

На правах рукописи

ГАЛКИНА Светлана Николаевна

**Лечение глюкокортикоидами и тоцилизумабом пациентов с
тяжелым течением COVID-19**

3.1.22. Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Белобородов Владимир Борисович – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Никифоров Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет)

Нагибина Маргарита Васильевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н. А. Семашко Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится «24» апреля 2025 года в 12:00 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.02 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125455, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России www.rmaro.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2025 года

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Мазанкова Людмила Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В конце 2019 года г. Ухань (Китайская Народная Республика) стал очагом возникновения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространившейся по всему миру. Возбудителем COVID-19 является коронавирус 2 типа, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2) (Chen N. et al., 2020; Xu P. et al., 2020; Mirtaleb M.S. et al., 2021).

У большинства инфицированных лиц заболевание протекает в бессимптомной или легкой форме, около 15% пациентов нуждаются в госпитализации, а 5% имеют высокий риск развития острого респираторного дистресс-синдрома (Cao J. et al., 2020; Chen N. et al., 2020).

Причиной нарушения функции дыхания является избыточный ответ иммунной системы в виде гипервоспалительной реакции, получившей название «цитокиновый шторм» и сопровождающейся появлением в крови избыточного количества цитокинов и хемокинов (Mokhtari T. et al., 2020). У 20% госпитализированных пациентов COVID-19 протекает в тяжелой форме с нарастающим повреждением нижних дыхательных путей в виде острой дыхательной недостаточности или острого респираторного дистресс-синдрома, имеющих морфологическую картину диффузного альвеолярного повреждения (Hu B. et al., 2021).

В клинической практике для контроля генерализованного воспаления и подавления гиперпродукции цитокинов применяются глюкокортикоиды (Edalatifard M. et al., 2020; The RECOVERY Collaborative Group, 2021; Annane D. et al., 2019; Fadel R. et al., 2020) и моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6 (Salama C. et al., 2021). Комбинация тоцилизумаба с дексаметазоном (сочетание «моноклональное антитело + глюкокортикоид») является новым, недостаточно изученным методом контроля генерализованного воспаления у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (Wei Q. et al., 2021; Brosnahan S.B. et al., 2022; Pelaia C. et al., 2021).

Эффект подавления генерализованного воспаления и выработки цитокинов может быть достигнут с помощью продленной инфузии другого глюкокортикоида – метилпреднизолона. Постоянная высокая концентрация препарата в крови позволяет получать внегеномные эффекты глюкокортикоидов: снижение синтеза провоспалительных белков, стабилизацию липосомальных мембран клеток, снижение проницаемости капилляров (Meduri G.U. et al., 2020).

Несмотря на то, что глюкокортикоиды применяются для контроля воспалительной реакции у большинства госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19 вне отделений интенсивной терапии и реанимации (The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, 2020; Monedero P. et al., 2021; Chaudhuri D. et al., 2021; Edalatifard M. et al., 2020), остаются недостаточно изученными оптимальные сроки начала лечения, продолжительность применения, режимы дозирования, методика введения глюкокортикоидов и эффективность (De Backer D. et al., 2020; Mishra G. P. et al., 2021).

В 2020 году были опубликованы позитивные клинические результаты и обоснованы фармакологические принципы продленной инфузии глюкокортикоидов у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом вне зависимости от причины его развития (Meduri G.U. et al., 2020). Доказано, что максимальная эффективность достигается при раннем применении глюкокортикоидов в дозах, достаточных для достижения максимального насыщения глюкокортикоидных рецепторов (метилпреднизолон 80–100 мг, дексаметазон 20 мг) (Pinzón M.A. et al., 2021; Wagner C. et al., 2021; Pulakurthi Y.S. et al., 2021; Van Paassen J. et al., 2020). Однако данные об эффективности у пациентов с тяжелым течением COVID-19, нуждающихся в респираторной поддержке в условиях профильного инфекционного отделения, до настоящего времени отсутствуют и экстраполируются из результатов исследования пациентов с другими инфекционными болезнями (Lansbury L. et al., 2019; Russell C. et al., 2020).

Поэтому изучение оптимальных сроков начала и продолжительности лечения, методов применения глюкокортикоидов, в том числе в сочетании с тоцилизумабом, у пациентов с тяжелым течением COVID-19 остается актуальной задачей.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время глюкокортикоиды являются частью протокола лечения госпитализированных пациентов с COVID-19. Они доступны по цене, эффективны и просты в применении (Edalatifard M. et al., 2020; The RECOVERY Collaborative Group, 2021; Annane D. et al. 2019; Fadel R. et al., 2020)

Эффекты и фармакологические принципы действия глюкокортикоидов изложены в современном протоколе продленного применения глюкокортикоидов, рекомендованном мультидисциплинарной рабочей группой Society of Critical Care Medicine и European Society of Intensive Care Medicine, а эффективность в терапии COVID-19 описана в целом ряде крупных работ (Pinzón M.A. et al., 2021; Wagner C. et al., 2021; Pulakurthi Y.S. et al., 2021; Van Paassen J. et al., 2020).

Однако, важнейшие тактические вопросы о времени начала применения, режимах дозирования, оптимальной продолжительности терапии глюкокортикоидами и комбинации с другими препаратами при COVID-19 остаются недостаточно изученными (The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, 2020; De Backer D. et al., 2020; Mishra G. P. et al., 2021).

Другим общепризнанным вариантом контроля гипервоспалительной реакции является применение блокаторов рецепторов к интерлейкину-6 (моноклональные антитела), например, тоцилизумаба (Salama C. et al., 2021).

Выводы об эффективности применения тоцилизумаба отражены в работах Wei Q. et al. Tocilizumab treatment for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Infect Dis Poverty, 2021 и Brosnahan S.B. et al. Low-Dose Tocilizumab with High-Dose Corticosteroids in Patients Hospitalized for COVID-19. Ann Pharmacother., 2022.

Однако, в выводах обзора Pelaia C. et al. (2021), посвященного оценке терапевтической роли тоцилизумаба в цитокиновом шторме на фоне COVID-19, авторы указывают, что применение тоцилизумаба представляется целесообразным для контроля избыточного воспаления в лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19 в плане положительного влияния на исход. Однако, эта категория пациентов несет риск развития острого повреждения легких и связанного с этим летального исхода, поэтому применение тоцилизумаба может быть недостаточно эффективным (Pelaia C. et al., 2021).

Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (как актуальная на момент исследования версия 9 от 26.10.2020, так и последняя версия 18 от 26.10.2023) не прояснили ситуацию о сроках, формах и продолжительности применения тоцилизумаба и глюкокортикоидов.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных с тяжелым течением COVID-19 с дыхательной недостаточностью, благодаря применению глюкокортикоидов и тоцилизумаба в инфекционном отделении.

Задачи исследования

1. Оценить наличие сопутствующей патологии, симптомы, клинические показатели, результаты и динамику лабораторных исследований и компьютерной томографии у пациентов с тяжелым течением COVID-19 с дыхательной недостаточностью, получавших и не получавших лечение метилпреднизолоном и комбинацией тоцилизумаба и дексаметазона.

2. Изучить влияние продленной инфузии метилпреднизолона на течение гипервоспалительного ответа у пациентов с тяжелым течением COVID-19 с дыхательной недостаточностью.

3. Сравнить эффективность двух методик раннего применения метилпреднизолона – продленной 24-часовой инфузии и пульс-терапии – у пациентов с тяжелым течением COVID-19 с дыхательной недостаточностью.

4. Оценить применение продленной инфузии метилпреднизолона и комбинации тоцилизумаба и дексаметазона у пациентов с тяжелым течением COVID-19 с дыхательной недостаточностью.

Научная новизна исследования

Проведен анализ влияния двух режимов дозирования и введения метилпреднизолона (пульс-терапии и продленной инфузии) на динамику воспаления и острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в условиях инфекционного отделения. Впервые описана методика раннего применения метилпреднизолона (3-4 сутки после госпитализации, до 10 суток после появления симптомов COVID-19).

Проведена оценка эффективности применения инфузионного введения метилпреднизолона и комбинации тоцилизумаба и дексаметазона у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в условиях профильного инфекционного отделения.

Доказано, что раннее применение метилпреднизолона в виде болюса с последующей непрерывной инфузией в условиях инфекционного отделения позволяет стабилизировать состояние пациента за счет снижения генерализованного воспаления, снизить потребность в эскалации респираторной поддержки, необходимость применения неинвазивной и инвазивной вентиляции легких и летальность пациентов с COVID-19.

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказаны преимущества раннего применения противовоспалительной терапии на этапе лечения в профильном инфекционном отделении; доказаны преимущества продленной инфузии метилпреднизолона по сравнению с применением пульс-терапии у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Разработаны критерии персонифицированного выбора методов противовоспалительного лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19: пульс-терапии метилпреднизолоном, продленной инфузии метилпреднизолона или комбинации дексаметазона с тоцилизумабом. Доказана необходимость применения комбинации дексаметазона и тоцилизумаба у пациентов с признаками «цитокинового шторма» и негативной динамикой функции дыхания.

Полученные результаты внедрены в работу инфекционных отделений обособленного подразделения ГБУЗ им. В.П. Демикова ДЗМ «Инфекционный центр» внутренним протоколом.

Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024620714 от 14.02.2024 «База данных пациентов с тяжелым течением COVID-19, получивших противовоспалительную терапию в условиях инфекционного отделения», правообладатели С.Н. Галкина, А.С. Рыбалко, Н.А. Карпун.

Методология и методы исследования

В диссертационном исследовании использована общенаучная методология, включающая системный подход, применение формально-логических, общенаучных и специфических методов. Диссертационная работа выполнена в дизайне ретроспективного сплошного исследования. Проведен анализ данных историй болезни пациентов с тяжелым течением COVID-19. Для диагностического обследования пациентов использовались широко применяемые в практике шкалы, а также данные, полученные с помощью клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования.

Использованы современные методы статистического анализа: математическое моделирование, описательная, сравнительная параметрическая и непараметрическая статистика с определением выраженности взаимосвязей изучаемых факторов.

Формирование базы данных для исследования выполнялось на персональном компьютере в операционной системе Windows 7 с использованием программы Microsoft Office Excel 2013. Для статистического

анализа применяли программы Statistica 10.0, SPSS Statistics версия 26.0.0, R version 4.2.2.

Объект исследования – больной, госпитализированный в инфекционное отделение с лабораторно подтвержденной коронавирусной инфекцией, тяжелым течением, с клиническими и лабораторными проявлениями генерализованного воспаления.

Предмет исследования – способы лечения больных с тяжелым течением COVID-19 с использованием различных схем применения глюкокортикоидов и моноклональных антител к рецептору интерлейкина-6.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Область диссертационного исследования включает изучение эффективности применения и прогнозирование исхода терапии глюкокортикоидами и тоцилизумабом госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19, что соответствует п. 4 «Лечение инфекционных болезней: этиотропная, патогенетическая, генная терапия, иммунотерапия, диетотерапия, физиотерапия, санаторно-курортное лечение, терапия последствий болезни и реабилитация» специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с сопутствующей патологией (сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, сахарный диабет) и высокими маркерами воспаления наблюдалось тяжелое течение COVID-19 с развитием дыхательной недостаточности.
2. Продленная инфузия метилпреднизолона эффективно влияет на клиническое течение заболевания: снижает потребность в эскалации респираторной поддержки, способствует снижению частоты перевода больных в отделение реанимации и интенсивной терапии у больных с тяжелым течением COVID-19 с дыхательной недостаточностью.
3. Продленная 24-часовая инфузия метилпреднизолона у пациентов с тяжелым течением COVID-19 с дыхательной недостаточностью более эффективна по сравнению с пульс-терапией метилпреднизолоном.
4. Продленная 24-часовая инфузия метилпреднизолона у пациентов с тяжелым течением COVID-19 с дыхательной недостаточностью позволяет более эффективно контролировать воспалительный ответ, чем применение комбинации тоцилизумаба и дексаметазона.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Высокая достоверность результатов работы определена объемом и сплошным характером выборки, соблюдением критериев включения в исследование, использованием статистических методов анализа и обработки данных, соответствующих поставленной задаче.

Исследование на тему «Лечение глюкокортикоидами и тоцилизумабом пациентов с тяжелым течением COVID-19» одобрено решением комитета по этике «ГКБ имени В.П. Демикова ДЗМ» от 09.12.2020, а проведение

диссертационного исследования одобрено решением локального этического комитета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (выписка из протокола № 2 от 15.02.2023).

Основные положения диссертационного исследования доложены на: XVIII Научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства», 05.10.2022, г. Москва; IX Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания», 08–11.11.2022, г. Сочи; Научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии», 30–31.03.2023, г. Санкт-Петербург; Научно-практической конференции с международным участием "Всероссийский дискуссионный клуб COVID-19 Update", 12–13.04.2023, г. Москва; Научно-практической конференции «Инфекционные болезни: мультидисциплинарный взгляд», 18–19.04.2023, г. Санкт-Петербург.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ в журналах, 3 из них, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации, и 2 – в список журналов Scopus.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные результаты, положения и выводы диссертации используются в лекционном курсе «Актуальные вопросы ОРВИ и COVID-19», новые научные данные, касающиеся лечения глюкокортикоидами пациентов с тяжелым течением COVID-19 включены в разделы «Капельные инфекции» и «Особо опасные и карантинные инфекции» основной профессиональной образовательной программы по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, в учебные планы циклов профессиональной переподготовки специалистов и циклов повышения квалификации врачей инфекционистов кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения в учебный процесс от 04.06.2024 года).

Практическая значимость результатов диссертационной работы подтверждается также внедрением их в практику работы инфекционных отделений Обособленного подразделения ГБУЗ им. В.П.Демикова ДЗМ «Инфекционный центр» (акт внедрения в практическую деятельность от 12.09.2023 года)

Личный вклад соискателя

Соискателем лично проведено изучение, анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, обоснована степень её разработанности, сформулированы цель и задачи исследования. Самостоятельно автором производился набор пациентов, сформирован и разработан дизайн исследования. Лично автором проводились общеклинические методы исследования, постановка лабораторных анализов. Полученные данные подвергались статистической обработке с дальнейшей

интерпретацией полученных результатов и их публикацией в научных изданиях. Сформулированы основные положения, выводы диссертации и практические рекомендации. Автором лично подготовлен текст диссертации, статей, опубликованных по теме работы, доклады и выступления с результатами исследования на конференциях и конгрессах.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 104 страницах печатного текста, включает введение, обзор литературы, 4 главы с изложением материалов и результатов собственных исследований, заключение и обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Диссертация проиллюстрирована 14 таблицами и 16 рисунками. В библиографический указатель включено 142 источников, из них 30 отечественных и 112 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Исследование является обсервационным одноцентровым ретроспективным когортным и проведено на базе Обособленного подразделения ГБУЗ им. В.П. Демикова ДЗМ «Инфекционный центр». На основании данных историй болезни изучались демографические показатели, сопутствующая патология, симптомы, клинические показатели, результаты лабораторных и инструментальных исследований, получаемое или ранее назначенное лечение, исходы у пациентов с COVID-19.

Объем выборки составили данные 89 пациентов с тяжелым течением COVID-19, получивших глюкокортикоиды или/и тоцилизумаб с целью лечения генерализованного воспаления, поступавших последовательно в период с 1 января по 30 октября 2021 года.

Обследование пациентов, диагностика основного заболевания, его осложнений, сопутствующих заболеваний проводились согласно Временным методическим рекомендациям (ВМР) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», актуальным на момент нахождения пациентов в стационаре (версия 9 от 26.10.2020, версия 10 от 08.02.2021, версия 11 от 07.05.2021).

Критерий включения в исследование – подтверждённый (лабораторно) случай COVID-19 у пациента старше 18 лет в сочетании с характерными изменениями в лёгких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, лабораторными признаками генерализованного воспаления.

Критерии невключения: дети, женщины в период беременности, родов, женщины в период грудного вскармливания; больные с тяжелой формой сахарного диабета; больные с признаками бактериальной инфекции.

Тяжёлое течение COVID-19 характеризовалось: температурой тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$ более 5 дней, уровнем СРБ в сыворотке крови > 10 мг/л, интерлейкин-6 (ИЛ-6) в сыворотке крови > 50 пг/мл, уровнем фибриногена в крови > 4 г/л, уровнем ЛДГ в сыворотке крови > 180 Ед/л; наличием респираторных нарушений в виде одышки ≥ 22 в минуту; увеличением одышки при физической нагрузке; снижением насыщения крови кислородом (SatO_2) $<$

93%; признаками подавления ростков костного мозга в виде лейкопении и лимфопении, наличием характерных изменений в лёгких по данным КТ органов грудной клетки.

Эффективным исходом применения глюкокортикоидов или их комбинации с тоцилизумабом считались стабилизация клинического состояния, нормализация лабораторных показателей и отсутствие показаний к эскалации противовоспалительной терапии.

На первом этапе проводилось изучение данных историй болезни всех госпитализированных больных с COVID-19 тяжелого течения, поступивших последовательно с 1 января по 30 октября 2021 года (n=89).

На втором этапе для проведения сравнительного анализа были сформированы 3 группы пациентов.

Группа 1 (n=31) – пациенты с тяжелым течением COVID-19, которым метилпреднизолон применяли в режиме пульс-терапии: внутривенный болюс 500 мг в 1-е сутки, затем 250 мг на 2-е сутки и 125 мг на 3-и сутки. Начиная с 4-х и далее до 20-х суток, применяли таблетированную форму метилпреднизолона (32 мг), после чего дозу препарата постепенно снижали до полной отмены.

Группа 2 (n=30) – пациенты с тяжелым течением COVID-19, которым метилпреднизолон вводили в нагрузочной дозе 80–100 мг внутривенно болюсно, затем метилпреднизолон в такой же дозе вводили непрерывно в виде 24-часовой инфузии. После достижения стойкого положительного эффекта (купирование лихорадки, стабильное снижение уровня СРБ, ЛДГ в сыворотке крови, снижение потребности в респираторной поддержке) применяли таблетированную форму метилпреднизолона (32 мг), после чего дозу препарата постепенно снижали до полной отмены.

Группа 3 (n=28) – пациенты с тяжелым течением COVID-19, которым выполнили однократное введение моноклональных антител (тоцилизумаб 400 мг внутривенно капельно) в комбинации с внутривенным болюсным введением 20 мг дексаметазона (ежедневно в течение 5 суток с последующим снижением дозы). При наличии положительного эффекта (купирование лихорадки, стабильное снижение уровня СРБ, ЛДГ в сыворотке крови, снижение потребности в респираторной поддержке) дозу дексаметазона снижали на 4 мг каждые 3 суток до полной отмены препарата.

Представленное нами исследование состояло из 3-х частей: 1) оценка эффективности применения метилпреднизолона в режиме пульс-терапии; оценка эффективности применения метилпреднизолона в режиме продленной инфузии; оценка эффективности применения комбинации тоцилизумаба и дексаметазона; 2) сравнение исходных данных пациентов, получивших пульс-терапию метилпреднизолоном, продленную инфузию метилпреднизолона и тоцилизумаб в сочетании с дексаметазоном; 3) сравнение результатов лечения пациентов, получивших пульс-терапию метилпреднизолоном, продленную инфузию метилпреднизолона и тоцилизумаб в сочетании с дексаметазоном.

На втором этапе накопление и первичный анализ данных проводились в табличном процессоре Microsoft Excel. Статистический анализ данных

осуществлялся с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 25.0, а также комплексного программного обеспечения для бизнес-анализа Microsoft Power BI. Визуализация данных включала построение box-plot графиков для оценки выборки для каждого показателя. Для сравнительного внутригруппового анализа проводился расчет критерия Вилкоксона. Для сравнительного межгруппового анализа для 3-х и более групп проводился расчет непараметрического Н-критерия Кроскала-Уолеса. При условии выявления статистически значимых различий по данному критерию проводилось попарное межгрупповое сравнение с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок с поправкой Хольма-Бонферрони для множественных сравнений. Для проведения сравнительного межгруппового анализа применили непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Подгруппы сравнивались между собой с использованием U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок без учета поправок на множественные сравнения и с использованием критерия Вилкоксона.

Полученные результаты исследования и их обсуждение

Основные результаты обследования всех пациентов. Средний возраст пациентов, госпитализированных в инфекционное отделение, составлял $57,7 \pm 10,4$ лет, большую часть составляли мужчины (58,4%).

У 53% больных с тяжелым течением COVID-19 был отягощенный преморбидный фон в виде ожирения, у 58,4% пациентов выявлена гипертоническая болезнь, каждый пятый страдал сахарным диабетом (24,7%).

При поступлении у больных наиболее частыми клиническими симптомами были: общая слабость (86,5%), сухой надсадный кашель (85,4%), головная боль (33,7%), одышка с затруднением дыхания и ощущением нехватки воздуха (31,5%), аносмия (21,3%).

У пациентов, вошедших в исследование, была выявлена клиническая картина тяжелого течения COVID-19, а именно: повышение температуры тела ($38,16 \pm 0,62^\circ\text{C}$), тахикардия ($83,9 \pm 9,4$ в минуту), одышка ($20,4 \pm 1,36$ в минуту), снижение уровня сатурации кислорода крови ($90,1 \pm 3,93\%$). Это показатели соответствовали критериям тяжелого течения инфекции COVID-19, представленным в актуальных ВМР (версия 9 от 26.10.2020, версия 10 от 08.02.2021, версия 11 от 07.05.2021).

При госпитализации лабораторно у пациентов были выявлены нормальные показатели уровня лейкоцитов ($6,54 \pm 2,17 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитов ($189 \pm 54,3 \times 10^9/\text{л}$) с уровнем лимфоцитов ($1,08 \pm 0,37 \times 10^9/\text{л}$), соответствующим нижней границе нормативных показателей. У 86% пациентов при поступлении в стационар средний уровень фибриногена составлял $5,24 \pm 1,55$ г/л, что на 30% превышает нормальный уровень фибриногена крови. Маркеры воспаления значительно превышали нормальные значения и соответствовали когорте больных с тяжелым течением COVID-19: СРБ – $76,7 \pm 44,6$ мг/л, ПКТ – $0,25 \pm 0,1$ нг/мл, ИЛ-6 – $143,9 \pm 19,36$ пг/мл.

По данным компьютерной томографии у всех пациентов, госпитализированных в инфекционное отделение с диагнозом COVID-19,

регистрировались повреждение легочной ткани по типу «матовых стекол». Степень повреждения легких была сопоставима с тяжестью течения заболевания, что подтверждают полученные нами данные: у 77,5% больных при госпитализации объем повреждения легких соответствовал 25–75%, то есть КТ2-3, а у 7,8% пациентов объем повреждения легочной ткани составлял более 75% (КТ-4).

Оценка эффективности применения пульс-терапии у больных с тяжелым течением COVID-19. При проведении внутригруппового сравнения в группе пульс-терапии метилпреднизолоном (I группа) до начала применения противовоспалительной терапии и перед выпиской из стационара выявлены достоверные различия по 7 лабораторно-физиологическим показателям: температуре тела, частоте дыхания, сатурации, числу лейкоцитов, тромбоцитов и лимфоцитов, уровню лактатдегидрогеназы. Стоит отметить, что уровень ЛДГ на фоне проводимой терапии повысился на 22,3%, что можно объяснить продолжающимся легочным повреждением. В результате проведенной пульс-терапии наблюдалось снижение маркеров воспаления: медиана концентрации СРБ снизилась в 6 раз, медиана концентрации ИЛ-6 в 2 раза, однако без достоверных различий (Таблица 1).

Таблица 1 - Сравнение клинических и лабораторных показателей пациентов I группы при госпитализации и перед выпиской

Показатели	Период наблюдения		p
	До назначения ГКС	Перед выпиской из отделения	
ЧДД, в минуту	19,65±1,68	18,24±2,57	0,034
Температура тела, °C	38,32±0,82	36,67±0,63	0,001
Сатурация O ₂ , %	90,7±4,52	93,9±4,49	0,001
Количество лейкоцитов, 10 ⁹ /л	6,07±2,07	10,87±7,41	0,001
Количество лимфоцитов, 10 ⁹ /л	1,05±0,45	1,37±0,65	0,003
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	178,1±53,24	246,17±98,17	0,002
Концентрация фибриногена (г/л)	4,7±1,51	3,35±0,87	0,380
Концентрация СРБ (мг/л)	59,7 (26,7; 132,0)	10,25 (6,25; 38,65)	0,107
Активность ЛДГ (Ед/л)	589,50 (470,25; 852,75)	728,0 (624,0; 1141,0)	0,022
Концентрация прокальцитонина крови (нг/мл)	0,12 (0,12; 0,13)	0,12 (0,12; 0,36)	0,138
Концентрация ИЛ-6 крови (пг/мл)	65,45 (22,05; 151,25)	35,1 (11,2; 250,0)	0,778

Оценка динамики воспалительного процесса в легких с помощью КТ органов грудной клетки и типа респираторной поддержки продемонстрировала, что использование пульс-терапии метилпреднизолоном в качестве противовоспалительной терапии не в полной мере останавливало нарастание объема повреждения легких. Так, у 11 (35,6%) пациентов по данным КТ наблюдалось увеличение объема повреждения легочной ткани, у 13 (41,9%) – не было выявлено изменений, и лишь у 7 (22,6%) пациентов выявлено снижение степени воспаления паренхимы легких. Всем пациентам группы (n=31) проводилась низкопоточная оксигенотерапия (НПОТ). При нарастании признаков дыхательной недостаточности эскалация респираторной поддержки до высокопоточной оксигенотерапии (ВПОТ)

потребовалась 24 (77,4%) пациентам в среднем на $5,39 \pm 0,77$ сутки госпитализации. Неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) применялась 10 (32,3%) пациентам, а 7 (22,6%) пациентов были переведены на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), проводимую в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Ввиду отрицательной динамики состояния 19 (61,3%) пациентов нуждались в переводе в ОРИТ, из них 12 – были переведены обратно в инфекционное отделение после стабилизации состояния. Средняя длительность госпитализации в ОРИТ составила $14,38 \pm 8,2$ суток. В группе пульс-терапии метилпреднизолоном выписано 23 (77,5%) пациентов, в среднем на $19,83 \pm 2,64$ сутки пребывания в стационаре.

Оценка эффективности применения продленной инфузии метилпреднизолона у больных с тяжелым течением COVID-19. В группе продленной инфузии метилпреднизолона (II группа) при проведении внутригруппового сравнения данных до начала применения ГКС и перед выпиской из стационара получены достоверные различия по 9 лабораторно-физиологическим показателям: температуре тела, частоте дыхания, сатурации, числу лейкоцитов, тромбоцитов и лимфоцитов, концентрации фибриногена, СРБ и ИЛ-6 (Таблица 2).

Таблица 2 - Сравнение клинических и лабораторных показателей пациентов II группы при госпитализации и перед выпиской

Показатели	Период наблюдения		p
	До назначения ГКС	Перед выпиской из отделения	
ЧДД, в минуту	$20,73 \pm 1,72$	$18,9 \pm 3,54$	0,002
Температура тела, °C	$38,16 \pm 0,72$	$36,79 \pm 0,57$	0,001
Сатурация O ₂ , %	$88,1 \pm 6,55$	$94,07 \pm 3,95$	0,001
Количество лейкоцитов, 10 ⁹ /л	$7,05 \pm 3,41$	$11,75 \pm 6,0$	0,001
Количество лимфоцитов, 10 ⁹ /л	$1,09 \pm 0,57$	$1,41 \pm 1,16$	0,038
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	$188,33 \pm 87,71$	$317,70 \pm 143,46$	0,001
Концентрация фибриногена (г/л)	$6,04 \pm 1,48$	$4,58 \pm 1,44$	0,002
Концентрация СРБ (мг/л)	62,0 (32,25; 108,95)	18,8 (6,90; 40,25)	0,023
Активность ЛДГ (Ед/л)	702,5 (537,0; 883,25)	583,0 (498,0; 723,0)	0,114
Концентрация прокальцитонина крови (нг/мл)	0,15 (0,12; 0,25)	0,12 (0,12; 0,25)	0,338
Концентрация ИЛ-6 крови (пг/мл)	37,35 (13,03; 76,13)	6,59 (4,19; 19,95)	0,005

Показатели, характеризующие уровень воспаления (СРБ и ИЛ-6), достоверно снизились, но перед выпиской показатель медианы значений оставался выше нормативных. Медиана уровня СРБ составила 18,8 (6,9; 40,2) мг/л перед выпиской, что было в 3 раза ниже исходных значений - 62,0 (32,3; 108,9) мг/л, значения с достоверными различиями ($p_{1-3}=0,023$).

Медиана уровня ИЛ-6 перед выпиской из стационара составила 6,59 (4,19; 19,95) пг/мл, что было в 6 раз ниже исходных значений - 37,35 (13,03; 76,13) пг/мл. Значения с достоверными различиями ($p_{1-3}=0,005$).

По данным КТ ОГК и типу респираторной поддержки были выявлены следующие изменения: у 14 (46,7%) пациентов наблюдалось уменьшение объема повреждения легких, у 12 (40%) – не было выявлено динамики, и

только у 4 (13,3%) – вырос объем повреждения паренхимы легких. Все пациенты данной группы (n=30) нуждались в проведении НПОТ в инфекционном отделении, из них у 21 (70%) пациента в среднем на $6,79 \pm 0,78$ сутки для компенсации дыхательной недостаточности начинали проведение ВПОТ. 3 (10%) пациента были переведены в ОРИТ для проведения НИВЛ/ИВЛ. Переведены в ОРИТ были 10 (33,3%) пациентов, из них 7 вернулись в инфекционное отделение. Продолжительность пребывания в ОРИТ составила в среднем $10,82 \pm 5,02$ суток, а в целом в стационаре – $15,96 \pm 1,38$ суток. В группе продленной инфузии метилпреднизолона 27 (90%) пациентов были выписаны из стационара.

Оценка эффективности применения тоцилизумаба и дексаметазона у больных с тяжелым течением COVID-19. В группе пациентов, получивших тоцилизумаб и дексаметазон (III группа), внутригрупповые статистически значимые различия между состоянием пациентов до начала применения противовоспалительной терапии и перед выпиской из стационара выявлены по 9 лабораторно-физиологическим показателям: температуре тела, частоте дыхания, сатурации, числу лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов, концентрации фибриногена, СРБ и ИЛ-6 (Таблица 3).

Таблица 3 – Сравнение клинических и лабораторных показателей пациентов III группы при госпитализации и перед выпиской

Показатели	Период наблюдения		p
	До назначения ГКС	Перед выпиской из отделения	
ЧДД, в минуту	$20,18 \pm 1,47$	$17,54 \pm 4,23$	0,001
Температура тела, °C	$38,05 \pm 0,63$	$36,55 \pm 0,18$	0,001
Сатурация O ₂ , %	$90,4 \pm 6,71$	$95,22 \pm 1,83$	0,001
Количество лейкоцитов, 10 ⁹ /л	$6,29 \pm 2,93$	$10,34 \pm 4,31$	0,001
Количество лимфоцитов, 10 ⁹ /л	$1,13 \pm 0,40$	$1,54 \pm 0,48$	0,003
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	$199,64 \pm 63,44$	$326,88 \pm 115,04$	0,001
Концентрация фибриногена (г/л)	$5,65 \pm 1,67$	$3,35 \pm 0,87$	0,011
Концентрация СРБ (мг/л)	102 (57,10; 118,50)	15 (7,00; 29,00)	0,001
Активность ЛДГ (Ед/л)	589 (526,50; 733,50)	637 (480,0; 743,0)	0,861
Концентрация прокальцитонина крови (нг/мл)	0,12 (0,12; 0,17)	0,12 (0,12; 0,14)	0,593
Концентрация ИЛ-6 крови (пг/мл)	34,60 (8,36; 156,00)	495,50 (40,15; 755,50)	0,028

Уровни медиан маркеров воспаления СРБ и ИЛ-6 имели разнонаправленную динамику изменений на фоне проводимой терапии. Так, медиана концентрации СРБ, составлявшая в момент госпитализации 102 (57,10; 118,50) мг/л, снизилась в 7 раз в сравнении с исходными значениями и составила 15 (7,00; 29,00) мг/л. В отличие от медианы концентрации ИЛ-6, которая увеличилась в 14 раз и составила 495,50 (40,15; 755,50) пг/мл. Оба показателя с достоверными различиями.

По данным КТ ОГК на фоне применения тоцилизумаба с дексаметазоном нарастание объема повреждения легких зарегистрировано

только у 5 (17,8%) больных, позитивная динамика – у 12 (42,9%). Перевод пациентов с НПОТ на ВПОТ происходил в среднем на $7,98 \pm 0,84$ сутки и потребовался 17 (60,7%) пациентам. Следующий этап респираторной поддержки НИВЛ/ИВЛ проводился 1 (3,6%) пациенту в условиях отделения реанимации. Всего в ОРИТ были переведены 12 (42,9%) пациентов, из них после стабилизации состояния 11 – вернулись в инфекционное отделение, продолжительность лечения в ОРИТ составила в среднем $6,94 \pm 1,47$ суток, а в целом в стационаре $12,09 \pm 1,12$ суток. 27 (96,4%) пациентов из группы, получавшей тоцилизумаб и дексаметазон, были выписаны из стационара.

Сравнение исходных данных пациентов, получивших пульс-терапию метилпреднизолоном, продленную инфузию метилпреднизолона и тоцилизумаб в сочетании с дексаметазоном. Для определения сопоставимости групп был проведен попарный анализ исходных данных пациентов, получивших разные методы подавления гипервоспалительной реакции (Таблица 4).

Таблица 4 - Попарное сравнение данных трех группы до начала противовоспалительной терапии

Пациенты		I группа (n=31)	II группа (n=30)	III группа (n=28)	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Возраст		58,19±10,05	57,77±11,64	57,07±9,3	0,983	0,852	0,632
Пол	Мужчина	20 (64,5%)	16 (53,3%)	16 (57,1%)	0,37	0,770	0,56
	Женщина	11 (35,5%)	14 (46,7%)	12 (42,9%)	0,37	0,770	0,56
Преморбидный фон	Ожирение	16 (51,6%)	18 (60,0%)	13 (46,4%)	0,51	0,300	0,69
	Заболевания сердца и сосудов	22 (71,0%)	15 (50,0%)	15 (53,4%)	0,09	0,790	0,17
	Сахарный диабет	8 (25,8%)	6 (20,0%)	8 (28,6%)	0,59	0,450	0,81
Жалобы	Кашель	27 (87,1%)	25 (83,3%)	24 (85,7%)	1	0,800	0,88
	Одышка	10 (32,3%)	10 (33,3%)	8 (28,6%)	0,93	0,700	0,76
	Потеря обоняния	5 (16,1%)	6 (20,0%)	8 (28,6%)	0,69	0,450	0,25
	Головная боль	9 (29,0%)	10 (33,3%)	11 (39,3%)	0,72	0,640	0,97
	Слабость	28 (90,3%)	26 (86,7%)	23 (82,1%)	0,65	0,630	0,36
Признаки воспаления	Температура, °C	38,32±0,82	38,2±0,72	38,0±0,82	0,497	0,440	0,236
	СРБ, мг/л	59,7 (26,7; 132,0)	62,0 (32,25; 108,95)	102,2 (57,10; 118,50)	0,717	0,067	0,059
	ЛДГ, Ед/л	589,50 (470,25; 852,75)	702,5 (537,0; 883,25)	589,50 (526,50; 733,50)	0,263	0,126	0,847
	ИЛ-6, пг/мл	65,45 (22,05; 151,25)	37,35 (13,03; 76,13)	34,60 (8,36; 156,00)	0,192	0,970	0,230
Признаки повреждения	КТ-1 (< 25%)	9 (29,0%)	2 (6,7%)	2 (7,1%)	0,02	0,940	0,03
	КТ-2 (25–50%)	9 (29,0%)	13 (43,3%)	18 (64,3%)	0,24	0,110	0,01
	КТ-3 (50–75%)	9 (29,0%)	13 (43,3%)	7 (25,0%)	0,24	0,140	0,73
	КТ-4 (>75 %)	4 (12,9%)	2 (6,7%)	1 (3,6%)	0,41	0,590	0,02
	SatO ₂	90,7±4,52	88,1±6,55	90,4±4,38	0,144	0,131	0,830

Примечание: P_{1-2} – критерий достоверности различий при сравнении данных I и II групп
 P_{2-3} – критерий достоверности различий при сравнении данных II и III групп
 P_{1-3} – критерий достоверности различий при сравнении данных I и III групп

По демографическим, клиническим, лабораторным данным и КТ органов грудной клетки не были выявлены достоверные различия, что свидетельствует об однородности сравниваемых групп пациентов, которым применяли противовоспалительную терапию при тяжелом течении COVID-19.

Сравнение результатов лечения пациентов, получивших пульс-терапию метилпреднизолоном, продленную инфузию метилпреднизолона и тоцилизумаб в сочетании с дексаметазоном. Для оценки эффективности методов лечения генерализованного воспаления было проведено сравнение полученных результатов после применения пульс-терапии метилпреднизолоном (I группа), продленной инфузии метилпреднизолона (II группа), тоцилизумаба и дексаметазона (III группа) (Таблица 5).

При попарном сравнении групп выявлено, что во всех трех группах нормализовались температура и уровень сатурации без достоверных различий в показателях. При сравнении ЧДД выявлены достоверные различия, которые не имели существенной значимости.

Таблица 5 - Попарное сравнение физиологических и лабораторных данных пациентов трех группы перед выпиской из стационара

Показатели	I группа	II группа	III группа	P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}
ЧДД, в минуту	18,24±2,57	18,9±3,54	17,54±4,23	0,489	0,030	0,044
Температура, °C	36,67±0,63	36,79±0,57	36,55±0,18	0,05	0,148	0,252
SatO ₂ , %	93,9±4,49	94,07±3,95	95,22±1,83	0,974	0,635	0,652
Количество лейкоцитов, 10 ⁹ /л	10,87±7,41	11,75±6,0	10,34±4,31	0,206	0,398	0,780
Количество лимфоцитов, 10 ⁹ /л	1,37±0,65	1,41±1,16	1,54±0,48	0,280	0,035	0,118
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	246,17±98,17	317,70±143,46	326,88±115,04	0,058	0,691	0,013
Концентрация СРБ, мг/л	10,25 (6,25; 38,65)	18,8 (6,90; 40,25)	15 (7,00; 29,00)	0,499	0,535	0,960
Активность ЛДГ, Ед/л	728,0 (624,0; 1141,0)	583,0 (498,0; 723,0)	637 (480,0; 743,0)	0,011	0,870	0,032
Концентрация ИЛ-6 крови, пг/мл	35,1 (11,2; 250,0)	6,59 (4,19; 19,95)	495,50 (40,15; 755,50)	0,001	0,001	0,023
Примечание: P_{1-2} – критерий достоверности различий при сравнении данных I и II групп P_{2-3} – критерий достоверности различий при сравнении данных II и III групп P_{1-3} – критерий достоверности различий при сравнении данных I и III групп						

При оценке лабораторных данных был выявлен рост количества лейкоцитов, что было закономерным при использовании глюкокортикоидов,

применяемых во всех трех группах. По результатам терапии уровень лейкоцитов в крови во всех группах не имел достоверных различий. Также во всех группах за время лечения увеличилось количество лимфоцитов, но в группе, получившей тоцилизумаб и дексаметазон, их количество составило $1,54 \pm 0,48 \times 10^9/\text{л}$, что было достоверно выше, чем уровень лимфоцитов у пациентов, получивших продленную инфузию метилпреднизолона, $p=0,035$, и выше уровня лимфоцитов у пациентов, получивших пульс-терапию, однако эти различия не были достоверными. Подобная ситуация сложилась и с уровнем тромбоцитов, их количество составило $326,88 \pm 115,04 \times 10^9/\text{л}$ в III группе, что было достоверно выше уровня тромбоцитов в I группе ($p=0,013$) и достоверно не отличалось от II группы пациентов.

Обращает на себя внимание уровень активности ЛДГ, снижение которого было отмечено только в группе продленной инфузии метилпреднизолона, и который на момент выписки из стационара был выше нормальных значений в 2 раза, составляя 583,0 (498,0; 723,0) Ед/л, что достоверно ниже значения группы пульс-терапии ($p=0,011$) и группы тоцилизумаба и дексаметазона ($p=0,032$) (Рисунок 1).

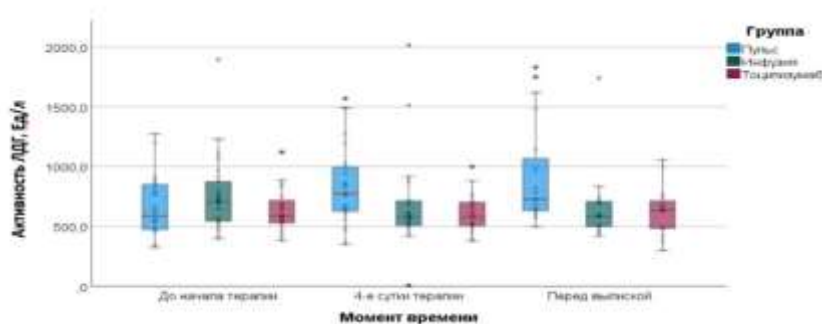


Рисунок 1 - Динамика уровня ЛДГ в крови пациентов трех групп в процессе лечения

Уровень концентрации СРБ неуклонно снижался во всех трех группах, перед выпиской во всех группах был выше нормы, но не имел достоверных различий (Рисунок 2).

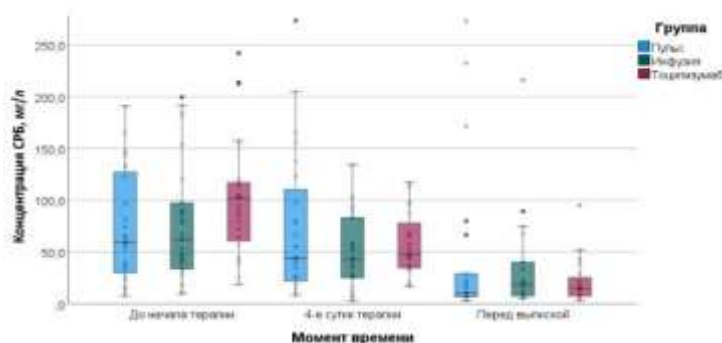


Рисунок 2 - Динамика концентрации СРБ в крови пациентов трех групп в процессе лечения

Оценка показателей концентрации ИЛ-6 в группах на фоне лечения показала следующие результаты: наиболее низкий уровень ИЛ-6 перед выпиской отмечался в группе пациентов с продленной инфузией метилпреднизолона [6,59 (4,19-19,95) пг/мл] по сравнению с уровнем ИЛ-6 у

пациентов, получивших пульс-терапию метилпреднизолоном [35,1 (11,2; 250,0) пг/мл ($p_{1-2}=0,001$)], и пациентов, получивших тоцилизумаб и дексаметазон [495,50 (40,15; 755,50) пг/мл ($p_{2-3}=0,001$)]. При детальном изучении динамики концентрации ИЛ-6 выявлено, что только в группе пациентов, получивших продленную инфузию метилпреднизолона, регистрируется постоянное снижение показателя. В группе получивших пульс-терапию происходил достоверный значительный рост медианы концентрации ИЛ-6 на 4 сутки лечения с последующим снижением к моменту выписки. У пациентов, получивших инфузию ингибитора рецептора ИЛ-6, отмечен закономерный прогрессивный рост показателя за счет наработки и извращенного клиренса цитокина (Рисунок 3).

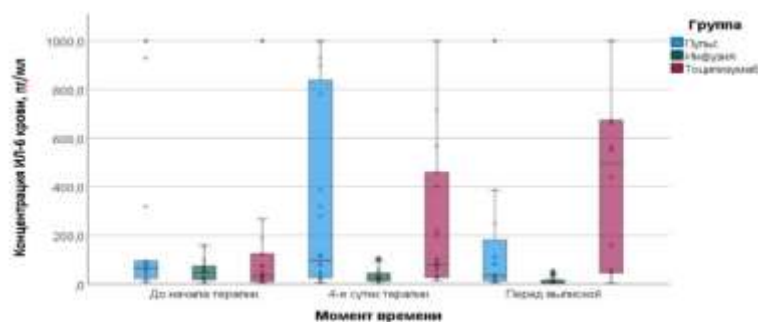


Рисунок 3 - Динамика концентрации ИЛ-6 в крови пациентов трех групп в процессе лечения

Таким образом, оценку динамики уровня СРБ можно рассматривать как наиболее объективный параметр течения воспалительного процесса у пациентов с тяжелым COVID-19. Концентрация данного маркера воспаления постепенно снижалась к моменту нормализации состояния пациента и выписки из стационара, в отличие от концентрации ИЛ-6, уровень которого зависел от типа применяемой противовоспалительной терапии. Продленная инфузия метилпреднизолона в большей степени снижала активность воспаления по сравнению с пульс-терапией метилпреднизолоном и способна контролировать генерализованное воспаление. Применение эффекторных регуляторов цитокинов с целью снижения активности генерализованного воспаления при введении прямых рецепторных ингибиторов приводит к прогрессивному росту концентрации ИЛ-6, которая на этот момент не отражает общей тенденции динамики воспаления и не гармонизирована с другими клиническими и лабораторными показателями, но способна указывать только на извращенную динамику клиренса и отсутствие прямой обратной связи с регуляцией синтеза ИЛ-6.

Проведена оценка динамики воспалительного процесса в легких с помощью КТ органов грудной клетки в группах пациентов, получивших пульс-терапию (I группа), продленную инфузию метилпреднизолона (II группа) и тоцилизумаб с дексаметазоном (III группа). Выявлено, что в I группе наибольшее число пациентов имели отрицательную динамику по данным КТ – 11 (35,6%), что в 1,5 раза превышало количество пациентов с позитивной динамикой – 7 (22,6%). Во II группе количество больных с позитивной

динамикой – 14 (46,7%) превышало количество пациентов с отрицательной динамикой – 4 (13,3%) в 3,5 раза. В III группе разница отмечена в 2,4 раза в пользу позитивных результатов у 12 (42,9%) пациентов в отличие от негативных – у 5 (17,8%) пациентов. Таким образом, в группах, получивших продленную инфузию метилпреднизолона и тоцилизумаб с дексаметазоном, была отмечена общая тенденция к снижению степени воспаления в легких по данным КТ, а в группе, получившей пульс-терапию метилпреднизолоном, вопреки ожиданиям степень воспаления в легких увеличилась, несмотря на проводимую противовоспалительную терапию (Таблица 6).

Таблица 6 - Динамика данных КТ ОГК на фоне терапии в трех группах

Динамика КТ ОГК	I группа	II группа	III группа	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Положительная	7 (22,6%)	14 (46,7%)	12 (42,9%)	0,05	0,77	0,10
Отрицательная	11 (35,6%)	4 (13,3%)	5 (17,8%)	0,04	0,63	0,13
Примечание: P ₁₋₂ – критерий достоверности различий при сравнении данных I и II групп P ₂₋₃ – критерий достоверности различий при сравнении данных II и III групп P ₁₋₃ – критерий достоверности различий при сравнении данных I и III групп						

Представленная выше динамика воспалительного процесса в легких позволяет объяснить необходимость более частого применения высокопоточной оксигенотерапии в I группе – у 24 (77,4%) пациентов, по сравнению с II группой, где эскалация респираторной поддержки потребовалась 21 (70,0%) пациенту, и с III группой, где ВПОТ применяли у 17 (60,7%) пациентов, без достоверных различий, однако с тенденцией по абсолютному количеству: пациенты I группы чаще нуждались в применении высокопоточной оксигенотерапии.

При нарастании признаков дыхательной недостаточности перевод на ВПОТ в изученных группах происходил в среднем на $5,65 \pm 0,76$ (I группа), $7,38 \pm 1,23$ (II группа) и $7,98 \pm 0,84$ (III группа) сутки, без достоверных различий (Таблица 7).

Таблица 7 - Тип респираторной поддержки и сроки ее проведения в группах пациентов, получивших пульс-терапию (I группа), продленную инфузию метилпреднизолона (II группа) и тоцилизумаб и дексаметазон (III группа)

Тип респираторной поддержки	Продолжительность на НПОТ	ВПОТ	Продолжительность на ВПОТ	НИВЛ	ИВЛ
I группа	$5,65 \pm 0,76$	24 (77,4%)	$5,42 \pm 2,44$	10 (32,3%)	7 (22,6%)
II группа	$7,38 \pm 1,23$	21 (70,0%)	$7,95 \pm 2,08$	3 (10,0%)	3 (10,0%)
III группа	$7,98 \pm 0,84$	17 (60,7%)	$4,94 \pm 0,5$	1 (3,6%)	1 (3,6%)
P ₁₋₂	0,316	0,51	0,014	0,03	0,18
P ₂₋₃	0,46	0,46	0,011	0,33	0,33
P ₁₋₃	0,296	0,16	0,44	0,001	0,03
Примечание: P ₁₋₂ – критерий достоверности различий при сравнении данных I и II групп P ₂₋₃ – критерий достоверности различий при сравнении данных II и III групп P ₁₋₃ – критерий достоверности различий при сравнении данных I и III групп					

Продолжительность ВПОТ была самой низкой у пациентов, получавших тоцилизумаб и дексаметазон, и достоверно отличалась от продолжительности ВПОТ у пациентов, получавших продленную инфузию метилпреднизолона. Необходимость проведения НИВЛ и ИВЛ возникла только у 1 (6%) из 17 пациентов, находящихся на ВПОТ. У пациентов, получивших продленную инфузию метилпреднизолона, наблюдалась самая продолжительная потребность в ВПОТ, однако проведение неинвазивной искусственной вентиляции легких (без интубации трахеи) в качестве эскалации респираторной поддержки потребовалась 3 (14,0%) пациентам из 21. Продолжительность высокопоточной оксигенотерапии оказалась самой короткой в группе пациентов, получивших пульс-терапию метилпреднизолоном, ввиду того, что 10 (42,0%) из 24 пациентов потребовался следующий этап респираторной поддержки – НИВЛ, а 7 (22,6%) пациентам – ИВЛ. При сравнении относительных показателей потребности в эскалации респираторной поддержки от НПОТ до НИВЛ в группе пациентов, получивших тоцилизумаб и дексаметазон, эти показатели оказались самыми низкими (6%), в группе пациентов, получивших продленную инфузию метилпреднизолона, этот показатель был выше примерно в 2,7 раза, а в группе получивших пульс-терапию – в 7 раз. Дальнейшая эскалация респираторной поддержки проходила в условиях ОРИТ. Динамика индивидуальной потребности в эскалации респираторной поддержки пациентов всех трех групп до уровня ВПОТ: пульс-терапия метилпреднизолоном (голубая линия), продленная инфузия метилпреднизолона (зеленая линия), тоцилизумаб и дексаметазон (желтая линия), представлена на Рисунке 4.

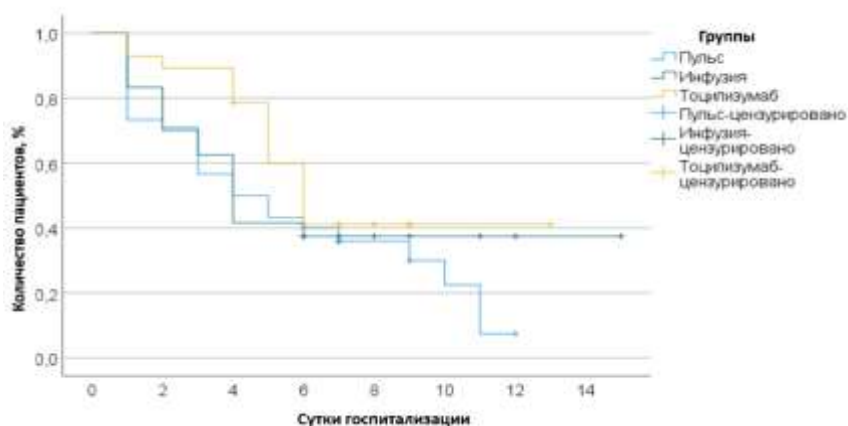


Рисунок 4 - Графики Каплана-Майера потребности в высокопоточной оксигенотерапии

Достоверные ($\chi^2 = 2,436$) различия наблюдались между группой пульс-терапии метилпреднизолоном и группами с продленной инфузией метилпреднизолона и получавших тоцилизумаб и дексаметазон при отсутствии достоверных различий между двумя последними группами. Как видно на графике, в первые 6 суток наименьшее количество пациентов (12 человек) были переведены на ВПОТ в III группе (тоцилизумаб и дексаметазон) в отличие от I группы (пульс-терапия) – 18 пациентов и II группы (продленная инфузия метилпреднизолона) – 20 пациентов.

Ниже представлены развернутые во времени графики начала НИВЛ у пациентов трех изученных групп. Выявлено, что достоверные позитивные различия в количестве пациентов, нуждавшихся в НИВЛ, выявлены между группами, получившими продленную инфузию метилпреднизолона и пульс-терапию метилпреднизолоном ($p=0,03$), и группами, получившими тоцилизумаб и дексаметазон и пульс-терапию метилпреднизолоном ($p=0,001$). Достоверных различий между группами, получившими продленную инфузию метилпреднизолона и тоцилизумаб и дексаметазон ($p=0,33$), обнаружено не было (Рисунок 5).

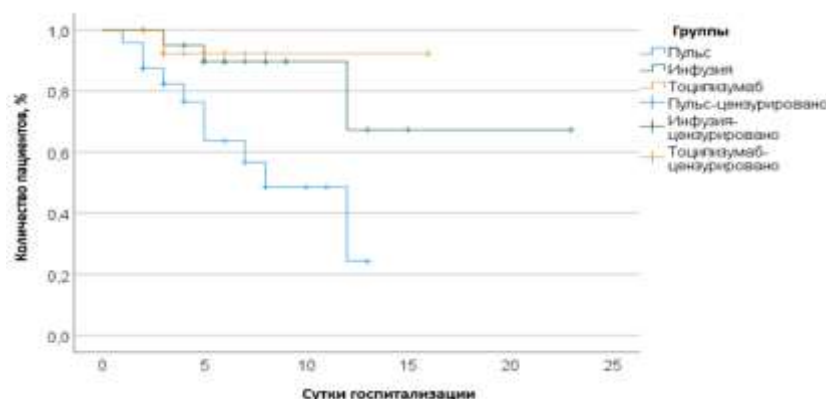


Рисунок 5 - Графики Каплана-Майера потребности в неинвазивной ИВЛ для трех групп пациентов

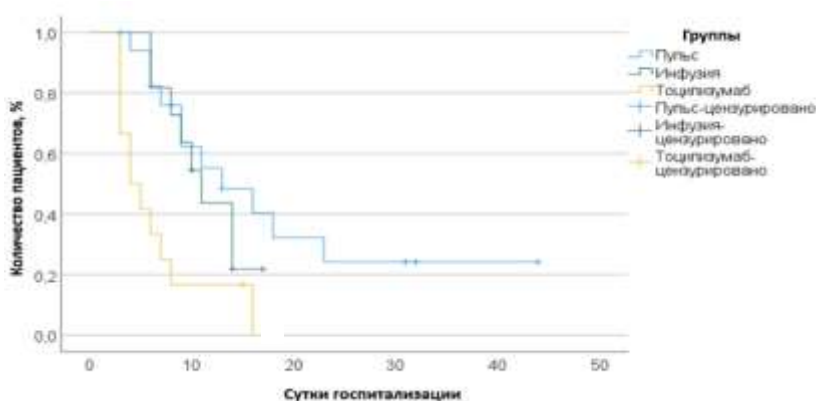
Пациенты с признаками нарастающей дыхательной недостаточности переводились в палаты интенсивного наблюдения (ПИН) инфекционных отделений, а при недостаточной эффективности – в ОРИТ. Данные о количестве пациентов, переведенных в отделение реанимации и интенсивной терапии, длительности их нахождения в ОРИТ, длительности нахождения в стационаре и исходе заболевания обобщены в Таблице 8.

Таблица 8 - Данные течения и исхода пребывания в стационаре пациентов трех групп

Пациенты		I группа	II группа	III группа	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Перевод в ОРИТ		19 (61,3%)	10 (33,3%)	12 (42,9%)	0,0 3	0,4 6	0,16
Продолжительность лечения (дни)	В отделении интенсивной терапии	14,38±8,2	10,82±5,0 2	6,94±1,47	0,1 6	0,1 8	0,01
	В стационаре	19,83±2,6 4	15,96±1,3 8	12,09±1,1 2	0,1 8	0,2 6	0,02
Исход	Выписка	24 (77,5%)	27 (90,0%)	27 (96,5%)	0,1 8	0,3 3	0,03
	Смерть	7 (22,6%)	3 (10,0%)	1 (3,5%)	0,1 8	0,3 3	0,03

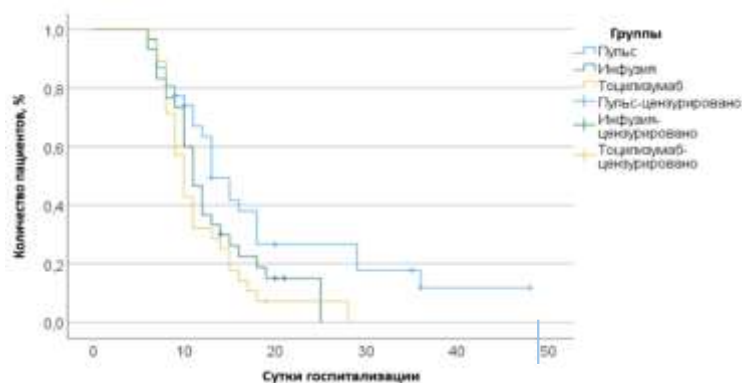
Примечание: P₁₋₂ – критерий достоверности различий при сравнении данных I и II групп
P₂₋₃ – критерий достоверности различий при сравнении данных II и III групп
P₁₋₃ – критерий достоверности различий при сравнении данных I и III групп

Наибольшее количество пациентов, переведенных в ОРИТ (61,3%), было зарегистрировано в группе, получившей пульс-терапию метилпреднизолоном, наименьшее (33,3%) – в группе, получившей продленную инфузию метилпреднизолона, в абсолютном количестве пациентов разница составила 1,9 раза ($p=0,03$). В группе, получившей тоцилизумаб и дексаметазон, число переводов в ОРИТ составило 42,9% больных, что было близким к показателю группы, получившей продленную инфузию, но без достоверных различий (Рисунок 6).



Наибольшее количество летальных исходов – 7 (22,6%) – было зарегистрировано в группе пульс-терапии метилпреднизолоном, что было выше в 2,3 раза в абсолютных показателях и на 12,7% в относительных показателях, чем летальность в группе продленной инфузии метилпреднизолона, а также достигло достоверных различий с уровнем летальности в группе тоцилизумаба и дексаметазона, превышая в 7 раз по абсолютному показателю и на 17,2% по относительному ($p=0,03$).

Общая продолжительность нахождения в стационаре пациентов, получивших пульс-терапию метилпреднизолоном, оказалась достоверно больше, чем у пациентов, получивших тоцилизумаб и дексаметазон ($p=0,015$). Несмотря на близкую по времени продолжительность стационарного лечения пациентов, получавших продленную инфузию метилпреднизолона и тоцилизумаб и дексаметазон, достоверных различий между ними и получившими пульс-терапию метилпреднизолоном не было выявлено (Рисунок 7).



Заключение

Полученные в работе данные дополняют существующие представления об эффективном применении глюкокортикоидов и тоцилизумаба в лечении больных с тяжелым течением COVID-19 с дыхательной недостаточностью. Применение метилпреднизолона в режиме продленной инфузии оказывает значимое выраженное положительное влияние на течение COVID-19, проявляющееся в кратном снижении концентраций провоспалительных цитокинов и острофазных белков в плазме крови после проведенного лечения, способствуя восстановлению функции легких. Продленная инфузия метилпреднизолона при сравнении с режимом пульс-терапии снижает частоту случаев эскалации респираторной поддержки, частоту переводов в ОРИТ и сокращает летальность.

ВЫВОДЫ

1. Тяжелое течение COVID-19 с развитием дыхательной недостаточности чаще встречалось у пациентов с избыточной массой тела, с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Маркерами тяжелого течения являются рутинные методы диагностики – клинический анализ крови (лимфопения), повышение маркеров воспаления (СРБ и ИЛ-6), степень повреждения легких по данным компьютерной томографии.

2. Продленная инфузия метилпреднизолона в качестве метода контроля гипервоспалительного ответа при COVID-19 позволяет эффективно влиять на клиническое течение заболевания, снижать маркеры воспаления, частоту перевода больных в отделение реанимации и интенсивной терапии, потребность в эскалации респираторной поддержки, что позволяет улучшить результаты лечения больных с тяжелым течением COVID-19 с дыхательной недостаточностью.

3. Применение метилпреднизолона в режиме «болюс с последующей продленной инфузией» оказывает выраженное положительное влияние на течение воспалительного ответа, снижает количество переводов пациентов на неинвазивную вентиляцию легких по сравнению с пульс-терапией у больных с тяжелым течением COVID-19 с дыхательной недостаточностью.

4. В результате оценки сравнения применения двух методик нами получены данные об эффективности использования продленной инфузии метилпреднизолона и тоцилизумаба с дексаметазоном в качестве методов контроля гипервоспалительной реакции у больных с тяжелым течением COVID-19 с дыхательной недостаточностью. Продленная инфузия метилпреднизолона снижает выработку провоспалительных цитокинов (ИЛ-6) в 75 раз более эффективна по сравнению с применением комбинации тоцилизумаба и дексаметазона.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшее изучение применения глюкокортикоидов у пациентов с тяжелым течением COVID-19 целесообразно продолжить в формате крупного проспективного рандомизированного клинического исследования с

определением оптимального режима дозирования, сроков и способов их введения. Необходимо выявить наличие взаимосвязи между эффектом от терапии глюкокортикоидами и уровнем экспрессии глюкокортикоидного рецептора на различных стадиях воспаления.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Терапию гипервоспалительного ответа у больных с тяжелым течением COVID-19 с дыхательной недостаточностью следует начинать в инфекционном отделении с применения продленной инфузии метилпреднизолона.

2. Метилпреднизолон следует применять в режиме «болюс с последующей продленной инфузией» у больных с тяжелым течением COVID-19 в дозе 80 мг болюсно в течение часа и затем в той же дозе в виде 24-часовой инфузии до купирования гипервоспалительной реакции.

3. У пациентов с сопутствующей патологией, с признаками тяжелого течения COVID-19 с дыхательной недостаточностью эффективным методом контроля гипервоспалительного ответа является продленная инфузия метилпреднизолона.

4. Продленную инфузию метилпреднизолона следует проводить до достижения стойкого клинического эффекта: купирования лихорадки, снижения уровня СРБ, ЛДГ в сыворотке крови, снижения потребности в респираторной поддержке контроля гипервоспалительного с последующим переводом на таблетированную форму метилпреднизолона (32 мг) со снижением дозы препарата на 2 мг в сутки до полной отмены.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Галкина, С. Н. Влияние режима дозирования метилпреднизолона на развитие острого респираторного дистресс-синдрома у госпитализированных пациентов с COVID-19 / С. Н. Галкина, А. С. Рыбалко, Н. А. Карпун, Е. А. Золотова, С. Н. Переходов, Н. И. Чаус, В. Б. Белобородов, Е. А. Евдокимов // Медицинский алфавит. – 2022. – № 9. – С. 69-74. 5с./3с. ИФ - 0,410; К-2.

2. Галкина, С. Н. Ретроспективный анализ эффективности применения тоцилизумаба и продленной инфузии метилпреднизолона в терапии госпитализированных пациентов с COVID-19 / С. Н. Галкина, А. С. Рыбалко, Н. А. Карпун, Е. А. Золотова, С. Н. Переходов, Н. И. Чаус // Медицинский алфавит. – 2022. – № 23. – С. 15-19. 4с./2с. ИФ - 0,410; К-2.

3. Галкина, С. Н. Лечение осложнений при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации у больного с COVID-19 (клиническое наблюдение) / А. С. Рыбалко, С. Н. Галкина, А. С. Сарыглар, В. А. Колеров, А. В. Воронин, С. Н. Переходов, Н. А. Карпун // Общая реаниматология. – 2022. – Т. 18, № 6. – С. 30-36. 6с./4с. ИФ - 0,356; К-1.

4. Галкина, С. Н. Положительный опыт применения продленной инфузии метилпреднизолона в терапии госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной бактериальной пневмонией / С. Н. Галкина, А. С. Рыбалко, Н. А. Карпун, Н. И. Чаус, В. Б.

Белобородов // Медицинский алфавит. – 2023. – № 25. – С. 50-56. 6с./3с. ИФ - 0,410; К-2.

5. Галкина, С. Н. Эффект гемосорбции с помощью адсорбера CytoSorb при тяжелых осложнениях COVID-19 / А. С. Рыбалко, С. Н. Галкина, А. С. Сарыглар, А. В. Воронин, С.Н. Переходов, Н. А. Карпун // Общая реаниматология. – 2024. – Т. 20, № 4. – С. 30–38. 8с./1,3с. ИФ - 0,356; К-1.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

SatO ₂	сатурация
ВПОТ	высокопоточная кислородотерапия
ИВЛ	инвазивная вентиляция легких
ИЛ-6	интерлейкин-6
КТ	компьютерная томография
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
НИВЛ	неинвазивная вентиляция легких
НПОТ	низкопоточная кислородотерапия
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ОРДС	острый респираторный дистресс-синдром
ПКТ	прокальцитонин
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
СД	сахарный диабет