

Некоторые аспекты применения глюкокортикоидных препаратов в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции

А.А. Чугунов, В.В. Салухов, О.В. Данцева, М.А. Харитонов, Ю.В. Рудаков, А.В. Болехан, Л.Г. Аржавкина

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Some aspects of application glucocorticoid drugs in the complex treatment of new coronaviral infection

A. Chugunov, V. Salukhov, O. Dantseva, M. Kharitonov, Yu. Rudakov, A. Bolekhan, L. Arzhavkina

S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Цель исследования: оценка клинических и лабораторных показателей эффективности применения низкодозовой глюкокортикоидной терапии в комплексном лечении пациентов с поражением легких, вызванным новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). **Материалы и методы исследования.** В исследование включено 40 госпитализированных пациентов в возрасте от 37 до 68 лет (средний возраст 52,2 года) с подтвержденным диагнозом среднетяжелой, тяжелой COVID-19 пневмонии и объемом поражения легочной ткани КТ-2 и КТ-3. Все пациенты получали стандартную терапию. Пациенты были рандомизированы на две группы: основную (n=20) и контрольную (n=20) для сравнения. Основная группа дополнительно получала Метилпреднизолон® по протоколу: таблетки 4 мг, по 7 таблеток в сутки, разделенные на 2 приема (4 таблетки утром и 3 в обед), в течение 10 дней. При поступлении в стационар у всех пациентов определялись выраженность клинических проявлений заболевания, длительность лихорадки, снижение показателей сатурации. На основании динамики клинических, рентгенологических, лабораторных показателей оценивалась эффективность дополнительного применения пероральных

глюкокортикоидных препаратов в патогенетической терапии COVID-19 в сравнении с контрольной группой. **Результаты.** По результатам лабораторных исследований у обследованных пациентов при поступлении в стационар выявлялись повышение уровня острофазовых показателей и провоспалительных цитокинов. Корреляционный анализ выявил наличие достоверных связей между объемом поражения легких (по данным КТ), показателями сатурации, индексом массы тела, уровнем интерлейкина (ИЛ)-10 (маркера активации антивоспалительных цитокинов). Достоверная корреляция имела место между содержанием в крови острофазовых показателей и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6). Применение метилпреднизолона в комплексном лечении больных с пневмонией тяжелого течения, вызванной COVID-19, сопровождалось достоверным снижением содержания в крови ферритина и С-реактивного белка, а также ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10. У пациентов, принимавших метилпреднизолон, отмечалось уменьшение сроков купирования клинических проявлений и восстановления сатурации. При этом сроки достижения положительной КТ-динамики и общая продолжительность лечения значимо не изменялись. **Заключение.** Курсовое назначение пероральной

глюкокортикоидной терапии способствует снижению уровня провоспалительных цитокинов в крови и ускорению восстановления сатурации, однако не влияет на длительность госпитализации и сроки разрешения воспалительных изменений в легких за период нахождения в стационаре.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, патогенетическая терапия, глюкокортикоидные препараты, метилпреднизолон

Summary

The **aim** of the study was to evaluate the clinical and laboratory parameters of the effectiveness of low-dose glucocorticoid therapy in the complex treatment of patients with lung disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19). **Methods.** The study included 40 hospitalized patients aged 37 to 68 years (mean age 52.2 years) with a confirmed diagnosis of medium severe to severe COVID-19 pneumonia and CT-2 or CT-3 lung tissue involvement. All patients received standard therapy. Patients were randomized into two groups: the main group (n=20) and the control group (n=20). The main group additionally received MPS, according to the protocol: 4 mg tablets, 7 tablets per day, divided into 2 doses (4 tablets in the morning and 3 at lunchtime) in the course of 10 days. On admission to hospital, all patients demonstrated clinical symptoms of the disease, fever and decline in oxygen saturation. Based on the dynamics of clinical, radiological, and laboratory parameters, the additional

effectiveness of oral glucocorticoids in the pathogenetic therapy of COVID-19 in comparison with control group was assessed. **Results.** According to laboratory test results, the screened patients on hospital admission had an increased level of acute phase indicators and proinflammatory cytokines. Correlation analysis revealed the credible link between the volume of lung involvement (based on CT-scans), oxygen saturation, body mass index (BMI), and interleukin-10 levels (anti-inflammatory cytokine activation marker). Credible correlation between concentration of acute-phase parameters and proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6) in blood was detected. The use of methylprednisolone in the comprehensive treatment of patients with severe pneumonia associated with COVID-19 has been accompanied by reliable increase in ferritin, C-reactive protein, and interleukin-1, interleukin-6, interleukin-10. Less time was needed for symptom resolution and recovery of oxygen saturation in patients who took methylprednisolone. Meanwhile, a timeframe for reaching positive CT dynamics and the total duration of treatment hadn't changed significantly. **Conclusion.** Prescribing cycles of oral glucocorticoid therapy helps to reduce proinflammatory cytokines in blood and accelerate oxygen saturation recovery, however, it does not influence the duration of hospitalization and the time frame of resolution of inflammatory changes in lungs during the period of hospitalization.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, pathogenetic therapy, glucocorticoids, methylprednisolone

Введение

Пандемия новой вирусной инфекции, вызываемой коронавирусом SARS-CoV-2 из рода Betacoronavirus (COVID-19), продолжается в мире и в Российской Федерации. Высокая заболеваемость и смертность от COVID-19 представляют серьезную проблему для здравоохранения и требуют постоянного поиска новых вариантов терапевтической тактики [1].

В патогенезе тяжелых форм COVID-19, сопровождающихся распространенным поражением легких, важную роль играет избыточный ответ иммунной системы с синдромом высвобождения цитокинов («цитокиновый шторм»), что запускает патофизиологические механизмы коагуляционного каскада в различных органах. Снижение активности системного воспалительного ответа является одной из наиболее актуальных задач при лечении таких пациентов [2].

«Цитокиновый шторм», представляющий собой выброс иммунокомпетентными клетками большого количества цитокинов (преимущественно провоспалительной направленности), ранее описывался

исследователями при некоторых инфекционных заболеваниях (птичий грипп, SARS, стрептококковая инфекция, хантавирусная инфекция) [3].

Особенности «цитокинового шторма» при COVID-19 в настоящее время продолжают изучаться, предпринимаются попытки выявления роли различных цитокинов в патогенезе тяжелых форм заболевания. Было показано, что высокое отношение нейтрофилов к лимфоцитам и концентрация антител к SARS-CoV-2 коррелируют с тяжестью заболевания и повышенной концентрацией ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10 [4].

Актуальность проблемы инициировала проведение большого количества клинических испытаний различных препаратов, блокирующих действие провоспалительных цитокинов. В международных и национальных документах по ведению пациентов с COVID-19 с целью купирования явлений «цитокинового шторма» приоритет отдается иммуносупрессивным препаратам — блокаторам ИЛ-6 и ингибиторам ИЛ-1 из группы моноклональных антител [5].

Роль глюкокортикоидных препаратов в терапии COVID-19 окончательно не определена. В ряде иссле-

дований и рекомендательных документов рассматривается возможность их использования в терапии пациентов с коронавирусной инфекцией при наличии противопоказаний к применению моноклональных антител [6].

Одним из представителей глюкокортикоидных препаратов является метилпреднизолон. Данный препарат действует на все этапы воспалительного процесса: ингибирует синтез простагландинов на уровне арахидоновой кислоты и «провоспалительных цитокинов» (интерлейкина-1, фактора некроза опухоли- α и др.), повышает устойчивость клеточной мембраны к действию различных повреждающих факторов. Эффект иммуносупрессии препарата обусловлен инволюцией лимфоидной ткани, угнетением пролиферации лимфоцитов, подавлением миграции В-клеток и взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, торможением высвобождения цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, интерферона- γ), снижением образования антител.

Эффективность применения метилпреднизолона в лечении COVID-19 в настоящее время активно изучается, результаты исследований достаточно противоречивы. В ряде работ убедительных данных, подтверждающих клиническую эффективность назначения метилпреднизолона пациентам с распространенным поражением легких при COVID-19, не выявлено, предлагается назначение системных глюкокортикоидных препаратов только при отсутствии возможности применения блокаторов рецепторов ИЛ-6 [7]. В других работах показано, что использование раннего короткого курса метилпреднизолона при появлении дыхательной недостаточности замедляло прогрессирование острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с COVID-19 [8, 9].

Исследование по оценке эффективности пульс-терапии метилпреднизолоном при COVID-19 показало, что назначение препарата в ранние сроки позволяет не только снизить активность системного воспалительного ответа, но и уменьшить степень выраженности коагуляционных нарушений, а также способствует восстановлению сатурации [10, 11].

Таким образом, в настоящее время результаты работ по оценке эффективности применения системных глюкокортикоидных препаратов при COVID-19 остаются весьма противоречивыми, что подтверждает необходимость дальнейшего изучения данного вопроса.

Цель исследования

Оценка клинических и лабораторных показателей эффективности курсового применения низкодозовой пероральной глюкокортикоидной терапии в комплексном лечении пациентов с поражением легких, вызванным COVID-19.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в период с 01.05.2020 по 01.07.2020 г. на базе 1-й клиники терапии усовершенствования врачей ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ. Всего в исследовании приняли участие 40 пациентов мужского и женского пола в возрасте от 37 до 68 лет (средний возраст 52,2 года), с каждым из которых подписывалось информированное согласие, подтверждающее их добровольное участие в исследовании. Критериями включения пациентов в исследование были установленный диагноз COVID-19 пневмонии среднетяжелого и тяжелого течения с распространенностью процесса КТ-2, КТ-3, подтвержденный методом ОТ-ПЦР. Критериями исключения являлись: $SpO_2 > 95\%$ при дыхании атмосферным воздухом, индивидуальная непереносимость применяемой терапии; наличие сопутствующих заболеваний, требующих назначения иной гормональной (глюкокортикоидные препараты) и/или иммуномодулирующей терапии; участие пациентов в каких-либо клинических исследованиях в течение предыдущего календарного месяца. В основную группу были включены 20 больных с COVID-19, которым помимо стандартной терапии назначалась таблетированная форма Метилпреднизолона® — таблетки 4 мг, по 7 таблеток в сутки (28 мг/сут), разделенные на 2 приема (4 таблетки утром и 3 таблетки в обед). Критерием назначения глюкокортикоидных препаратов пациентам основной группы было сочетание данных КТ ОГК (КТ-2, КТ-3) со следующими признаками: снижение $SpO_2 < 95\%$ при дыхании атмосферным воздухом, С-реактивный белок (СРБ) 15–50 мг/л. Лихорадка $> 38^\circ C$ в течение 3 дней и более. В контрольной группе (20 пациентов) глюкокортикоидные препараты не назначались. Группы были репрезентативны по полу, возрасту и индексу массы тела (ИМТ). Среди пациентов основной группы было 16 мужчин и 4 женщины, в контрольной группе — 15 и 5 соответственно. Средний возраст больных основной группы составил $53,5 \pm 8,5$ лет, контрольной — $51,6 \pm 7,7$ года, больных основной группы — $31,2 \pm 4,7$ кг/м², контрольной — $29,0 \pm 3,1$ кг/м².

Ожирением страдали 9 (45%) человек в основной группе и 6 (30%) в контрольной. Гипертоническая болезнь регистрировалась в анамнезе в основной группе у 13 (65%) человек, в контрольной — у 6 (30%), ишемическая болезнь сердца — у 7 (35%) и 1 (5%) соответственно. Хроническая сердечная недостаточность и бронхиальная астма среди сопутствующих заболеваний имели место только в основной группе, у 6 (30%) и 1 (5%) человека соответственно.

Проводилось комплексное обследование пациентов, включающее оценку жалоб, наличие лихорадки,

анализ показателей газообмена. Для определения характера и объема патологических изменений легочной ткани всем больным при поступлении в стационар и в динамике выполнялась КТ органов грудной полости. Лабораторные методы обследования включали клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, общий билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, фибриноген, СРБ, ферритин). Анализ содержания цитокинов в крови у пациентов с COVID-19 включал определение ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, интерферона- γ .

Все больные получали этиотропную (противовирусную и по показаниям антибактериальную), патогенетическую и симптоматическую терапию в соответствии с руководящими документами: «Временные алгоритмы по ведению пациентов с инфекцией, вызванной SARS-Cov-2, в клиниках Военно-медицинской академии. Версия 2.0 (29.04.2020 г.)» и «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 7 (03.06.2020 г.)» [5, 12].

Критериями клинического улучшения COVID-19 пневмонии были: стойкая (>3 сут) нормализация температуры тела пациента (<37,5 °C); ЧДД ≤ 20 в минуту; сатурация (SpO₂) $\geq 95\%$, в клиническом анализе крови: абсолютное количество лейкоцитов $>4 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов $>1,2 \times 10^9/\text{л}$; рентгенография или КТ органов грудной клетки: отсутствие отрицательной динамики. Критериями отрицательной динамики были: снижение исходной SpO₂ $\geq 3\%$ при дыхании атмосферным воздухом, увеличение СРБ выше 50 мг/л, сохраняющаяся гипертермия >38 °C в течение 3 дней и более или ее рецидив после нормализации.

Статистический анализ полученных результатов проведен с помощью пакета программ Statistica 9.0. Оценку значимости различия показателей и относи-

тельных величин частоты в независимых выборках проводили по t-критерию Стьюдента, различия между показателями считали достоверными при $p < 0,05$. При ненормальном распределении использовали попарные сравнения групп с помощью критерия Манна-Уитни. Исследование связи между входными факторами, воздействующими на организм, и выходными параметрами, характеризующими его состояние, проводилось методом корреляционного анализа с установлением коэффициента корреляции и определением уровня значимости.

Результаты и их обсуждение

Объем визуально выявленных изменений легких у пациентов обеих групп по данным КТ соответствовал степени поражения КТ-2 — средний (25–50%) и КТ-3 — значительный (50–75%). Объем поражения КТ-2 выявлен у 7 (35%) пациентов основной группы и 12 (60%) контрольной группы, КТ-3 — у 13 (65%) пациентов основной группы и 8 (40%) контрольной группы.

Средний срок после появления первых клинических симптомов заболевания до поступления в стационар у пациентов основной группы составил $6,1 \pm 1,2$, в контрольной — $5,5 \pm 1,1$ сут.

Частота встречаемости основных клинических проявлений COVID-19 у пациентов в обследованных группах представлена в табл. 1.

При поступлении в стационар у пациентов обеих групп в 100% случаев отмечались повышение температуры тела и кашель. Предъявляли жалобы на общую слабость 30% пациентов, на головные боли — от 25 до 30%, на одышку — от 35 до 40%, боль в мышцах — от 30 до 35%. Температура тела у больных основной группы в среднем составила $38,2 \pm 0,7$ °C, в контрольной — $37,9,0 \pm 0,8$ °C. Сатурация в основной группе в среднем оказалась несколько ниже, чем в контрольной, — $94,0 \pm 0,3\%$ против $94,5 \pm 0,2\%$. В целом

Таблица 1

Сравнительная характеристика основных клинических проявлений COVID-19 у обследованных пациентов

Показатель	Основная группа (n=20)	Контрольная группа (n=20)	Уровень значимости
Кашель, абс. число (%)	20 (100)	20 (100)	$p > 0,05$
Одышка, абс. число (%)	8 (40)	7 (35)	$p > 0,05$
Слабость, абс. число (%)	6 (30)	6 (30)	$p > 0,05$
Головная боль, абс. число (%)	6 (30)	5 (25)	$p > 0,05$
Боль в мышцах, абс. число (%)	7 (35)	6 (30)	$p > 0,05$
SpO ₂ , %	$94,0 \pm 0,3$	$94,5 \pm 0,2$	$p > 0,05$
Температура тела при поступлении, °C	$38,2 \pm 0,7$	$37,9,0 \pm 0,8$	$p > 0,05$
Срок от начала заболевания до госпитализации, сутки	$6,1 \pm 1,2$	$5,5 \pm 1,1$	$p > 0,05$

по частоте встречаемости клинических проявлений заболевания и срокам госпитализации в стационар исследуемые группы достоверно не различались.

Результаты исследования основных лабораторных показателей крови у пациентов обследованных групп отражены в табл. 2.

При сравнении лабораторных показателей обращало на себя внимание значимое повышение содержания СРБ, ферритина в сыворотке крови и снижение

Таблица 2

Основные лабораторные показатели крови у обследованных пациентов (M±SD)

Показатель	Основная группа (n=20)	Контрольная группа (n=20)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4,1±1,4	5,2±1,2
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	162,3±23,4*	224,4±31,4
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,8±0,7	1,0±0,8
С-реактивный белок, мг/л	44,1±5,6*	38,8±6,3
Д-димер, нг/мл	376,2±93,4	252,6±75,2
Ферритин, мкг/л	837,2±93,5*	368,2±65,1
Фибриноген, мг/дл	589,4±93,4	568,5±74,4

* Статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$).

количества тромбоцитов, лимфоцитов у пациентов основной группы по сравнению с контрольной ($p < 0,05$).

Содержание отдельных цитокинов в крови у пациентов обеих групп представлено в табл. 3.

Сывороточный уровень ИЛ-6 у пациентов основной группы превышал референсные значения и был достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Содержание в крови остальных цитокинов в обеих группах не отличалось от референсных значений, при этом уровень интерферона- γ .

Корреляционный анализ полученных результатов, выполненный у всех пациентов, установил наличие достоверных связей между объемом поражения легких, выявляемым по данным КТ, и сатурацией ($r = -0,54$; $p < 0,05$), ИМТ ($r = 0,37$; $p < 0,001$), сывороточным уровнем ИЛ-10 ($r = 0,42$; $p < 0,02$).

Выявлены достоверные корреляционные связи между ИМТ и содержанием в крови ферритина ($r = 0,43$; $p < 0,03$), ИЛ-6 ($r = 0,51$; $p < 0,01$), ИЛ-10 ($r = 0,53$; $p < 0,01$).

Достоверная корреляционная связь выявлена между содержанием ИЛ-6 и СРБ ($r = 0,52$; $p < 0,03$).

Эффективность применения метилпреднизолона оценивалась на основании анализа сроков достижения референсных значений лабораторных показателей (табл. 4 и 5), исчезновения клинических симптомов заболевания, восстановления сатурации, разрешения

Таблица 3

Содержание отдельных цитокинов в крови у обследованных пациентов (M±SD)

Показатель	Основная группа (n=20)	Контрольная группа (n=20)	Референсные значения
Интерлейкин-1, пг/мл	0,82±0,12	0,85±0,13	0–4,9
Интерлейкин-6, пг/мл	11,78±2,44*	6,19±1,22	0–7
Интерлейкин-10, пг/мл	5,37±1,12	7,24±1,24	0–9,1
Интерферон- γ	0,65±0,09*	2,09±0,11	0–8

* Статистически значимые различия в группах сравнения ($p < 0,05$).

Таблица 4

Динамика основных лабораторных показателей крови у обследованных пациентов (M±SD)

Показатель	Основная группа (n=20)		Контрольная группа (n=20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,6±1,4	10,29±1,9*	6,0±1,2	6,2±1,2
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	162,3±23,4	325±23,4*	224,4±31,4	295,6±33,7
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,8±0,7	1,6±0,9*	1,0±0,8	1,5±1,0
С-реактивный белок, мг/л	44,1±5,6	18,8±3,9*	38,8±6,3	9,8±2,3**
Д-димер, мкг/л	376,2±73,4	242,5±73,4	252,6±75,2	242,6±51,4
Ферритин, мкг/л	837,2±53,5	527,6±43,2*	368,2±65,1	307,2±35,6
Фибриноген, мг/дл	589,4±43,4	477,2±43,4	568,5±74,4	332,6±54,6

* Статистически значимые различия показателей основной группы в динамике ($p < 0,05$); ** статистически значимые различия показателей контрольной группы в динамике ($p < 0,05$).

Динамика содержания цитокинов в крови у обследованных пациентов (M±SD)

Показатель	Основная группа (n=20)		Контрольная группа (n=20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Интерлейкин-1, пг/мл	0,82±0,12	0,48±0,08*	0,85±0,13	1,25±0,13
Интерлейкин-6, пг/мл	11,78±2,44	2,53±0,06*	6,19±1,22	4,82±0,17
Интерлейкин-10, пг/мл	8,37±1,12	2,98±1,13*	7,24±1,24	4,39±0,91
Интерферон-γ	0,65±0,09	1,53±0,05*	1,25±0,11	0,58±0,01

* Статистически значимые различия показателей основной группы в динамике (p<0,05).

Сроки исчезновения клинических симптомов заболевания и достижения положительной КТ-динамики, общая продолжительность лечения у обследованных пациентов (M±SD)

Показатель	Основная группа (n=20)	Контрольная группа (n=20)
Сроки купирования клинических проявлений, сут	13,5±1,4	15,2±1,2
Сроки восстановления сатурации, сут	5,9±1,2*	8,2±1,4
Сроки достижения положительной КТ-динамики, сут	15,4±3,2	16,1±3,5
Длительность госпитализации, койко-дни	21,0±3,7	18,5±4,3

* Статистически значимые различия между группами (p<0,05).

воспалительных изменений в легких, общей продолжительности госпитализации.

На фоне проводимой терапии у пациентов основной группы отмечено достоверное повышение содержания лейкоцитов и тромбоцитов, лимфоцитов в периферической крови (p<0,05). Также в основной группе наблюдалось достоверное снижение уровня ферритина (p<0,05). В обеих группах значимо снижались содержание С-реактивного белка, однако референсные значения были достигнуты только в контрольной группе.

Сравнение уровня в крови цитокинов в динамике у больных основной группы показало достоверное снижение содержания ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, увеличение содержания интерферона-γ. В контрольной группе достоверных различий динамики содержания цитокинов в крови выявлено не было.

Известно, что ИЛ-1 и ИЛ-6 являются провоспалительными цитокинами, интерферон-γ обладает прямой противовирусной активностью, а ИЛ-10 — противовоспалительный цитокин, который подавляет воспалительные реакции. ИЛ-10 ингибирует синтез цитокинов Т-хелперов, в том числе интерферона-γ, факторов некроза опухоли, ИЛ-2, ИЛ-3 и ИЛ-6, а также антигенов МНС 2 класса и усиливает выживаемость и пролиферацию В-клеток и продукцию антител.

Клинико-рентгенологическая динамика, сроки восстановления функциональных возможностей и общая продолжительность лечения обследованных пациентов приведены в табл. 6.

Результаты проведенного исследования показали, что сроки купирования клинических проявлений заболевания в основной группе составили 13,5±1,4 сут и оказались меньше, чем в контрольной, — 15,2±1,2 сут, однако различия были недостоверны. Восстановление сатурации в основной группе в среднем происходило почти на 3 сут раньше, чем в группе контроля (5,9±1,2 сут против 8,2±1,4), различия между группами достоверны (p<0,05). Положительная рентгенологическая динамика по данным КТ в среднем отмечалась через 15,4±3,2 сут в основной группе, через 16,1±3,5 в контрольной группе, что не имело статистически значимых различий. Сроки госпитализации в основной группе составили 21,0±3,7 сут, в контрольной — 18,5±4,3 сут, различия были незначимы (p<0,05).

Таким образом, в группе пациентов, получающих метилпреднизолон, отмечалась отчетливая тенденция к уменьшению сроков купирования клинических проявлений и достоверное укорочение сроков восстановления сатурации по сравнению с пациентами контрольной группы.

Демонстрация случая успешного применения пероральных глюкокортикоидных препаратов в лечении COVID19

Для демонстрации эффективности применения пероральных глюкокортикоидных препаратов в лече-

нии поражений легких, вызванных COVID-19, приводим клиническое наблюдение.

Пациент К., 1971 г.р. (49 лет), находился на лечении в 1-й клинике (терапии усовершенствования врачей) с 27.05.2020 по 12.06.2020 г.

Основной диагноз: коронавирусная инфекция COVID-19 (PHK SARS-CoV-2 + от 27.05.2020 г.) тяжелого течения. Двусторонняя полисегментарная пневмония КТ — 2 (39%).

Осложнения основного заболевания: дыхательная недостаточность I степени.

Сопутствующие заболевания: Алиментарное ожирение II степени. Гипертоническая болезнь II стадии. Артериальная гипертензия I степени. Риск сердечно-сосудистых осложнений 3 (высокий).

Жалобы при поступлении в стационар: на общую слабость, одышку смешанного генеза, усиливающуюся при физической нагрузке, сухой кашель без экспекторации мокроты, умеренное повышение температуры тела, боль и першение в горле.

Анамнез заболевания: заболел 6 дней назад, когда отметил повышение температуры тела до 38,3 °С появление озноба, общей слабости, першения в горле, сухого кашля. В течение 5 дней лечился самостоятельно, по поводу сохраняющейся гипертермии принимал парацетамол, поливитамины, что сопровождалось непродолжительной нормализацией температуры тела, однако общая слабость и кашель оставались неизменными. С 26.05.2020 г. отметил появление болезненных ощущений в грудной клетке, усиливающихся на вдохе. Обратился за медицинской помощью, направлен на компьютерную томографию органов грудной полости, при которой (27.05.2020 г.) выявлены изменения в обоих легких по типу «матового стекла» с общим объемом поражения — 39% (КТ-2). Рекомендовано стационарное лечение, госпитализирован в 1-ю клинику (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Антропометрические данные: рост — 183 см, масса тела — 102 кг, ИМТ — 30,5 кг/м².

Данные объективного обследования: общее состояние средней степени тяжести, сознание ясное, положение активное, ориентирован во времени и в пространстве. Кожный покров обычной окраски, влажный, тургор снижен. Температура тела 38,5 °С.

ЧСС 82 в минуту, АД 140/85 мм рт.ст. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения. Тоны сердца ясные, шумов нет.

ЧДД — 24 в минуту, SpO₂ — 94%, при дыхании атмосферным воздухом. Грудная клетка правильной формы, равномерно участвует в акте дыхания. Над всей поверхностью грудной клетки дыхание жесткое, ослабленное в заднебазальных отделах с обеих сторон, хрипов нет.

Живот правильной формы, безболезненный при поверхностной и глубокой пальпации, печень и селезенка не пальпируются. Поколачивание по пояснице безболезненно с обеих сторон.

Исследование мазка из зева и носа на SARS-CoV-2 от 27.05.2020 г. — результат положительный.

ЭКГ 28.05.2020 г.: синусовая тахикардия с ЧСС 91 в минуту, электрическая ось сердца отклонена влево.

Компьютерная томография (27.05.2020 г.) — во всех сегментах обоих легких визуализируются множественные среднеинтенсивные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», неправильной округлой формы, с субплевральной и перибронхиальной локализацией, нечеткими контурами и участками ретикулярных изменений, умеренная степень поражения — КТ-2 (39%) (рис. 1).

В соответствии с «Временными алгоритмами по ведению пациентов с инфекцией, вызванной SARS-Cov-2, в клиниках Военно-медицинской академии. Версия 2.0 (29.04.2020 г.)» [12] пациенту назначена комплексная терапия: умифеновир 800 мг/сут, рибавирин 800 мг/сут, эноксапарин 80 мг/сут, омепразол 20/сут, Ко-Эксфорж 10/160/12,5 мг/сут, кислородотерапия 10 л/м через носовые канюли.

Учитывая наличие у пациента факторов риска развития «цитокинового шторма», таких как избыточная масса тела, уровень СРБ 32,63 мг/л, лимфопения, значительное повышение ферритина, D-димера, ИЛ-6 и ИЛ-10 (табл. 7), а также снижение SpO₂<95%, принято решение о курсовой терапии метилпреднизолоном 28 мг/сут в течение 10 дней.

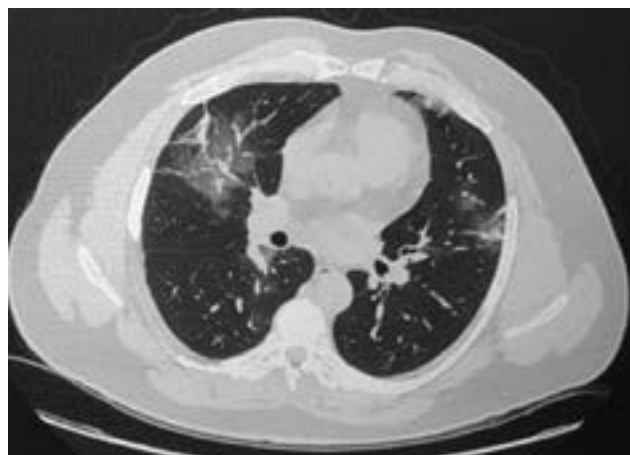


Рис. 1. Компьютерные томограммы органов грудной полости от 27.05.2020 г.

Таблица 7

Результаты лабораторных исследований в динамике

Показатель	27.05.2020 г.	05.06.2020 г.	Референсные значения
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	3,8	11,6	4–9
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	186	369	15–400
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,9	2,6	1,2–3,0
С-реактивный белок, мг/л	32,63	11,55	0–5
Д-димер, мкг/л	429	193	<243
Ферритин, мкг/л	681	345	20–250
Фибриноген, мг/дл	498	208	200–400
Интерлейкин-1, пг/мл	3,8	1,4	0–4,9
Интерлейкин-6, пг/мл	17,9	17,9	0–7
Интерлейкин-10, пг/мл	11,2	8,3	0–9,1
Интерферон- γ	0,26	0,43	0–8

**Рис. 2.** Компьютерные томограммы органов грудной полости от 09.06.2020 г.

После назначения метилпреднизолона улучшение самочувствия отмечено на 2-е сутки от начала приема препарата, нормализация температуры тела — на 3-е сутки, восстановление сатурации до 98% — на 5-е сутки. Также достигнута положительная динамика показателей лабораторных исследований (см. табл. 7) и патологических изменений, выявленных при КТ (рис. 2).

Компьютерная томография (09.06.2020 г.) — в обоих легких сохраняются среднеинтенсивные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», со значительным уменьшением общего объема поражения по сравнению с данными от 27.05.2020 г. — КТ-1 (11%) (см. рис. 2).

К исходу 14-х суток лечения была достигнута полная нормализация самочувствия, лабораторных показателей, получена выраженная положительная рентгенологическая динамика в виде регресса воспалительных изменений в легких. 12.06.2020 г. пациент выписан из клиники с рекомендацией прохождения реабилитации амбулаторно под наблюдением пульмонолога по месту жительства, общая продолжительность госпитализации составила 16 койко-дней.

Приведенный клинический случай демонстрирует положительный эффект использования метилпреднизолона в комплексном лечении больных с пневмонией тяжелого течения, вызванной COVID-19.

Выводы

1. Предикторами тяжелого и прогрессирующего течения COVID-19 являются повышенный ИМТ и наличие сопутствующих коморбидных заболеваний, что подтверждается выявлением большего объема поражения легких по данным КТ и более низкой сатурацией у пациентов при госпитализации в стационар.
2. Объем поражения легочной ткани при пневмонии, вызванной COVID-19, прямо коррелирует с уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6), активацией интерферона- γ и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10), а также увеличением острофазовых показателей (СРБ, фибриноген, ферритин) в крови у пациентов с тяжелым течением заболевания.
3. Применение курсовой низкодозовой (28 мг/сут) глюкокортикоидной терапии метилпреднизолоном в комплексном лечении больных COVID-19 тяжелого течения сопровождается укорочением сроков купирования клинических проявлений заболевания и восстановления сатурации, достоверным снижением острофазовых показателей и провоспалительных цитокинов в крови, однако не оказывает значимого влияния на сроки разрешения воспалительных изменений в легких и длительность госпитализации.

Список литературы

1. CDC. 2019 Novel Coronavirus, 2020; June 03.
2. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., Лесняк В.Н., Юсубалиева Г.М., Сотникова А.Г. Covid-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. Клиническая практика 2020; 11 (1): 7–20 [Baklaushv V.P., Kulemzin S.V., Gorchakov A.A., Lesnyak V.N., Yusubaliyeva G.M., Sotnikova A.G. Covid-19. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Klinicheskaya praktika 2020; 11 (1): 7–20 (In Russ.)].
3. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P., Farrar J, Martin T.R., Katze M.G. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev* MMBR 2012; 76 (1): 16–32. doi: 10.1128/MMBR.05015-11.
4. Zhang, C., Wu Z., Li J-W., Zhao H., Wang G-Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2020; 55 (5): 105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
5. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 7 (03.06.2020 г.) стр-31 [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of the Russian Federation. Version 7 (03.06.2020 g.) str-31 (In Russ.)].
6. Marik P. EVMS critical care COVID19 management protocol. Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA. 2020. April 6.
7. Мирзаев К.Б., Киселев Ю.Ю., Сычев Д.А. Место метилпреднизолона в лечении острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с COVID-19: целесообразность применения, оптимальные схемы дозирования, сочетание с введением тоцилизумаба. Качественная клиническая практика 2020; (4): 23–27 [Mirzayev K.B., Kiselev Yu.Yu., Sychev D.A. The place of methylprednisolone in the treatment of acute respiratory distress syndrome in patients with COVID-19: appropriateness of use, optimal dosing regimens, combination with the administration of tocilizumab. Kachestvennaya klinicheskaya praktika 2020; (4): 23–27. (In Russ.)].
8. Fadel R., Morrison A.R., Vahia A., Smith Z.R., Chaudhry Z., Bhargava P., Miller J., Kenney R.M., Alangaden G., Ramesh M.S. Early short course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin. Infect. Dis. Off Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2020; 71 (16): 2114–2120. doi: 10.1093/cid/ciaa601.
9. Салухов В.В., Харитонов М.А., Крюков Е.В., Степанова Т.В., Николлаев А.В., Рудаков Ю.В., Богомолов А.Б., Чугунов А.А. Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах. Медицинский Совет 2021; 0: (96): 102–102. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-96-102> [Salukhov V.V., Kharitonov M.A., Kryukov Ye.V., Stepanova T.V., Nikolayev A.V., Rudakov Yu.V., Bogomolov A.B., Chugunov A.A. Topical issues of diagnosis, examination and treatment of patients with COVID-19-associated pneumonia in various countries and continents. Meditsinskiy Sovet 2021; 0: (96): 102–102. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-96-102>. (In Russ.)].
10. Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л., Чернов С.А., Рыбка М.М., Крюков Е.В., Ключников И.В., Семенов В.Ю., Орлов И.Н. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2020; 22 (2): 88–91 [Zaytsev A.A., Golukhova Ye.Z., Mamalyga M.L., Chernov S.A., Rybka M.M., Kryukov Ye.V., Klyuchnikov I.V., Semenov V.YU., Orlov I.N. Efficacy of pulse therapy with methylprednisolone in patients with COVID-19. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya 2020; 22 (2): 88–91 (In Russ.)].
11. Салухов В.В., Гуляев Н.И., Дорохина Е.В. Оценка системных воспалительных реакций и коагулопатии на фоне гормональной терапии при ковид-ассоциированном поражении легких. Медицинский Совет 2021; 0: (230): 237–237 <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-230-237>. [Salukhov V.V., Gulyayev N.I., Dorokhina Ye.V. Assessment of systemic inflammatory reactions and coagulopathy during hormonal therapy in covid-associated lung disease. Meditsinskiy Sovet 2021; 0: (230): 237–237. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-230-237> (In Russ.)].
12. Временные алгоритмы по ведению пациентов с инфекцией, вызванной SARS-Cov-2, в клиниках Военно-медицинской академии. Версия 2.0 (29.04.2020 г.). СПб. ВМедА. 2020; 26 [Vremennyye algoritmy po vedeniyu patsiyentov s infektsiyey, vyzvannoy SARS-Cov-2, v klinikakh Voyenno-meditsinskoy akademii. Versiya 2.0 (29.04.2020 g.). SPb. VMedA. 2020; 26 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 16.02.2021 г.

Сведения об авторах:

Чугунов Александр Алексеевич — адъюнкт при 1-й кафедре (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: vmeda-nio@mil.ru; ORCID 0000-0002-2532-6133;

Салухов Владимир Владимирович — доктор медицинских наук, начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: vmeda-nio@mil.ru; ORCID 0000-0003-1851-0941;

Данцева Ольга Владимировна — курсант VI курса факультета подготовки врачей (для Военно-морского флота) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: vmeda-nio@mil.ru; ORCID 0000-0002-2532-6133;

Харитонов Михаил Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: vmeda-nio@mil.ru; ORCID 0000-0002-6521-7986;

Рудаков Юрий Викторович — кандидат медицинских наук, доцент 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: vmeda-nio@mil.ru; ORCID 0000-0001-7914-6173;

Болехан Анна Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела организации научной работы и подготовки научно-педагогических кадров Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: vmeda-nio@mil.ru; ORCID 0000-0002-1301-348X;

Аржавкина Лейла Гусейновна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева; e-mail: vmeda-nio@mil.ru; ORCID 0000-0001-5198-874X.