

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID90533>

Применение кортикостероидных гормонов у пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19: какие цели могут быть достигнуты

Д.О. Ефремов¹, В.Б. Белобородов², А.В. Мешков¹¹ 3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского, Красногорск, Российская Федерация² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Имеются убедительные доказательства эффективности глюкокортикоидов (дексаметазона) в лечении больных COVID-19 в критическом состоянии. Однако состояние большинства из них на момент госпитализации не оценивается как тяжёлое или критическое, но при динамическом наблюдении может ухудшаться. Именно у этой группы пациентов данные об эффективности применения глюкокортикоидов остаются немногочисленными и противоречивыми.

Цель исследования — изучение связи короткого курса кортикостероидных гормонов в рекомендованных дозах с клинико-лабораторными показателями генерализованного воспаления у пациентов со среднетяжёлым течением новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в условиях стационара.

Материалы и методы. В исследование включен 121 пациент с вероятным (клинически подтверждённым) и подтверждённым (лабораторно) случаем COVID-19. Проведён ретроспективный анализ данных электронных историй болезни всех пациентов, последовательно поступавших в инфекционный центр Филиала № 1 ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Минобороны России в период с 1 октября 2020 г. по 31 января 2021 г. Изучены демографические показатели, сопутствующая патология, симптомы, клинические показатели, результаты лабораторных исследований и компьютерной томографии. Статистический анализ проводился с помощью стандартной программы Statistica 10 для Windows.

Результаты. Изучены данные электронных историй болезни 121 пациента, 73 (60,3%) из которых имели сопутствующие хронические заболевания. Кортикостероидные гормоны были назначены в 71 (58,7%) случае, при этом наиболее часто использовали дексаметазон (98,5%; у 70 из 71). Выписаны с выздоровлением 114 (94,2%) пациентов; умерло — 5 (4,1%); причиной летальных исходов была полиорганная недостаточность. При оценке групп пациентов в период до назначения терапии выявлены достоверные различия по показателям генерализованного воспаления (температура тела, концентрация С-реактивного белка), респираторных нарушений (частота дыхания, сатурация кислорода), клеточного состава крови (лимфопения и тромбоцитопения). По завершении курса лечения у пациентов с назначением кортикостероидных гормонов наблюдалось статистически значимое повышение концентрации лимфоцитов (на 76,9%), тромбоцитов (на 67,4%) и достоверное снижение уровня С-реактивного белка (более чем в 4 раза). Полученные данные свидетельствуют о снижении выраженности генерализованного воспаления, коррекции синдрома активации макрофагов, активации ростков костного мозга и в целом позитивной клинической и лабораторной динамики COVID-19.

Заключение. В исследовании продемонстрированы достоверные данные по снижению активности генерализованного воспаления после применения короткого курса кортикостероидных гормонов в рекомендуемых дозах, что привело к стабилизации состояния большинства (73%) пациентов и прекращению эскалации дальнейшего лечения.

Ключевые слова: COVID-19; кортикостероидные гормоны; эффективность лечения; госпитализированные пациенты; среднетяжёлое течение.

Как цитировать

Ефремов Д.О., Белобородов В.Б., Мешков А.В. Применение кортикостероидных гормонов у пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19: какие цели могут быть достигнуты // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2021. Т. 26, № 1. С. 23–36. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID90533>

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID90533>

Use of corticosteroid hormones in patients with moderate COVID-19: what goals can be achieved

Dmitry O. Efremov¹, Vladimir B. Beloborodov², Andrey V. Meshkov¹

¹ 3 Central Military Clinical Hospital of a Name of A.A. Vishnevsky, Krasnogorsk, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: There is strong evidence of the effectiveness of glucocorticoids (dexamethasone) in the treatment of critically ill patients with COVID-19. However, the condition of most of them, at the time of hospitalization, is not assessed as severe or critical, but at the same time, with dynamic observation, it may worsen. It is in this group of patients that data on the effectiveness of glucocorticoids use remain few and contradictory.

AIMS: to study the relationship between the use of a short course of corticosteroid hormones (CSH) in recommended doses and clinical and laboratory parameters of generalized inflammation in patients with a moderate course of new coronavirus infection (COVID-19) in a hospital setting.

MATERIALS AND METHODS: The study included 121 patients with probable (clinically confirmed) and confirmed (laboratory) cases of COVID-19. A retrospective analysis of the data of electronic medical records of all patients admitted sequentially from October 1, 2020 to January 31, 2021 was carried out. The demographic indicators, comorbidities, symptoms, clinical indicators, results of laboratory tests and computed tomography were studied. Statistical analysis was performed using the standard Statistica 10 software for Windows.

RESULTS: The data of electronic medical records of 121 patients were studied. Glucocorticoids were prescribed to 71 patients (58.7%), most often dexamethasone was used 70 out of 71 (98.5%). 73 (60.3%) patients had concomitant chronic diseases. 114 (94.2%) were discharged with recovery. patients, died — 5 (4.1%), the cause of deaths was multiple organ failure. When evaluating groups of patients, in the period before the appointment of glucocorticoids and a similar period of illness in those who did not receive glucocorticoids significant differences were found in the groups in terms of generalized inflammation (body temperature, C-reactive protein concentration), indicators of respiratory disorders (respiration rate, oxygen saturation), according to indicators of the cellular composition of blood (lymphopenia and thrombocytopenia) in patients treated with glucocorticoids. After completing the course of glucocorticoids, patients showed a statistically significant increase in lymphocytes — by 76.9%, platelets — by 67.4%. The level of C-reactive protein significantly decreased by more than 4 times. The obtained data show a decrease in the severity of generalized inflammation, correction of the activation syndrome. acrophages, activation of bone marrow germs and positive clinical and laboratory dynamics of COVID-19.

CONCLUSION: The study demonstrated reliable data on a decrease in the activity of generalized inflammation after the use of a short course of corticosteroid hormones in recommended doses. This led to the stabilization of the state in 53 of 71 (73%) patients and the termination of the escalation of further treatment.

Keywords: COVID-19; corticosteroid hormones; treatment efficacy; hospitalized patients; moderate course.

To cite this article

Efremov DO, Beloborodov VB, Meshkov AV. Use of corticosteroid hormones in patients with moderate COVID-19: what goals can be achieved. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2021;26(1):23–36. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID90533>

Received: 15.12.2021

Accepted: 21.02.2022

Published: 24.02.2022

ОБОСНОВАНИЕ

В декабре 2019 года в г. Ухань (Китайская Народная Республика) возникла, а затем и распространилась глобально, по всему миру, новая коронавирусная инфекция (COVID-19), возбудителем которой является коронавирус 2-го типа (SARS-CoV-2), имеющий зоонозное происхождение.

11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о начале пандемии COVID-19.

SARS-CoV-2 относится к семейству *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus*. *Betacoronaviruses* представляют собой одноцепочечные РНК-содержащие вирусы, которые в течение последних десятилетий были причиной вспышек тяжёлого острого респираторного синдрома (Severe acute respiratory syndrome, SARS) и ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome, MERS). Считается, что основным органом-мишенью для SARS-CoV-2 являются лёгкие. SARS-CoV-2 посредством связывания спайк-белка (spike, s) и ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) проникает в клетки эпителия верхних дыхательных путей и далее в альвеолярные клетки 2-го типа. При COVID-19 могут поражаться также другие органы и системы, имеющие ACE2-рецепторы: пищеварительная, мочевыделительная, нервная; эндотелий сосудов.

У большинства инфицированных лиц заболевание протекает в инаппарантной форме, у значительной части пациентов клиническая картина соответствует не тяжёлым проявлениям острой респираторной инфекции. Около 15% пациентов нуждаются в госпитализации, в 5% случаев может развиваться критическое состояние в результате нарастания гипоксии, дыхательной и полиорганной недостаточности с высокой вероятностью летального исхода [1–6].

Проблемным вопросом в лечении COVID-19 остаётся отсутствие этиотропной терапии с доказанной клинической эффективностью. Последние данные, несмотря на продолжающиеся клинические исследования противовирусных препаратов, не позволяют сделать вывод о наличии эффективных противовирусных препаратов против SARS-CoV-2, которые могли бы снизить летальность. Возможной перспективной стратегией в лечении больных COVID-19 является воздействие на звенья патогенеза, обуславливающие развитие критических состояний. Именно поэтому особое внимание уделяется вопросам совершенствования патогенетических схем терапии госпитализированных пациентов и разработке средств специфической профилактики (вакцинации). Данные клинических исследований демонстрируют, что терапия глюкокортикоидами является одним из основных методов лечения тяжёлых пациентов с COVID-19.

Комбинация вирусного и аутоиммунного повреждения является ключевым фактором, определяющим течение инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Морфологические изменения в лёгких соответствуют диффузному альвеолярному повреждению, которое клинически проявляется нарастающей дыхательной недостаточностью со снижением

сатурации и концентрации кислорода в артериальной крови [5, 7–9]. В начальном периоде заболевания определяется высокая вирусная нагрузка, далее, несмотря на её снижение, альвеолярными и капиллярными макрофагами лёгких запускается процесс воспаления, который может принимать форму неконтролируемого генерализованного гипервоспаления и приводить к жизнеугрожающему состоянию. У лиц с бессимптомным течением болезни и у пациентов с лёгкой формой заболевания благодаря эффективному иммунному ответу достигается быстрая элиминация вируса, и процесс воспаления не принимает генерализованного характера. Однако в случае неэффективного или чрезмерного иммунного ответа можно наблюдать прогрессирующее повреждение лёгких (острый респираторный дистресс-синдром) с последующим развитием полиорганной недостаточности. Генерализованное воспаление характеризуется повышением концентрации С-реактивного белка (СРБ), ферритина, интерлейкинов 1 и 6 (ИЛ-1, ИЛ-6) и других маркеров острой фазы [4, 9–12]. Наиболее тяжёлым исходом развития инфекционного процесса считается так называемый синдром цитокинового шторма (синдром активации макрофагов, или гемофагocитарный лимфогистиоцитоз). В этом случае происходит дисрегуляция иммунитета, при которой провоспалительные цитокины сами могут становиться патогенетическими факторами развития критического состояния, полиорганной недостаточности и летальных исходов.

Таким образом, контроль за развитием гипервоспалительного синдрома является ключевым подходом к лечению госпитализированных пациентов с COVID-19. Именно это и послужило основанием для применения широкого ряда противовоспалительных препаратов, в частности кортикостероидных гормонов (КСГ). К КСГ относят гормоны, образуемые в коре надпочечников, или их синтетические аналоги. КСГ благодаря их антипролиферативным и противовоспалительным свойствам используют для лечения инфекционно-аллергических, воспалительных, аутоиммунных заболеваний и злокачественных новообразований; в качестве противовоспалительных средств их широко применяют при инфекционных болезнях, однако в рамках проблемы COVID-19 роль КСГ до сих пор широко обсуждается [13, 14].

Несмотря на существующие противоречия в показаниях и противопоказаниях к назначению, КСГ, как правило, применяют у пациентов, находящихся в тяжёлом и крайне тяжёлом состоянии [15, 16]. В феврале 2021 года были опубликованы результаты крупного рандомизированного клинического исследования (RECOVERY¹), посвящённого оценке применения дексаметазона у госпитализированных пациентов с COVID-19. Полученные данные показали

¹ RECOVERY (англ. Randomised Evaluation of Covid-19 Therapy) — широкомасштабное британское национальное клиническое испытание потенциальных методов лечения пациентов, госпитализированных с тяжёлой формой COVID-19. По состоянию на 17 июня 2020 года исследование включало испытание пяти перепрофилированных препаратов и плазмы выздоровевших.

эффективность короткого курса дексаметазона в лечении больных COVID-19 в критическом состоянии в виде снижения показателя 28-дневной летальности. Такие же данные продемонстрировали результаты метаанализа 7 рандомизированных исследований по оценке применения системных глюкокортикостероидов и 28-дневной летальности у пациентов с COVID-19 в крайне тяжёлом состоянии. Однако доказательств эффективности применения глюкокортикостероидов у пациентов в среднетяжёлом состоянии, не нуждающихся в респираторной поддержке, получено не было [17, 18]. Именно у пациентов с COVID-19 вне критических состояний недостаточно доказательств о целесообразности применения кортикостероидов. Различия полученных данных при применении КСГ в разных клинических исследованиях могут быть связаны со сроками назначения и различными схемами лечения.

По данным литературы, около 50% госпитализированных пациентов с разным течением COVID-19 получают кортикостероиды [19, 20], однако состояние большинства из них на момент госпитализации не оценивается как тяжёлое или крайне тяжёлое, но при динамическом наблюдении остаётся нестабильным или может ухудшаться. Данные по эффективности применения КСГ именно у этой группы пациентов остаются немногочисленными и противоречивыми.

Цель исследования — ретроспективная оценка опыта практического применения кортикостероидов у пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19, клиническое описание целевых групп и клинико-лабораторная оценка эффективности применения кортикостероидов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено обсервационное одноцентровое ретроспективное сплошное исследование. Проанализированы данные электронных историй болезни 121 пациента.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты с вероятным (клинически подтверждённым) и подтверждённым (лабораторно) случаем COVID-19 в сочетании с характерными изменениями в лёгких по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки.

Условия проведения

Исследование проведено на базе инфекционного центра Филиала № 1 ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Минобороны России в период с 1 октября 2020 г. по 31 января 2021 г.

Описание медицинского вмешательства

Обследование пациентов, диагностика основного заболевания, его осложнений, сопутствующих заболеваний проводились согласно Временным методическим рекомендациям

(ВМР) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версии 8 и 9, актуальным на момент проведения исследования [21, 22].

Данные демографических показателей, сопутствующая патология, симптомы, клинические показатели, результаты лабораторных и инструментальных исследований были получены из базы электронных историй болезни.

Тяжесть состояния пациентов и порядок назначения кортикостероидов определялись согласно положениям, изложенным в актуальном для времени исследования варианте ВМР [21, 22]. Среднетяжёлое течение COVID-19 характеризовалось повышением температуры тела выше 38°C; частотой дыхательных движений более 22 в минуту; одышкой при физической нагрузке; изменениями по данным КТ (рентгенографии), типичными для вирусного поражения (объём поражения лёгких минимальный или средний; КТ 1–2); насыщением крови кислородом (SatO_2) <95%; СРБ сыворотки крови >10 мг/л.

КСГ являлись препаратом первого выбора для проведения противовоспалительной терапии у пациентов с COVID-19. Показанием к назначению КСГ вне отделений реанимации и интенсивной терапии служили наличие признаков цитокинового шторма и нарастание синдрома активации макрофагов (нарастание уровня ферритина, СРБ сыворотки крови, развитие двух-трёхростковой цитопении). В этих случаях рекомендовалось применять метилпреднизолон в дозе 120–125 мг внутривенно каждые 6–8 ч или дексаметазон по 20 мг/сут внутривенно в два введения в течение не менее 3 дней с последующим постепенным снижением дозы на 20–25% на введение каждые 1–2 сут в течение 3–4 сут, далее на 50% каждые 1–2 сут до полной отмены.

Противовирусная терапия на амбулаторном этапе включала применение умифеновира по 200 мг 4 раза/сут в течение 5–7 дней, а также рекомбинантного интерферона альфа по 3 капли в каждый носовой ход (3000 МЕ) 5 раз/сут в течение 5 дней. В стационаре для лечения применяли гидроксихлорохин в дозе 400 мг/сут в 1-й день и далее по 200 мг/сут в течение 6–8 дней.

Исходы исследования

Основной исход исследования: для 53 (74,7%) пациентов из группы, получавших КСГ, не потребовалась эскалация противовоспалительной терапии, что можно считать эффектом применения кортикостероидов. После завершения курса КСГ у пациентов наблюдалось статистически значимое повышение лимфоцитов (на 76,9%) и тромбоцитов (на 67,4%). Концентрация СРБ достоверно снизилась (более чем в 4 раза). Полученные данные показывают снижение выраженности генерализованного воспаления, коррекцию синдрома активации макрофагов, активацию ростков костного мозга и позитивную клиническую и лабораторную динамику COVID-19.

Дополнительные исходы исследования: группы пациентов, не получивших и получивших кортикостероиды

до назначения КСГ, достоверно различались по всем изученным показателям, за исключением количества лейкоцитов. С учётом достоверных различий как по клеточному составу крови (лимфопения, тромбоцитопения), уровню СРБ (превышение более чем в 3 раза), так и оценке тяжести течения COVID-19 по шкале Британского колледжа врачей (National Early Warning Score, NEWS) (превышение в 6 раз), объёму поражения лёгочной ткани по данным КТ органов грудной клетки, пациенты, получившие кортикостероидную терапию, относились к группе прогрессирования синдрома активации макрофагов. Из 71 пациента группы КСГ 18 (25,3%) больным дополнительно потребовалась эскалация противовоспалительной терапии с помощью моноклональных антител против ИЛ-6 или его рецептора в связи с отсутствием стабилизации воспаления при применении короткого курса кортикостероидов. У 14 из 16 пациентов с сахарным диабетом, получавших КСГ, на фоне лечения выявлена гипергликемия, потребовавшая коррекции. У 53 из 55 пациентов без сахарного диабета применение КСГ не сопровождалось повышением уровня сахара в крови.

Анализ в подгруппах не проводился.

Методы регистрации исходов

Исходом положительного применения КСГ считалась стабилизация клинического состояния, нормализация лабораторных показателей и отсутствие дальнейшей эскалации противовоспалительной терапии. Данные об исходах получены из электронных историй болезни.

Этическая экспертиза

Исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации от 2013 года; выделение контрольной группы по этическим соображениям не проводилось.

Статистический анализ

Принципы расчёта размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 10 для Windows. Категориальные переменные выражались в виде частоты и процентов, а непрерывные переменные с тенденцией к центральной позиции основной массы значений — в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для сравнения количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, применяли медианы значений (Me) и межквартильные интервалы ($Q1-Q3$). Анализ различий между несвязанными группами проводили с помощью U -критерия Манна-Уитни, между связанными — с использованием критерия Вилкоксона. Проверку принадлежности выборок к нормальному распределению осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники (объекты) исследования

Проанализированы данные электронных историй болезни всех пациентов, включённых в исследование. В исследование были включены все пациенты, госпитализированные в стационар последовательно в период с 1 октября 2020 г. по 31 января 2021 г. Показанием к госпитализации была неэффективность амбулаторного этапа лечения.

Основные результаты исследования

Согласно данным, представленным в табл. 1, средний возраст включённых в исследование пациентов составил $53,1 \pm 13,3$ (25–94) года; среди госпитализированных пациентов преобладали лица мужского пола — 76,1%. Большинство пациентов ($n=76$; 60,3%) имели сопутствующие хронические заболевания и их сочетания. Среди сопутствующей патологии наиболее часто регистрировались гипертоническая болезнь (44,6%), повышенный индекс массы тела (38,9%) и сахарный диабет (15,7%). Существенно реже наблюдались хроническая болезнь почек (4,9%), хронический гепатит (2,5%), злокачественные новообразования (3,2%), хроническая обструктивная болезнь лёгких (1,6%). Поражение лёгочной ткани по данным КТ органов грудной клетки выявлено у всех больных при поступлении, медиана по эмпирической визуальной шкале — 1 (1–2).

Пациенты были госпитализированы в стационар в среднем на $7,5 \pm 3,2$ (1–17-й) день болезни. Продолжительность госпитализации составила в среднем $14,7 \pm 4,7$ сут (2–32).

Выписаны с полным выздоровлением 114 (94,2%) человек; 2 (1,7%) пациента переведены в другие учреждения для проведения высокотехнологичных методов лечения: экстракорпоральной мембранной оксигенации крови и заместительной почечной терапии, из них один пациент погиб, второй выписан с выздоровлением на 16-е сут. Всего умерло 5 (4,1%) пациентов: причиной смерти были острая дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность.

Наиболее частыми клиническими симптомами при поступлении были общая слабость (97,5%), повышение температуры тела (83,5%), сухой кашель (77,7%); табл. 2. Примерно у 1/4 пациентов отмечались одышка (28,9%) и аносмия (23,9%). Другие симптомы включали головную боль, выделение мокроты, тошноту/рвоту, боль в горле, диарею.

Респираторная поддержка с применением кислорода потребовалась 38 (31,4%) пациентам, 10 (8,3%) — неинвазивная и 8 (6,6%) — инвазивная вентиляция лёгких. С целью повышения оксигенации крови у 37 (30,6%) пациентов применялась prone-позиция со средней продолжительностью $10,5 \pm 6,7$ сут (2–25).

Антибактериальная и противовирусная терапия использовалась у пациентов в равных долях — по 48,8% случаев. Противовирусная терапия не назначалась пациентам, получившим полный её курс на амбулаторном этапе

Таблица 1. Характеристика пациентов с COVID-19, госпитализированных в стационар в период с 1 октября 2020 г. по 31 января 2021 г.**Table 1.** Characteristics of patients with COVID-19 hospitalized in the period from October 1, 2020 to January 31, 2021

№ п/п	Характеристика	Абс. (%)
1	Пол:	
1.1	• мужской	92 (76,1)
1.2	• женский	29 (23,9)
2	Средний возраст, лет	53,1±13,3 (25–94)*
3	Курение	5 (4,1)
4	Хронические заболевания	73 (60,3)
4.1	Гипертоническая болезнь	54 (44,6)
4.2	Избыточная масса тела (индекс массы тела >26)	41 (38,9)
4.3	Сахарный диабет	19 (15,7)
4.4	Хроническая болезнь почек	6 (4,9)
4.5	Хронический гепатит	3 (2,5)
4.6	Злокачественные новообразования	4 (3,2)
4.7	Хроническая обструктивная болезнь лёгких	2 (1,6)
5	Компьютерная томография органов грудной клетки, КТ 1–4	1 (1–2)**
6	Исход:	
6.1	• выздоровело	114 (94,2)
6.2	• умерло	5 (4,1)
6.3	• переведено	2 (1,7)
6.4	• лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии	19 (15,7)

Примечание. * Выражено в (M±SD); ** выражено в (Me Q1–Q3). КТ 1–4 — степень поражения лёгких по результатам компьютерной томографии (КТ1 — лёгкая, поражение лёгких <25%; КТ2 — умеренная, 25–50%; КТ3 — среднетяжёлая, 50–75%; КТ4 — тяжёлая, >75%).

Note: КТ 1–4 — the degree of lung damage according to the results of computed tomography (КТ1 — mild, lung damage <25%; КТ2 — moderate, 25–50%; КТ3 — moderate, 50–75%; КТ4 — severe, >75%).

Таблица 2. Клинические симптомы у пациентов с COVID-19, госпитализированных в стационар, при поступлении**Table 2.** Clinical symptoms in patients with COVID-19 hospitalized at admission

Жалобы при поступлении	Абс. (%)
Слабость	118 (97,5)
Лихорадка	101 (83,5)
Кашель	94 (77,7)
Одышка	35 (28,9)
Аносмия	29 (23,9)
Наличие мокроты	25 (20,7)
Головная боль	15 (12,4)
Диарея	7 (5,8)
Боль в горле	6 (4,9)
Тошнота/рвота	1 (0,8)

лечения, а также при госпитализации на поздних сроках от начала заболевания (>8 сут).

Противовоспалительная терапия КСГ была назначена 71 (58,7%) пациенту.

Дексаметазон получили 70 пациентов в средней курсовой дозе 138,6±56,4 мг (40–364). Пульс-терапия метилпреднизолоном в курсовой дозе 3 г в течение 3 дней была назначена одному больному. Начало лечения

кортикостероидами в среднем пришлось на $7,9 \pm 3,0$ сут (2–16-е) болезни или на $1,9 \pm 1,5$ сут (1–9-е) госпитализации: продолжительность лечения составила в $9,2 \pm 3,2$ (2–18) дней.

По завершении курса КСГ (табл. 3) наблюдалось статистически значимое повышение лейкоцитов (на 76%), лимфоцитов (на 77%) и тромбоцитов (на 67%). Концентрация СРБ у больных перед назначением курса КСГ составляла $58,1 \pm 38,0$ мг/л (0,1–191,3), после лечения отмечалось достоверное её снижение более чем в 4 раза (на 76%),

что свидетельствовало о снижении интенсивности воспалительной реакции, коррекции синдрома активации макрофагов, активации ростков костного мозга и позитивной клинической и лабораторной динамики COVID-19.

Дополнительные результаты исследования

Группы пациентов, не получивших и получивших кортикостероиды (табл. 4) до назначения КСГ, при ретроспективной оценке достоверно различались по всем

Таблица 3. Лабораторные показатели пациентов с COVID-19 до начала и по завершении приёма курса кортикостероидных гормонов (Ме Q1–Q3)

Table 3. Laboratory parameters of COVID-19 patients before and after the completion of glucocorticoids therapy (Me Q1–Q3)

Показатель	До лечения	После лечения	<i>p</i>
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$6,2 \pm 2,4$ (1,0–13,5)	$10,9 \pm 4,2$ (3,9–29,6)	<0,01
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$1,3 \pm 0,6$ (0,2–2,7)	$2,3 \pm 1,2$ (0,6–5,4)	<0,01
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$164,6 \pm 59,8$ (50,0–376,0)	$275,7 \pm 116,4$ (48,7–656,0)	<0,01
С-реактивный белок, мг/л	$58,1 \pm 38,0$ (0,1–191,3)	$14,2 \pm 23,7$ (0,1–118,0)	<0,01
Температура, °C	$38,0 \pm 0,8$ (35,8–39,5)	$36,6 \pm 0,2$ (36,0–38,0)	<0,01
Оценка по шкале NEWS, балл	$2,4 \pm 2,0$ (0–7)	$1,5 \pm 3,1$ (0–15)	<0,01
Sat O ₂ без инсуффляции кислорода	$94,6 \pm 3,1$ (80–99)	$94,6 \pm 5,4$ (75–99)	>0,05
Частота дыхательных движений в минуту	$19,3 \pm 2,4$ (16–28)	$18,8 \pm 3,6$ (14–32)	<0,05

Таблица 4. Сравнение лабораторных показателей в группах пациентов, не получавших и получавших терапию кортикостероидами до назначения курса кортикостероидных гормонов (Ме Q1–Q3)

Table 4. Groups of patients who did not receive and received therapy with corticosteroids (at the time before the start of the use of dexamethasone or and methylprednisolone or — in the same period for those who did not receive glucocorticoids (Me Q1–Q3)

Показатель	Не получали ГКС <i>n</i> =50	Получали ГКС <i>n</i> =71	<i>p</i>
Длительность болезни, сутки	–	$7,9 \pm 3,0$ (2–16)	
Количество лейкоцитов, $\times 10^3/\text{мкл}$	$5,7 \pm 2,1$ (3,0–12,8)	$6,2 \pm 2,4$ (1,0–13,5)	>0,05
Количество лимфоцитов, $\times 10^3/\text{мкл}$	$1,7 \pm 0,5$ (0,8–2,9)	$1,3 \pm 0,6$ (0,2–2,7)	<0,05
Количество тромбоцитов, $\times 10^3/\text{мкл}$	$192,8 \pm 69,2$ (84–369)	$164,6 \pm 59,8$ (50–376)	<0,05
С-реактивный белок, мг/л	$17,2 \pm 19,1$ (0,4–102,4)	$58,1 \pm 38,0$ (0,1–191,3)	<0,05
Температура, °C	$37,1 \pm 0,5$ (36,4–38,8)	$38,0 \pm 0,8$ (35,8–39,5)	<0,05
Компьютерная томография органов грудной клетки, КТ 1–4	1 (1–2)	2 (1–2)	<0,05
Средний возраст, лет	$46,9 \pm 13,1$ (25–82)	$57,4 \pm 11,8$ (37–94)	<0,05
Оценка по шкале NEWS, балл	$0,4 \pm 0,7$ (0–2)	$2,4 \pm 2,0$ (0–7)	<0,05
Sat O ₂ без инсуффляции кислорода	$97,2 \pm 1,2$ (94–99)	$94,6 \pm 3,1$ (80–99)	<0,05
Частота дыхательных движений в минуту	$17,7 \pm 1,2$ (16–20)	$19,3 \pm 2,4$ (16–28)	<0,05
Индекс массы тела	$27,4 \pm 4,2$ (18,5–37,3)	$30,1 \pm 5,5$ (20,3–51,2)	<0,05

Примечание. ГКС — глюкокортикоид; КТ 1–4 — степень поражения лёгких по результатам компьютерной томографии (КТ1 — лёгкая, поражение лёгких <25%; КТ2 — умеренная, 25–50%; КТ3 — среднетяжёлая, 50–75%; КТ4 — тяжёлая, >75%).

Note: ГКС — glucocorticoid; КТ 1–4 — the degree of lung damage according to the results of computed tomography (КТ1 — mild, lung damage <25%; КТ2 — moderate, 25–50%; КТ3 — moderate, 50–75%; КТ4 — severe, >75%).

изученным показателям, за исключением количества лейкоцитов. С учётом достоверных различий как по клеточному составу крови (лимфопения, тромбоцитопения), так и по уровню СРБ (превышение более чем в 3 раза), оценке по шкале NEWS (превышение в 6 раз), объёму поражения лёгочной ткани по данным КТ органов грудной клетки, пациенты, получившие курс КСГ, относились к группе прогрессирования синдрома активации макрофагов.

У 18 (25%) пациентов из 71 применение кортикостероидов не привело к стабилизации воспаления, и им потребовалась эскалация противовоспалительной терапии с помощью моноклональных антител против ИЛ-6 или его рецептора.

Нежелательные явления

КСГ получили 16 пациентов с сахарным диабетом, из них у 14 на фоне лечения выявлена гипергликемия, требующая коррекции. У 2 из 55 пациентов без сахарного диабета применение КСГ сопровождалось повышением уровня сахара в крови. Частота развития нежелательных явлений (гипергликемии) при применении гормонов была достоверно выше у больных с сахарным диабетом ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Результаты нашего исследования показывают, что применение короткого курса КСГ у пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19 привело к снижению признаков генерализованного воспаления и стабилизация клинического состояния в 75% случаев, так как именно у этих пациентов не потребовалась дополнительная эскалация противовоспалительной терапии. Получены достоверные данные о повышении количества лимфоцитов и тромбоцитов, снижении уровня СРБ и нормализации температуры тела после завершения лечения.

Обсуждение основного результата исследования

Кортикостероидные гормоны оказывают влияние на многие физиологические функции: воспаление, рост, метаболизм и развитие организма [23, 24]. Минералокортикоиды преимущественно влияют на солевой и водный баланс. Глюкокортикоиды обладают широким спектром активности и оказывают влияние на метаболизм глюкозы, иммунный гомеостаз; обладают противовоспалительным и иммуносупрессивным действием [25]. Глюкокортикоиды оказывают противовоспалительный эффект за счёт выработки противовоспалительных и подавления выработки провоспалительных белков: именно эти эффекты обуславливают их применение в лечении различных инфекционно-аллергических, воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Однако при длительном применении

глюкокортикоидов может развиваться ряд нежелательных явлений, таких как ожирение, иммуносупрессия, медленное заживление ран, задержка роста у детей, гирсутизм, сахарный диабет, депрессивные расстройства, синдром Кушинга, остеопороз [25–27].

Механизм действия стероидов реализуется через глюкокортикоидный рецептор (ГР), экспрессия которого регулирует широкий спектр реакций, различающихся по величине и специфичности у разных типов клеток и тканей. Выделяют две изоформы ГР — α и β , которые обладают высокой гомологией, но отличаются строением лигандсвязывающего домена, что и определяет функциональное отличие изоформ: ГР- α способен связываться с глюкокортикоидами и определять их эффекты, а также изменять активность транскрипции генов, определяющих чувствительность к стероидам, при этом ГР- β способен изменять активность ГР- α , связываясь с ним и приводя тем самым к уменьшению количества свободных молекул ГР- α [25, 28].

На период начала пандемии COVID-19 отсутствовали данные, на основании которых можно было бы говорить о положительном влиянии глюкокортикоидов на исход заболевания. Предыдущий опыт лечения пациентов с инфекциями, вызванными вирусами, близкими к SARS-CoV-2 (тяжёлый острый респираторный синдром SARS; ближневосточный респираторный синдром MERS; высокопатогенный птичий грипп), не дал однозначных результатов по эффективности применения глюкокортикоидов. Более того, имелись данные о возможном развитии побочных эффектов (задержка клиренса вирусов, сахарный диабет, асептический некроз головки бедренной кости, психоз) [14, 15]. Несмотря на это, в Китае в начале пандемии кортикостероиды достаточно широко применяли в качестве патогенетической терапии тяжёлого COVID-19 с целью подавления воспаления в лёгких [16, 20].

Первые рекомендации ВОЗ по тактике ведения пациентов с тяжёлым острым респираторным синдромом (SARS) при COVID-19 были опубликованы в январе 2020 года и основывались на опыте лечения инфекций, вызванных вирусами гриппа, SARS и MERS. Применение кортикостероидов рекомендовалось у пациентов с тяжёлым течением и в критическом состоянии и ставилось под сомнение у пациентов с нетяжёлым COVID-19 [29]. Подходы ВОЗ к применению КСГ были поддержаны британскими экспертами в публикации, вышедшей в феврале 2020 года. Более того, они полагали, что кортикостероиды не должны применяться при поражении лёгких или развитии шока, вызванных SARS-CoV-2 [14, 15]. Китайские эксперты, уже имевшие к тому времени собственный опыт, опубликовали свои рекомендации по применению кортикостероидов у пациентов с COVID-19 [16]. С целью стандартизации применения КСГ были предложены следующие положения:

- 1) польза и вред кортикостероидов должны быть внимательно взвешены перед началом их применения;
- 2) кортикостероиды должны благоразумно применяться у пациентов с пневмонией в критическом состоянии;

- 3) у пациентов с гипоксемией, вызванной сопутствующими заболеваниями, или регулярно применяющих кортикостероиды для лечения хронических заболеваний, необходима внимательная оценка их применения;
- 4) кортикостероиды должны применяться в низкой или средней дозе ($\leq 0,5$ – 1 мг/кг метилпреднизолона в сутки или эквивалентная доза других препаратов), при этом продолжительность применения должна быть короткой (≤ 7 дней).

Таким образом, в период начала пандемии новой коронавирусной инфекции не было и не могло быть данных по эффективности применения кортикостероидов, а показания и противопоказания к их применению определялись на основе клинического опыта, приобретённого при лечении внебольничной пневмонии вирусной и другой этиологии [15, 16]. Именно поэтому важным и необходимым этапом исследований было получение доказательств эффективности и безопасности применения КСГ у пациентов с COVID-19 [30].

После того, как в июне 2020 года были опубликованы предварительные результаты исследования (RECOVERY), существующие подходы к применению КСГ у пациентов с COVID-19 претерпели серьёзные изменения. Это крупное рандомизированное клиническое исследование с участием 6425 пациентов было посвящено оценке применения дексаметазона у госпитализированных пациентов с COVID-19. В исследовании изучено применение дексаметазона у 2104 пациентов; группу сравнения составили 4321 пациент. Дексаметазон применяли в низких дозах (6 мг внутрь или внутривенно) и коротким курсом (средняя продолжительность лечения 7 дней). У получавших дексаметазон показатель 28-дневной летальности был ниже в группе пациентов, которым проводилась искусственная вентиляция лёгких (29,3 и 41,4% соответственно; $RR=0,64$; 95% ДИ 0,51–0,81) или применялся кислород без искусственной вентиляции лёгких (23,3 и 26,2% соответственно; $RR=0,82$; 95% ДИ 0,72–0,94), и не изменился в группе не получавших респираторную поддержку на момент рандомизации (17,8 и 14,0% соответственно; $RR=1,19$; 95% ДИ 0,92–1,55) [31]. Таким образом, были получены доказательства высокого уровня достоверности, что у пациентов в критическом состоянии с COVID-19 применение дексаметазона в течение менее 10 дней привело к достоверному снижению 28-дневной летальности. Данных об эффективности от применения кортикостероидов у пациентов вне критических состояний, не нуждающихся в респираторной поддержке, не получено. Важными также стали полученные данные об отсутствии развития нежелательных реакций при применении глюкокортикоидов.

На основании результатов исследования RECOVERY, КСГ были одобрены к применению у пациентов с COVID-19 в тяжёлом и критическом состоянии и включены в руководство ВОЗ [32].

Позитивные результаты применения глюкокортикоидов у пациентов с COVID-19 подтвердились предварительными данными трёх менее крупных клинических исследований

[33–35], которые были прекращены после публикации результатов RECOVERY. В каждом из этих трёх исследований были представлены некоторые доказательства эффективности КСГ, несмотря на то, что ни одно из них не было завершено полностью. Результаты метаанализа 7 рандомизированных исследований по оценке связи применения глюкокортикоидов с показателем 28-дневной летальности среди больных COVID-19 в крайне тяжёлом состоянии также показали, что применение кортикостероидов приводило к существенному снижению показателя 28-дневной летальности ($RR=0,66$; 95% ДИ 0,53–0,82; $p < 0,001$) [18]. Данных о развитии тяжёлых нежелательных явлений также не получено. В другом исследовании показано, что короткий курс дексаметазона достоверно снижал уровень СРБ и продолжительность госпитализации пациентов с COVID-19 [36].

Стоит отметить, что спустя почти год от начала пандемии COVID-19 стали появляться исследования, посвящённые не только оценке связи применения КСГ с продолжительностью клиренса PHK SARS-CoV-2 и показателем летальности, но и оценивающие (1) риск неблагоприятного исхода, (2) динамику маркеров, способных прогнозировать развитие гипервоспаления, и (3) эффективность различных схем приёма кортикостероидов [37–39]. Результаты этих исследований показали, что применение кортикостероидов не влияет на риск неблагоприятного исхода ($HR=1,05$; 95% ДИ 0,15–7,46; $p > 0,03$); выявлена умеренная корреляционная связь между повышением уровня лактазодегидрогеназы (ЛДГ) крови и тяжестью заболевания ($r=0,338$; $p < 0,001$): у пациентов с уровнем ЛДГ, превышающим нормальный в 2 раза при поступлении, по сравнению с более низким уровнем, вероятность развития критического состояния оказалась выше (30 и 4,3% соответственно; $p=0,011$); не получено различий в показателе летальности при применении метилпреднизолона в дозе 1 мг/кг массы тела и пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 250–500 мг/сут (13,5 и 15,1 соответственно; $RR=0,88$; 95% ДИ 0,449–1,726; $p=0,710$).

Несмотря на впечатляющие результаты исследования RECOVERY, показавшие, что низкие дозы КСГ снижают смертность среди пациентов с COVID-19 в критическом состоянии, нерешённой остаётся проблема эффективности применения кортикостероидов у пациентов вне критических состояний. Исследований, посвящённых выбору эффективного режима доз и длительности применения, оптимального периода болезни для назначения гормонов с целью получения наиболее высокого эффекта, также чрезвычайно мало. Имеющиеся данные о динамике маркеров, способных прогнозировать усиление воспаления ещё до развития критического состояния, тоже пока немногочисленны. Эти вопросы требуют дальнейшего изучения и обсуждения и должны рассматриваться как перспективные направления для будущих исследований.

К началу описания нашего исследования уже имелись доказательства высокого уровня достоверности о положительном влиянии КСГ на важные показатели пациентов

с COVID-19 в критическом состоянии. Однако данные по эффективности применения КСГ у пациентов в тяжёлом или среднетяжёлом состоянии по-прежнему немногочисленны и противоречивы, в том числе нет достоверных данных в отношении наиболее эффективного препарата из группы КСГ, схем применения и времени назначения. Неизвестно, может ли терапевтическая доза КСГ меняться в зависимости от периода заболевания. Согласно имеющимся данным, применение КСГ не имеет негативных последствий, но и позитивно влияет на выживаемость и не увеличивает сроков госпитализации.

В нашем исследовании изучены данные всех пациентов, поступивших с октября 2020 года по январь 2021 года и пролеченных в соответствии с актуальными на тот момент ВМП по COVID-19. В исследовании преобладали лица мужского пола (76,1%), и эти данные совпадают с результатами аналогичных исследований, так как гендерный аспект для COVID-19 является фактором риска неблагоприятного исхода [40]. Клинические симптомы у наблюдаемой когорты не отличались от аналогичных описаний: наиболее частыми проявлениями инфекции были слабость (97,5%), лихорадка (83,5%) и кашель (77,7%) [20].

Разделение пациентов на получавших и не получавших КСГ проводилось ретроспективно. КСГ получил 71 (58,7%) из 121 пациента. Существенной особенностью нашего исследования является применение дексаметазона в более высокой дозе (20 мг/сут внутривенно в течение 3–4 сут с последующим постепенным снижением дозы на 20–25% на введение каждые 1–2 сут в течение 3–4 сут, далее на 50% каждые 1–2 сут до полной отмены) в отличие от применения в исследовании RECOVERY (6 мг/сут внутрь или внутривенно). После сравнения демографических, клинических и лабораторных показателей оказалось, что группа пациентов, получивших КСГ, достоверно отличалась двухростковой супрессией костного мозга (лимфоциты, тромбоциты), показателями воспаления (температура выше на 1°, концентрация СРБ выше более чем в 3,5 раза), объёмом поражения лёгочной ткани (КТ2 и КТ1 соответственно), средним возрастом (старше на 10 лет), степенью респираторных показателей. Достоверная разница этих показателей позволяет трактовать группу получивших КСГ, как более тяжёлую.

Время назначения КСГ может иметь решающее значение. В нашем исследовании пациенты получили терапию гормонами на 7,9-е сут болезни: эти сроки обычно рассматриваются как период синдрома активации макрофагов и усугубления респираторных нарушений [11]. При неблагоприятном течении COVID-19 следующими этапами нарастания тяжести симптомов считается фаза респираторных расстройств с потребностью в кислородной поддержке (медиана 8 сут), развитие острого респираторного дистресс-синдрома на 9-е сут, перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии и начало искусственной вентиляции лёгких на 11-е сут. Имеются данные о том, что процесс воспаления влияет на экспрессию той или иной изоформы ГР.

Обнаружено, что в процессе развития генерализованного воспаления у больных с сепсисом со временем снижается уровень экспрессии ГР- α и ГР- β , а также доказана *in vitro* способность цитокинов вызывать резистентность к кортикостероидам за счёт снижения аффинности связывания ГР- α с кортизолом. Эти данные могут объяснить развитие резистентности к кортикостероидам в процессе воспаления, а также послужить обоснованием к раннему их назначению у больных COVID-19 [41]. Продолжительность применения КСГ составила в среднем 9,2 сут. Известно, что декомпенсация сахарного диабета может происходить в результате применения КСГ. С учётом этих обстоятельств особое внимание было уделено оценке гликемического профиля 16 пациентов с сахарным диабетом, получавших КСГ: у 14 из них возникла необходимость в дополнительном введении инсулина, у 2 проводилось обычное лечение.

Результаты нашего исследования показывают, что применение кортикостероидов привело к снижению активности воспаления и стабилизации клинического состояния у 53 (75%) больных из 71, так как именно у этих пациентов не потребовалась дальнейшая эскалация противовоспалительной терапии с помощью блокаторов ИЛ-6 или его рецепторов. У всех пациентов в группе после применения КСГ нормализовалась температура, и в 4 раза снижился уровень СРБ. При оценке лабораторных показателей до и после применения кортикостероидов получено достоверное повышение количества лимфоцитов (на 77%) и тромбоцитов (на 67%); уровень СРБ после завершения лечения достоверно снизился более чем в 4 раза (на 76%), т.е. исчезли признаки двухростковой миелосупрессии. Особенно важно это в отношении лимфоцитов (CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток), так как именно эти клетки играют важнейшую роль в противовирусной защите. Показано, что SARS-CoV-2, подобно SARS-CoV, нарушает механизмы врождённого иммунитета и лимфопении [42, 43]. Лимфопения связана с несколькими причинами: перераспределением лимфоцитов из крови в органы-мишени, истощением лимфоцитов, негативным соотношением лимфоцитов и сывороточным уровнем цитокинов ИЛ-6, ИЛ-10 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). При тяжёлой инфекции SARS-CoV-2 имеется высокий уровень этих цитокинов и снижение популяции Т-клеток. У выздоравливающих пациентов наблюдается обратная тенденция — снижение уровня ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α и восстановление популяции Т-клеток [44]. По данным нашего исследования, применение КСГ приводило к существенному и достоверному увеличению лимфоцитов, что можно рассматривать в качестве позитивного эффекта, в основе которого лежит снижение дезадаптационных реакций иммунной системы.

Оценивая и сопоставляя данные настоящего исследования с результатами крупных проспективных исследований [31], необходимо отметить, что последние имеют различные цели и изучают разные процессы. Для крупных проспективных исследований, включающих в основные группы пациентов в критическом состоянии, важна

стратегическая цель доказательства эффективности основного конечного результата — снижения летальности. Исходя из этой цели создаётся дизайн исследования (мощность, количество пациентов, конечные точки), поэтому для немногочисленной группы нетяжёлых пациентов, которые не представляют основную популяцию, в таких исследованиях может не хватать запланированной мощности для получения обоснованных результатов. В нашем исследовании мы преследовали тактическую цель изучить роль КСГ в подавлении воспаления как одного из патогенетических механизмов нарастания тяжести течения COVID-19. Учитывая сложность патогенеза COVID-19, когда одновременно с активацией иммунной системы, систем свёртывания и комплемента возникает высокая вероятность декомпенсации хронической патологии, подавление генерализованного воспаления является только одним из факторов, способных повлиять на течение и исход заболевания. Нами получены достоверные результаты, что применение КСГ в комплексной терапии COVID-19 у 75% пациентов со среднетяжёлым течением привело к снижению признаков генерализованного воспаления и дальнейшего негативного сценария инфекции. Применение КСГ коротким курсом в рекомендуемых дозах оказалось безопасным в плане развития гипергликемии для пациентов без сахарного диабета, а у последних — потребовало дополнительной коррекции гипергликемии в рутинном порядке.

Ограничения исследования

При планировании и проведении исследования размер выборки для достижения требуемой статистической мощности результатов не рассчитывался. В связи с этим полученная в ходе исследования выборка участников не может считаться в достаточной степени репрезентативной, что не позволяет экстраполировать полученные результаты и их интерпретацию (выводов) на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании ретроспективного сравнительного анализа клинических и лабораторных данных госпитализированных пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19 получены достоверные данные по снижению активности генерализованного воспаления после применения короткого курса

кортикостероидных гормонов в рекомендуемых дозах (ВМР), что привело к стагнации развития инфекции в 53/71 (75%) случаях и прекращению эскалации дальнейшего лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Д.О. Ефремов — сбор данных об участниках исследования; анализ и интерпретация полученных данных; проведение сравнительного анализа; обобщение результатов исследования; формулировка выводов, интерпретация результатов исследования; сбор данных, анализ и обобщение данных литературы; В.Б. Белобородов — формирование концепции и дизайна исследования, формулировка выводов и интерпретация результатов исследования, критический пересмотр рукописи с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания; А.В. Мешков — анализ и обобщение данных литературы, формулировка выводов, интерпретация результатов исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. D.O. Efremov — collection of data on research participants, analysis and interpretation of the data obtained, comparative analysis, generalization of research results, formulation of conclusions, interpretation of research results, collection of literature data, analysis and generalization of literature data; V.B. Beloborodov — formation of the concept and design of research, formulation of conclusions and interpretation of research results, critical revision of the manuscript with valuable comments of intellectual content; A.V. Meshkov — analysis and generalization of literature data, formulation of conclusions, interpretation of research results. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. 2020. Vol. 395, N 10229. P. 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
2. Chen N., Zhou M., Dong X., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in

Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet*. 2020. Vol. 395, N 10223. P. 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7

3. Cao J., Tu W.J., Cheng W., et al. Clinical features and short-term outcomes of 102 patients with corona virus disease 2019 in Wuhan, China // *Clin Infect Dis*. 2020. Vol. 71, N 15. P. 748–755. doi: 10.1093/cid/ciaa243

4. Ruan Q., Yang K., Wang W., et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // *Intensive Care Med.* 2020. Vol. 46, N 5. P. 846–848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x
5. Qi J., Zhou Y., Hua J., et al. The scRNA-seq Expression Profiling of the Receptor ACE2 and the Cellular Protease TMPRSS2 Reveals Human Organs Susceptible to SARS-CoV-2 Infection // *Int J Environ Res.* 2021. Vol. 18, N 1. P. 284. doi: 10.3390/ijerph18010284
6. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study // *Lancet Infect Dis.* 2020. Vol. 20, N 10. P. 1135–1140. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5
7. De Jong M.D., Simmons C.P., Thanh T.T., et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia // *Nat Med.* 2006. Vol. 12, N 10. P. 1203–1207. doi: 10.1038/nm1477
8. Wong C.K., Lam C.W., Wu A.L., et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome // *Clin Exp Immunol.* 2004. Vol. 136, N 1. P. 95–103. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x
9. Cano E.J., Fuentes X.F., Campioli C.C., et al. Impact of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis // *Chest.* 2021. Vol. 159, N 3. P. 1019–1040. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.054
10. Baillie J.K., Digard P. Influenza — time to target the host? // *N Engl J Med.* 2013. Vol. 369, N 2. P. 191–193. doi: 10.1056/NEJMcibr1304414
11. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* 2020. Vol. 395, N 10223. P. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
12. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 // *Science.* 2020. Vol. 368, N 6490. P. 473–474. doi: 10.1126/science.abb8925
13. Shang L., Zhao J., Hu Y., et al. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia // *Lancet.* 2020. Vol. 395, N 10225. P. 683–684. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30361-5
14. Russell C.D., Millar J.E., Baillie J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury // *Lancet.* 2020. Vol. 395, N 10223. P. 473–475. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2
15. Dagens A., Sigfrid L., Cai E., et al. Scope, quality, and inclusivity of clinical guidelines produced early in the covid-19 pandemic: rapid review // *BMJ.* 2020. Vol. 369. P. m1936. doi: 10.1136/bmj.m1936
16. Zhao J.P., Hu Y., Du R.H., et al. [Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia. (In Chinese)] // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020. Vol. 43, N 3. P. 183–184. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30361-5
17. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 // *N Engl J Med.* 2021. Vol. 384, N 8. P. 693–704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436
18. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne J.A., Murthy S., Diaz J.V., et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis // *JAMA.* 2020. Vol. 324, N 13. P. 1330–1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023
19. Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA.* 2020. Vol. 323, N 11. P. 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
20. Xu X.W., Wu X.X., Jiang X.G., et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series // *BMJ.* 2020. Vol. 368. P. m606. doi: 10.1136/bmj.m606
21. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8 (03.09.2020)» (утв. Минздравом России). Режим доступа: <https://bazanpa.ru/minzdrav-rossii-vremennye-metodicheskie-rekomendatsii-ot03092020-h4869358/>. Дата обращения: 15.10.2020.
22. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020)» (утв. Минздравом России). Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/8/846_mrC19pd1261020.pdf. Дата обращения: 15.10.2020.
23. Ramamoorthy S., Cidlowski J.A. Corticosteroids: mechanisms of action in health and disease // *Rheum Dis Clin North Am.* 2016. Vol. 42, N 1. P. 15–31. doi: 10.1016/j.rdc.2015.08.002
24. Timmermans S., Souffriau J., Libert C. A general introduction to glucocorticoid biology // *Front Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 1545. doi: 10.3389/fimmu.2019.01545
25. Cain D.W., Cidlowski J.A. Immune regulation by glucocorticoids // *Nat Rev Immunol.* 2017. Vol. 17, N 4. P. 233–247. doi: 10.1038/nri.2017.1
26. Lansbury L.E., Rodrigo C., LeonardiBee J., et al. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza: an updated cochrane systematic review and meta-analysis // *Crit Care Med.* 2020. Vol. 48, N 2. P. e98–e106. doi: 10.1002/14651858.CD010406.pub3
27. Oray M., Abu Samra K., Ebrahimiadib N., et al. Long-term side effects of glucocorticoids // *Expert Opinion on Drug Safety.* 2016. Vol. 15, N 4. P. 457–465. doi: 10.1517/14740338.2016.1140743
28. Heming N., Sivanandamoorthy S., Meng P., et al. Immune effects of corticosteroids in sepsis // *Front Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 1736. doi: 10.3389/fimmu.2018.01736
29. WHO. World Health Organization; Geneva: Jan 28, 2020. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-332299>. Дата обращения: 15.10.2020.
30. Zha L., Li S., Pan L., et al. Corticosteroid treatment of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID19) // *Med J Aust.* 2020. Vol. 212, N 9. P. 416–420. doi: 10.5694/mja2.50577
31. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 // *N Engl J Med.* 2021. Vol. 384, N 8. P. 693–704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436
32. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19: living guidance, 2 September 2020. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334125>. Дата обращения: 15.10.2020.
33. Dequin P.F., Heming N., Meziani F. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial // *JAMA.* 2020. Vol. 324, N 13. P. 1298–1306. doi: 10.1001/jama.2020.16761
34. Tomazini B.M., Maia I.S., Cavalcanti A.B. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial // *JAMA.* 2020. Vol. 324, N 13. P. 1307–1316. doi: 10.1001/jama.2020.17021
35. Angus D.C., Derde L., Al-Beidh F. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the

REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial // JAMA. 2020. Vol. 324, N 13. P. 1317–1329. doi: 10.1001/jama.2020.17022

36. Selvaraj J., Sardar H., Vishnupriya V., et al. Molecular docking analysis of amyloid precursor protein with compounds from the Australian cowplant // Bioinformation. 2020. Vol. 16, N 7. P. 561–566. doi: 10.6026/97320630016561

37. Li Y., Zhou X., Li T., et al. Corticosteroid prevents COVID-19 progression within its therapeutic window: a multicentre, proof-of-concept, observational study // Emerging Microbes Infect. 2020. Vol. 9, N 1. P. 1869–1877. doi: 10.1080/22221751.2020.1807885

38. Lu X., Chen T., Wang Y., et al. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19 // Crit Care. 2020. Vol. 24, N 1. P. 241. doi: 10.1186/s13054-020-02964-w

39. Crus F., Ruiz-Antoran B., Muñoz-Gomez A., et al. A retrospective controlled cohort study of the impact of glucocorticoid treatment in SARS-CoV-2 infection mortality // Antimicrob Agents Chemother. 2020. Vol. 64, N 9. P. e01168-20. doi: 10.1128/AAC.01168-20

REFERENCES

- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- Cao J, Tu WJ, Cheng W, et al. Clinical features and short-term outcomes of 102 patients with corona virus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):748–755. doi: 10.1093/cid/ciaa243
- Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846–848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x
- Qi J, Zhou Y, Hua J, et al. The scRNA-seq Expression Profiling of the Receptor ACE2 and the Cellular Protease TMPRSS2 Reveals Human Organs Susceptible to SARS-CoV-2 Infection. *Int J Environ Res*. 2021;18(1):284. doi: 10.3390/ijerph18010284
- Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(10):1135–1140. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5
- De Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med*. 2006;12(10):1203–1207. doi: 10.1038/nm1477
- Wong CK, Lam CW, Wu AK, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2004;136(1):95–103. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x
- Cano EJ, Fuentes XF, Campioli CC, et al. Impact of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021;159(3):1019–1040. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.054
- Baillie JK, Digard P. Influenza — time to target the host? *N Engl J Med*. 2013;369(2):191–193. doi: 10.1056/NEJMcibr1304414
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020;368(6490):473–474. doi: 10.1126/science.abb8925
- Shang L, Zhao J, Hu Y, et al. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. 2020;395(10225):683–684. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30361-5
- Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473–475. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2
- Dagens A, Sigfrid L, Cai E, et al. Scope, quality, and inclusivity of clinical guidelines produced early in the COVID-19 pandemic: rapid review. *BMJ*. 2020;369:m1936. doi: 10.1136/bmj.m1936
- Zhao JP, Hu Y, Du RH, et al. [Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia. (In Chinese)]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(3):183–184. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30361-5
- The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436
- WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JA, Murthy S, Diaz JV, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330–1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023
- Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
- Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020;368:m606. doi: 10.1136/bmj.m606
- Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 8 (03.09.2020)” (approved by the Ministry of Health of Russia). (In Russ). Available from: <https://bazanpa.ru/minzdrav-rossii-vremennyye-metodicheskie-rekomendatsii-ot03092020-h4869358/>. Accessed: 15.10.2020.
- Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 9 (26.10.2020)” (approved by the Ministry of Health of Russia). (In Russ). Available

from: http://disuria.ru/_ld/8/846_mrC19pdl261020.pdf. Accessed: 15.10.2020.

23. Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids: mechanisms of action in health and disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(1):15–31. doi: 10.1016/j.rdc.2015.08.002
24. Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A general introduction to glucocorticoid biology. *Front Immunol*. 2019;10:1545. doi: 10.3389/fimmu.2019.01545
25. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):233–247. doi: 10.1038/nri.2017.1
26. Lansbury LE, Rodrigo C, LeonardiBee J, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza: an updated cochrane systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2020;48(2):e98–e106. doi: 10.1002/14651858.CD010406.pub3
27. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, et al. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2016;15(4):457–465. doi: 10.1517/14740338.2016.1140743
28. Heming N, Sivanandamoorthy S, Meng P, et al. Immune effects of corticosteroids in sepsis. *Front Immunol*. 2018;9:1736. doi: 10.3389/fimmu.2018.01736
29. WHO. World Health Organization; Geneva: Jan 28, 2020. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-332299>. Accessed: 15.10.2020.
30. Zha L, Li S, Pan L, et al. Corticosteroid treatment of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID19). *Med J Aust*. 2020;212(9):416–420. doi: 10.5694/mja.2.50577
31. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436
32. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19: living guidance, 2 September 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334125>. Accessed: 15.10.2020.
33. Dequin PF, Heming N, Meziani F. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1298–1306. doi: 10.1001/jama.2020.16761
34. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or

- severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1307–1316. doi: 10.1001/jama.2020.17021
35. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1317–1329. doi: 10.1001/jama.2020.17022
36. Selvaraj J, Sardar H, Vishnupriya V, et al. Molecular docking analysis of amyloid precursor protein with compounds from the Australian cowplant. *Bioinformation*. 2020;16(7):561–566. doi: 10.6026/97320630016561
37. Li Y, Zhou X, Li T, et al. Corticosteroid prevents COVID-19 progression within its therapeutic window: a multicentre, proof-of-concept, observational study. *Emerging Microbes Infect*. 2020;9(1):1869–1877. doi: 10.1080/22221751.2020.1807885
38. Lu X, Chen T, Wang Y, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):241. doi: 10.1186/s13054-020-02964-w
39. Crus F, Ruiz-Antorán B, Muñoz-Gómez A, et al. A retrospective controlled cohort study of the impact of glucocorticoid treatment in SARS-CoV-2 infection mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(9):e01168–20. doi: 10.1128/AAC.01168-20
40. Manjili RH, Zarei M, Habibi M, et al. COVID19 as an acute inflammatory disease. *J Immunol*. 2020;205(1):12–19. doi: 10.4049/jimmunol2000413
41. Vassiliou AG, Floros G, Jahaj E, et al. Decreased glucocorticoid receptor expression during critical illness. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(4):e13073. doi: 10.1111/eci.13073
42. 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
43. Cui W, Fan Y, Wu W, et al. Expression of lymphocytes and lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis*. 2003;37(6):857–859. doi: 10.1086/378587
44. Chen Y, Feng Z, Diao B, et al. The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV2) directly decimates human spleens and lymph nodes. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.27.20045427

ОБ АВТОРАХ

* Ефремов Дмитрий Олегович,

адрес: Россия, 143420, Московская обл., Красногорск, пос. Новый, д. 1;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7889-6052>;

eLibrary SPIN: 7115-2713; e-mail: Efremov-d24@mail.ru

Белобородов Владимир Борисович, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0544-4167>;

eLibrary SPIN: 4233-2046; e-mail: belvb@mail.ru

Мешков Андрей Владимирович, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3961-6534>

e-mail: 3hospital_f1@mail.ru

AUTHORS' INFO

* Dmitry O. Efremov, MD;

address: h. 1, Novyy pos., Krasnogorsk, Moscow region, 143420 Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7889-6052>;

eLibrary SPIN: 7115-2713; e-mail: Efremov-d24@mail.ru

Vladimir B. Beloborodov, MD, Dr. Sci. (Med), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0544-4167>;

eLibrary SPIN: 4233-2046; e-mail: belvb@mail.ru

Andrey V. Meshkov, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3961-6534>

e-mail: 3hospital_f1@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author