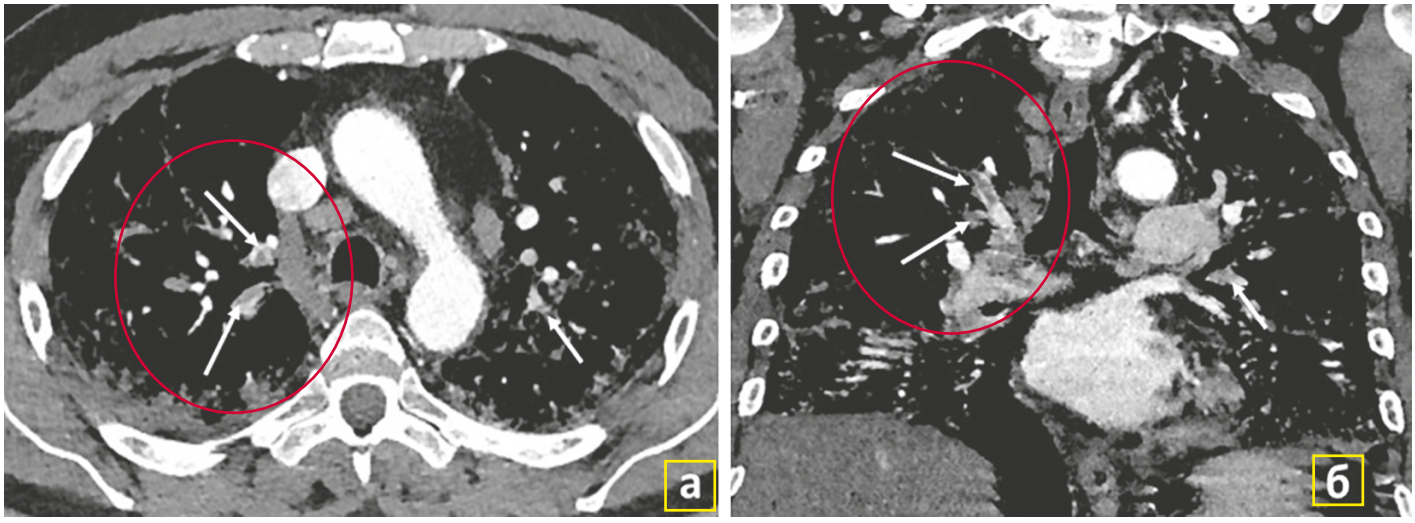
Лимфопения имела место исходно в обеих группах, больше среди больных, которым проводилось лечение ГКС, и значимо не изменилась к концу наблюдения ни в одной из групп. Количество нейтрофилов не менялось и даже имело тенденцию к снижению в группе контроля. В активной группе существенно увеличился нейтрофилез на 73% (p<0,0001), что характерно для лечения ГКС.

Важный показатель индекс Н/Л, отражающий выраженность хронического воспаления, в группе активного лечения увеличился на 153% (p=0,006) и незначимо снизился в контрольной группе. Медиана изменений в группе терапии ГКС составила +6,12 [0,336; –16,5], против –0,315 [–1,73; 5,17] в группе контроля (p=0,038).

Из остальных показателей заслуживает внимания значимое увеличение числа тромбоцитов в обеих группах больных, что позитивно на фоне агрессивной терапии антикоагулянтами.

Изменения уровня глюкозы носили разнонаправленный характер – незначимое повышение в группе терапии ГКС (p=0,222) и значимое снижение в группе контроля

Рисунок 6. КТ-ангиопульмонография (а – поперечная проекция, б – фронтальная проекция)



Стрелками указаны дефекты контрастирования в ветвях правой верхнедолевой легочной артерии.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(6). DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n1226

(p=0,032). Медиана изменений составила –1,02 [–1,63; –0,55] ммоль/л в группе контроля и +0,02 [–1,13; +3,15] ммоль/л в группе лечения ГКС, но различия не достигли статистической значимости (p=0,06). Однако в группе терапии ГКС у 7/17 (41,2%) больных было повышение уровня глюкозы больше 9 ммоль/л, что потребовало назначения/усиления сахароснижающей терапии, при том, что в контрольной группе таких пациентов не было.

Статистически значимого изменения функции почек, уровня креатинина и СКФ по медианам не выявлено ни в одной из групп.

Среднее время, проведенное пациентами на лечении в стационаре, составило 18,0 [16,0; 20,5] дней в группе контроля и 26,0 [22,0; 31,5] дней в группе терапии ГКС (p=0,001).

В качестве клинического примера приводим данные больного А., 62 лет. с COVID-19 и 68,2% поражения легких по данным КТ (рис. 6).

У пациента длительно наблюдалась, уровень СРБ достигал 122 мг/дл, D-димер 1,33 мкг/мл, сатурация кислорода 89% без кислородной поддержки. Обращала на себя внимание выраженная лимфопения 0,34x10^9/л, нейтрофилез 6,26x10^9/л и крайне высокий индекс Н/Л – 18,4, как маркер выраженного воспаления и риска ВТЭ. Больной был переведен в ОРИТ на неинвазивную ИВЛ. Было принято решение о проведении пульс-терапии высокими дозами ГКС. Через 5 дней состояние улучшилось, температура тела нормализовалась, СРБ снизился до 46 мг/дл, сатурация кислорода возросла до 95%, процент поражения легочной ткани уменьшился до 38,2%, и пациент был переведен в отделение. Хотя оставалась лимфопения 0,37x10^9/л, индекс Н/Л увеличился до 20,6 и D-димер возрос до 2,74 мкг/мл. На следующий день состояние резко ухудшилось, крайне усилилась одышка, появились боли в грудной клетке, D-димер увеличился до 13,52 мкг/мл. На КТ-ангиограммах – ТЭЛА, несмотря на постоянную терапию НМГ в лечебной дозе. Доза НМГ была еще увеличена и добавлен дипиридамол. Впоследствии все осложнения удалось купировать, и больной был выписан в удовлетворительном состоянии на 27 день.

Обсуждение

COVID-19 проходит различные стадии, каждая из которых требует своих лечебных подходов. На стадии развившейся вирусной пневмонии, протекающей с поражением альвеол, проблема усугубляется прогрессированием системного воспаления и вовлечением в процесс не только легочной паренхимы, но и бронхиол, мелких сосудов и повышенным тромбообразованием. В этих случаях гиперреактивность иммунной системы сопровождается чрезмерной активацией цитокинов, дальнейшей активацией макрофагов и эпителиальных клеток и постоянным увеличением выброса цитокинов и хемокинов, что получило название «цитокинового шторма» [14, 15]. Именно лечению такого рода пациентов с COVID-19 посвящено настоящее исследование. Рекомендации ВОЗ и МЗ РФ предполагают использование в таких случаях «упреждающей противовоспалительной терапии» для купирования «цитокинового шторма» и преодоления критического воспаления [2, 3]. Учитывая лидирующую роль провоспалительных ИЛ, в качестве противовоспалительных препаратов рекомендуются ингибитор ИЛ-6 тоцилизумаб [16], ингибитор ИЛ-1β канакинумаб [17] ингибитор ИЛ-17 секукинумаб [18], ингибитор янус киназ JAK-1 и JAK-2 руксолитиниб [19].

Даже при возможной высокой эффективности этих препаратов, кстати, требующих проверки в клинических исследованиях, их доступность и стоимость оставляют желать лучшего.

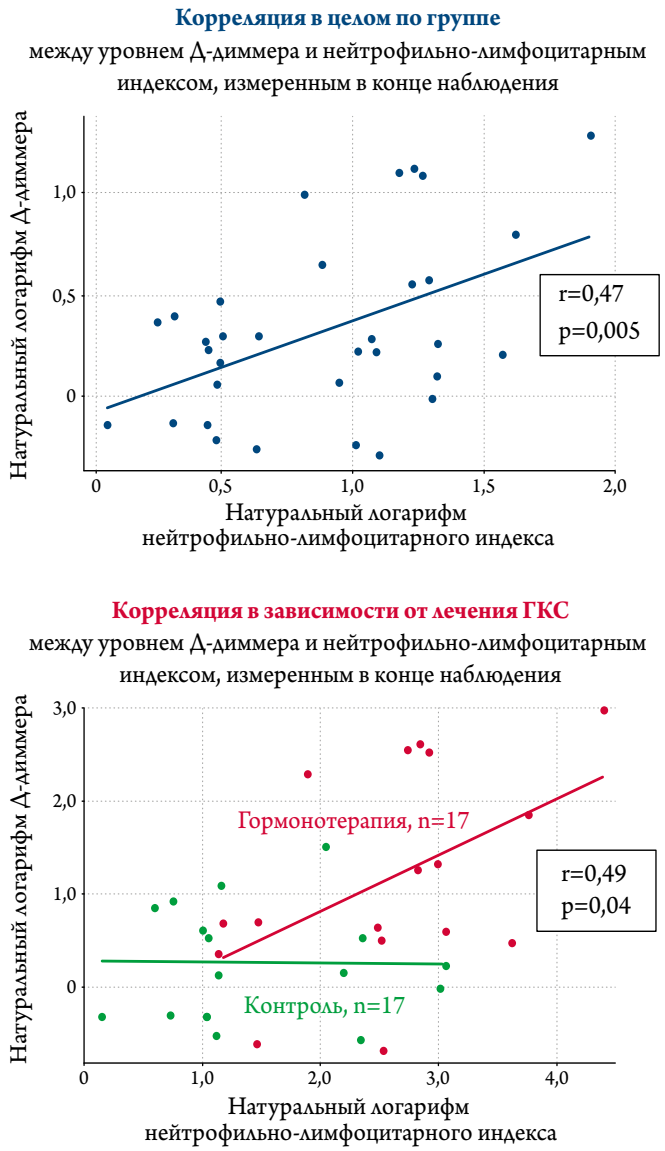
Применение самых популярных на протяжении последних 50 лет противовоспалительных препаратов – ГКС при COVID-19 не рекомендовано ВОЗ, и лишь в версии 7 рекомендаций МЗ РФ указано возможное использование ГКС в малых дозах до 1 мг/кг/день. Мета – анализ исследований по применению стероидов при коронавирусных пневмониях, включая COVID-19, продемонстрировал отсутствие положительного влияния на прогноз и замедление элиминации вируса [20, 21]. Однако пульс-терапия высокими дозами ГКС при раннем начале терапии атипичной пневмонии показывала замедление прогрессирования болезни, лучшее разрешение изменения в легких при невысоком риске побочных эффектов [22, 23]. Ограничениями к применению ГКС является их способность усиливать протромботическе факторы, особенно при иммунном воспалении, что имеет место при COVID-19 с «цитокиновым штромом» [24]. Существуют исследования, связывающие риск развития ВТЭ при терапии стероидными гормонами с дозами препаратов, причем максимальное повышение риска отмечено при дозах от 1000 до 2000 мг/сут. [25]. И главная опасность в том, что риск тромбозов и тромбоэмболий при терапии ГКС может проявляться непосредственно после начала лечения [26].

Исходя из неясностей и недостаточной изученности этого вопроса, целью нашего исследования стало изучение баланса эффективности и безопасности пульс-терапии ГКС (1000 мг метилпреднизолона в течение 3 дней внутривенно с переводом на дексаметазон мг в течение 3–5 дней) в лечении пациентов с тяжелой коронавирусной пневмонией в сравнении с группой пациентов, не получающих противовоспалительной терапии. Анализ обследованных пациентов продемонстрировал признаки системного воспаления с экстремальным повышением СРБ в 19 раз в контрольной и в 27 раз в группе терапии

ГКС (маркер «цитокинового шторма»). Одновременно в активной группе регистрировались лихорадка, лимфопения (0,66x10⁹/л), нейтрофилез (5,02x10⁹/л) и повышение индекса Н/Л до 6,05), троекратное повышение D-димера, одышка (ЧДД 26 в 1 мин) при низкой сатурации кислорода (85%), тахикардия (ЧСС 97 уд./мин). Суммарный балл клинического состояния NEWS-2, включающий, кроме клинических проявлений болезни, нахождение пациентов в ОРИТ (70,6%) и на ИВЛ (35,3%), и спутанность сознания, составил 11, притом, что показатель больше 7 баллов соответствует очень высокому риску. Процент поражения легких был более 50%, что соответствовало 3 стадии по рекомендациям МЗ РФ. По суммарной шкале ШОКС-COVID, включающей, кроме клинических показателей, уровни СРБ и D-димера и процент поражения легких, то есть анализирующей факторы, определяющие прогноз, пациенты в группе пульс-терапии ГКС набрали 13 баллов, что соответствует высокому риску неблагоприятного прогноза. Пациенты в группе контроля имели менее тяжелое течение болезни по большинству изученных параметров. Это, с одной стороны, затрудняло сравнение результатов в группах, но, с другой, позволяло надеяться на более благоприятное течение болезни.

Проведенное исследование подтвердило возможную эффективность пульс-терапии ГКС в лечении COVID-19 пневмонии с «цитокиновым штормом». Статистически значимо и более существенно, чем в группе контроля, снизился балл ШОКС-COVID (первичная конечная точка исследования). Было достигнуто значительное улучшение клинического состояния (– 8 баллов по шкале NEWS-2, +9% сатурации кислорода, нормализация температуры тела, достоверное уменьшение потребности в кислородной поддержке). Подобное улучшение происходило на фоне троекратного снижения уровня СРБ, что характеризовало быстрый противовоспалительный эффект высоких доз ГКС. В итоге процент поражения легких не изменялся в сравнении с группой контроля, где происходило прогрессирование пневмонии и значимое увеличение процента поражения легких. На клиническом примере можно видеть прогрессирование поражения легких при отсутствии противовоспалительной терапии в первом периоде лечения (рис. 5.01, 5.02) и разрешение процесса после пульс-терапии ГКС во втором периоде наблюдения (рис. 5.02, 5.03). В известной степени это яркая иллюстрация сравнительного влияния контроля (без противовоспалительной терапии, первый период) и пульс-терапии ГКС (второй период) на примере одного и того же пациента. Это был один из первых тяжелых больных с COVID-19 в нашей клинике, и этот пример научил нас правилу: течение COVID-19 пневмонии крайне упорное, и при повышении маркеров воспаления пневмония не может быть успешно излечена без противовоспалительных препаратов. Полученные результаты показали, что пульс-терапия ГКС может прерывать «цитокиновый шторм». Однако результаты исследований с COVID-19 не подтвердили улучшения прогноза, скорее наоборот [27, 28]. Это и привело к рекомендациям использования антицитокиновых препаратов, а не ГКС, которые, к тому же могут замедлять элиминацию вируса при лечении COVID-19 [29, 30].

Рисунок 7. Корреляции между динамикой индекса Н/Л и D-димера



Второй задачей исследования была оценка безопасности пульс-терапии высокими дозами ГКС больных с COVID-19. В целом мы не выявили негативного влияния на кардиологические показатели, включая повышение АД. Повышения уровня глюкозы в среднем по группе терапии ГКС также не зарегистрировано, хотя в группе контроля этот показатель статистически значимо снизился. При индивидуальном анализе

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(6). DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n1226

у 6/17 (35,3%) больных обнаружено повышение уровня глюкозы больше 9 ммоль/л, что потребовало назначения/усиления сахароснижающей терапии. Наиболее проблемной представлялась динамика D-димера. В группе контроля этот показатель не менялся, а при терапии ГКС статистически значимо увеличивался (медиана до 1,98 мкг/мл). В предыдущих исследованиях было продемонстрировано, что при увеличении D-димера выше 2,0 мкг/мл риск ВТЭ у больных с COVID-19 повышается в 51 раз [31]. Были исследования, где даже повышение D-димера выше 1,0 мкг/мл достоверно в 18 раз увеличивало риск тромбозов [32]. В нашем исследовании у 4 больных были зафиксированы венозные тромбозы (2 ТЭЛА), совпадавшие с повышением D-димера выше 10 мкг/мл. Учитывая, что тромботические осложнения при COVID-19 связывают с аутоиммунным воспалением, мы проанализировали возможные взаимосвязи. Как хорошо известно, ГКС могут вызывать лейкоцитоз и нейтрофилез [33]. В нашем исследовании количество нейтрофилов при лечении ГКС увеличилось на 73% (p<0,0001), при отсутствии изменений в группе контроля. При сохраняющейся лимфопении индекс Н/Л статистически значимо увеличился в 2,5 раза, при отсутствии изменений в группе контроля. Величина индекса Н/Л отражает активацию хронического воспаления [34, 35], аутоиммунного воспаления эндотелия [36] и характеризует неблагоприятное течение COVID-19 [37, 38]. Поэтому мы провели анализ корреляционной связи между изменениями индекса Н/Л и D-димера в процессе лечения (рис. 7).

Как видно из рисунка 7, была выявлена прямая статистически значимая ассоциация между повышением индекса D-димера и индекса Н/Л по группе в целом (r=0,47, p=0,005) и в группе лечения ГКС (r=0,49, p=0,04), и она отсутствовала в группе контроля. Это особенно важно, так как индекс Н/Л является не только маркером воспаления, но и предиктором ВТЭ и ТЭЛА [39, 40]. Исследование 180 больных с COVID-19 продемонстрировало тесную статистически значимую связь между величиной индекса Н/Л и степенью поражения легких по данным КТ [41]. Таким образом, применение ГКС, несмотря на быстрое снижение СРБ и острого воспаления, и улучшение клинического состояния больных с COVID-19, провоцирует рост нейтрофилеза, индекса Н/Л, что приводит к статистически значимому повышению риска тромбозов и ТЭ, показателем чего является достоверный рост D-димера. Использование индекса Н/Л может предсказывать как тяжесть течения COVID-19 [42], так и неблагоприятный прогноз [43]. При максимальном повышения индекса Н/Л (4,85–88,09) риск смерти больных с коронавирусной пневмонией увеличивается в 15 раз [44], а эффективность ГКС при высоком уровне Н/Л снижается [45]. Поэтому при выборе пульс-терапии высокими дозами ГКС в качестве противовоспалительного ответа на «цитокиновый шторм» у больных с COVID-19 необходимо учитывать уровни индекса Н/Л и D-димера и обязательно рассмотреть усиление антикоагулянтной терапии.

Кроме того, при повышении индекса Н/Л и хронического воспаления, восстановление воздушности легких может затягиваться [41, 46], что может удлинять сроки лечения. Пациенты активной группы провели в стационаре на 8 дней дольше (хотя частично это может объясняться и более тяжелым течением болезни). Для ускорения процесса выздоровления в нашей клинике принята тактика назначения после терапии ГКС курса ингибитора инфламмасом противовоспалительного средства колхицина (что иллюстрируется и нашим клиническим наблюдением), клиническая эффективность которого в настоящее время исследуется (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04403243).

Ограничения исследования

Небольшое количество больных. Отсутствие рандомизации и несбалансированность групп по исходной тяжести, ретроспективный характер исследования.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 10.06.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. Cytokine & Growth Factor Reviews. 2020;53:38–42. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.04.002
2. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. WHO Reference Number: WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5. 2020. [Internet] 2020. Available at: https://www.who.int/publications-detail-redirect/clinical-management-of-covid-19
3. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 7 (03.06.2020). Moscow. Av. at: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf. 2020. [Russian: Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7 (03.06.2020). Москва. Доступно на: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf]
4. Tobaiqy M, Qashqary M, Al-Dahery S, Mujallad A, Hershan AA, Kamal MA et al. Therapeutic management of patients with COVID-19: a systematic review. Infection Prevention in Practice. 2020;100061. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.infpip.2020.100061

5. Darmon P, Dadoun F, Boullu-Ciocca S, Grino M, Alessi M-C, Dutour A. Insulin resistance induced by hydrocortisone is increased in patients with abdominal obesity. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2006;291(5):E995–1002. DOI: 10.1152/ajpendo.00654.2005
6. Zarković M, Beleslin B, Ćirić J, Penezić Z, Stojković M, Trbojević B et al. Glucocorticoid effect on insulin sensitivity: A time frame. Journal of Endocrinological Investigation. 2008;31(3):238–42. DOI: 10.1007/BF03345596
7. Clore J, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-Induced Hyperglycemia. Endocrine Practice. 2009;15(5):469–74. DOI: 10.4158/EP08331.RAR
8. Shono A, Mori S, Nakamura K, Yatomi A, Takada H, Tanaka H et al. Glucocorticoid-sensitive Paroxysmal Atrial Fibrillation, Sick Sinus Syndrome, and Mitral Regurgitation in a Patient with Malignant Rheumatoid Vasculitis. Internal Medicine (Tokyo, Japan). 2019;58(21):3093–8. DOI: 10.2169/internalmedicine.3090-19
9. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, Moore HB, Wohlauer MV, Urban S et al. Fibrinolysis Shutdown Correlates to Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. Journal of the American College of Surgeons. 2020;S1072-7515(20)30400-2. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007
10. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020;18(4):844–7. DOI: 10.1111/jth.14768
11. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020;18(5):1023–6. DOI: 10.1111/jth.14810
12. Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019–2020 epidemic: preparing intensive care units – the experience in Sichuan Province, China. Intensive Care Medicine. 2020;46(2):357–60. DOI: 10.1007/s00134-020-05954-2
13. The OpenSAFELY Collaborative, Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran KJ, Bacon S, Bates C et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. Epidemiology. Av. at: http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.06.20092999. DOI: 10.1101/2020.05.06.20092999. 2020.
14. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? Nature Reviews Immunology. 2020;20(5):271–2. DOI: 10.1038/s41577-020-0312-7
15. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The Lancet. 2020;395(10229):1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
16. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2020;117(20):10970–5. DOI: 10.1073/pnas.2005615117
17. Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, Potere N, Abbate A, Cipollone F et al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. The Lancet Rheumatology. 2020; [Av. at: https://www.researchgate.net/publication/341920485_Canakinumab_in_a_subgroup_of_patients_with_COVID-19]. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30167-3
18. Wan MT, Shin DB, Winthrop KL, Gelfand JM. The risk of respiratory tract infections and symptoms in psoriasis patients treated with IL-17-pathway inhibiting biologics: A meta-estimate of pivotal trials relevant to decision-making during the COVID-19 pandemic. Journal of the American Academy of Dermatology. 2020;S0190962220308665. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.05.035
19. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2020;S0091674920307387. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.019
20. Li H, Chen C, Hu F, Wang J, Zhao Q, Gale RP et al. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. Leukemia. 2020;34(6):1503–11. DOI: 10.1038/s41375-020-0848-3
21. Zha L, Li S, Pan L, Tefsen B, Li Y, French N et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Medical Journal of Australia. 2020;212(9):416–20. DOI: 10.5694/mja2.50577
22. Zhao Z. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. Journal of Medical Microbiology. 2003;52(8):715–20. DOI: 10.1099/jmm.0.05320-0
23. Ho JC, Ooi GC, Mok TY, Chan JW, Hung I, Lam B et al. High–Dose Pulse Versus Nonpulse Corticosteroid Regimens in Severe Acute Respiratory Syndrome. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2003;168(12):1449–56. DOI: 10.1164/rccm.200306-766OC
24. Majoor CJ, Sneeboer MMS, de Kievit A, Meijers JCM, van der Poll T, Lutter R et al. The influence of corticosteroids on hemostasis in healthy subjects. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2016;14(4):716–23. DOI: 10.1111/jth.13265
25. Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, Cannegieter SC, Jørgensen JOL, Ehrenstein V et al. Use of Glucocorticoids and Risk of Venous Thromboembolism: A Nationwide Population-Based Case-Control Study. JAMA Internal Medicine. 2013;173(9):743. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.122
26. Stuijver DJF, Majoor CJ, van Zaane B, Souverein PC, de Boer A, Dekkers OM et al. Use of Oral Glucocorticoids and the Risk of Pulmonary Embolism. Chest. 2013;143(5):1337–42. DOI: 10.1378/chest.12-1446
27. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochwerg B et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Canadian Medical Association Journal. 2020;cmaj.200645. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1503/cmaj.200645
28. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. Journal of Infection. 2020;81(1):e13–20. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.062
29. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2020;39(5):405–7. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012
30. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. The Lancet. 2020;395(10223):473–5. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2
31. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020;18(6):1324–9. DOI: 10.1111/jth.14859
32. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet. 2020;395(10229):1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
33. Ronchetti S, Ricci E, Migliorati G, Gentili M, Riccardi C. How Glucocorticoids Affect the Neutrophil Life. International Journal of Molecular Sciences. 2018;19(12):4090. DOI: 10.3390/ijms19124090
34. Imtiaz F, Shafique K, Mirza S, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. International Archives of Medicine. 2012;5(1):2. DOI: 10.1186/1755-7682-5-2
35. Lorente D, Mateo J, Templeton AJ, Zafeiriou Z, Bianchini D, Ferraldeschi R et al. Baseline neutrophil–lymphocyte ratio (NLR) is associated with survival and response to treatment with second-line chemotherapy for advanced prostate cancer independent of baseline steroid use. Annals of Oncology. 2015;26(4):750–5. DOI: 10.1093/annonc/mdu587

36. Djaballah-Ider F, Touil-Boukoffa C. Effect of combined colchicine-corticosteroid treatment on neutrophil/lymphocyte ratio: a predictive marker in Behçet disease activity. Inflammopharmacology. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s10787-020-00701-x
37. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. Journal of Translational Medicine. 2020;18(1):206. DOI: 10.1186/s12967-020-02374-0
38. Yang A-P, Liu J, Tao W, Li H. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. International Immunopharmacology. 2020;84:106504. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106504
39. Karataş MB, İpek G, Onuk T, Güngör B, Durmuş G, Çanga Y et al. Assessment of Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio in Patients with Pulmonary Embolism. Acta Cardiologica Sinica. 2016;32(3):313–20. DOI: 10.6515/acs20151013a
40. Kayrak M, Erdoğan Hİ, Solak Y, Akıllı H, Gül EE, Yıldırım O et al. Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients with Acute Pulmonary Embolism: A Restrospective Study. Heart, Lung and Circulation. 2014;23(1):56–62. DOI: 10.1016/j.hlc.2013.06.004
41. Zhang Y, Wu W, Du M, Luo W, Hou W, Shi Y et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio may Replace Chest Computed Tomography to Reflect the Degree of Lung Injury in Patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). Av. at: https://www.researchsquare.com/article/rs-23201/v1. DOI: 10.21203/rs.3.rs-23201/v1. 2020.
42. Zhu Z, Cai T, Fan L, Lou K, Hua X, Huang Z et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. International Journal of Infectious Diseases. 2020;95:332–9. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.041
43. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. Journal of Medical Virology. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1002/jmv.25819
44. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. Journal of Infection. 2020;81(1):e6–12. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.002
45. Mehra N, Sharp A, Lorente D, Dolling D, Sumanasuriya S, Johnson B et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Treated with Daily Oral Corticosteroids. Clinical Genitourinary Cancer. 2017;15(6):678-684.e1. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.05.012
46. Cataudella E, Giraffa CM, Di Marca S, Pulvirenti A, Alaimo S, Pisano M et al. Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker Predicting Prognosis in Elderly Adults with Community-Acquired Pneumonia. Journal of the American Geriatrics Society. 2017;65(8):1796–801. DOI: 10.1111/jgs.14894