

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ГАЛКИНА Светлана Николаевна

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

3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
Белобородов Владимир Борисович,
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНА В РЕЖИМЕ «БОЛЮС С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ПРОДЛЕННОЙ ИНФУЗИЕЙ» В ТЕРАПИИ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ COVID-19: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Определение и эпидемиология новой коронавирусной инфекции COVID- 19.....	13
1.1 Роль и место глюкокортикоидов в комплексной терапии госпитализированных пациентов с COVID-19	15
1.2 Влияние режима дозирования метилпреднизолона на развитие острого респираторного дистресс-синдрома у госпитализированных пациентов с COVID- 19	18
1.3 Эффективность применения продленной инфузии метилпреднизолона в терапии госпитализированных пациентов с COVID-19 по сравнению с терапией моноклональными антителами	22
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	25
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	29
3.1 Оценка эффективности применения пульс-терапии у больных с тяжелым течением COVID-19	29
3.2 Оценка эффективности применения продленной инфузии метилпреднизолона у больных с тяжелым течением COVID-19	39
3.3 Оценка эффективности применения тоцилизумаба и дексаметазона у больных с тяжелым течением COVID-19	45

3.4 Сравнение исходных данных пациентов, получивших пульс-терапию метилпреднизолоном, продленную инфузию метилпреднизолона и тоцилизумаб в сочетании с дексаметазоном	52
3.5 Сравнение результатов лечения пациентов, получивших пульс-терапию метилпреднизолоном, продленную инфузию метилпреднизолона и тоцилизумаб в сочетании с дексаметазоном	54
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	67
4.1 Оценка демографических показателей, сопутствующей патологии, симптомов, клинических показателей, результатов лабораторных исследований и компьютерной томографии у пациентов с тяжелым течением COVID-19 получавших и не получавших лечение метилпреднизолоном и комбинацией тоцилизумаба и дексаметазона	68
4.2 Определение наиболее эффективного режима дозирования метилпреднизолона в терапии госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19: продленная инфузия и пульс-терапия	71
4.3 Сравнение эффективности применения продленной инфузии метилпреднизолона с терапией тоцилизумабом в сочетании с дексаметазоном	74
4.4 Разработка протокола противовоспалительной терапии госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19	77
ВЫВОДЫ.....	82
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	83
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	84
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	86

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

В конце 2019 года г. Ухань (Китайская Народная Республика) стал очагом возникновения новой коронавирусной инфекций (COVID-19), распространившейся по всему миру. Возбудителем COVID-19 является коронавирус 2 типа, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2) [37].

У 20% госпитализированных пациентов новая коронавирусная инфекция 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 [58]. Причиной нарушения функции дыхания является избыточный ответ иммунной системы в виде гипервоспалительной реакции, получившее название: «цитокиновый шторм» и сопровождающееся появлением в крови избыточного количества цитокинов и хемокинов [4; 131].

В клинической практике для контроля уровня цитокинов в крови и подавления гиперпродукции в клетках применяются глюкокортикоиды [34; 35; 52; 54; 111; 112] и моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6 [117], что позволяет снизить воспаление и патологические эффекты цитокинов.

Комбинация тоцилизумаба с дексаметазоном (сочетание «моноклональное антитело + глюкокортикоид») является новым, недостаточно изученным методом контроля генерализованного воспаления у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [40; 57; 99; 103; 135].

Эффект подавления выработки цитокинов может быть достигнут с помощью продленной инфузии другого глюкокортикоида - метилпреднизолона. Постоянная высокая концентрация препарата позволяет достигать внегеномные эффекты глюкокортикоидов: снижение синтеза провоспалительных белков, стабилизацию липосомальных мембран клеток, снижение проницаемости капилляров [85].

Несмотря на то, что глюкокортикоиды применяются для контроля воспалительной реакции у госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19 вне отделений интенсивной терапии и реанимации [42; 52; 97; 123; 137], недостаточно изучены оптимальные сроки начала лечения, продолжительность применения, режимы дозирования и методика введения глюкокортикоидов [46; 50; 94].

В 2020 году были опубликованы позитивные клинические результаты и обоснованы фармакологические принципы продленной инфузии глюкокортикоидов при остром респираторном дистресс-синдроме вне зависимости от причины его развития [85]. Показано, что максимальная эффективность достигается при раннем применении глюкокортикоидов в дозах, достаточных для достижения максимального насыщения глюкокортикоидных рецепторов (метилпреднизолон 80–100 мг, дексаметазон 20 мг) [69; 104; 131; 134]. Однако, данных об эффективности у пациентов с тяжелым течением COVID-19 нуждающихся в респираторной поддержке в условиях профильного инфекционного отделения, до настоящего времени не имеется.

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

Степень разработанности темы диссертационного исследования

В настоящее время глюкокортикоиды являются частью протокола лечения госпитализированных пациентов с COVID-19. Они доступны по цене, эффективны и просты в применении [34; 35; 52; 54; 111; 112].

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 [104; 131; 134].

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 [50; 94; 12; 137].

Другим общепризнанным вариантом контроля гипервоспалительной реакции является применение блокаторов рецепторов к интерлейкину-6 (моноклональные антитела), например, тоцилизумаба [117].

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 [103].

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

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.

По результатам диссертационной работы планируются выступления на конференциях, конгрессах, публикация статей в научных журналах по данной теме.

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 результатов

Достоверность результатов подтверждалась современными статистическими исследованиями. 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 бизнес-анализа Microsoft Power BI. Описательная статистика включала в себя использование основных показателей для характеристики имеющихся выборок (минимум, максимум, среднее, 25 центиль, 50 центиль (медиана), 75 центиль, стандартное отклонение). Визуализация данных включала построение box-plot графиков для оценки выборки для каждого показателя.

Для уточнения применимости параметрического инструментария проведена оценка соответствия распределения переменных нормальному закону распределения при помощи критерия Шапиро-Уилка и критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лилиефорса. По результатам данной оценки ввиду малого числа исходов, а также с учетом малого количества пациентов в группах, выявлено, что для всех показателей параметрические критерии сравнения не применимы.

Поэтому для сравнительного внутригруппового анализа проводился непараметрический критерий Вилкоксона для связанных выборок. Для проведения сравнительного межгруппового анализа применили непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Для построения функции, при помощи которой можно рассчитать вероятность дожития пациента до определенного момента времени, использовали метод построения графиков выживаемости Каплана-Майера. Оценка вероятности и расчет статистически значимых различий по времени дожития пациентов до определенного исхода (события) производится при помощи Log-Rank критерия.

Уровень значимости, при котором отвергалась нулевая гипотеза об отсутствии различий между изучаемыми группами при разных методах лечения, выбран равным 0,05.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на:

- XVIII Научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства», которая прошла в онлайн-формате, 05.10.2022г., г. Москва;
- IX Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания», 08-11.11.2022 г., г. Сочи;
- Научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии», 30-31 марта 2023г., г. Санкт-Петербург;
- Научно-практической конференции с международным участием "Всероссийский дискуссионный клуб COVID-19 Update", 12-13 апреля 2023 г., г. Москва;
- Научно-практической конференции «Инфекционные болезни: мультидисциплинарный взгляд», 18-19 апреля 2023 г., г. Санкт-Петербург.

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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует формуле специальности 3.1.22 Инфекционные болезни и областям исследования:

п. 1 «Изучение свойств возбудителей и их взаимодействие с организмом человека, иммунологические, биохимические, патофизиологические изменения в

организме в процессе болезни, лечения и развития постинфекционного иммунитета»;

п. 2 «Клинические проявления инфекционного процесса, повреждения и нарушения функции различных органов и систем, особенности течения заболевания во всех возрастных группах. Прогнозирование течения инфекционного заболевания и его исходов»;

п. 3 «Диагностика инфекционных болезней с использованием клинических, микробиологических, генетических, иммунологических, биохимических, инструментальных и других методов исследования»;

п. 4 «Лечение инфекционных болезней: этиотропная, патогенетическая, генная терапия, иммунотерапия, диетотерапия, физиотерапия, санаторнокурортное лечение, терапия последствий болезни и реабилитация».

Объём 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.

ГЛАВА 1. ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНА В РЕЖИМЕ «БОЛЮС С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ПРОДЛЕННОЙ ИНФУЗИЕЙ» В ТЕРАПИИ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ COVID-19: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение и эпидемиология новой коронавирусной инфекции COVID-19

Согласно определению Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) новая коронавирусная инфекция COVID-19 – это инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2 [48]. Коронавирусы являются представителями семейства Coronaviridae, рода Betacoronavirus, отряда Nidovirales, подсемейства Cornidovirineae; человеческий вирус SARS-CoV-2 относят к особо опасным высокопатогенным возбудителям заболеваний этого подсемейства [25].

Первая вспышка SARS-CoV-2 зарегистрирована в 2019 году в Китайском городе Ухань, после чего вирус распространился по всему земному шару. Высокая контагиозность коронавирусной инфекции и скорость экспансии вируса стали причиной объявления 11 марта 2020 года всемирной пандемии COVID-19 [48].

Природным резервуаром вируса SARS-CoV-2 являются летучие мыши [25; 77], затем - животные, которые едят летучих мышей, и далее по пищевой цепи до человека. Li et al продемонстрировали, что 2019-nCoV на 96% соответствует на уровне генома коронавирусу летучих мышей [77]. От человека к человеку вирус SARS-CoV-2 передается контактным, воздушно-капельным и воздушно-пылевым путем [5].

Решающей адаптационной способностью вируса SARS-Cov-2 для заражения человека (и других млекопитающих) стал тропизм к рецепторам ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) и TMPRSS2, которые находятся на поверхности эпителиальных клеток дыхательных путей, эндотелия сосудов и макрофагов человека [128]. Связывание SARS-CoV-2 с рецептором происходит за счет рецептор-связывающего домена субъединицы S1 вируса. При нарушении

функции АПФ2 происходит сбой в работе ренин-ангиотензиновой системы, усиливается локальное воспаление и растет проницаемость сосудистого русла [2; 3].

В настоящее время вирус SARS-CoV-2 имеет более 1000 генетически различных линий. Мутации вируса повышают его контагиозность и патогенность при распространении от человека к человеку. Как указано в 17 версии временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, в настоящее время в Российской Федерации широко распространены варианты дельта и омикрон, относящиеся ко II группе патогенности [11; 12]. В 2023 году в России зарегистрированы субварианты штамма омикрон - ХВВ.1.5 и ВА.2.75 [24].

По данным университета Джона Хопкинса всего в мире COVID-19 заразились свыше 676 млн. человек. Примерно у 15% заразившихся болезнь протекает в тяжелой форме [48]. Более 6,8 млн. человек умерли от болезни и ее осложнений [47].

Наиболее тяжелой формы заболевания развивались у лиц старше 65 лет и людей с сопутствующими заболеваниями, такими как ожирение, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы [105; 110].

Тяжесть заболевания определяется степенью выраженности воспалительного ответа. Гиперпродукция цитокинов приводит к прогрессированию заболевания, развитию ОРДС и, как следствие, нарастанию острой дыхательной недостаточности [19].

Осложнения, сопровождающие течение вирусной инфекции, и требующие госпитализации больного, представляют собой серьезную нагрузку на системы здравоохранения всего мира. Долговременные последствия перенесенного заболевания, такие как обострение хронических заболеваний, развитие сердечно-сосудистых и аутоиммунных нарушений существенно снижают качество жизни пациентов [91; 108]. В этом контексте поиск эффективных и безопасных методик для ранней деэскалации системных нарушений на раннем госпитальном этапе имеет особую актуальность.

1.2 Роль и место глюкокортикоидов в комплексной терапии госпитализированных пациентов с COVID-19

Традиционно глюкокортикоидные препараты применяют в терапии аутоиммунных болезней в практике ревматолога [21]. Они являются средствами выбора при целом ряде заболеваний аллергической, аутоиммунной и идиопатической этиологии [7; 17; 28], что связано с признанной эффективностью глюкокортикоидов (ГК) и их комбинированным воздействием, сопряженным с проявлением как геномных, так и внегеномных эффектов [15]. Наличие у ГК этих двух групп эффектов позволяет применять их в разных областях медицины [95]: геномные эффекты используются для достижения иммуносупрессии, например, в ревматологии [75; 141], а внегеномные эффекты позволяют достигать быстрого регресса воспалительной реакции и снижения транскрипции генов цитокинов при воспалительных состояниях [78].

На основе данных, полученных в 2020 году в ходе исследования RECOVERY [111; 112], а также основываясь на выводах многоцентрового РКИ группы Villar et al. [133] ВОЗ рекомендует применение системных глюкокортикоидов в терапии пациентов с тяжелым течением COVID-19 [48; 132; 137]. За время, прошедшее с момента начала пандемии COVID-19, опубликован целый ряд работ по применению глюкокортикоидных препаратов в качестве противовоспалительной терапии на госпитальном этапе лечения пациентов с COVID-19 как в инфекционном отделении [4; 10; 26; 30], так и в отделении интенсивной терапии (ОИТ), [89; 134; 137]. Однако, в научной литературе активно продолжают дискуссии о наиболее корректном времени начала, длительности применения, режимах дозирования и методиках введения ГК у госпитализированных больных, инфицированных SARS-CoV-2 [50; 94; 123; 137].

Важно отметить, что подавляющее большинство исследований и мета-анализов, посвященных применению ГК в терапии больных COVID-19, описывают применение этих препаратов у пациентов в тяжелых и критических состояниях [31; 52; 97; 123; 137]. Так, исследователи, изучающие эффекты ГК в терапии

критических состояний, в частности, Edalatifard и соавторы, называют момент перевода в ОРИТ «ранней легочной фазой» COVID-19 [52], хотя на практике легочное повреждение выявляется у пациентов с COVID-19 по результатам проведения компьютерной томографии (КТ) уже при поступлении в стационар, а начальные проявления дыхательной недостаточности развиваются гораздо раньше госпитализации [13; 38; 64].

Кудрявцев и соавторы указывали на наличие легочного повреждения по данным КТ практически у всех поступающих в стационар больных, а дыхательную недостаточность классифицировали как одну из основных причин обращения пациента за медицинской помощью в госпитальное медицинское учреждение [19]. В инфекционном отделении клинические проявления COVID-19 обычно ярко выражены, в ряде случаев могут развиваться синдром выброса цитокинов, лихорадка, интоксикация, боль, анорексия, патологический фибринолиз, синдром капиллярной утечки, которые возможно эффективно купировать с помощью внегеномных эффектов ГК [4; 131].

С учетом вышеуказанного перевод больного в ОРИТ является скорее нежелательным следствием прогрессирования болезни, чем оптимальным временем для начала глюкокортикоидной терапии, тогда как применение ГК уже во время лечения в инфекционном отделении обладает потенциалом для обеспечения регресса воспалительной реакции [8; 10; 37].

Препараты класса глюкокортикоидов различаются по своему геномному и внегеномному механизму действия [44]. Среди них высокой геномной и внегеномной активностью обладает метилпреднизолон [76]. Он имеет наибольшую аффинность к глюкокортикоидным рецепторам [81], а также обладает высокой проникающей способностью в легочную ткань и более длительным периодом выведения [60].

Среди ГК в терапии госпитализированных пациентов с COVID-19 наиболее подробно исследованы эффекты дексаметазона и метилпреднизолона. Визель и соавторы отмечают статистически значимую взаимосвязь применения метилпреднизолона с благоприятным исходом, в случае если такую терапию

начинали не ранее чем на 5-е сутки от начала болезни, при этом раннее назначение дексаметазона, напротив, имело негативные последствия [10]. Яцков и соавторы указывают, что метилпреднизолон являлся «первым и единственным стероидом», назначаемым пациентам с COVID-19 за рубежом на ранних этапах заболевания, а дексаметазон назначали только в тяжелых и критических случаях [30]. Wagner et al в обзоре под названием «Системные глюкокортикоиды в терапии COVID-19» провели всеобъемлющий анализ данных 8075 пациентов, включенных в 11 РКИ, и пришли к выводу, что применение дексаметазона (независимо от дозы, времени начала и способа введения) оказывает незначимое влияние на выживаемость [134]. При этом сравнение дексаметазона и метилпреднизолона (МП), описанное Ranjbar K. et al в тройном слепом рандомизированном исследовании, посвященном применению указанных ГК, однозначно свидетельствует в пользу назначения метилпреднизолон госпитализированным пациентам с гипоксемией на фоне COVID-19 [109]. Hong et al в систематическом обзоре и мета-анализе, рассматривающим применение МП и дексаметазона при COVID-19, пришли к выводу о том, что МП в умеренных дозах имеет преимущество над дексаметазоном в терапии пациентов с тяжелым течением COVID-19 [66; 67].

С точки зрения механизма действия, метилпреднизолон достигает более высокого соотношения легочная ткань – плазма, и таким образом, может быть более эффективным при повреждении легких [34; 35]. В нашей работе мы ориентировались на опубликованные в 2020 году исследования Edalatifard et al. и Meduri et al., 2020, поэтому препаратом выбора в терапии пациентов с тяжелым течением COVID-19 среди глюкокортикоидов стал метилпреднизолон, имеющий преимущества перед прочими глюкокортикоидами в терапии тяжелого течения новой коронавирусной инфекции.

1.3 Влияние режима дозирования метилпреднизолона на развитие острого респираторного дистресс-синдрома у госпитализированных пациентов с COVID-19

На сегодняшний день опубликовано не так много исследований, описывающих методику применения ГК на ранних этапах дыхательной недостаточности на фоне COVID-19, протекающих на госпитальном этапе до перевода пациента в отделение интенсивной терапии. Так, в 2020 году опубликована работа Fadel et al. о раннем краткосрочном применении ГК в терапии госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19 [54]. Авторы описывают применение МП в виде внутривенных инъекций от 0,5 до 1 мг/кг/сутки, разделенных на 2 дозы в течение 3 дней. Сообщается, что такой подход снижает вероятность развития потребности в интенсивной терапии и улучшает клинические исходы. В том же году Визель и соавт. опубликовали статью, посвященную анализу клинического курса 395 госпитализированных больных COVID-19, получавших глюкокортикоидную терапию, однако, пациенты не были стратифицированы по тяжести течения болезни и не ясно, на каком этапе прогрессирования заболевания, в каких дозах и каким способом они получали терапию ГК [10].

Затем в 2021 г. опубликовано исследование RECOVERY Collaborative group [111; 112], описывающее применение ГК в терапии COVID-19 на всех госпитальных этапах. Целью этого исследования являлось сравнение стандартной терапии с комбинированным лечением сочетанием дексаметазона и стандартной терапии, а часть пациентов, включенных в исследование, находилась в ОРИТ. Таким образом, несмотря на большой объем выборки, исследование RECOVERY не дает ответов на вопросы о наиболее эффективных и безопасных режимах внутривенного дозирования других ГК, кроме дексаметазона, а также времени начала терапии и длительности лечения глюкокортикоидами.

В том же году российские исследователи Салухов и соавт. опубликовали работу, в которой рассматривали упреждающее применение невысоких доз глюкокортикоидов в терапии госпитализированных пациентов с пневмониями,

вызванными COVID-19, без гипоксемии [26]. Авторы применяли таблетированную форму метилпреднизолона: 7 таблеток по 4 мг в сутки, разделенные на 2 приема (4 таблетки утром и 3 - днем) и пришли к выводу, что раннее применение малых доз метилпреднизолона в терапии пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной COVID-19, без гипоксемии снижает частоту возникновения жизнеугрожающих осложнений и улучшает исходы заболевания. Однако, согласно новейшему мета-анализу Covello et al., 2023, в который вошли данные 5 РКИ и 1 псевдорандомизированного исследования о клиническом курсе 6634 пациентов, назначение ГК не показано пациентам, которым не требуется кислородная поддержка [46], а применение таблетированных форм не позволяет в полной мере достичь требуемой для стойкого проявления внегеномных эффектов концентрации препарата [51].

Согласно работам признанного эксперта по глюкокортикоидной терапии острых состояний Meduri et al, посвятившего более 25 лет изучению эффектов ГК и опубликовавшего целый ряд крупных научных статей по этой теме [85; 86; 87; 88; 89; 90], при применении ГК важно учитывать, что внегеномные эффекты глюкокортикоидов, снижающие транскрипцию генов цитокинов и позволяющие достичь регресса воспалительной реакции, проявляются в течение нескольких минут; выраженность этих эффектов существенно сокращается при снижении концентрации препарата в плазме [89]. Таким образом, для проявления и полноценного действия внегеномных эффектов ГК необходимо поддержание стабильной концентрации препарата в крови. Достичь такого эффекта возможно путем продленной инфузии, описанной в работе Meduri et al., 2020 [89], или пульсовой, как указывает Edalatifard et al. [52].

Первое описание продленной инфузии МП было опубликовано Meduri и соавт. еще в 1998 г. [87]. В ходе РКИ авторы доказали, что инфузия МП в дозе 2 мг/кг/сутки была эффективна в терапии рефрактерного ОРДС у пациентов ОРИТ по сравнению с контрольной группой плацебо. В публикации 2002 г. Meduri и соавт. описывают усовершенствованный подход к режиму дозирования: нагрузочная доза 2 мг/кг с последующим ежедневным введением той же дозы до 14-х суток и

дальнейшим ее постепенным снижением [85; 89]. Согласно результатам этого РКИ, продленная инфузия МП при ОРДС ускоряет разрешение как системного воспаления, так и периферической приобретенной глюкокортикоидной резистентности. Rezk et al. рассмотрели преимущества раннего применения МП при ОРДС у пациентов отделения интенсивной терапии, которым проводилась ИВЛ, и которых сравнивали с 9 пациентами группы контроля [113]. Режим дозирования ГК, описанный Rezk et al., был схож с предложенной Meduri et al., 2002 методикой в части режима введения препарата и отличался только его абсолютной дозой. В исследовании Rezk et al. за нагрузочной дозой 1 мг/кг следовала инфузия 1 мг/кг/сутки продолжительностью до 14 суток с дальнейшим постепенным снижением дозы.

Наиболее обстоятельная работа, посвященная вопросам назначения, дозирования и методикам введения ГК была опубликована Meduri и соавт. в 2020 г. [89]. Она представляет собой крупный обзор под названием «Фармакологические принципы, лежащие в основе продленного применения глюкокортикоидов в терапии ОРДС». На основании опубликованных в литературных источниках, а также собственных данных авторы предлагают и развернуто обсуждают применение низких и умеренных доз ГК в терапии пациентов ОРИТ в критических состояниях. Предлагаемый авторами режим дозирования метилпреднизолона состоит из нагрузочного болюса 80-100 мг (в зависимости от массы тела) из расчета 1 мг/кг с последующим введением той же дозы путем непрерывной 24-часовой инфузии.

Пульсовое дозирование МП при помощи внутривенного введения традиционно широко применяется с целью достижения рецессии в терапии пациентов на стадии обострения аутоиммунных болезней, таких как эритематозная волчанка, системный васкулит или рассеянный склероз [56]. Современный метод пульс-терапии в лечении госпитализированных пациентов с COVID-19 был описан Edalatifard et al. в РКИ [52], проведенном и опубликованном в том же году (2020), что и обзор Meduri et al [89]. В работе Edalatifard et al. инфузионную пульс-терапию МП рассматривают на примере терапии пациентов с ОРДС в критических состояниях. Авторы

сообщают о более быстром разрешении критического состояния и повышении выживаемости больных. Yaqoob et al. в работе, опубликованной в 2021 г, пришли к выводу о том, что пульс-терапия МП ассоциировалась с сокращением пребывания в отделении интенсивной терапии по сравнению с отсутствием терапии ГК или применением высоких доз данных препаратов [139].

Что касается назначения высоких доз МП, то целый ряд исследований продемонстрировал отсутствие ожидаемой эффективности подобного дозирования. Так, по данным экспериментальных [129] и клинических исследований [74; 127], проведенных до начала пандемии COVID-19, терапия метилпреднизолоном в импульсном режиме не продемонстрировала достаточной клинической эффективности Takaki в лечении ОРДС.

Многоцентровое когортное исследование Watanabe et al, опубликованное в марте 2023 года и посвященное исследованию роли ГК в терапии госпитализированных пациентов с COVID-19, не продемонстрировало эффективности высоких доз МП (500 – 100 мг/сутки); напротив, авторы пришли к выводу о том, что указанные выше дозы ассоциировались с худшими клиническими исходами при сравнении с ГК в меньших дозах. В исследованиях, изучавших применение средне-низких доз МП в терапии COVID-19, напротив, наблюдались более быстрый регресс заболевания [52; 113; 139] и рост выживаемости [52; 113], связанные с применением этого препарата.

Необходимо отметить, что рассмотренные выше работы описывают применение МП у пациентов с ОРДС, находящихся в отделениях интенсивной терапии. Однако, по данным крупного обзора и мета-анализа, опубликованного группой Hong et al. в 2023 году, в который вошли данные 12 групп данных (3 РКИ и 9 нерандомизированных исследований, в общей сложности 2506 госпитализированных пациентов с COVID-19), перевод в ОРИТ на фоне дыхательной недостаточности ассоциируется с более высоким уровнем летальности [36; 66; 67; 72]. Одной из причин такого наблюдения может являться тот факт, что перевод в ОРИТ чаще происходит на более поздних сроках заболевания, затягивая тем самым время назначения ГК. Основываясь на выводах

Steinberg et al. и Ho et al. о более высоком риске смертности, связанном с поздним началом терапии ГК [63; 122], видится перспективным проведение инфузии МП в инфекционном отделении с целью предотвращения прогрессирования ОРДС у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

1.4 Эффективность применения продленной инфузии метилпреднизолона в терапии госпитализированных пациентов с COVID-19 по сравнению с терапией моноклональными антителами

Еще одним аспектом применения ГК в терапии госпитализированных больных COVID-19, является анализ и сравнение эффективности их применения с моноклональными антителами, являющимися второй группой препаратов в терапии гиперпродукции воспалительных цитокинов и хемокинов в рамках фармакологического подхода [43; 117]. Одним из наиболее часто применяемых препаратов из группы моноклональных антител в терапии пациентов с пневмонией на фоне COVID-19 является тоцилизумаб [82]. В апреле 2020 года была опубликована работа Fu et al., в которой описаны положительные изменения клинического курса 21 пациента с коронавирусом-ассоциированным ОРДС при получении одной или двух доз тоцилизумаба (400 мг/доза) в дополнение к стандартной терапии [57]. Основываясь на данных Fu et al, 3 марта 2020 года Национальная комиссия здравоохранения Китайской Народной Республики включила тоцилизумаб в 7-ю версию рекомендаций по терапии COVID-19. Buonaguro et al. описывают улучшение клинических исходов неинтубированных пациентов с дыхательной недостаточностью и высоким уровнем интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка (СРБ), ферритина и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) при применении тоцилизумаба [32; 41]. Maraolo et al. в июле 2021 года описали 9 исследований, в которые было включено более 6000 пациентов: 3358 пациентов в группу тоцилизумаба и 3131 пациент в группу сравнения [82]. По результатам анализа с применением модели с фиксированным эффектом назначение тоцилизумаба ассоциировалось с более высокими шансами выживаемости

($p=0,84$), однако, это наблюдение было более стабильным в группе пациентов с более тяжелым течением болезни.

Напротив, Stone et al. в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании описывают отсутствие значимого влияния тоцилизумаба на риски интубации, летального исхода, а также на общее время кислородной поддержки и клинический курс госпитализированных пациентов с умеренной тяжестью течения COVID-19 ($n=243$) [124]. Несмотря на отсутствие эффективности тоцилизумаба в этом исследовании, авторы отмечают, что его применение не было связано с развитием токсических поражений у пациентов, имеющих целый ряд сопутствующих патологий. Также указано, что у пациентов, получавших тоцилизумаб, реже развивались серьезные инфекционные осложнения, чем у группы плацебо. С этими результатами согласуются выводы РКИ Rabie et al., сравнивающие раннее применение тоцилизумаба со стандартной терапией и свидетельствующие об отсутствии эффективности тоцилизумаба в предотвращении прогрессирования дыхательной недостаточности и наступлении летального исхода госпитализированных больных с тяжелым течением COVID-19 ($n=100$) [106]. Данные крупного систематического обзора и мета-анализа, в который было включено 5 РКИ и 18 когорт пациентов, указывают на отсутствие достаточного количества доказательств ассоциации применения тоцилизумаба со снижением летальности при COVID-19 [73].

Тем не менее, на сегодняшний день, тоцилизумаб широко применяют в терапии госпитализированных пациентов с COVID-19 по всему миру [138]. Традиционно его назначают в комбинации с дексаметазоном, чтобы получить комплекс «моноклональное антитело + глюкокортикоид» для получения комбинированных эффектов [120]. Подобных эффектов, по данным современных публикаций, возможно достичь также путем применения глюкокортикоидов, в частности, метилпреднизолона в виде продленной инфузии [89; 104]. Учитывая высокую стоимость тоцилизумаба, его роль в достижении положительных изменений клинического курса госпитализированных пациентов с COVID-19 и сравнение его

эффектов с внутривенным введением метилпреднизолона представляется важным для изучения.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование является наблюдательным одноцентровым ретроспективным когортным. 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 пациентов с тяжелым течением COVID-19 составили данные 89 историй болезни пациентов с тяжелым течением COVID-19, получивших глюкокортикоиды [23] или/и тоцилизумаб [22] с целью лечения генерализованного воспаления, среди всех включенных в первичный скрининг 352 историй болезни. Полнота выборки была обеспечена охватом, изучались данные историй болезни всех пациентов тяжелым течением COVID-19, поступавших последовательно в период с 1 января по 30 октября 2021 года.

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

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 (№9 от 26.10.2020 года, №10 от 08.02.2021 года, №11 от 07.05.2021 года).

У пациентов изучались показатели, выполненные с помощью клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования и применением статистической обработки данных.

У всех пациентов изучались показатели стандартного спектра клинических и биохимических анализов, которые выполняются на базе лабораторно-диагностического отделения Обособленного подразделения ГБУЗ им. В.П.Демикова ДЗМ «Инфекционный центр». Дополнительно рассчитывались показатели шкал: NEWS2.

Исследование по выявлению РНК SARS-CoV-2 проводилось на аппарате: термоциклер для амплификации нуклеиновых кислот 1000, с использованием наборов реагентов для выявления РНК коронавируса 2019-nCoV методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Инструментальные методы, используемые при проведении клинического исследования: мультиспиральная компьютерная томография на томографе «Revolution EVO» («GE HEALTHCARE JAPAN CORPORATION», Япония).

Тяжесть состояния пациентов и порядок назначения глюкокортикоидов и тоцилизумаба определялись согласно положениям, изложенным в актуальных по времени исследования вариант Временных методических рекомендаций Минздрава РФ. Тяжёлое течение COVID-19 характеризовалось: частотой дыхательных движений $> 30/\text{мин}$, $\text{SpO}_2 \leq 93\%$, $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300 \text{ мм рт.ст.}$, снижением уровня сознания, ажитацией, нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт.ст., диурез менее 20 мл/час), изменениями в легких при КТ (рентгенографии) типичными для вирусного поражения лактат артериальной крови $> 2 \text{ ммоль/л}$, $\text{qSOFA} > 2$ баллов.

Глюкокортикоидные гормоны являлись препаратом первого выбора для проведения противовоспалительной терапии у пациентов с COVID-19. Показанием к назначению глюкокортикоидных гормонов вне отделений реанимации и интенсивной терапии служили наличие признаков цитокинового шторма и нарастание синдрома активации макрофагов (нарастание уровня ИЛ-6, С-реактивного белка сыворотки крови, развитие двух-трехростковой цитопении). В этих случаях рекомендовалось применять метилпреднизолон внутривенно в течение не менее 3 дней. Тоцилизумаб применялся у 40% пациентов. Препарат

вводили по 400 мг внутривенно однократно, в сочетании с глюкокортикоидами.

Исходом эффективного применения глюкокортикоидных гормонов считалась стабилизация клинического состояния, нормализация лабораторных показателей и отсутствие показаний к эскалации противовоспалительной терапии.

С целью проведения сравнительного анализа на первом этапе были сформированы 3 группы пациентов:

Группа 1 (n=31) – пациенты с тяжелым течением COVID-19, которым МП 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 МП (32 мг), после чего дозу препарата постепенно снижали до полной отмены. В дальнейшем именуемая группой «пульс-терапии».

Группа 2 (n=30) – пациенты с тяжелым течением COVID-19, которым МП вводили в нагрузочной дозе 80-100 мг, после чего препарат в такой же дозе вводили непрерывно в виде продленной 24-часовой инфузии до достижения стойкого клинического эффекта, после чего применяли таблетированную форму метилпреднизолона (32 мг) со постепенным снижением дозы до полной отмены препарата. В дальнейшем именуемая группой продленной инфузии.

Группа 3 (n=28) – пациенты с тяжелым течением COVID-19, которым выполнили однократное введение моноклональных антител (тоцилизумаб 400 мг внутривенно капельно) в сочетании с внутривенным болюсным введением 20 мг дексаметазона (ежедневно в течение 5 суток с последующим снижением дозы). При наличии стабильных улучшений дозу дексаметазона снижали на 4 мг каждые 3 суток до полной отмены препарата. В дальнейшем именуемая группой «тоцилизумаба и дексаметазона».

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 бизнес-анализа Microsoft Power BI. Описательная

статистика включала в себя использование основных показателей для характеристики имеющихся выборок (минимум, максимум, среднее, 25 центиль, 50 центиль (медиана), 75 центиль, стандартное отклонение).

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 H-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 непараметрически 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.

Уровень значимости, при котором отвергалась нулевая гипотеза об отсутствии различий между изучаемыми группами, выбран равным 0,05.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Глава 3.1 Оценка эффективности применения пульс-терапии у больных с тяжелым течением COVID-19

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, примерно, 15% пациентам требовалась госпитализация, причем, 5% пациентам - в отделения реанимации и интенсивной терапии [58]. Для оказания специализированной медицинской помощи высокого уровня в инфекционных отделениях были организованы палаты интенсивного наблюдения (ПИН), в которых у пациентов с респираторными нарушениями, не требующими инвазивной вентиляции легких, проводилась респираторная поддержка в виде низко- и высокопоточной оксигенотерапии. Одновременно с респираторной поддержкой, согласно актуальным на момент исследования временным методическим рекомендациям, пациентам с признаками генерализованного воспаления было показано назначение глюкокортикоидов. Одним из вариантов их применения являлась пульс-терапия метилпреднизолоном – метод лечения воспаления, который хорошо изучен и применяется в различных областях медицины: ревматологии, аллергологии, онкологии, интенсивной терапии и инфекционных болезнях [56]. Однако, на момент исследования, данных по целенаправленному изучению этого метода лечения у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекцией было недостаточно [52; 139]. Поэтому первым этапом исследования стало изучения эффективности пульс-терапии метилпреднизолоном.

В группу пациентов, которым проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном (1 группа) были включены все последовательно поступившие пациенты с лабораторно подтверждённым диагнозом COVID-19, старше 18 лет с клиническими и лабораторными признаками генерализованного воспаления: температурой тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$ более 5 дней, уровнем СРБ сыворотки крови > 10 мг/л, ИЛ-6 в сыворотке крови > 50 пг/мл, уровнем фибриногена крови > 4 г/л, уровнем ЛДГ сыворотки > 180 Ед/л; наличием респираторных нарушений в виде одышки $\geq$

22 в минуту; увеличением одышки при физической нагрузке; снижением насыщением 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.

В Таблице 1 представлены демографические данные, особенности преморбидного фона, клинические проявления инфекции, продолжительность госпитализации и исходы лечения пациентов первой группы.

Таблица 1 - Основные показатели пациентов I группы до применения пульс-терапии метилпреднизолоном

Пациенты		I группа (n=31)
Возраст		58,19±10,05
Пол	Мужчина	20 (64,5%)
	Женщина	11 (35,5%)
Преморбидный фон	Ожирение	16 (51,6%)
	Заболевания сердца и сосудов	22 (71,0%)
	Сахарный диабет	8 (25,8%)
Жалобы	Кашель	27 (87,1%)
	Одышка	10 (32,3%)
	Потеря обоняния	5 (16,1%)
	Головная боль	9 (29,0%)
	Слабость	28 (90,3%)
Признаки воспаления	Температура, °C	38,32±0,82
	СРБ, мг/л	59,7 (26,7; 132,0)
	ЛДГ, Ед/л	589,50 (470,25; 852,75)
	ИЛ-6, пг/мл	65,45 (22,05; 151,25)
Признаки повреждения легких	КТ1 (< 25%)	9 (29,0%)
	КТ2 (25 -50%)	9 (29,0%)
	КТ3 (50-75%)	9 (29,0%)
	КТ4 (>75 %)	4 (12,9%)
	SatO ₂	90,7±4,52
Исход	Выписка	24 (77,5%)
	Смерть	7 (22,6%)
Перевод в ОРИТ		19 (61,3%)
Продолжительность лечения (дни)	В отделении интенсивной терапии	14,38±8,2
	В стационаре	19,83±2,64

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Пациентам данной группы метилпреднизолон вводили внутривенно болюсно в течение часа 500 мг в 1-е сутки, 250 мг на 2-е сутки и 125 мг на 3-и сутки. Затем в течение 4-11 суток применяли таблетированную форму метилпреднизолона (32 мг) с последующим снижением дозы с 12 суток на 2 мг в сутки, согласно актуальной 9 версии Временных методических рекомендаций [12].

Глава 3.1.1 Динамика показателей генерализованного воспаления у пациентов, получивших пульс-терапию метилпреднизолоном

Оценка эффективности применения метилпреднизолона в режиме пульс-терапии проводилась по показателям генерализованного воспаления при госпитализации и перед выпиской из стационара. Данные представлены в Таблице 2.

Таблица 2 - 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

При анализе результатов исследования клинических и лабораторных данных: часть показателей (температура тела, количество тромбоцитов, концентрация фибриногена) достоверно изменилась и стала соответствовать нормативным; другая часть - изменилась достоверно, однако оставалась выше (ЧДД, количество лейкоцитов крови) или ниже (сатурация кислорода, количество лимфоцитов крови) нормативных. Показатель прокальцитонина крови был и оставался нормальным.

Показатели, характеризующие уровень воспаления, также имели разнонаправленные изменения: медиана концентрации СРБ снизилась, примерно, в 6 раз, однако это снижение не было достоверным и показатель медианы значений оставался выше нормативных. На Рисунке 1 представлены графики медианы и индивидуальных значений концентрации СРБ. При оценке показателей СРБ перед выпиской отмечались значительные индивидуальные колебания (от нормативных до 400 мг/л), которые, по-видимому, и оказались причиной отсутствия достоверного снижения медианы показателей группы в целом.

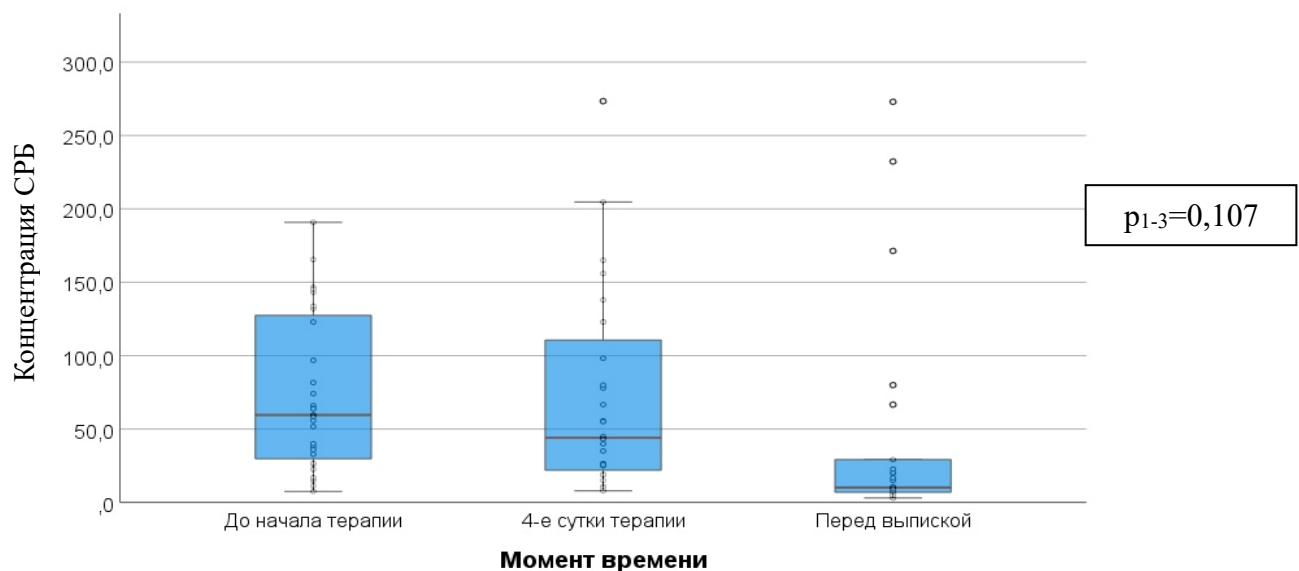


Рисунок 1 - Концентрация СРБ в крови пациентов 1 группы в процессе лечения

Подобные разнонаправленные изменения были выявлены при определении концентрации ИЛ-6: перед выпиской медиана снизилась, примерно, в 2 раза, однако, это снижение не было достоверным и показатель медианы значений

оставался выше нормативного. На Рисунке 2 представлены графики медианы и индивидуальных значений концентрации ИЛ-6 в процессе лечения. При оценке показателей ИЛ-6 перед выпиской также отмечались значительные индивидуальные колебания, так у четверых больных концентрация ИЛ-6 в крови оставалась выше 1000 пг/мл, что, по-видимому, и оказалось причиной отсутствия достоверного снижения медианы показателей.

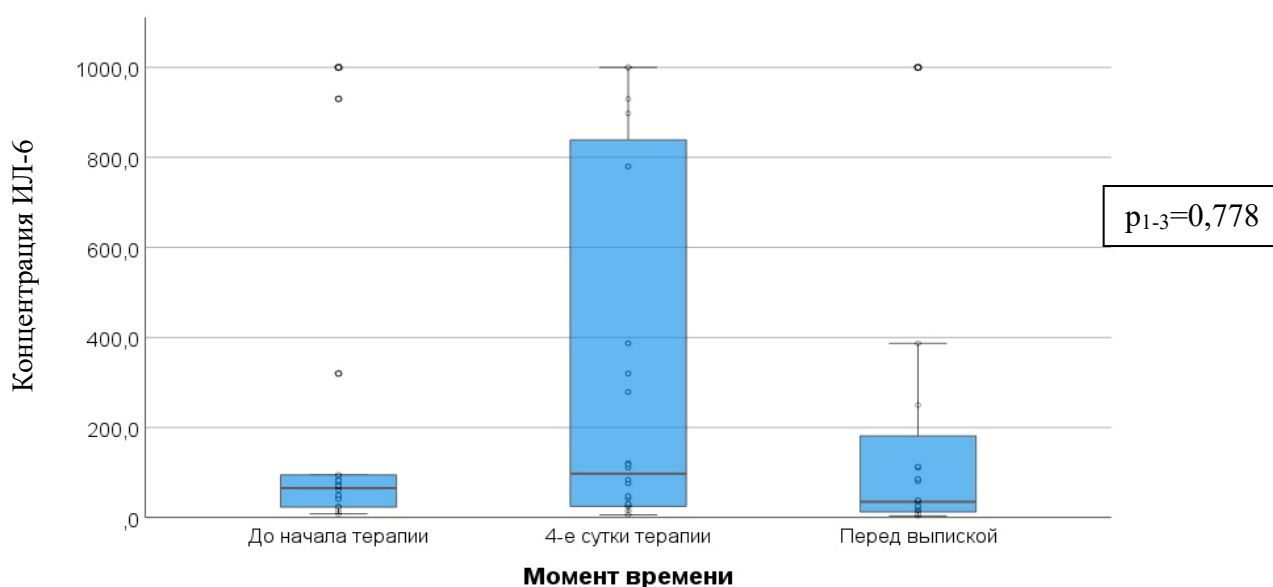


Рисунок 2 - Концентрация ИЛ-6 в I группе в процессе лечения

Показатель количества лейкоцитов повысился до $10,87 \pm 7,41 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p=0,001$) и превысил нормативный уровень, что обычно интерпретируется, как стимуляция выхода нейтрофилов из костного мозга и повышение их количества в периферической крови в результате применения глюкокортикоидов. Динамика показателей количества лейкоцитов отражена на Рисунке 3.

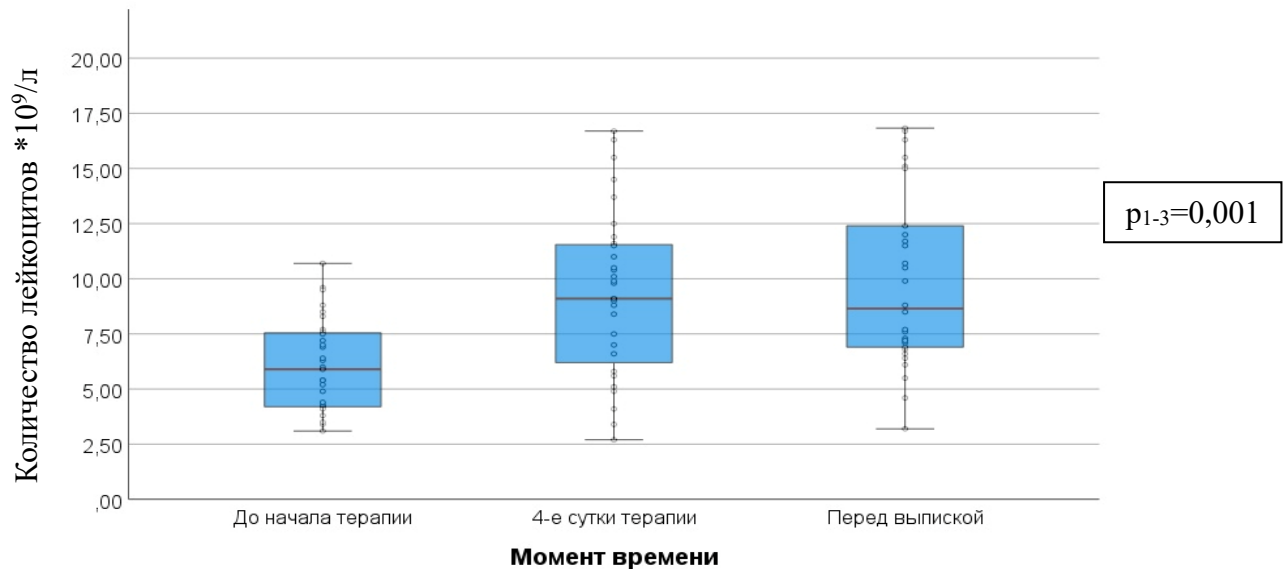


Рисунок 3 – Количество лейкоцитов в I группе в процессе лечения

Показатель активности ЛДГ достоверно повысился на 19,1% перед выпиской из стационара, причем повышение было достоверным как в отношении индивидуальных показателей, так и в отношении показателей медианы значений, наглядная демонстрация представлена на Рисунке 4.

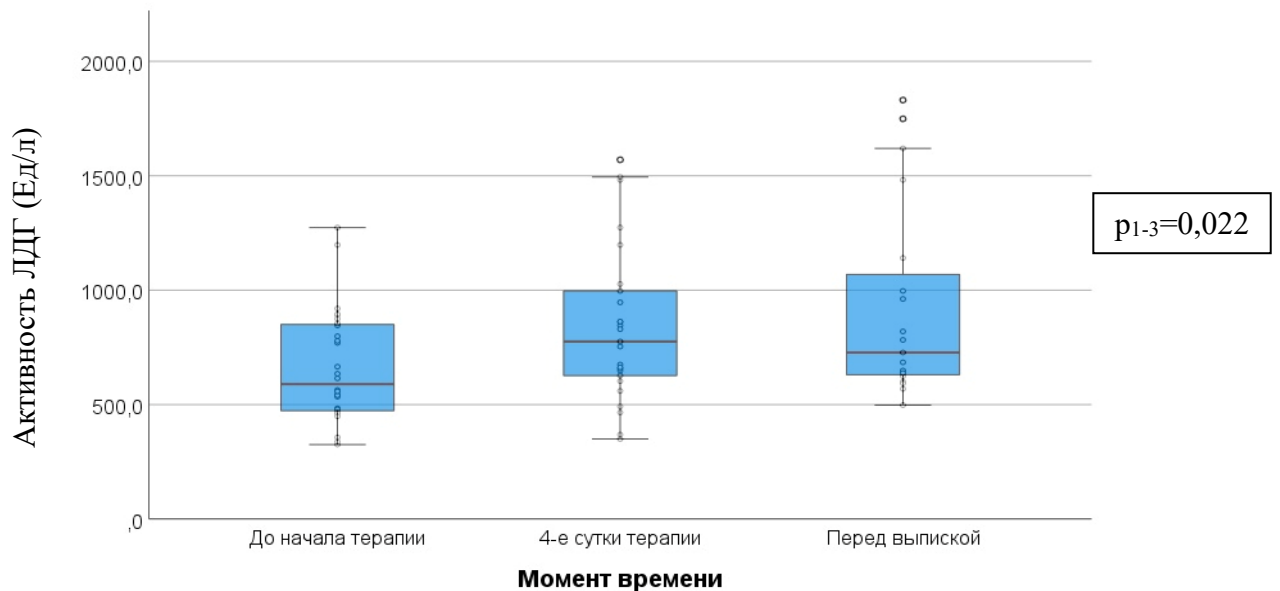


Рисунок 4 - Показатели активности ЛДГ в I группе в процессе лечения

Глава 3.1.2 Динамика воспалительных изменений в легких по данным компьютерной томографии (КТ) у пациентов, получивших пульс-терапию метилпреднизолоном

При оценке динамики воспалительного процесса в легких с помощью КТ органов грудной клетки, а также типа респираторной поддержки были выявлены изменения обобщенные в Таблице 3: снижение степени воспаления паренхимы легких наблюдался только у 7 (22,6%) пациентов, у 13 (41,9%) – не было выявлено изменений, у 11 (35,6%) – наблюдалось увеличение объема повреждения легочной ткани. Все пациенты группы нуждались в низкопоточной оксигенотерапии (НПОТ). Для лечения дыхательной недостаточности высокопоточная оксигенотерапия (ВПОТ) потребовалась 24 (77,4%) пациентам в среднем на $5,39 \pm 0,77$ сутки госпитализации. Применение НИВЛ потребовалось 10 (32,3%) пациентам, 7 (22,6%) пациентам проводилась ИВЛ в условиях ОРИТ.

При необходимости эскалации респираторной поддержки (ИВЛ) пациентам был показан перевод в ОРИТ. Всего в ОРИТ были переведены 19 (61,3%) пациентов, из них после стабилизации состояния 12 - были возвращены в инфекционное отделение, продолжительность лечения в ОРИТ составила в среднем $14,38 \pm 8,2$ суток.

Таблица 3 - Динамика объема повреждения легких по данным КТ на момент госпитализации и перед выпиской из стационара, тип респираторной поддержки и исход

Момент госпитализации	Перед выпиской КТ	Количество пациентов	ВПОТ	НИВЛ	ИВЛ	Выписан	Умер
КТ1 n=9 (29,0%)	КТ1	2	0	0	0	2	0
	КТ2	3	2	1	1	2	1
	КТ3	3	3	1	1	2	1
	КТ4	1	1	1	1	0	1
	Итого	9	6	3	3	6	3
КТ2 n=9 (29,0%)	КТ1	2	1	0	0	2	0
	КТ2	3	2	0	0	3	0
	КТ3	2	2	0	0	2	0
	КТ4	2	2	2	2	1	1
	Итого	9	7	2	2	8	1
КТ3 n=9 (29,0%)	КТ1	1	1	0	0	1	0
	КТ2	2	2	0	0	2	0
	КТ3	5	3	1	0	4	1
	КТ4	1	1	1	0	1	0
	Итого	9	7	2	0	8	1
КТ4 n=4 (12,9%)	КТ1	0	0	0	0	0	0
	КТ2	1	1	1	0	1	0
	КТ3	1	1	0	0	1	0
	КТ4	2	2	2	2	0	2
	Итого	4	4	3	2	2	2
Всего		31	24	10	7	24	7

В подгруппе 1 пациентов (n=9), госпитализированных с КТ1, у 2 пациентов изменения объема повреждения легких отмечено не было и все они были выписаны. Нарастание степени повреждения до КТ2 было выявлено у 3 пациентов, причем 1 из них, несмотря на применение неинвазивных методов респираторной поддержки, потребовался перевод в ОРИТ для проведения искусственной вентиляции легких, больной погиб. Нарастание степени повреждения легких до КТ3 наблюдалось у 3 пациентов, применение методов неинвазивной респираторной поддержки оказалось эффективным у 2 пациентов, одному пациенту потребовался перевод в ОРИТ для проведения инвазивной ИВЛ, этот пациент погиб. Нарастание повреждения легких до КТ4 наблюдалось у 1 пациента, неинвазивная и инвазивная

респираторная поддержка оказались неэффективными, и пациент погиб. Таким образом, нарастание степени повреждения легких у поступивших с КТ1 и проведение комплексного лечения, включавшего пульс-терапию метилпреднизолоном, позволило компенсировать дыхательную недостаточность неинвазивными методами респираторной поддержки у 6 из 9 пациентов.

В подгруппе 2 пациентов ($n=9$), госпитализированных с КТ2, у 2 пациентов был отмечен регресс до КТ1 и оба они были выписаны, только один из них нуждался в высокопоточной оксигенотерапии (ВПОТ). У 3 пациентов изменения объема повреждения легких не обнаружены, все - были выписаны, однако, двум из них потребовалась ВПОТ. Нарастание повреждения легких до КТ3 было выявлено у 2 пациентов, обоим применялась ВПОТ, оба выписаны. КТ4 зарегистрировано у 2 пациентов, несмотря на применение неинвазивных методов респираторной поддержки, обоим потребовался перевод в ОРИТ для проведения искусственной вентиляции легких, один пациент погиб. Таким образом, нарастание степени повреждения легких у пациентов с КТ2 и проведение комплексного лечения позволило компенсировать дыхательную недостаточность неинвазивными методами респираторной поддержки у 8 из 9 пациентов.

В подгруппе 3 ($n=9$), госпитализированных с КТ3, у 3 пациентов отмечена позитивная динамика данных КТ: у 1 - до КТ1, у 2 - до КТ2, все трое были выписаны из стационара. У 5-х пациентов изменений объема повреждения легких отмечено не было: троим потребовалось ВПОТ, одному – неинвазивная искусственная вентиляция легких (НИВЛ) и этот пациент погиб. Нарастание степени повреждения легких до КТ4 было выявлено у 1 пациента, ему потребовался перевод в ОРИТ для проведения НИВЛ, отмечена положительная динамика и пациент выписан. Итого, всем пациентам с КТ4 потребовалась высокопоточная оксигенотерапия, двоим из них - неинвазивная вентиляция легких в условиях ОРИТ, один пациент погиб. Выписаны 8 из 9 пациентов.

В подгруппе 4 пациентов ($n=4$), госпитализированных с КТ4, у двоих пациентов наблюдался позитивная динамика по данным КТ: у одного - до КТ2 и у одного - до КТ3. Причем первому пациенту потребовались все этапы респираторной

поддержки от НПОТ до ИВЛ, пациент был благополучно отлучен от аппарата искусственной вентиляции легких и выписан; а второму потребовалась только высокопоточная оксигенотерапии. У двоих пациентов, несмотря комплексное лечение, включавшее последовательно все виды респираторной поддержки, не удалось добиться снижения степени повреждения легких и дыхательной недостаточности - они погибли.

Таким образом, использование пульс-терапии метилпреднизолоном не в полной мере останавливало нарастание объема повреждения легких по данным КТ у большей части больных, положительная динамика была отмечена лишь у 7 (22,6%) пациентов. Эскалация респираторной поддержки потребовалась 24 (77,4%) пациентам, они нуждались в ВПОТ. Нарастание объема повреждения легких, а также летальные исходы чаще регистрировались у пациентов, госпитализированных с КТ1 и последующим нарастанием клинической симптоматики и изменений в легких. У 7 из 9 больных было выявлено нарастание повреждения легких по данным КТ, 3 больных погибли. У поступивших с КТ4, положительная динамику на фоне лечения наблюдалась только у половины: 2 из 4 пациентов погибли. Таким образом, 23 (77,5%) пациентов из группы, получавших пульс-терапию метилпреднизолоном были выписаны из стационара.

Глава 3.2 Оценка эффективности применения продленной инфузии метилпреднизолона у больных с тяжелым течением COVID-19

В группу пациентов, которым проводилась продленная инфузия метилпреднизолона (2 группа), были включены все последовательно поступившие пациенты с лабораторно подтверждённым диагнозом COVID-19, старше 18 лет с клиническими и лабораторными признаками генерализованного воспаления, соответствующих критериям включения в исследование.

В Таблице 4 представлены демографические данные, особенности преморбидного фона, клинические проявления инфекции, продолжительность госпитализации и исходы лечения пациентов второй группы.

Таблица 4 - Основные показатели пациентов II группы до применения глюкокортикоидов

Пациенты		II группа (n=30)
Возраст		57,77±11,64
Пол	Мужчина	16 (53,3%)
	Женщина	14 (46,7%)
Преморбидный фон	Ожирение	18 (60%)
	Заболевания сердца и сосудов	15 (50%)
	Сахарный диабет	6 (20%)
Жалобы	Кашель	25 (83,3%)
	Одышка	10 (33,3%)
	Потеря обоняния	6 (20,0%)
	Головная боль	10 (33,3%)
	Слабость	26 (86,7%)
Признаки воспаления	Температура, °C	38,2±0,72
	СРБ, мг/л	62,0 (32,25; 108,95)
	ЛДГ, Ед/л	702,5 (537,0; 883,25)
	ИЛ-6, пг/мл	37,35 (13,03; 76,13)

Признаки повреждения легких	КТ1 (<25%)	2 (6,7%)
	КТ2 (25-50%)	13 (43,3%)
	КТ3 (50-75%)	13 (43,3%)
	КТ4 (>75 %)	2 (6,7%)
	SatO ₂	88,1±6,55
Исход	Выписка	27 (90,0%)
	Смерть	3 (10,0%)
Перевод в ОРИТ		10 (33,3%)
Продолжительность лечения (дни)	В отделении интенсивной терапии	10,82±5,02
	В стационаре	15,96±1,38

Пациентам этой группы метилпреднизолон вводили внутривенно болюсно в дозе 1 мг/кг в течение часа, а затем такую же дозу препарата вводили в виде непрерывной 24-часовой инфузии. При достижении стойкого клинического эффекта (купирование лихорадки, стабильное снижение уровня СРБ, ЛДГ сыворотки крови, снижения потребности в респираторной поддержке) применяли таблетированную форму метилпреднизолона (32 мг), после чего дозу препарата постепенно снижали до полной отмены на 2 мг в сутки, согласно рекомендациям актуальной 9 версии Временных методических рекомендаций [12].

Глава 3.2.1 Динамика показателей генерализованного воспаления у пациентов, получивших продленную инфузию метилпреднизолона

Оценка эффективности применения метилпреднизолона в режиме болюс + продленная инфузия проводилась на основании изучения динамики показателей генерализованного воспаления на момент госпитализации и перед выпиской из стационара, данные представлены в Таблице 5.

Таблица 5 - Клинические и лабораторные показатели пациентов II группы при госпитализации и перед выпиской

Показатели	Период наблюдения		p
	До назначения ГКС	Перед выпиской из отделения	
ЧДД, в минуту	20,73±1,72	18,9±3,54	0,002
Температура тела, °C	38,16±0,72	36,79±0,57	0,001
Сатурация O ₂ , %	88,1±6,55	94,07±3,95	0,001
Количество лейкоцитов *10 ⁹ /л	7,05±3,41	11,75±6,0	0,001
Количество лимфоцитов *10 ⁹ /л	1,09±0,57	1,41±1,16	0,038
Количество тромбоцитов *10 ⁹ /л	188,33±87,71	317,70±143,46	0,001
Концентрация фибриногена (г/л)	6,04±1,48	4,58±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

При анализе клинических и лабораторных показателей, часть из них: температура тела, уровень сатурации, количество тромбоцитов и лимфоцитов, концентрация фибриногена, достоверно изменилась и стали соответствовать нормативным; а количество лейкоцитов крови достоверно стало выше. Показатель прокальцитонина крови был и оставался нормальным.

Показатели, характеризующие уровень воспаления: СРБ и ИЛ-6, достоверно снизились, но показатель медианы значений оставался выше нормативных. На Рисунке 5 представлены графики медианы концентрации СРБ. Уровень СРБ снизился на фоне лечения в 3 раза, перед выпиской медиана составила 18,8 (6,9; 40,2) мг/л, что было достоверно ниже ($P_{1-3}=0,023$) исходных значений – 62,0 (32,3; 108,9) мг/л.

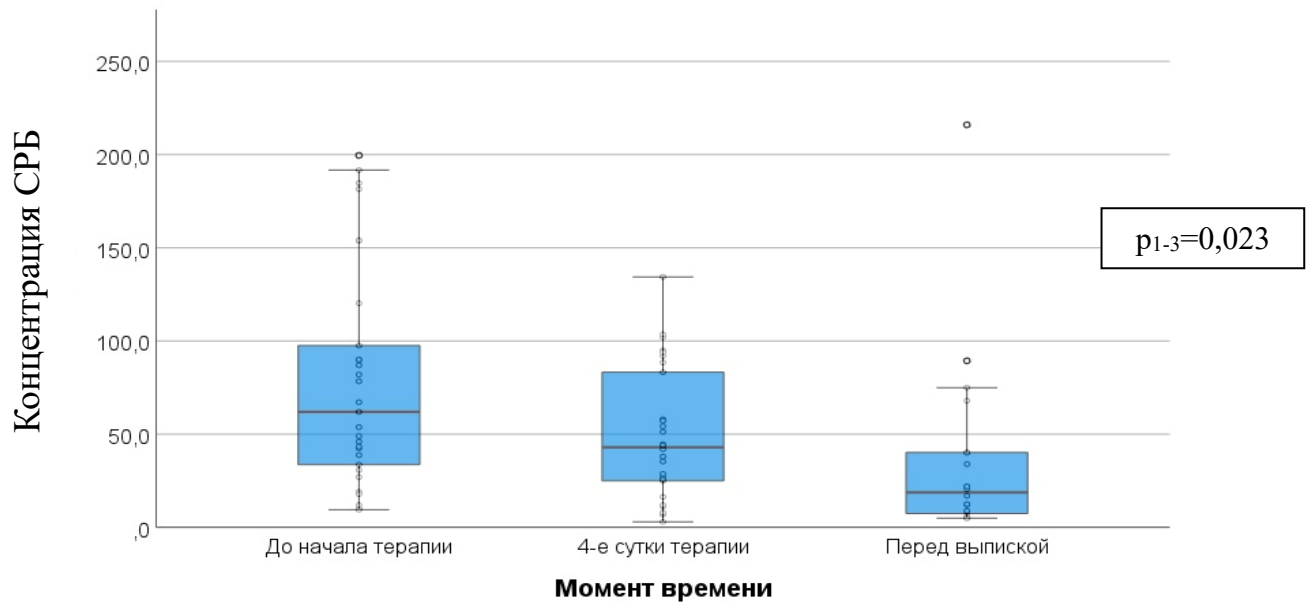


Рисунок 5 - Концентрация СРБ в крови пациентов 2 группы в процессе лечения

На Рисунке 6 представлены графики медианы и индивидуальных значений концентрации ИЛ-6, уровень которого снизился в 6 раз к моменту выписки из стационара. Медиана ИЛ-6 перед выпиской из стационара составила 6,59 (4,19; 19,95) пг/мл, что было достоверно ниже ($P_{1-3}=0,005$) исходного значения - 37,35 (13,03; 76,13) пг/мл.

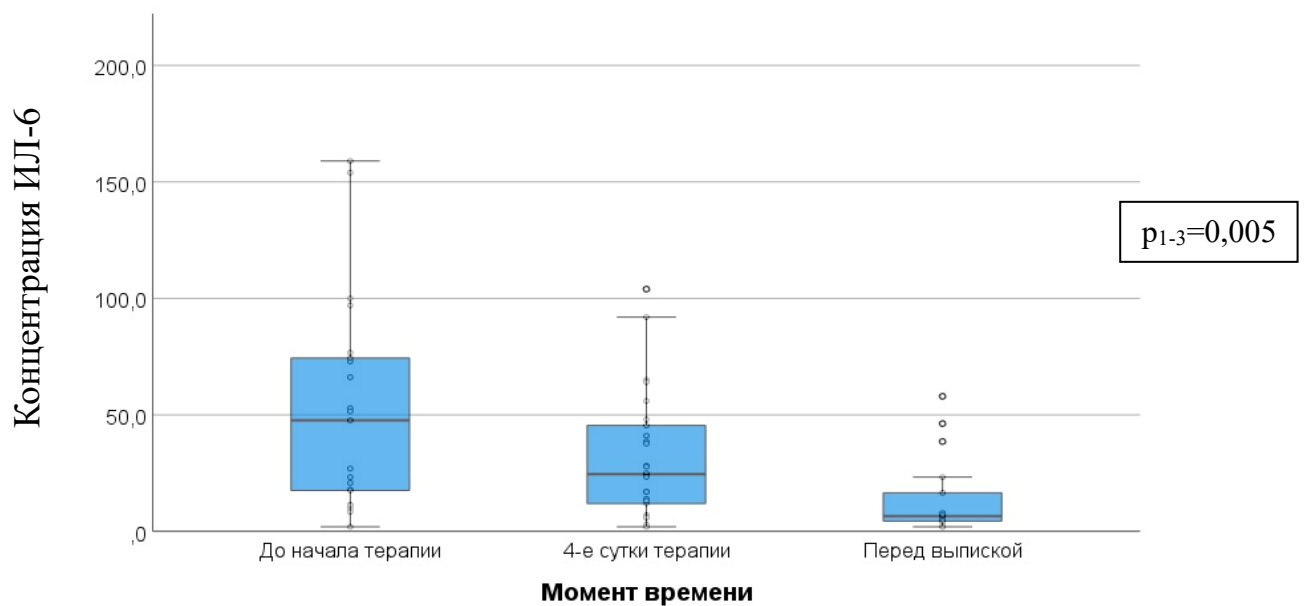


Рисунок 6 - Концентрация ИЛ-6 в крови пациентов 2 группы в процессе лечения

Глава 3.2.2 Динамика показателей воспаления по данным компьютерной томографии легких (КТ) у пациентов, получивших продленную инфузию метилпреднизолона

При оценке динамики воспалительного процесса в легких с помощью КТ, а также типа респираторной поддержки были выявлены изменения представленные в Таблице 6. Снижение степени воспаления по данным КТ наблюдался у 14 (46,7%) пациентов, у 12 (40,0%) – не было выявлено изменения, только у 4 (13,3%) – наблюдалось увеличения объема повреждения. Все пациенты этой группы (n=30) нуждались в проведении низкопоточной оксигенотерапии (НПОТ), из них у 21 (70,0%) пациента в среднем на $6,79 \pm 0,78$ сутки для оптимизации оксигенации начинали проведение высокопоточной оксигенотерапия (ВПОТ). Применение НИВЛ/ИВЛ в условиях ОРИТ потребовалось 3 (10,0%) пациентам.

Таблица 6 - Динамика объема повреждения легких по данным КТ на момент госпитализации и перед выпиской из стационара, тип респираторной поддержки и исход во II группе

Момент госпитализации	Перед выпиской КТ	Количество пациентов	ВПОТ	НИВЛ	ИВЛ	Выписан	Умер
КТ1 n=2 (6,7%)	КТ1	0	0	0	0	0	0
	КТ2	1	1	0	0	1	0
	КТ3	0	0	0	0	0	0
	КТ4	1	1	1	1	0	1
	Итого	2	2	1	1	1	1
КТ2 n=13 (43,3%)	КТ1	5	1	0	0	5	0
	КТ2	7	5	0	0	7	0
	КТ3	0	0	0	0	0	0
	КТ4	1	1	1	1	0	1
	Итого	13	7	1	1	12	1
КТ3 n=13 (43,3%)	КТ1	0	0	0	0	0	0
	КТ2	8	6	0	0	8	0
	КТ3	4	3	0	0	4	0
	КТ4	1	1	1	1	0	1
	Итого	13	10	1	1	12	1
КТ4 n=2 (6,7%)	КТ1	0	0	0	0	0	0
	КТ2	0	0	0	0	0	0

	КТ3	1	1	0	0	1	0
	КТ4	1	1	0	0	1	0
	Итого	2	2	0	0	2	0
Всего		30	21	3	3	27	3

В подгруппе 1 (n=2) госпитализированных с КТ1, у 1 пациента было выявлено нарастание степени повреждения до КТ2, он был выписан; у 1 пациента с нарастанием повреждения легких до КТ4, применение неинвазивных и инвазивных методов респираторной поддержки в условиях ОРИТ оказалось неэффективным, пациент погиб.

В подгруппе 2 (n=13), госпитализированных с КТ2, у 5 пациентов было снижение повреждения легких до КТ1, одному потребовалась респираторная поддержка в виде ВПОТ, все были выписаны. Все 7-х пациентов, у которых не происходило изменение объема повреждения легких, были выписаны, у 5 из них потребовалось проведение ВПОТ. Нарастание повреждения легких до КТ4 было выявлено у 1 пациента, он был переведен в ОРИТ для проведения ИВЛ, пациент погиб. Таким образом, нарастание степени повреждения легких у пациентов с КТ2 и проведение комплексного лечения позволило компенсировать дыхательную недостаточность неинвазивными методами респираторной поддержки у 12 из 13 пациентов.

В подгруппе 3 (n=13), госпитализированных с КТ3, у 8 пациентов отмечена положительная динамика до КТ2, из них у 6 – потребовалось применение ВПОТ, все выписаны из стационара. У 4 пациентов изменения степени повреждения легких отмечено не было: троим – потребовалось применение ВПОТ, все пациенты выписаны. Нарастание степени повреждения легких до КТ4 было выявлено у 1 пациента, ему потребовался перевод в ОРИТ для проведения НИВЛ и ИВЛ, пациент погиб. Итого, 10 пациентам с КТ3 потребовалась высокопоточная оксигенотерапия, одному - ивазивная вентиляция легких в условиях ОРИТ, один пациент погиб. Выписаны 12 из 13 пациентов.

В подгруппе 4 (n=2), госпитализированных с КТ4: у 1 пациента наблюдался положительная динамика до КТ3, у 1 пациента объем повреждения не изменился. Оба пациента нуждались в ВПОТ и были выписаны из стационара. Таким образом,

у обоих пациентов с максимальной степени повреждения легких по данным КТ при был получен позитивный результат комплексного лечения.

Глава 3.3 Оценка эффективности применения тоцилизумаба и дексаметазона у больных с тяжелым течением COVID-19

В III группу пациентов, которым для контроля гипервоспалительной реакции применяли тоцилизумаб и дексаметазон, были включены 28 последовательно поступивших пациентов с лабораторно подтверждённым диагнозом COVID-19, старше 18 лет с клиническими и лабораторными признаками генерализованного воспаления: температурой тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$ более 5 дней, уровнем СРБ сыворотки крови > 10 мг/л, ИЛ-6 в сыворотке крови > 50 пг/мл, уровнем фибриногена крови > 4 г/л, уровнем ЛДГ сыворотки > 180 Ед/л; наличием респираторных нарушений в виде одышки ≥ 22 в минуту; увеличением одышки при физической нагрузке; снижением насыщением 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.

В Таблице 7 представлены демографические данные, особенности преморбидного фона, клинические проявлений инфекции, продолжительность госпитализации и исходы лечения пациентов третьей группы.

Таблица 7 - Основные показатели пациентов III группы до применения тоцилизумаба

Пациенты		III группа (n=28)
Возраст		57,07 $\pm$ 9,3
Пол	Мужчина	16 (57,1%)
	Женщина	12 (42,9%)
Преморбидный фон	Ожирение	13 (46,4%)
	Заболевания сердца и сосудов	15 (53,4%)

	Сахарный диабет	8 (28,6%)
Жалобы	Кашель	24 (85,7%)
	Одышка	8 (28,6%)
	Потеря обоняния	8 (28,6%)
	Головная боль	11 (39,3%)
	Слабость	23 (82,1%)
Признаки воспаления	Температура, °С	38,0±0,82
	СРБ, мг/л	102,2 (57,10; 118,50)
	ЛДГ, Ед/л	589,50 (526,50; 733,50)
	ИЛ-6, пг/мл	34,60 (8,36; 156,00)
Признаки повреждения легких	КТ1 (< 25%)	2 (7,1%)
	КТ2 (25 -50%)	18 (64,3%)
	КТ3 (50-75%)	7 (25,0%)
	КТ4 (>75 %)	1 (3,6%)
	SatO ₂	90,4±4,38
Исход	Выписка	27 (96,5%)
	Смерть	1 (3,5%)
Перевод в ОРИТ		12 (42,9%)
Продолжительность лечения (дни)	В отделении интенсивной терапии	6,94±1,47
	В стационаре	12,09±1,12

Применение тоцилизумаба с дексаметазоном, согласно актуальным рекомендациями по лечению COVID-19 предполагается в период до развития тяжелого повреждения легких с целью подавления цитокинового шторма. Показаниями для назначения тоцилизумаба были сочетание характерных изменений по данным КТ ОГК с двумя и более признаками: снижение SpO₂; СРБ > 60 мг/л; лихорадка > 38 °С в течение 5 дней; число лейкоцитов < 3,0*10⁹ /л; абсолютное число лимфоцитов < 1*10⁹ /л; уровень ИЛ-6 > 40 пг/мл.

Тоцилизумаб в дозе 400 мг вводили однократно внутривенно в течение часа, дексаметазон в дозе 20 мг внутривенно в виде болюса ежедневно в течение 5 суток

с последующим снижением дозы на 4 мг каждые двое суток до полной отмены, согласно актуальной 9 версии Временных методических рекомендаций [12].

Глава 3.3.1 Динамика показателей генерализованного воспаления у пациентов, получивших тоцилизумаб и дексаметазон

Оценка эффективности применения комбинации тоцилизумаб и дексаметазон проводилась по показателям генерализованного воспаления при госпитализации и перед выпиской из стационара. Данные представлены в Таблице 8.

Таблица 8 - Сравнение клинических и лабораторных показателей пациентов получивших тоцилизумаб и дексаметазон (III группы) при госпитализации и перед выпиской

Показатели	Период наблюдения		p
	До назначения ГКС	Перед выпиской из отделения	
ЧДД, в минуту	20,18±1,47	17,54±4,23	0,001
Температура тела, °C	38,05±0,63	36,55±0,18	0,001
Сатурация O ₂ , %	90,4±6,71	95,22±1,83	0,001
Количество лейкоцитов *10 ⁹ /л	6,29±2,93	10,34±4,31	0,001
Количество лимфоцитов *10 ⁹ /л	1,13±0,40	1,54±0,48	0,003
Количество тромбоцитов *10 ⁹ /л	199,64±63,44	326,88±115,04	0,001
Концентрация фибриногена (г/л)	5,65±1,67	3,35±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

При анализе результатов исследования клинических и лабораторных показателей: достоверно снизилась и стали соответствовать нормативным ЧДД, температура тела, сатурация кислорода, количество лимфоцитов крови, концентрация фибриногена; другая часть показателей (количество лейкоцитов и тромбоцитов крови) достоверно стала выше. Показатель прокальцитонина крови был и оставался нормальным.

Показатели, характеризующие уровень воспаления, имели разнонаправленные изменения: медиана концентрации СРБ достоверно снизилась к моменту выписки из стационара, примерно, в 7 раз, а медиана концентрации ИЛ-6 напротив стала выше, оба показателя имели достоверные различия, что отображено на Рисунке 7 и Рисунке 8.

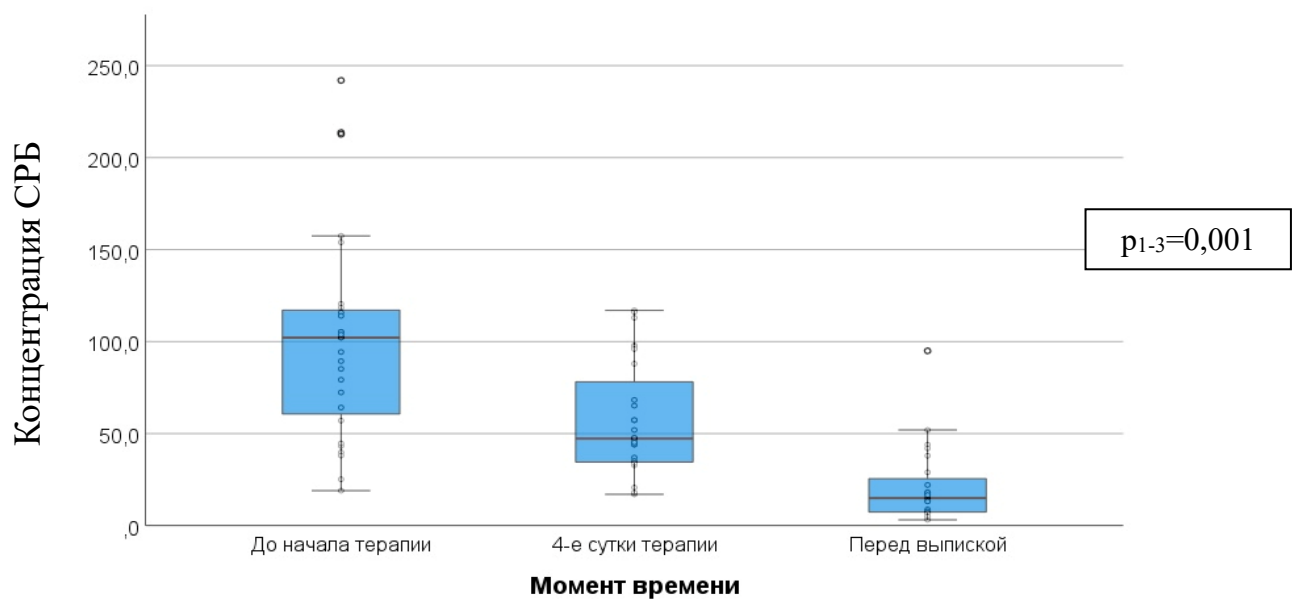


Рисунок 7 - Концентрация СРБ в крови пациентов III группы в процессе лечения

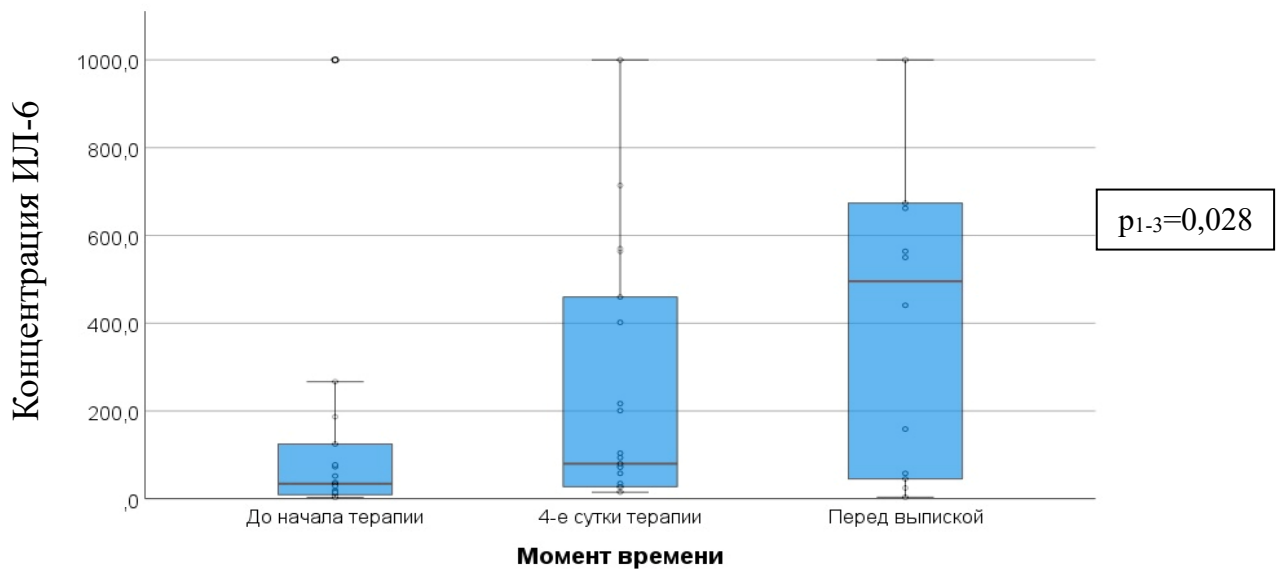


Рисунок 8 - Концентрация ИЛ-6 в крови пациентов III группы в процессе лечения

Повышение концентрации ИЛ-6 на фоне введения тоцилизумаба можно объяснить фармакологической эффективностью данного антагониста рецепторов к ИЛ-6 (IL6-R). При блокировании IL6-R (мембраносвязанного и растворимого) нарушается связывание свободного ИЛ-6. Рекрутированные нейтрофилы и макрофаги синтезируют ИЛ-6 при продолжающемся воспалительном ответе, повышая концентрацию цитокина в крови. Между тем, при блокировании IL6-R происходит прерывание *cis*- и *trans*-сигнализаций, что в свою очередь, приводит к нормализации температуры, снижению концентрации СРБ, замедлению миграции нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления. Подобные выводы согласуются с представленными результатами работы Pelaia C., Calabrese C., Garofalo E. 2021 года.

Повышение количества лейкоцитов до $10,34 \pm 4,31 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p=0,001$) и превышение нормативного уровня, является результатом применения дексаметазона в данной схеме лечения.

Глава 3.3.2 Динамика воспалительных изменений в легких по данным компьютерной томографии (КТ) у пациентов, получивших тоцилизумаб и дексаметазон

В Таблице 9 представлена обобщенная оценка динамики воспалительного процесса в легочной ткани по данным КТ органов грудной клетки, а также типа респираторной поддержки в III группе пациентов.

Таблица 9 - Динамика объема повреждения легких по данным КТ на момент госпитализации и перед выпиской из стационара, тип респираторной поддержки и исход

Момент госпитализации	Перед выпиской КТ	Количество пациентов	ВПОТ	НИВЛ	ИВЛ	Выписан	Умер
КТ1 n=2 (7,1%)	КТ1	0	0	0	0	0	0
	КТ2	2	1	0	0	2	0
	КТ3	0	0	0	0	0	0
	КТ4	0	0	0	0	0	0
	Итого	2	1	0	0	2	0
КТ2 n=18 (64,3%)	КТ1	6	2	0	0	6	0
	КТ2	9	5	0	0	9	0
	КТ3	2	1	0	0	2	0
	КТ4	1	1	1	1	0	1
	Итого	18	9	1	1	17	1
КТ3 n=7 (25,0%)	КТ1	1	1	0	0	1	0
	КТ2	4	3	0	0	4	0
	КТ3	2	2	0	0	2	0
	КТ4	0	0	0	0	0	0
	Итого	7	6	0	0	7	0
КТ4 n=1 (3,6%)	КТ1	0	0	0	0	0	0
	КТ2	1	1	0	0	1	0
	КТ3	0	0	0	0	0	0
	КТ4	0	0	0	0	0	0
	Итого	1	1	0	0	1	0
Всего		28	17	1	1	27	1

В подгруппе 1 (n=2), госпитализированных с КТ1, у 2 пациентов были выявлены изменения объема повреждения легких до КТ2, причем 1-ому из них потребовалась ВПОТ. Оба пациента были выписаны из стационара.

В подгруппе 2 (n=18), госпитализированных с КТ2, у 6 пациентов был отмечен регресс до КТ1, все они были выписаны. Только двоим проводили ВПОТ. У 9 пациентов изменение объема повреждения легких не произошло, все были выписаны, однако, 5 из них проводилась ВПОТ. Нарастание повреждения легких до КТ3 было выявлено у 2 пациентов, обоим применялась ВПОТ, оба выписаны. КТ4 зарегистрировано у 1 пациента, несмотря на применение неинвазивных методов респираторной поддержки, ему потребовался перевод в ОРИТ для проведения искусственной вентиляции легких, пациент погиб. Таким образом, нарастание степени повреждения легких у пациентов с КТ2 отмечено лишь у 3-х пациентов, а проведение комплексного лечения позволило компенсировать дыхательную недостаточность неинвазивными методами респираторной поддержки у 17 из 18 пациентов.

В подгруппе 3 (n=7), госпитализированных с КТ3, у 5 пациентов отмечена положительная динамика по данным КТ: у 1 - до КТ1, у 4 - до КТ2, все 5 были выписаны из стационара. У 2 пациентов изменений объема повреждения легких отмечено не было, обоим потребовалось проведение ВПОТ, оба - выписаны. Таким образом, у всех пациентов с КТ3 удалось компенсировать дыхательную недостаточность неинвазивными методами респираторной.

В подгруппе 4 наблюдался один пациент, госпитализированный с КТ4 и позитивной динамикой до КТ2, которому проводилась ВПОТ, пациент - выписан.

Таким образом, на фоне применения тоцилизумаба с дексаметазоном нарастание объема повреждения легких по данным КТ отмечено лишь у 5 (17,8%) больных, позитивная динамика - у 12 (42,9%). Эскалация респираторной поддержки (ВПОТ) потребовалась 17 (60,7%) пациентам, в среднем на $7,98 \pm 0,84$ сутки госпитализации. Применение ИВЛ потребовалось 1 (3,6%) пациенту в условиях ОРИТ. Всего в ОРИТ были переведены 12 (42,9%) пациентов, из них после стабилизации состояния 11 - были переведены в инфекционное отделение, продолжительность

лечения в ОРИТ составила в среднем $6,94 \pm 1,47$ суток. Единственный летальный исход зарегистрирован у пациента, госпитализированного с КТ2. Таким образом, 27 (96,4%) пациентов из группы, получавших тоцилизумаб и дексаметазон были выписаны из стационара.

Глава 3.4 Сравнение исходных данных пациентов, получивших пульс-терапию метилпреднизолоном, продленную инфузию метилпреднизолона и тоцилизумаб в сочетании с дексаметазоном

Для определения влияния разных методов подавления генерализованного воспаления было проведено сравнение данных показателей групп до начала применения противовоспалительной терапии.

В Таблице 10 представлены данные попарного межгруппового сравнения I группы (группа пульс-терапии) и II группы (группа продленной инфузии метилпреднизолона); II группы и III группы (группа тоцилизумаба и дексаметазона); I и III групп.

Таблица 10 - 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 легких	КТ1 (< 25%)	9 (29,0%)	2 (6,7%)	2 (7,1%)	0,02	0,940	0,03
	КТ2 (25 -50%)	9 (29,0%)	13 (43,3%)	18 (64,3%)	0,24	0,110	0,01
	КТ3 (50-75%)	9 (29,0%)	13 (43,3%)	7 (25,0%)	0,24	0,140	0,73
	КТ4 (>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							

После статистической обработки представленных в таблице данных групп 1 и 2, 2 и 3, 1 и 3 было выявлено наличия достоверных различий только по показателю количества пациентов с хроническими заболеваниями сердца и сосудов, в отношении всех других показателей выявлено отсутствие достоверных различий, что свидетельствует об однородности сравниваемых групп по демографическим, клиническим, лабораторным данным и КТ.

Глава 3.5 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 данных показателей групп после применения пульс-терапии метилпреднизолона (I группа), продленной инфузии метилпреднизолона (II группа), тоцилизумаба и дексаметазона (III группа).

В Таблице 11 представлены данные попарного межгруппового сравнения I группы (группа пульс-терапии) и II группы (группа продленной инфузии метилпреднизолона); II группы и III группы (группа тоцилизумаба и дексаметазона); I и III групп.

Таблица 11 - 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, °С	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 клинических показателей и попарном сравнении групп выявлено, что во всех трех группах нормализовались температура и уровень сатурации без достоверных различий в показателях. Достоверные различия были выявлены при сравнении ЧДД. Самая низкая частота дыхательных движений была в III группе, достоверно отличаясь от показателя I группы, $p=0,044$; и показателя II группы, $p=0,03$. Однако, данные показатели приближались к нормальным и их различия не имели существенно клинической значимости.

При оценке лабораторных данных был выявлен рост лейкоцитов, что было закономерным при использовании глюкокортикоидов, применяемых во всех трех группах. Уровень лейкоцитов крови по результатам лечения во всех группах не имел достоверных различий. Количество лимфоцитов увеличилось за время лечения во всех группах, но в III группе их количество составило $1,54 \pm 0,48 \cdot 10^9/\text{л}$, что было достоверно выше, чем уровень лимфоцитов II группы, $p=0,035$, и выше уровня лимфоцитов I группы, однако эти различия не были достоверными. Подобная ситуация сложилась и с уровнем тромбоцитов, их количество составило $326,88 \pm 115,04 \cdot 10^9/\text{л}$ в группе тоцилизумаба и дексаметазона, что было достоверно выше уровня тромбоцитов группы пульс-терапии ($p=0,013$), и достоверно не отличалась от группы пациентов, которым проводилась продленная инфузия метилпреднизолона.

Следует отметить уровень активности ЛДГ, снижение которой было отмечено только в группе продленной инфузии метилпреднизолона и на момент выписки достигала $583,0 (498,0; 723,0)$ Ед/л, то есть, более чем в 2 раза превышала нормальные значения, но была достоверно ниже значения группы пульс-терапии

($p=0,011$) и группы тоцилизумаба и дексаметазона ($p=0,032$). Наглядная демонстрация представлена на Рисунке 9.

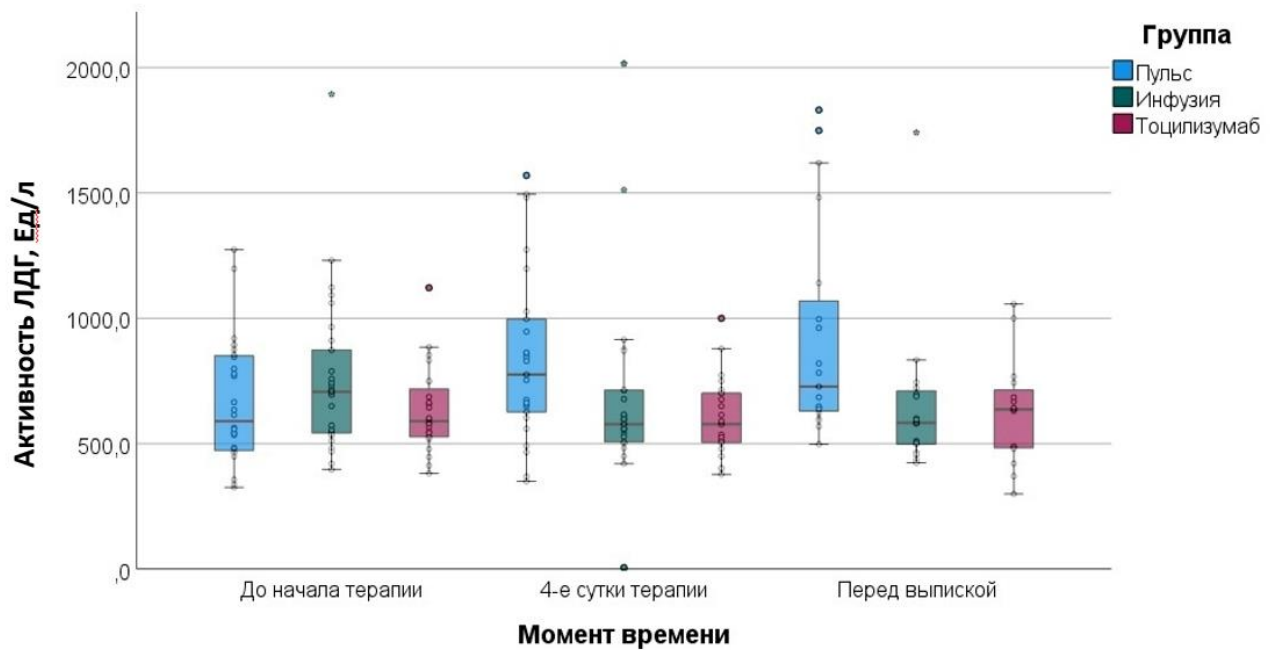


Рисунок 9 - Динамика уровня ЛДГ в крови пациентов трех групп в процессе лечения

При оценке динамики маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-6) следует отметить, что концентрация СРБ в крови пациентов трех групп перед выпиской не имела достоверных различий. Наглядная демонстрация представлена на Рисунке 10.

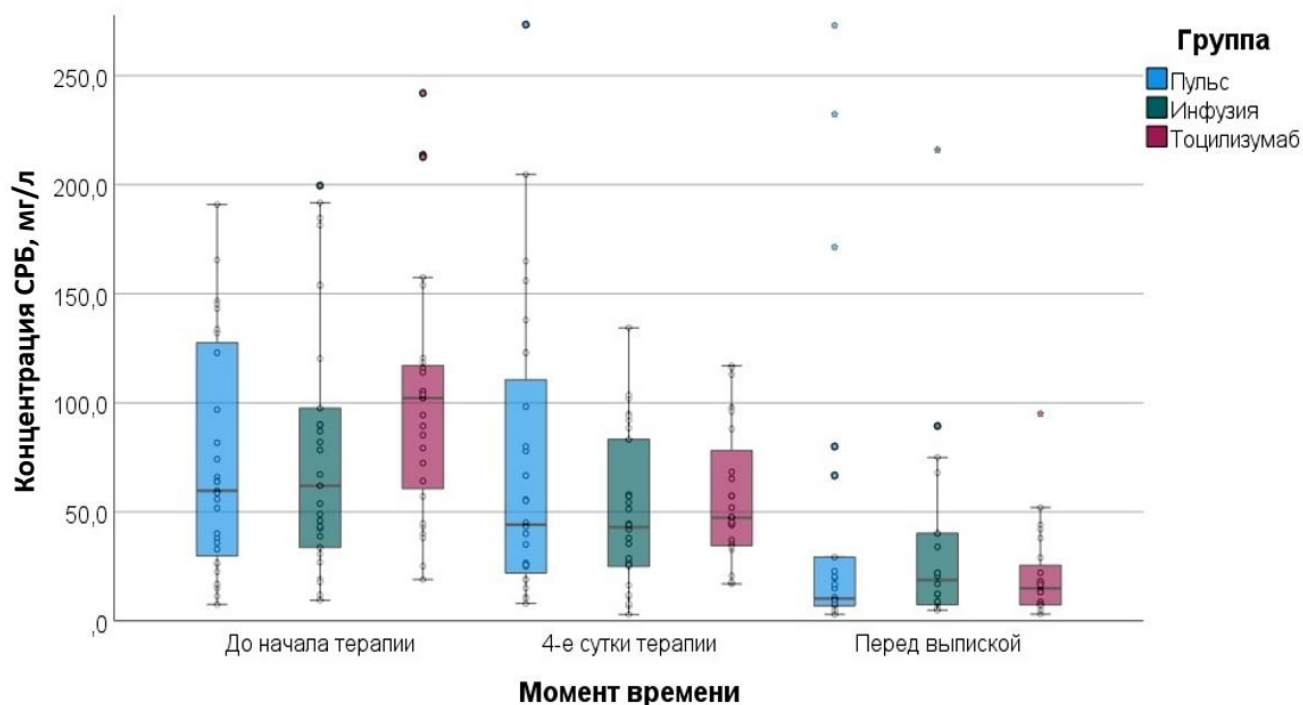


Рисунок 10 - Динамика концентрации СРБ в крови пациентов трех групп в процессе лечения

При оценке динамики отмечается достоверное снижение концентрации СРБ в крови пациентов во всех трех группах за время лечения, причем эта динамика имела постоянный характер снижения. Перед выпиской уровень СРБ у пациентов всех исследованных групп не имел достоверных различий.

Выявлены различные показатели концентрации ИЛ-6 в группах на фоне лечения. 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 пациентов получивших пульс-терапию метилпреднизолона [35,1 (11,2; 250,0) пг/мл ($p_{1-2}=0,001$)] и группы получивших тоцилизумаб и дексаметазон [495,50 (40,15; 755,50) пг/мл ($p_{2-3}=0,001$)]. При изучении динамики концентрации ИЛ-6 необходимо отметить, что только в группе пациентов получивших продленную инфузию метилпреднизолона отмечается постоянное снижение показателя, динамика отражена на Рисунке 11. В группе получивших пульс-терапию отмечается 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 происходил закономерный прогрессивный рост показателя за счет наработки и извращенного потребления цитокина.

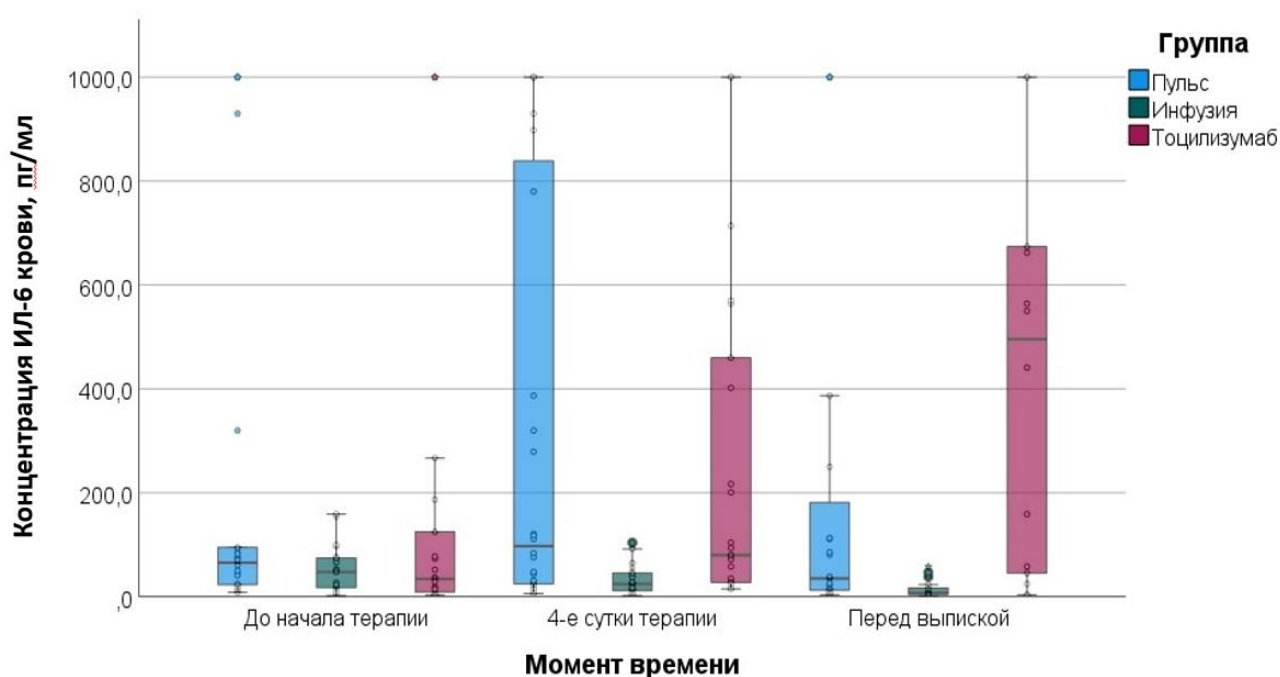


Рисунок 11 - Динамика концентрации ИЛ-6 в крови пациентов трех групп в процессе лечения

Таким образом, наиболее объективный характер течения воспалительного процесса с клинической точки зрения описывает динамика СРБ, концентрация которого имеет характер постепенного снижения к моменту нормализации состояния пациента и выписки из стационара. Динамика концентрации ИЛ-6 указывает на то, что продленная инфузия метилпреднизолона в большей степени снижает 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

Важно отметить, что всем пациентам изученных групп после госпитализации требовалось проведение различных по продолжительности методов респираторной поддержки, данные обобщены в Таблице 13.

Таблица 13 - Тип респираторной поддержки и сроки ее проведения в группах пациентов, получивших пульс-терапию (I группа), продленную инфузию метилпреднизолона (II группа) и в группе пациентов, получивших тоцилизумаб и дексаметазон (III группа)

Тип респираторной поддержки	Продолжительность на НПОТ	ВПОТ	Продолжительность на ВПОТ	НИВЛ	ИВЛ
I группа	5,65±0,76	24 (77,4%)	5,42±2,44	10 (32,3%)	7 (22,6%)
II группа	7,38±1,23	21 (70,0%)	7,95±2,08	3 (10,0%)	3 (10,0%)
III группа	7,98±0,84	17 (60,7%)	4,94±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					

Представленная выше динамика воспалительного процесса в легких объясняет необходимость более частого применения высокопоточной оксигенотерапии в I группе – у 24 (77,4%), чем во II группе, где ВПОТ применили у 21 (70,0%) пациентов, и в III группе, где эскалация респираторной поддержки потребовалась 17 (60,7%) пациентов.

Продолжительность низкопоточной оксигенотерапии в изученных группах составила 5,65±0,76 (I группа), 7,38±1,23 (II группа) и 7,98±0,84 (III группа) суток. Достоверных различий по этому показателю получены не было, однако необходимо отметить, что более ранняя потребность эскалации респираторной поддержки зависит от степени функциональных нарушений в легких, возникших в результате

инфекционного воспаления. Поэтому меньшая величина этого показателя указывает на более раннюю потребность в эскалации респираторной терапии.

На Рисунке 12 представлена развернутая во времени динамика индивидуальной потребности в эскалации респираторной поддержки пациентов трех групп до уровня высокопоточной оксигенотерапии: пульс-терапия метилпреднизолона (голубая линия), продленная инфузия метилпреднизолона (темно-синяя линия), тоцилизумаб и дексаметазон (желтая линия), без достоверных различий между группами, $p=0,296$. Причем в первые 6-ть суток, как отражено на графике, в группе тоцилизумаба и дексаметазона, на ВПОТ были переведены 12 человек, что было меньше чем в I группе (пульс-терапия) – 18 пациентов, и во II группе (продленная инфузия метилпреднизолона) – 20 пациентов. Позднее 6-х суток госпитализации доля пациентов, нуждающихся в высокопоточной оксигенотерапии не менялась в группе тоцилизумаба и дексаметазона и в группе продленной инфузии метилпреднизолона, в отличие от группы пульс-терапии метилпреднизолона, где доля пациентов, нуждающихся в эскалации респираторной поддержки, продолжала расти.

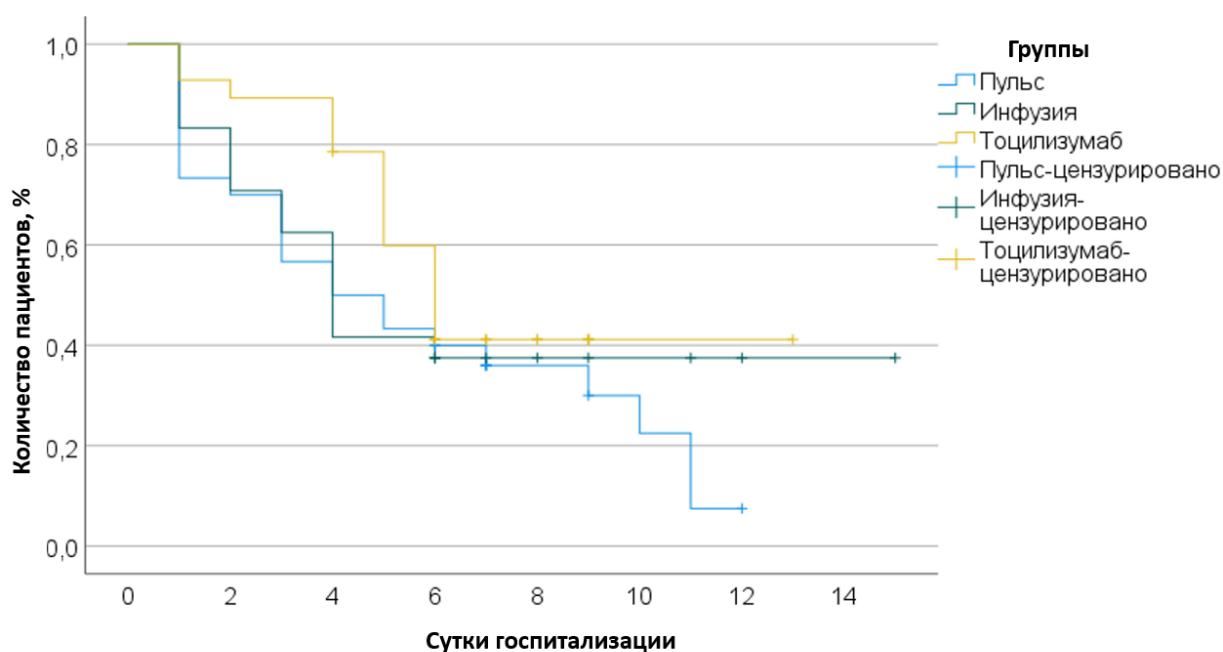


Рисунок 12 - График Каплана-Майера потребности в высокопоточной оксигенотерапии для трех групп пациентов

Количество пациентов, нуждавшихся в проведении высокопоточной оксигенотерапии также различалось недостоверно: 24 (77,4%), 21 (70,0%) и 17 (60,7%), однако следует отметить тенденцию по абсолютному количеству: пациенты I группы чаще нуждались в применении высокопоточной оксигенотерапии.

Продолжительность высокопоточной оксигенотерапии (ВПОТ) оказалась самой низкой у пациентов, получавших тоцилизумаб и дексаметазон, и достоверно отличалась от пациентов, получавших продленную инфузию метилпреднизолона, при этом необходимость в дальнейшей эскалации возникла только у 1 (6,0%) из 17 пациентов, нуждавшихся в ВПОТ. У пациентов, получивших продленную инфузию метилпреднизолона, наблюдалась самая продолжительная потребность в ВПОТ, однако дальнейшая эскалация респираторной поддержки с необходимостью проведения неинвазивной искусственной вентиляции легких (без интубации трахеи) потребовалась 3 (14,0%) пациентам из 21. Продолжительность ВПОТ оказалась самой короткой в группе пациентов, получивших пульс-терапию метилпреднизолона, однако, эскалация респираторной поддержки потребовалась наибольшему количеству пациентов: 10 (42,0%) из 24. При сравнении относительных показателей потребности в эскалации респираторной поддержки от высокопоточной оксигенотерапии до неинвазивной искусственной вентиляции легких в группе пациентов, получивших тоцилизумаб и дексаметазон, оказались самыми низкими (6,0%), 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 реанимационного отделения. В группах пациентов, получивших тоцилизумаб и дексаметазон (1 пациент) и продленную инфузию метилпреднизолона (3 пациента) неинвазивная ИВЛ оказалась неэффективной и потребовалась дальнейшая эскалация до инвазивной ИВЛ. В группе, получавшей пульс-терапию метилпреднизолона, потребность в инвазивной ИВЛ возникла у 7 (70,0%) из 10 пациентов.

На Рисунке 13 представлены развернутые во времени графики начала неинвазивной ИВЛ у пациентов трех изученных групп. Необходимо отметить, что достоверные позитивные различия в количестве пациентов, нуждавшихся в неинвазивной ИВЛ, выявлены между группами, получившими продленную инфузию метилпреднизолоном и пульс-терапию метилпреднизолона ($p=0,03$) и группами, получившими тоцилизумаб и дексаметазон и пульс-терапию метилпреднизолоном ($p=0,001$). Достоверных различий между группами, получившими продленную инфузию метилпреднизолона и получившими тоцилизумаб и дексаметазон ($p=0,33$) обнаружено не было.

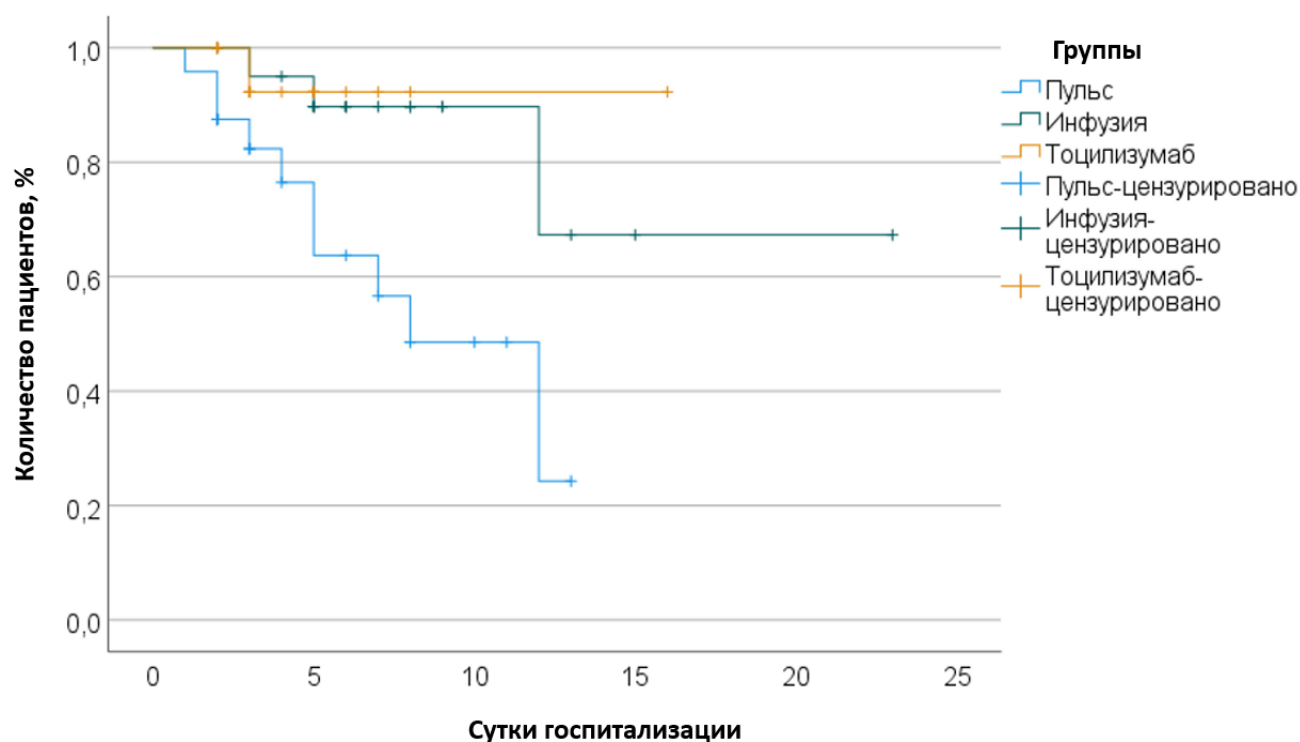


Рисунок 13 - График Каплана-Майера потребности в неинвазивной ИВЛ для трех групп пациентов

При нарастании признаков дыхательной недостаточности пациенты переводились в палаты интенсивного наблюдения (ПИН) инфекционных больных, а при недостаточной эффективности – в отделение реанимации и интенсивной терапии. Данные о количестве пациентов, переведенных в ОРИТ, длительности их нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии, длительность нахождения в стационаре и исход заболевания обобщен в Таблице 14.

Таблица 14 - 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%)	0,03	0,46	0,16
Продолжительность лечения (дни)	В отделении интенсивной терапии	14,38±8,2	10,82±5,02	6,94±1,47	0,16	0,18	0,01
	В стационаре	19,83±2,64	15,96±1,38	12,09±1,12	0,18	0,26	0,015
Исход	Выписка	24 (77,5%)	27 (90,0%)	27 (96,5%)	0,18	0,33	0,03
	Смерть	7 (22,6%)	3 (10,0%)	1 (3,5%)	0,18	0,33	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							

Наиболее часто перевод в ОРИТ требовался пациентам, получившим пульс-терапию метилпреднизолоном (61,3%), наименее часто перевод в ОРИТ требовался пациентам, получившим продленную инфузию метилпреднизолона (33,3%), в абсолютном количестве пациентов разница составила 1,9 раза (p=0,03). Показатель перевода в ОРИТ у пациентов, получивших тоцилизумаб и дексаметазон, оказался близким (42,9%) к показателю пациентов получивших продленную инфузию, но не достигал достоверных различий. На Рисунке 14 представлены графики Каплана-Майера, суммирующие по времени количество пациентов, переведенных в ОРИТ.

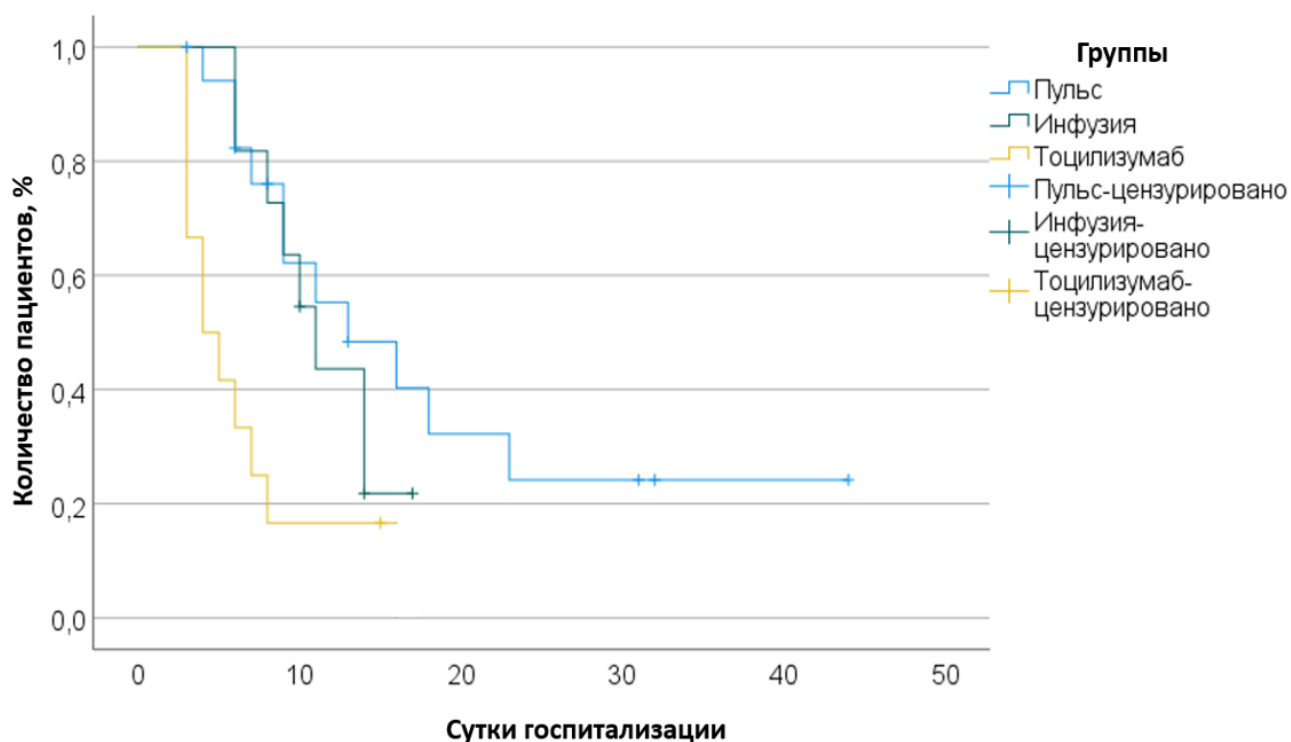


Рисунок 14 - График Каплана-Майера сроки перевода в ОРИТ пациентов трех групп

Летальный исход наиболее часто наблюдался у пациентов, получивших пульс-терапию метилпреднизолоном - 7 (22,6%), у пациентов, получивших продленную инфузию метилпреднизолона, он был ниже в 2,3 раза в абсолютных показателях и на 12,7% - в относительных, однако показатели достоверно не различались. Наиболее низкий показатель летальности был выявлен в группе, получавших тоцилизумаб и дексаметазон - он оказался ниже, чем у пациентов, получивших пульс-терапию метилпреднизолона, в 7 раз по абсолютному показателю и на 17,2% - по относительному, причем различия достигали достоверного уровня ($p=0,03$).

Общая продолжительность лечения в стационаре пациентов, получивших пульс-терапию метилпреднизолона, оказалась достоверно больше, чем 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 метилпреднизолона не было выявлено. Данные отражены на Рисунке 15.

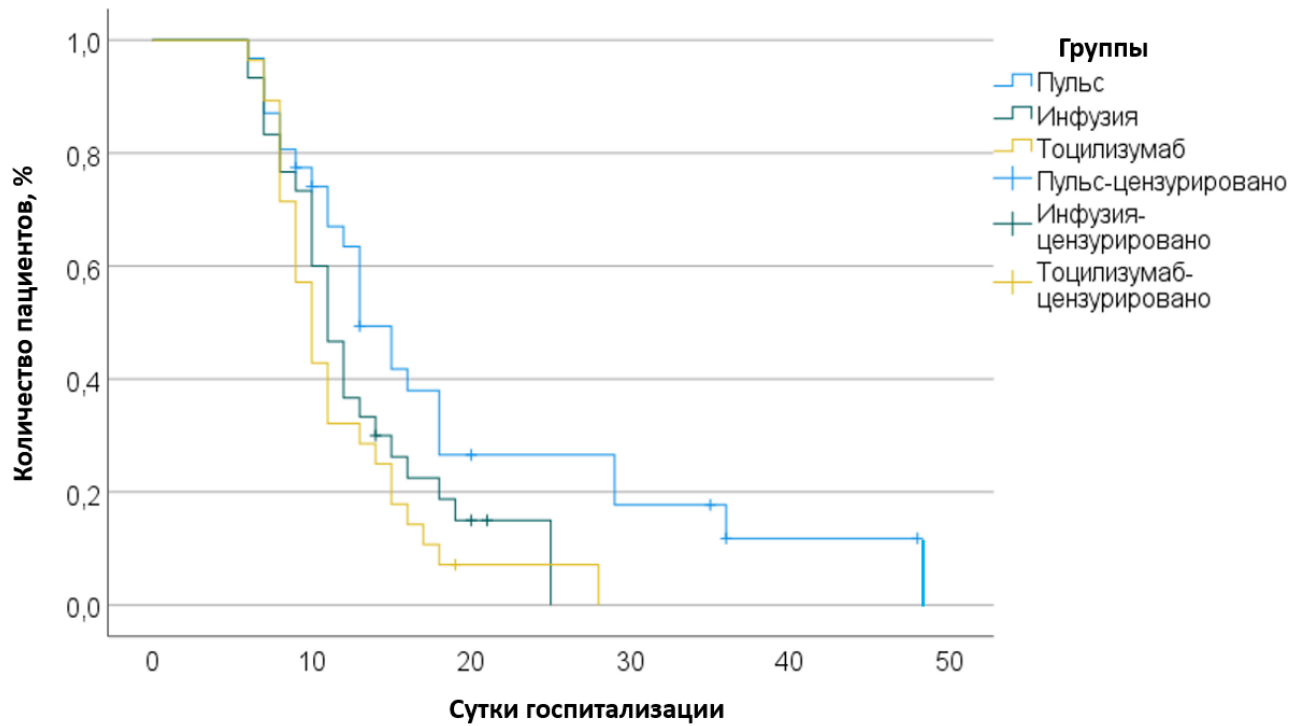


Рисунок 15 – График сроков нахождения в стационаре пациентов трех групп

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Применение глюкокортикоидов, используемых при целом ряде состояний, получило оправданное распространение в терапии госпитализированных больных COVID-19. Однако до настоящего времени выбор времени начала терапии глюкокортикоидами, режим дозирования и метод введения у госпитализированных пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, продолжают изучаться [50; 94; 134].

Публикации, касающиеся применения метилпреднизолона - немногочисленны. В отличие от крупных исследований, посвященных эффективности других глюкокортикоидов, например, дексаметазона [111; 112], оригинальные исследования, посвященные применению метилпреднизолона были опубликованы до 2020 года, т.е. до начала пандемии COVID-19.

Настоящее исследование включает 3-х части: 1) ретроспективный анализ данных госпитализированных пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции; 2) сравнение эффективности 2 режимов дозирования метилпреднизолона: в виде продленной инфузии или пульс-терапии; 3) сравнение эффективности продленной инфузии метилпреднизолона с применением стандартной комбинации моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 и дексаметазона.

Проведен анализ демографических, клинических, лабораторных показателей и результаты КТ-исследования органов грудной клетки у госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19. Продемонстрированы преимущества применения метилпреднизолона в режиме болюсного введения с последующей продленной инфузией. Разработан оригинальный протокол противовоспалительной терапии госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19.

4.1 Оценка демографических показателей, сопутствующей патологии, симптомов, клинических показателей, результатов лабораторных исследований и компьютерной томографии у госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19, получавших и не получавших лечение метилпреднизолоном и комбинацией тоцилизумаба и дексаметазона

В нашем исследовании средний возраст пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции составил $57,7 \pm 10,4$ лет. Описания близких по возрасту групп пациентов с тяжелым течением инфекции опубликованы отечественными и зарубежными авторами [16; 70; 119]. О гендерном составе пациентов с тяжелым течением инфекции имеются противоречивые данные [33; 70; 119], в нашем исследовании преобладали мужчины (58,4%). По литературным данным, мужской возраст является фактором риска неблагоприятного исхода инфекции [58; 59].

Имеются сведения, что тяжесть течения инфекции, в значительной степени, связана с преклонным возрастом и наличием сопутствующей патологии. В нашем исследовании у большинства пациентов имелись хронические заболевания сердечно-сосудистой системы (58,4%), сахарный диабет (24,7%), ожирение (52,8%). Ожирение считается маркером развития сердечно-сосудистых осложнений инфекции, так как характеризуется повышением концентрации резистина, что ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией [27]. Имеются сведения о возможности декомпенсации сопутствующей патологии в острой стадии COVID-19 и усугублении тяжести состояния пациентов [27; 53].

В нашем исследовании, как и в опубликованных ранее исследованиях [18; 58; 59; 140], выявлены ведущие симптомы новой коронавирусной инфекции: слабость (86,5%), сухой надсадный кашель (85,4%), головная боль (33,7%), одышка с затруднением дыхания и ощущением нехватки воздуха (31,5%), anosmia (21,3%).

У исследованных пациентов основными клиническими проявлениями тяжелого течения COVID-19 были: 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 ($90,1 \pm 3,93\%$). Это показатели соответствовали критериям тяжелого

течения инфекции COVID-19, представленных в актуальных ВМР (№9 от 26.10.2020 года, №10 от 08.02.2021 года, №11 от 07.05.2021 года).

В ряде отечественных и зарубежных исследованиях, посвященных COVID-19, лимфопения и тромбоцитоза трактуется как характерные признаки тяжелого течения коронавирусной инфекции. Однако момент появления этих гематологических признаков в динамике заболевания авторы не привязывали к конкретному временному промежутку развития инфекции [9; 20; 79; 125]. В нашем исследовании лабораторные данные на этапе госпитализации характеризовались нормальным уровнем лейкоцитов ($6,54 \pm 2,17 \cdot 10^9/\text{л}$) и тромбоцитов ($189 \pm 54,3 \cdot 10^9/\text{л}$) с уровнем лимфоцитов ($1,08 \pm 0,37 \cdot 10^9/\text{л}$) на нижней границе нормативных показателей.

Коагулопатия при COVID-19 характеризуется повышением уровня фибриногена и гиперкоагуляцией [62; 107], которые непосредственно связаны со степенью активации генерализованной воспалительной реакции. Имеются данные о повышении уровня фибриногена крови у 95% больных с тяжелым течением COVID-19 и высоком риске тромбообразования [62]. В нашем исследовании у 86% пациентов в день госпитализации, средний уровень фибриногена был повышен на 30% ($5,24 \pm 1,55$ г/л) по сравнению с нормативными показателями.

До настоящего времени идут поиски надежных прогностических показателей прогрессирования и тяжести заболевания COVID-19, но однозначного мнения на этот счет не существует. Fang Liu et al. сообщили, что у более тяжелых случаев новой коронавирусной инфекции наблюдалась высокая концентрация СРБ в крови, чем у пациентов со средне-тяжелым течением. Из 140 пациентов у 65% больных регистрировался повышенный уровень ИЛ-6 и СРБ при поступлении в стационар. При создании модели пропорционального риска Кокса выявили, что ИЛ-6 и СРБ можно использоваться в качестве независимых факторов для прогнозирования тяжести COVID-19. По результатам данного исследования у пациентов с уровнем СРБ $> 41,8$ мг/л и ИЛ-6 $> 32,1$ пг/мл чаще наблюдались тяжелые осложнения [80]. Цинь и др. выявляли более высокий уровень СРБ у пациентов с тяжелым течением COVID-19, чем в нетяжелых случаях. Их данные

позволяют предположить, что СРБ, в качестве биомаркера, можно отслеживать для оценки прогрессирования заболевания. В работе Садеги-Хаддад-Заваре, описавших 175 пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции был определен порог повышения СРБ $> 64,75$ мг/л, характерный для тяжелых форм COVID-19 [115]. Саху и др. провели метаанализ для оценки уровней СРБ как потенциального биомаркера неблагоприятного прогноза течения новой коронавирусной инфекции [116]. В апреле 2020 года Mojtabavi H. et al. был представлен метаанализ 11 исследований, подтверждающий, что у пациентов с тяжелом течением коронавирусной инфекции значительно более высокие уровни IL-6 в сыворотке крови [96]. Более поздний метаанализ Coomes E., включивший в себя восемь опубликованных исследований и два препринта с общим числом пациентов $n = 1798$, также констатировал, что у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции уровни IL-6 значительно повышены и связаны с неблагоприятными клиническими исходами [45]. В нашем исследовании у пациентов госпитализированных в стационар чаще выявляли повышение маркеров воспаления, таких как 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, что соответствовало когорте пациентов с тяжелым течением COVID-19 и могло служить ориентирами для прогнозирования исходов заболевания.

При проведении компьютерной томографии у пациентов, госпитализированных в инфекционное отделение, типичными для COVID-19 являлось выявление повреждения легких по типу «матовых стекол», что соответствует данным метаанализа, опубликованного в 2022 году [118]. Анализ подгрупп показал, что тяжесть течения инфекции коррелировала с объемом повреждения легочной ткани. В нашем исследовании у большей части пациентов (77,5%) при поступлении рентгенографическая картина соответствовала КТ2-3 с объемом повреждения - 25-75% легочной ткани. КТ-4, с объемом повреждения легочной ткани более 75%, была выявлена у 7,8% пациентов.

4.2 Определение наиболее эффективного режима дозирования метилпреднизолона в терапии госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19: продленная инфузия и пульс-терапия

Проведение настоящего исследования было обосновано предварительными данными о высокой эффективности метилпреднизолона в лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19 [52; 60; 76; 81].

Оценка эффективности различных режимов дозирования метилпреднизолона в терапии госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19 была проведена на сопоставимых по основным показателям группах пациентов, одна из которых получала пульс-терапию метилпреднизолона, а другая – непрерывную инфузию данного препарата. Демографические, клинические, лабораторные и данные КТ органов грудной клетки, не выявил статистически значимых различий между группами на момент госпитализации, что позволяет подтвердить их сопоставимость.

По результатам ретроспективного анализа данных, полученных нами в ходе собственного исследования, было отмечено улучшение клинической картины в обеих группах пациентов, в которых для контроля гипервоспалительной реакции применяли метилпреднизолон, что соответствует данным Li et al., Mager et al., Greo et al., Ranjbar et al. [52; 60; 76; 81; 109]: нормализовалась температура тела, повысился уровень сатурации, снизился уровень СРБ и ИЛ-6. Достоверное снижение маркеров воспаления было отмечено только в группе продленной инфузии метилпреднизолона, что говорит в пользу более выраженного положительного эффекта в контроле гипервоспалительной реакции в отличие от группы пульс-терапии метилпреднизолона.

Это наблюдение полностью соотносится с данными, представленными в работе Meduri et Chrousos [85; 89], в которой авторы указывают, что количество и функцию активированных ГК-рецепторов альфа можно изменять путем введения экзогенных глюкокортикоидов. Достаточное количество и продолжительное применение глюкокортикоидов увеличивает количество и активность ГК-рецепторов как в

циркулирующих, так и в тканевых клетках, снижая критическую кортикостероидную недостаточность, связанную с острыми состояниями [90; 142], наиболее адекватной концентрацией метилпреднизолона для достижения внегеномных эффектов является 1 мг/кг/сутки.

Наблюдаемая нами более низкая выраженность положительных эффектов пульс-терапии метилпреднизолоном соотносится с выводами систематического обзора и мета-анализа Mohanty et al., 2022, продемонстрировавшего отсутствие преимуществ пульсовой инфузии метилпреднизолона в дозе более 125 мг/сутки по сравнению со стандартным системным дозированием метилпреднизолона, определенным как 1 мг/кг/сутки у пациентов с COVID-19. Обзор, опубликованный в 2023 году и включающий в себя анализ данных 4 РКИ (559 пациентов, госпитализированных по поводу тяжелого течения COVID-19) подтвердил эти выводы [101]. В публикации сообщается об отсутствии разницы между пульсовым внутривенным дозированием метилпреднизолона и стандартным применением глюкокортикоидов в общепринятых низких дозах.

Согласно результатам статистического анализа полученных нами данных, риск прогрессирования ОРДС и развития потребности в эскалации респираторной поддержки оказался ниже в группе инфузии метилпреднизолона, чем в группе пульс-терапии препарата. Так положительная динамика по данным КТ было выявлена в 2 раза чаще в группе продленной инфузии, чем в группе пульс-терапии метилпреднизолоном. Связанная с этим респираторная поддержка имела достоверные различия, так при применении продленной инфузии метилпреднизолона продолжительность ВПОТ была выше, но перевод на НИВЛ в этой группе был в 3 раза реже. Перевод в ОРИТ потребовался 33,3% пациентам группы продленной инфузии метилпреднизолона и почти вдвое большему количеству пациентов (61,3%) группы пульс-терапии. Эти данные могут быть объяснены более редким развитием ОРДС на фоне гипервоспалительной реакции у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции в группе продленной инфузии метилпреднизолона. Высокое насыщение ГК-рецепторов при применении продленной инфузии метилпреднизолона препятствует прогрессии

легочного повреждения, как указывали Meduri et al. в работах 2001 и 2020 гг. [85-90].

Продолжительность пребывания в ОРИТ была в 1,5 раза короче в группе продленной инфузии метилпреднизолона, чем в группе пульс-терапии. Летальность в группе продленной инфузии была в 2 раза ниже, чем в группе пульс-терапии. Общая продолжительность госпитализации пациентов группы продленной инфузии метилпреднизолона была короче, однако разница в длительности пребывания в стационаре не достигла уровня статистической значимости.

Учитывая, что все пациенты обеих групп получали стандартную терапию согласно актуальной во время проведения исследования версии Временных методических рекомендаций по лечению новой коронавирусной инфекции, а режим дозирования метилпреднизолона был единственным различием между группами, описанные эффекты можно отнести к результатам большего насыщения ГК-рецепторов и поддержания нужной концентрации препарата для проявления внегеномных эффектов глюкокортикоидов в группе продленной инфузии метилпреднизолона.

Полученные нами результаты согласуются с выводами Meduri et al., 2020, о том, что продленная инфузия средне-низких доз глюкокортикоидов после адекватного нагрузочного болюса позволяет достигать быстрого роста концентрации препаратов в плазме крови и активировать внегеномные механизмы глюкокортикоидов, необходимые для обеспечения регресса гипервоспалительной реакции [89].

По результатам анализа полученных нами данных, в условиях инфекционного отделения раннее применение метилпреднизолона в режиме «болюс с последующей продленной инфузией» может снизить тяжесть течения заболевания, потребность в эскалации респираторной поддержки и сократить количество случаев неинвазивной и инвазивной вентиляции легких, что может обеспечить повышение выживаемости пациентов с COVID-19. Эти результаты должны быть дополнительно изучены в РКИ.

4.3 Сравнение эффективности применения продленной инфузии метилпреднизолона с терапией тоцилизумабом в сочетании с дексаметазоном

Рассматривая фармакологический подход к терапии воспаления, можно выделить несколько медикаментозных стратегий, среди которых наиболее часто применяются блокирование рецепторов к интерлейкинам с помощью моноклональных антител [43] и снижение выработки провоспалительных медиаторов путем применения глюкокортикоидов [78].

Нами было проведено сравнение эффективности назначения метилпреднизолона в режиме «болюс с последующей продленной инфузией» (продемонстрировавшего по нашим данным предпочтительные результаты по сравнению с пульс-терапией метилпреднизолоном) с применением моноклональных антител.

Традиционно моноклональные антитела назначают при ревматоидном и ювенильных идиопатических артритах, гигантоклеточном артериите, синдроме выбора цитокинов во время CAR-T-клеточной терапии, а также при целом ряде других болезней [92; 93]. Однако, было замечено, что шиповидный белок, которым обладает вирус SARS-CoV-2, и который помогает ему прикрепляться и проникать в клетку человека, может быть нейтрализован с помощью моноклональных антител, таких как тоцилизумаб, сарилумаб, силтуксимаб и др. [49]. Основываясь на механизме действия таргетных моноклональных антител, блокирующих сигнальные пути ИЛ-6, их начали применять с целью остановки и деэскалации гипервоспалительной реакции при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции [49].

Эффекты применения моноклональных антител в терапии больных с тяжелым течением COVID-19 широко описаны в литературе [49; 57; 130], а наиболее часто применяемым среди них является тоцилизумаб [49; 61], что определило выбор противовоспалительного средства в нашей работе. Тоцилизумаб является гуманизированным моноклональным антителом к рецептору ИЛ-6 (человеческий иммуноглобулин подкласса IgG). Он связывается как с растворимым рецептором ИЛ-6, так и с рецептором ИЛ-6, фиксированным на мембране клетки,

предотвращая, связывание интерлейкина-6 с рецептором к ИЛ-6 и прекращая развитие гипервоспалительного ответа [92; 93].

Традиционно тоцилизумаб назначают в комбинации с дексаметазоном, чтобы получить комплекс «моноклональное антитело + глюкокортикоид». Подобная комбинация элементов противовоспалительной терапии является распространенной методикой контроля воспалительной реакции в рамках фармакологического подхода [43; 117], так что проведение сравнения именно с ней представляло интерес [13; 14].

Выполненный нами анализ данных двух групп больных инфекционного отделения с тяжелым течением COVID-19 (n=58) с применением продленной инфузии метилпреднизолона и комбинации тоцилизумаба с дексаметазоном позволил оценить и сравнить эффективность обеих методик [13; 14].

Статистический анализ показателей групп исследования на момент назначения противовоспалительной терапии не выявил значимых различий. Сравниваемые группы были изначально сопоставимы по тяжести состояния больных.

По результатам проведенного анализа нами были выявлены статистически значимые улучшения по 9 параметрам в группе продленной инфузии метилпреднизолона (ЧДД, температура, сатурация, лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты, фибриноген, С-реактивный белок и ИЛ-6) и по 8 параметрам в группе тоцилизумаба и дексаметазона (ЧДД, температура, сатурация, лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты, фибриноген, С-реактивный белок). Важно отметить, что снижение уровня ИЛ-6 достигло статистической значимости в группе продленной инфузии метилпреднизолона, а в группе тоцилизумаба и дексаметазона напротив концентрация ИЛ-6 достоверно возросла. При межгрупповом сравнении выявлены достоверные различия в количестве лимфоцитов перед выпиской, оно было выше в группе тоцилизумаба и дексаметазона, как и уровень ИЛ-6, концентрация которого в 75 раз превышала концентрацию ИЛ-6 в группе продленной инфузии метилпреднизолона.

Таким образом, следует принимать во внимание, что при применении комбинации тоцилизумаба и дексаметазона может наблюдаться отрицательная

динамика маркеров воспалительной реакции. Это наблюдение отражено в работе Hoffmaenner et al. под названием «Что каждый реаниматолог должен знать о тоцилизумабе», где кроме общеизвестных побочных эффектов препарата перечислены также другие часто наблюдаемые феномены [65]. Первым авторы указывают стремительный рост ИЛ-6 и сохранение его на высоком уровне в течение многих суток после начала применения тоцилизумаба. Подобные наблюдения описаны и в других исследованиях [71].

Статистический анализ и сравнение данных исследуемых нами групп в части эскалации респираторной поддержки (частоты перевода на ВПОТ, НИВЛ, ИВЛ) не выявил достоверных различий. Достоверно различалась длительность нахождения пациентов на ВПОТ, более продолжительный период мы наблюдали в группе продленной инфузии метилпреднизолона, но перевода на неинвазивные методы респираторной поддержки эти пациенты не требовали. Частота перевода пациентов в ОРИТ и летальность также не имела значимых различий между группами. Общая выживаемость (96% для группы тоцилизумаба и 90% для группы инфузии метилпреднизолона) соотносилась с данными, полученными в ходе многоцентрового ретроспективного исследования Brosnahan et al., посвященного сравнению эффективности комбинации «тоцилизумаб и глюкокортикоид» с изолированным применением глюкокортикоидов [40; 83; 98; 121]. Авторы описывают преимущества в части 28-дневной летальности при использовании комбинации противовоспалительных средств. Однако, в указанной работе авторы применяли изолированно глюкокортикоиды в дозе, эквивалентной всего 10 мг дексаметазона в сутки, тогда как адекватная доза для стабильного проявления внегеномных эффектов глюкокортикоидов согласно протоколу их продленного применения, рекомендованному Society of Critical Care Medicine, а также European Society of Intensive Care Medicine [34; 35] должна быть как минимум вдвое больше [89]. Таким образом, эта крупная работа Brosnahan et al., включающая в себя данные 662 пациентов групп исследования и 505 больных группы контроля, не может быть рассмотрена в качестве удовлетворяющего доказательства преимущества применения комбинации «тоцилизумаб и глюкокортикоид» над изолированным

применением глюкокортикоидов в нужной концентрации. Режим дозирования глюкокортикоидов (болюс или инфузия) в работе не упомянут.

Таким образом, результаты статистического анализа полученных нами данных подтверждают как выводы Wei et al. [135] и Pelaia et al. [103] об эффективности применения тоцилизумаба в комплексной терапии госпитализированных пациентов с COVID-19, так и заключения Meduri et al. [89] и Annane et al. [34, 35] об эффективности продленной инфузии метилпреднизолона в комплексной терапии госпитализированных пациентов с ОРДС на фоне гипервоспалительной реакции. При этом глюкокортикоиды, в частности метилпреднизолон, является гораздо более доступным препаратом: стоимость метилпреднизолона на курс терапии не превышает 1/10 стоимости тоцилизумаба и, таким образом, применение метилпреднизолона в описанном режиме представляется более экономически оправданным.

4.4 Разработка протокола противовоспалительной терапии госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19

При создании протокола противовоспалительной терапии госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19 нами был определен ряд критериев. К основным принципам терапии тяжелого течения COVID-19 относят антикоагулянтную, симптоматическую, дезинтоксикационную и противоотечную терапию [4]. Принципы назначения антибактериальных препаратов приведены во временных методических рекомендациях по лечению COVID-19 [11; 12] и системе СКАТ [6].

В первую очередь, следует отметить, что невыполнение ключевых рекомендаций по лечению тяжелого течения COVID-19 может вести не только к неэффективности применения противовоспалительных методик, но и к существенному усугублению тяжести состояния больного, выраженности клинических симптомов, а также прогрессирующему нарастанию дыхательной недостаточности с развитием ОРДС и большей вероятностью наступления неблагоприятного исхода. Среди подобных

мероприятий в первую очередь следует выделить назначение антикоагулянтной, противовоспалительной и дезинтоксикационной терапии, а также, при необходимости, кислородной поддержки.

Отдельно следует отметить важность своевременного начала кислородной поддержки при снижении сатурации больного [100]. Легочное повреждение может развиваться во время спонтанного дыхания неинтубированных пациентов с дыхательной недостаточностью по причине респираторного усилия, грозящего развитием повреждений [39].

Патофизиология тяжелого течения COVID-19 подразумевает развитие гипервоспалительного ответа, ведущего к развитию тяжелой эндотелиальной дисфункции и альвеолярных повреждений [136]. Согласно исследованиям, пациенты с тяжелым течением COVID-19 чаще имеют более высокие уровни провоспалительных цитокинов, прокальцитонина и С-реактивного белка [1; 68].

Применение противовоспалительной терапии у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции направлено на коррекцию клинических проявлений COVID-19, таких как лихорадка, боль, астения, неврологических симптомов (головокружение, тошнота, нарушения сознания) и предотвращение развития наихудшего сценария – критического повреждения легочной ткани в результате прогрессирования гипервоспалительной реакции [103]. Согласно рекомендациям ВОЗ [48; 137], исследованиям других авторов [52; 55; 66; 67] и полученным нами собственными данными [13] противовоспалительная терапия имеет потенциал для остановки прогрессирования коронавирусной инфекции COVID-19 и/или ее деэскалации.

Вопрос определения оптимальных сроков начала применения метилпреднизолона в условиях стационара остается предметом дискуссии. Однако, в этом вопросе уже возможно опираться на накопленный за время пандемии опыт. Так, Визель и соавт. на основе ретроспективного анализа 394 медицинских карт госпитализированных больных COVID-19 обнаружили, что умершим пациентам глюкокортикоиды назначали в первую неделю заболевания, а среди выживших гормональная терапия в 60,9% случаев была назначена позднее 7 суток с момента

возникновения первых симптомов заболевания [10]. В работе Арипиной и соавт. терапию кортикостероидами начинали в среднем на 3-и сутки пребывания в стационаре, тогда как госпитализация проводилась на 7-е сутки болезни [4]. Подобная терапия ассоциировалась с регрессом воспалительной реакции и улучшением клинической картины. Это полностью соотносится с нашим опытом, когда начало противовоспалительной терапии приходилось в среднем на 10,65 сутки болезни. Более раннее начало терапии глюкокортикоидами, например, при назначении ее терапевтами на догоспитальном этапе, может, наоборот, приводить к ухудшению состояния больного и развитию потребности в госпитализации. Это связано с малым насыщением ГК-рецепторов в случае перорального приема препарата и индуцирования проявления геномных (т.е. иммуносупрессивных) механизмов глюкокортикоидов [10]. Мы делаем вывод, что именно поддержание концентрации метилпреднизолона на высоком уровне обеспечивает проявление внегеномных эффектов глюкокортикоидов, таких как сокращение синтеза провоспалительных белков, стабилизация липосомальных мембран, а также снижение проницаемости капилляров [86], что обеспечивает наблюдаемую большую выраженность противовоспалительных эффектов.

На сегодняшний день предпочтение отдается индивидуальному подходу в рамках современной концепции персонализированной медицины [29] к любому виду терапии пациентов в тяжелых состояниях с учетом их демографических характеристик, факторов коморбидности, клинического курса и тренда течения заболевания.

В нашем исследовании, состоящем из трех научных работ, фиксировались, рассматривались и подвергались статистическому анализу в том числе демографические характеристики пациентов. Проводился не только межгрупповой, но и внутригрупповой анализ этих данных. Это позволило обнаружить ассоциацию между возрастными характеристиками пациентов и наблюдаемыми эффектами противовоспалительной терапии.

На основе полученных нами и подвергнутых статистическому анализу данных, а также выводов и наблюдений в результате отслеживания клинического курса более

100 больных мы разработали протокол противовоспалительной терапии госпитализированных пациентов с COVID-19, представленный ниже на Рисунке 16 в виде блок-схемы.

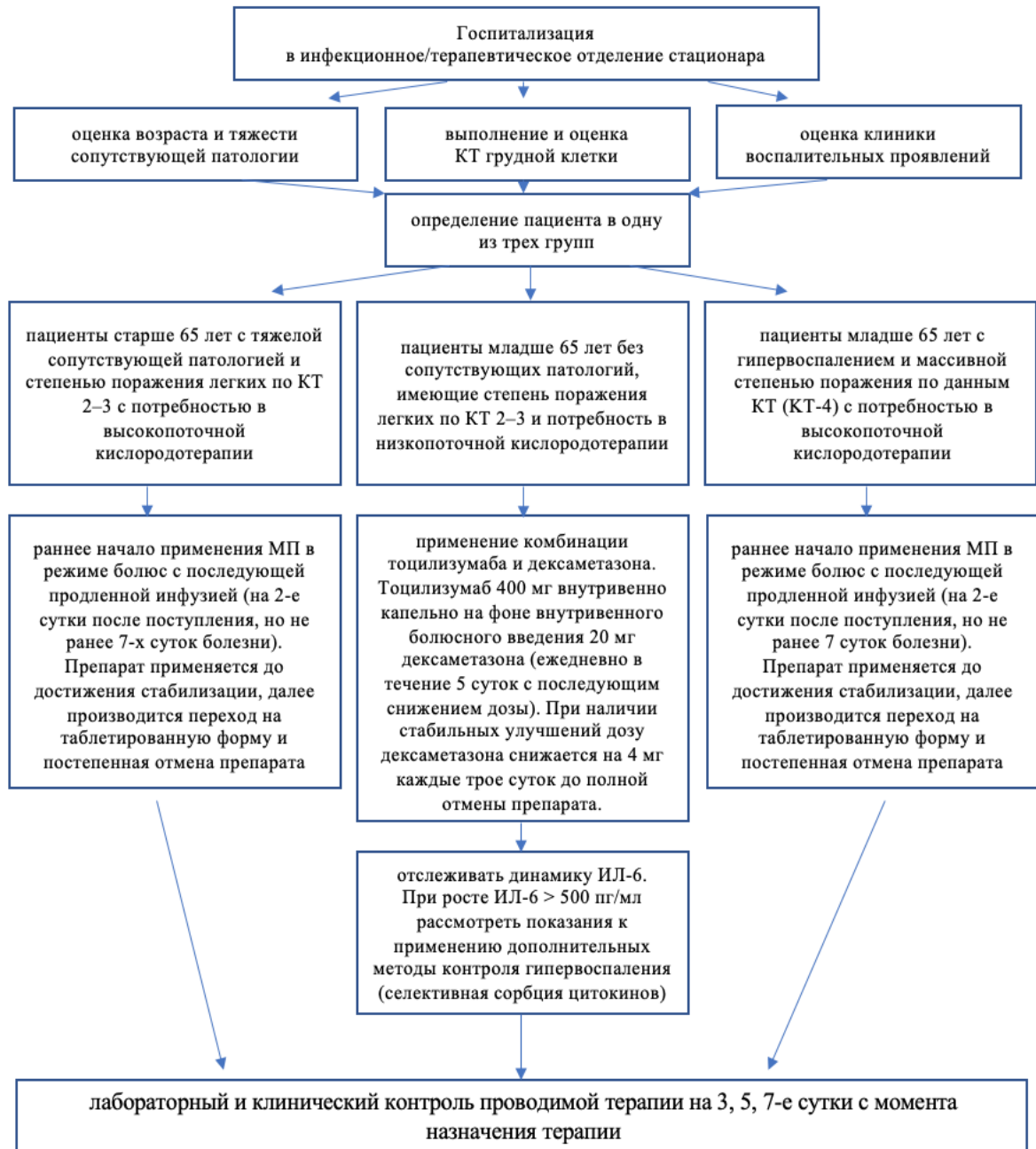


Рисунок 16 - Протокол противовоспалительной терапии госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами в ходе исследования данные подтверждают, что применение МП в режиме «болюс с последующей продленной инфузией», а также в ряде случаев комбинации тоцилизумаба и дексаметазона может быть целесообразно у госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Применение МП в режиме «болюс с последующей продленной инфузией», а также в ряде случаев комбинации тоцилизумаба и дексаметазона в комплексной терапии госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19 способствовало снижению потребности в эскалации респираторной поддержки, снижению выраженности легочных повреждений и способствовало регрессу воспаления.

Динамика клинической картины может быть рассмотрена в качестве дополнительного критерия эффективности противовоспалительной терапии госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19. Нами не было отмечено развития осложнений, связанных с применением противовоспалительной терапии.

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.

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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

COVID-19 2019 года	- COronaVIrus Disease 2019 - новая коронавирусная инфекция
IL-6	- интерлейкин 6
IgG	- иммуноглобулин класса G
SARS-CoV-2	- Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 - вирус, вызывающий новую коронавирусную инфекцию
АД	- артериальное давление
ВМР	- временные методические рекомендации
ВОЗ	- Всемирная Организация Здравоохранения
ВПОТ	- высокопоточная кислородотерапия
ГК	- глюкокортикоид
ДВС	- диссеминированное внутрисосудистое свертывания крови
ИВЛ	- инвазивная вентиляция легких
ИЛ-6	- интерлейкин 6
КТ	- компьютерная томография
ЛДГ	- лактатдегидрогеназа
МНО	- международное нормализованное отношение
МП	- метилпреднизолон
НИВЛ	- неинвазивная вентиляция легких
НПОТ	- низкопоточная кислородотерапия
ОАК	- общий анализ крови
ОРИТ	- отделение реанимации и интенсивной терапии
ОРДС	- острый респираторный дистресс-синдром
ПКТ	- прокальцитонин
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
РКИ	- рандомизированное контролируемое исследование
РНК	- рибонуклеиновая кислота
СРБ	- С-реактивный белок

ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
СД	- сахарный диабет

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулаева, Р.Ю., Комиссарова, О.Г. Лабораторные индикаторы COVID-19 / Р.Ю. Абдулаева, О.Г. Комиссарова // Врач. – 2020. – Т. 31. – №. 5. – С. 3-5.
2. Абрамов, В.Г. COVID-19: внелегочные проявления у пациентов (собственные данные инфекционного госпиталя (ФГБУ ФСНКЦ ФМБА РОССИИ) / В.Г. Абрамов, Т.В. Гайгольник, А.О. Фетисов [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. - 2020. - №3. - С. 19-24.
3. Абрамов, М.А. Механизмы нарушений гемодинамики и функционального состояния организма у пациентов с COVID-19 / М.А. Абрамов, А.А. Крючкова-Дубенская, С.В. Токарева // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2022. – №2. – С.23-29.
4. Аринина, Е.Е., Исследование эффективности метилпреднизолона на разных этапах оказания стационарной медицинской помощи пациентам с пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / Е.Е. Аринина, Р.Т. Таирова, А.Б. Бердалин [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2020. – №3. –С.6-12.
5. Баклашев, В.П. Covid-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение / В.П. Баклашев, С.В. Кулемзин, А.А. Горчаков [и др.] // Клиническая практика.- 2020. – Т.11, №1. – С. 7-20.
6. Белобородов, В.Б. и др. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19. – №. 7-1. – С. 15-51.
7. Бисюк, Ю.А. Сравнительная эффективность ингаляционных кортикостероидов и модификаторов лейкотриенов в зависимости от полиморфизма

Asp299Gly-TLR-4 при бронхиальной астме в популяции АР Крым / Ю.А. Бисюк, А.И. Курченко, А.И. Дубовой [и др.] // Клиническая медицина. – 2015. – Т.20, №3. – С.85-93.

8. Борисова Е.О. Нежелательные эффекты системной глюкокортикостероидной терапии / Е.О. Борисова // Клиническая геронтология. – 2009. – №8-9. – С.19-26.

9. Бородулина, Е.А. Гематологические показатели при поражениях легких, вызванных инфекцией COVID-19 / Е.А. Бородулина, Ж.П. Васнева, Б.Е. Бородулин [и др.] // Гематология. – 2020. – Т.65, №11. – С.676-682.

10. Визель, А.А. Анализ ведения больных с новой инфекцией COVID-19: опыт первых 5 мес. / А.А. Визель, Д.И. Абдулганиева, А.Д. Баялиева [и др.] // Практическая пульмонология. – 2020. – №3. – С.61-64.

11. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8 (03.09.2020) // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf (дата обращения 05.04.2024).

12. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020) // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/MP_COVID-19_v9.pdf?1603788097 (дата обращения 05.04.2024).

13. 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 [и др.] // Медицинский алфавит. – 2022. – №9. – С.69-74.

14. 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 [и др.] // Медицинский алфавит. – 2022. – Т.23. – С.15-19.

15. Журавлева, Н.В. Аспекты безопасности лечения глюкокортикоидами при ревматоидном артрите / Н.В. Журавлева, О.В. Шарапова, Л.И. Герасимова [и др.] // Вестник Медицинского института непрерывного образования. – 2022. – №1. – С.50-55.

16. Зайцев, А.А. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19 / А.А. Зайцев, Е.З. Голухова, М.Л. Мамалыга [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т.22, №2. – С.88-91.

17. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых. Версия: Клинические рекомендации РФ 2021 (Россия) // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. – URL: <https://diseases.medelement.com/disease/идиопатическаятромбоцитопеническая-пурпура-у-взрослых-кр-рф-2021/17028> (дата обращения: 31.05.2024).

18. Крюков, А.И., Казакова, А.А. Нарушение обоняния у больных COVID-19: механизмы и клиническое значение / А.И. Крюков, А.А. Казакова // Вестник оториноларингологии. – 2020. – Т.85, №5. – С.93-97.

19. Кудрявцев, Ю.С. Сравнение основных шкал оценки тяжести поражения легких при COVID-19 по данным компьютерной томографии и оценка их прогностической ценности / Ю.С. Кудрявцев, М.М. Берегов, А.Б. Бердалин [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2021. – Т.102, №5. – С.296-303.

20. Ма-Ван-дэ, В.Д. Клинико-лабораторные маркеры тяжести течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / В.Д. Ма-Ван-дэ, Д.Н. Зайцев, А.П. Филев [и др.] // Сибирское медицинское обозрения. – 2022. – №3. – С.40-48.

21. Насонов, Е.Л., Чичасова, Н.В. Системное применение ГК при ревматических заболеваниях / Е.Л. Насонов, Н.В. Чичасова // Русский медицинский журнал. – 1999. – Т.8, №5. – С. 371-377.

22. Регистр лекарственных средств. Описание препарата Актемра (концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл) // РГЛС: официальный сайт. – URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/aktemra-36575?ysclid=lg24ysdxuf502248872> (дата обращения 01.06.2024).

23. Регистр лекарственных средств. Описание препарата Дексаметазон (раствор для инъекций, 4 мг/мл) // РГЛС: официальный сайт. – URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/deksametazon-nikommed-1110> (дата обращения 01.06.2024).

24. Роспотребнадзор: первый случай нового штамма Омикрона - «Кракен» зафиксирован на территории РФ. «Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека» // Роспотребнадзор: официальный сайт. – URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=23909&ysclid=lcug0yx1jv32000886 (дата обращения 01.06.2024).

25. Сайт Департамента здравоохранения г. Москвы. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика // Департамент здравоохранения г.Москва: официальный сайт. – URL: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/prezent_13032020_smetanina.pdf?ysclid=lid2nzyini8736600670 (дата обращения 01.06.2024).

26. Салухов, В.В., Роль и место глюкокортикостероидов в терапии пневмонии, вызванных COVID-19, без гипоксемии / В.В. Салухов, Е.В. Крюков, А.А. Чугунов [и др.] // Пульмонология. – 2021. – №12. – С.162-172.

27. Токарева, С.В., Токарев, А.Р. Тяжелое течение COVID-19 при ожирении. Возможности реабилитации транскраниальной электростимуляцией и серотонином / С.В. Токарева, А.Р. Токарев // Вестник новых медицинских технологий. – 2021. – №1. – С.1-8.

28. Хохашвили, Ф.Л., Айвазов, З.К. Терапевтическая эффективность кортикостероидов в превенции постринопластических осложнений у пациентов с аллергическим ринитом / Ф.Л. Хохашвили, З.К. Айвазов // Клиническая медицина. – 2010. – Т.3, №46. – С.151-154.

29. Шляхто Е.В., Конради А.О. Персонализированная медицина. История, современное состояние проблемы и перспективы внедрения / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Российский журнал персонализированной медицины. – 2021. – Т.1, №1. – С.6-20.

30. Яцков, И.А. Зависимость ответа на противовоспалительную терапию от показателей эндотоксинемии и системного воспалительного воспаления при остром SARS-COV-2-поражении легких / И.А. Яцков, В.А. Белоглазов, Н.А. Шадчнева [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2021. – Т.24, №4. – С.32-41.

31. Aberdein, J., Singer, M. Clinical review: a systematic review of corticosteroid use in infections / Aberdein J., Singer M. // Critical Care. – 2005. – Vol. 10. – P. 1-10.

32. Adiatmaja, C.O. et al. Correlation between Interleukin-6, CRP, and LDH in COVID-19 patients of Dr. Soetomo Teaching Hospital, Surabaya, Indonesia / Adiatmaja C.O., Nugraha J., Utariani A. // Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2022. – Vol. 15, №. 10. – P. 4753-4757.

33. Alkhouli, M. et al. Sex differences in case fatality rate of COVID-19: insights from a multinational registry / Alkhouli M., Nanjundappa A., Annie F. [et al.] // Mayo clinic proceedings. – Elsevier, 2020. – Vol. 95, №. 8. – P. 1613-1620.

34. Annane, D. et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): a narrative review from a Multispecialty Task Force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) / Annane D., Pastores S.M., Arlt W. [et al.] // Intensive care medicine. – 2017. – Vol. 43. – P. 1781-1792.

35. Annane, D. et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017 / Annane D., Pastores S.M., Rochweg B. [et al.] // Intensive care medicine. – 2017. – Vol. 43. – P. 1751-1763.

36. Asch, D. A. et al. Variation in US hospital mortality rates for patients admitted with COVID-19 during the first 6 months of the pandemic / Asch D.A., Sheils N.E., Islam M.N. [et al.] // JAMA internal medicine. – 2021. – Vol. 181, №. 4. – P. 471-478.

37. Bahl, A., Johnson, S., Chen, N. W. Timing of corticosteroids impacts mortality in hospitalized COVID-19 patients / Bahl A., Johnson S., Chen N.W. [et al.] // Internal and emergency medicine. – 2021. – Vol. 16, №. 6. – P. 1593-1603.

38. Bell, D. et al. Covid-19. Reference article / Bell D., Foster T., Campos A. // Radiopaedia. org – 2022. – Vol. 53347.

39. Brochard, L., Slutsky, A., Pesenti, A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure / Brochard L., Slutsky A., Pesenti A. // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2017. – Vol. 195, №. 4. – P. 438-442.

40. Brosnahan, S. B. et al. Low-dose tocilizumab with high-dose corticosteroids in patients hospitalized for COVID-19 hypoxic respiratory failure improves mortality without increased infection risk / Brosnahan S.B., Chen X.J.C., Chung J. [et al.] // *Annals of Pharmacotherapy*. – 2022. – Vol. 56, №. 3. – P. 237-244.

41. Buonaguro, F. M., Puzanov, I., Ascierto, P. A. Anti-IL6R role in treatment of COVID-19-related ARDS / Buonaguro F.M., Puzanov I., Ascierto P.A. // *Journal of translational medicine*. – 2020. – Vol. 18. – P. 1-2.

42. Chaudhuri, D. et al. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis / Chaudhuri D., Sasaki K., Karkar A. [et al.] // *Intensive care medicine*. – 2021. – Vol. 47. – P. 521-537.

43. Choy, E. H. S. et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial / Choy E.H., Isenberg D.A., Garrood T. [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2002. – Vol. 46, №. 12. – P. 3143-3150.

44. Croxtall, J. D. et al. Different glucocorticoids vary in their genomic and non-genomic mechanism of action in A549 cells / Croxtall J.D., Van Hal P.T., Choudhury Q. [et al.] // *British journal of pharmacology*. – 2002. – Vol. 135, №. 2. – P. 511-519.

45. Coomes E.A., Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis / Coomes E.A., Haghbayan H. // *Reviews in medical virology*. – 2020. – Vol. 30, №. 6. – P. 1-9.

46. Covello, R. D. et al. Meta-analysis of glucocorticoids for Covid-19 patients not receiving oxygen / Covello R.D., Laura Pasin L., Fresilli S. [et al.] // *NEJM evidence*. – 2023. – Vol. 2, №. 5. – P. EVIDoa2200283.

47. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University 2020 [БЕБ ресурс] // URL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (дата обращения: 01.06.2024).

48. Coronavirus disease (COVID-19) // World Health Organization (WHO) – URL: https://www.who.int/ru/health-topics/coronavirus/coronavirus#tab=tab_1 (дата обращения 01.06.2024).

49. Dabhadkar, M. M., Palekar, S. R., Pawar, K. N. A review on “monoclonal antibodies: effective treatment against COVID-19” / Dabhadkar M.M., Palekar S.R., Pawar K.N. // International Journal Of Community Medicine And Public Health. – 2022. – Vol. 10, №. 1. – P. 525-534.

50. De Backer, D., Azoulay, E., Vincent, J. L. Corticosteroids in severe COVID-19: a critical view of the evidence / De Backer D., Azoulay E., Vincent J.L. [et al.] // Critical Care. – 2020. – Vol. 24. – P. 1-3.

51. Dessein, P. H. et al. Oral low-dose glucocorticosteroids as compared with intravenous methylprednisolone pulses in the treatment of rheumatoid arthritis / Dessein P. H., Shipton E. A., Budd K. [et al.] // Rheumatology. – 1999. – Vol. 38, №. 12. – P. 1304-1305.

52. Edalatifard, M. et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial / Edalatifard M., Akhtari M., Salehi M. [et al.] // European Respiratory Journal. – 2020. – Vol. 56, №. 6.

53. Ejaz, H. et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients / Ejaz H., Alsrhani A., Zafar A. [et al.] // Journal of infection and public health. – 2020. – Vol. 13, №. 12. – P. 1833-1839.

54. Fadel, R. et al. Early short-course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19 / Fadel R., Morrison A.R., Vahia A. [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 71, №. 16. – P. 2114-2120.

55. Fatima, S.A. et al. Comparison of efficacy of dexamethasone and methylprednisolone in moderate to severe covid 19 disease / Fatima S.A., Asif M., Khan K.A. [et al.] // *Annals of Medicine and Surgery*. – 2020. – Vol. 60. – P. 413-416.
56. Franchin, G., Diamond, B. Pulse steroids: how much is enough? / Franchin G., Diamond B. // *Autoimmunity reviews*. – 2006. – Vol. 5, №. 2. – P. 111-113.
57. Fu, B., Xu, X., Wei, H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? / Fu B., Xu X., Wei H. // *Journal of translational medicine*. – 2020. – Vol. 18, №. 1. – P. 164.
58. Guan, W. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. [et al.] // *New England journal of medicine*. – 2020. – Vol. 382, №. 18. – P. 1708-1720.
59. Guan, W. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis / Guan W. J., Liang W. H., Zhao Y. [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2020. – Vol. 55, №. 5.
60. Greos, L. S. et al. Methylprednisolone achieves greater concentrations in the lung than prednisolone: a pharmacokinetic analysis / Greos L.S., Vichyanond P., Bloedow D.C. [et al.] // *American Review of Respiratory Disease*. – 2012.
61. Gupta, S. et al. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Gupta S., Padappayil R.P., Bansal A. [et al.] // *Journal of Investigative Medicine*. – 2022. – Vol. 70, №. 1. – P. 55-60.
62. Helms, J. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study / Helms J., Tacquard C., Severac F. [et al.] // *Intensive care medicine*. – 2020. – Vol. 46, №. 6. – P. 1089-1098.

63. Ho, K. S. et al. Impact of corticosteroids in hospitalised COVID-19 patients / Ho K.S., Narasimhan B., Difabrizio L. [et al.] // *BMJ open respiratory research*. – 2021. – Vol. 8, №. 1. – P. e000766.
64. Hoang-Thi, T. N. et al. Usefulness of hospital admission chest X-ray score for predicting mortality and ICU admission in COVID-19 patients / Hoang-Thi T.N., Tran D.T., Tran H.D. [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, №. 12. – P. 3548.
65. Hofmaenner, D.A. et al. What every intensivist should know about Tocilizumab / Hofmaenner D.A., Wendel Garcia P.D., Ganter C.C. [et al.] // *Critical Care*. – 2021. – Vol. 25. – P. 1-3.
66. Hong, S. et al. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoids treatment in severe COVID-19: methylprednisolone versus dexamethasone / Hong S., Wang H., Li S. [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2023. – Vol. 23, №. 1. – P. 290.
67. Hong, S. et al. The roles of methylprednisolone treatment in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis / Hong S., Wang H., Zhang Z. [et al.] // *Steroids*. – 2022. – Vol. 183. – P. 109022.
68. Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / Huang C., Wang Y., Li X., Ren L. [et al.] // *The lancet*. – 2020. – Vol. 395, №. 10223. – P. 497-506.
69. Jeronimo, C. M. P. et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19; Metcovid): a randomized, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial / Jeronimo C.M.P., Farias M.E.L., Val F.F.A. [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2021. – Vol 72, №. 9. – P. e373-e381.
70. Jin, J. M. et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality / Jin J.M., Bai P., He W. [et al.] // *Frontiers in public health*. – 2020. – Vol. 8. – P. 545030.

71. Keske, Ş. et al. Appropriate use of tocilizumab in COVID-19 infection / Keske Ş., Tekin S., Sait B. [et al.] // International Journal of Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 99. – P. 338-343.
72. Khafaie, M. A. et al. Cross-country comparison of case fatality rates of COVID-19/SARS-COV-2 / Khafaie M. A., Rahim F. [et al.] // Osong public health and research perspectives. – 2020. – Vol. 11, №. 2. – P. 74-80.
73. Khan, F. A. et al. Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19 / Khan F.A., Stewart I., Fabbri L. [et al.] // Thorax. – 2021. – Vol. 76, №. 9. – P. 907-919.
74. Kido, T. et al. The relationship between high-dose corticosteroid treatment and mortality in acute respiratory distress syndrome: a retrospective and observational study using a nationwide administrative database in Japan / Kido T., Muramatsu K., Asakawa T. [et al.] // BMC pulmonary medicine. – 2018. – Vol. 18. – P. 1-7.
75. Kostopoulou, M. et al. Lupus nephritis: improving treatment options / Kostopoulou M., Pitsigavdaki S., Bertias G. // Drugs. – 2022. – Vol. 82, №. 7. – P. 735-748.
76. Li, S. M. G., Miller, D. D., Yates, C. R. Evaluation of AP-1 and NF-kB inhibitory potency for oral glucocorticoids / Li S. M. G., Miller D. D., Yates C. R. // PharmSci. – 2003. – Vol. 5, №. S1. – P. Abstract R6173.
77. Li, W. et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses / Li W., Shi Z., Yu M. [et al.] // Science. – 2005. – Vol. 310, №. 5748. – P.676-679.
78. Liberman, A. C. et al. Regulatory and mechanistic actions of glucocorticoids on T and inflammatory cells / Liberman A.C., Budziński M.L., Sokn C. [et al.] // Frontiers in endocrinology. – 2018. – Vol. 9. – P. 235.

79. Lippi, G., Plebani, M., Henry, B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis / Lippi G., Plebani M., Henry B.M. // *Clinica chimica acta*. – 2020. – Vol. 506. – P. 145-148.

80. Liu, F. et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19 / F. Liu, L. Li, M.D. Xu [et al.] // *Journal of clinical virology*. – 2020. – Vol. 127. – P. 104370.

81. Mager, D. E., Moledina, N., Jusko, W. J. Relative immunosuppressive potency of therapeutic corticosteroids measured by whole blood lymphocyte proliferation / Mager D.E., Moledina N., Jusko W.J. // *Journal of pharmaceutical sciences*. – 2003. – Vol. 92, №. 7. – P. 1521-1525.

82. Maraolo, A. E. et al. The use of tocilizumab in patients with COVID-19: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled studies / Maraolo A.E., Crispo A., Piezzo M. [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2021. – Vol. 10, №. 21. – P. 4935.

83. Marcilio, I. et al. Mortality over time among COVID-19 patients hospitalized during the first surge of the pandemic: a large cohort study / Marcilio I., Lazar Neto F., Lazzeri Cortez A. [et al.] // *Plos one*. – 2022. – Vol. 17, №. 9. – P. e0275212.

84. McGee, S., Hirschmann, J. Use of corticosteroids in treating infectious diseases / McGee S., Hirschmann J. // *Archives of internal medicine*. – 2008. – Vol. 168, №. 10. – P. 1034-1046.

85. Meduri, G. U., Chrousos, G. P. General adaptation in critical illness: glucocorticoid receptor-alpha master regulator of homeostatic corrections / Meduri G.U., Chrousos G.P. // *Frontiers in endocrinology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 161.

86. Meduri, G. U. et al. Effects of methylprednisolone on intracellular bacterial growth / Meduri G.U., Kanangat S., Bronze M. [et al.] // *Clinical Diagnostic Laboratory Immunology*. – 2001. – Vol. 8, №. 6. – P. 1156-1163.

87. Meduri, G. U. et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial / Meduri G.U., Headley A.S., Golden E. [et al.] // *Jama*. – 1998. – Vol. 280, №. 2. – P. 159-165.
88. Meduri, G. U. et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial / Meduri G.U., Golden E., Freire A.X. [et al.] // *Chest*. – 2007. – Vol. 131, №. 4. – P. 954-963.
89. Meduri, G. U. et al. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS / Meduri G.U., Annane D., Confalonieri M. [et al.] // *Intensive care medicine*. – 2020. – Vol. 46. – P. 2284-2296.
90. Meduri, G. U. et al. Prolonged methylprednisolone treatment suppresses systemic inflammation in patients with unresolving acute respiratory distress syndrome: evidence for inadequate endogenous glucocorticoid secretion and inflammation-induced immune cell resistance to glucocorticoids / Meduri G.U., Tolley E.A., Chrousos G.P. [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2002. – Vol. 165, №. 7. – P. 983-991.
91. Mehandru, S., Merad, M. Pathological sequelae of long-haul COVID / Mehandru S., Merad M. // *Nature immunology*. – 2022. – Vol. 23, №. 2. – P. 194-202.
92. Mihara, M. et al. Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mIL-6R and sIL-6R, but not by the receptors of other members of IL-6 cytokine family / Mihara M., Kasutani K., Okazaki M. [et al.] // *International immunopharmacology*. – 2005. – Vol. 5, №. 12. – P. 1731-1740.
93. Mihara, M., Ohsugi, Y., Kishimoto, T. Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, for treatment of rheumatoid arthritis / Mihara M., Ohsugi Y., Kishimoto T. // *Open access rheumatology: research and reviews*. – 2011. – P. 19-29.
94. Mishra, G. P., Mulani, J. Corticosteroids for COVID-19: the search for an optimum duration of therapy / Mishra G. P., Mulani J. // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2021. – Vol. 9, №. 1. – P. e8.

95. Mir, N. et al. Genomic and non-genomic actions of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism / Mir N., Chin S.A., Riddell M.C. [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, №. 16. – P. 8503.

96. Mojtabavi H. et al. Interleukin-6 and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis / Mojtabavi H., Saghzadeh A., Rezaei N. [et al.] // European Cytokine Network. – 2020. – Vol. 31. – P. 44-49.

97. Monedero, P. et al. Early corticosteroids are associated with lower mortality in critically ill patients with COVID-19: a cohort study / Monedero P., Gea A., Castro P. [et al.] // Critical Care. – 2021. – Vol. 25, №. 1. – P. 2.

98. Narain, S. et al. Comparative survival analysis of immunomodulatory therapy for coronavirus disease 2019 cytokine storm / Narain S., Stefanov D.G., Chau A.S. [et al.] // Chest. – 2021. – Vol. 159, №. 3. – P. 933-948.

99. Okoh, A. K. et al. Tocilizumab use in COVID-19-associated pneumonia / Okoh A., Bishburg E., Grinberg S. [et al.] // Journal of medical virology. – 2021. – Vol. 93, №. 2. – P. 1023-1028.

100. Ospina-Tascón, G.A. et al. Effect of high-flow oxygen therapy vs conventional oxygen therapy on invasive mechanical ventilation and clinical recovery in patients with severe COVID-19: a randomized clinical trial / Ospina-Tascón G.A., Calderón-Tapia L.E. [et al.] // Jama. – 2021. – Vol. 326, №. 21. – P. 2161-2171.

101. Patoulas, D., Dimosiari, A. Intravenous pulse methylprednisolone for the treatment of severe COVID-19 / Patoulas D., Dimosiari A. // European Journal of Internal Medicine. – 2023. – Vol. 110. – P. 107.

102. Pęczek, K., Nowicki, M. Effect of high-dose glucocorticoids on markers of inflammation and bone metabolism in patients with primary glomerular disease / Pęczek K., Nowicki M. // Kidney and Blood Pressure Research. – 2022. – Vol. 47, №. 8. – P. 534-544.

103. Pelaia, C. et al. Therapeutic role of tocilizumab in SARS-CoV-2-induced cytokine storm: rationale and current evidence / Pelaia C., Calabrese C., Garofalo E. [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, №. 6. – P. 3059.
104. Pinzón, M. A. et al. Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for Covid-19 pneumonia / Pinzón M.A., Ortiz S., Holguín H. [et al.] // *PloS one*. – 2021. – Vol. 16, №. 5. – P. e0252057.
105. Qin, C. et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China / Qin C., Zhou L., Hu Z. [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2020. – Vol. 71, №. 15. – P. 762-768.
106. Rabie, A. S. I. et al. Clinical consequences for individuals treated with tocilizumab for serious COVID-19 Infection / Rabie A.S.I., Salah H., Said A.S.A. [et al.] // *Healthcare*. – MDPI, 2023. – Vol. 11, №. 4. – P. 607.
107. Rad, F. et al. The relationship between inflammatory cytokines and coagulopathy in patients with COVID-19 / F. Rad, A. Dabbagh, A. Dorgalaleh [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10, №. 9. – P. 2020.
108. Raman, B. et al. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus / Raman B., Bluemke D.A., Lüscher T.F. [et al.] // *European heart journal*. – 2022. – Vol. 43, №. 11. – P. 1157-1172.
109. Ranjbar, K. et al. Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial / Ranjbar K., Moghadami M., Mirahmadizadeh A. [et al.] // *BMC infectious diseases*. – 2021. – Vol. 21. – P. 1-8.
110. Ranzani, O. T. et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data / Ranzani O.T., Bastos L.S.L., Gelli J.G.M. [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2021. – Vol. 9, №. 4. – P. 407-418.

111. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 // New England Journal of Medicine. – 2021. – Vol. 384, №. 8. – P. 693-704.
112. RECOVERY Collaborative Group. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19 / Horby P., Mafham M., Linsell L. [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 383, №. 21. – P. 2030-2040.
113. Rezk, N. A., Ibrahim, A. M. Effects of methyl prednisolone in early ARDS / Rezk N. A., Ibrahim A. M. // Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. – 2013. – Vol. 62, №. 1. – P. 167-172.
114. Rhodes, A. et al. Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study / Rhodes A., Cecconi M., Hamilton M. [et al.] // Applied Physiology in Intensive Care Medicine 1: Physiological Notes-Technical Notes-Seminal Studies in Intensive Care. – 2012. – P. 417-422.
115. Sadeghi-Haddad-Zavareh, M. et al. C-reactive protein as a prognostic indicator in COVID-19 patients / M. Sadeghi-Haddad-Zavareh, M. Bayani [et al.] // Interdisciplinary perspectives on infectious diseases. – 2021. – Vol. 2021, №. 1. – P. 5557582.
116. Sahu, B. R. et al. C-reactive protein: a promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection / Sahu B.R., Kampa R.K., Padhi A. [et al.] // Clinica chimica acta. – 2020. – Vol. 509. – P. 91-94.
117. Salama, C. et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia / Salama C., Han J., Yau L. [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2021. – Vol. 384, №. 1. – P. 20-30.
118. Sharif P.M. et al. Computed tomography scan in COVID-19: a systematic review and meta-analysis / Sharif P.M., Nematizadeh M., Saghadzadeh M. [et al.] // Polish Journal of Radiology. – 2022. – Vol. 87. – P.e1.

119. Shim, E. et al. Transmission potential and severity of COVID-19 in South Korea / Shim E., Tariq A., Choi W. [et al.] // International Journal of Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 93. – P. 339-344.
120. Sinha, P., Linas, B.P. Combination therapy with tocilizumab and dexamethasone cost-effectively reduces coronavirus disease 2019 mortality / Sinha P., Linas B.P. // Clinical Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 73, №. 11. – P. 2116-2118.
121. Søvik, S. et al. Corticosteroids and superinfections in COVID-19 patients on invasive mechanical ventilation / Søvik S., Barrat-Due A., Kåsine T. [et al.] // Journal of Infection. – 2022. – Vol. 85, №. 1. – P. 57-63.
122. Steinberg, K.P. National Heart, Lung, and Blood Institute acute respiratory distress syndrome (ARDS) clinical trials network, comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury / Steinberg K.P., Hudson L.D., Goodman R.B. [et al.] // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 354, №. 24. – P. 2564-2575.
123. Sterne, J. A. C. et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis / The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group // Jama. – 2020. – Vol. 324, №. 13. – P. 1330-1341.
124. Stone, J. H. et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 / Stone J.H., Frigault M.J., Serling-Boyd N.J. [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 383, №. 24. – P. 2333-2344
125. Sun, D. et al. The underlying changes and predicting role of peripheral blood inflammatory cells in severe COVID-19 patients: A sentinel? / Sun D.W., Zhang D., Tian R. [et al.] // Clinica chimica acta. – 2020. – Vol. 508. – P. 122-129.
126. Taccone, F. S. et al. The role of organizational characteristics on the outcome of COVID-19 patients admitted to the ICU in Belgium / Taccone F.S., Goethem N.V., Pauw R.D. [et al.] // The Lancet Regional Health–Europe. – 2021. – Vol.2. – P.100019.

127. Takaki, M. et al. The negative effect of initial high-dose methylprednisolone and tapering regimen for acute respiratory distress syndrome: a retrospective propensity matched cohort study / Takaki M., Ichikado K., Kawamura K. [et al.] // *Critical Care*. – 2017. – Vol. 21, №. 1. – P. 1-7.

128. Telenti, A. evolution and biology of SARS-CoV-2 variants / Telenti, A., Hodcroft E. B., Robertson D. L. [et al.] // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. – 2022. – Vol. 12, №. 5. – P. a041390.

129. Teng, D. et al. The harmful effect of prolonged high-dose methylprednisolone in acute lung injury / Teng D., Pang Q.F., Yan W.J. [et al.] // *International immunopharmacology*. – 2013. – Vol. 15, №. 2. – P. 223-226.

130. Torrente-López, A. et al. The relevance of monoclonal antibodies in the treatment of COVID-19 / Torrente-López A., Anabel H., Jesus N. [et al.] // *Vaccines*. – 2021. – Vol. 9, №. 6. – P. 557.

131. Van Paassen, J. et al. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes / Van Paassen J., Vos J.S., Hoekstra E.M. [et al.] // *Critical Care*. – 2020. – Vol. 24. – P. 1-22.

132. Veronese, N. et al. Use of corticosteroids in coronavirus disease 2019 pneumonia: a systematic review of the literature / Veronese N., Demurtas J., Yang L. [et al.] // *Frontiers in medicine*. – 2020. – Vol. 7. – P. 170.

133. Villar, J. et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial / Villar J., Ferrando C., Martinez D., [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2020. – Vol. 8, №. 3. – P. 267-276.

134. Wagner, C., et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19 / Cochrane Haematology Group et al. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 1996. – Vol. 2021. – №. 8.

135. Wei, Q. et al. Tocilizumab treatment for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis / Wei Q., Lin H., Wei R.G., Chen N. [et al.] // Infectious diseases of poverty. – 2021. – Vol. 10, №. 1. – P. 71.

136. Wiersinga, W. J. et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review / Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C. [et al.] // Jama. – 2020. – Vol. 324, №. 8. – P. 782-793.

137. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19. World Health Organization, 2020. [BEB pecypc] // URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>

138. Xu, X. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab / Xu X.L., Han M.F., Li T.T. [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2020. – Vol. 117, №. 20. – P. 10970-10975.

139. Yaqoob, H. et al. Comparison of pulse-dose and high-dose corticosteroids with no corticosteroid treatment for COVID-19 pneumonia in the intensive care unit / Yaqoob H., Greenberg D., Hwang F. [et al.] // Journal of medical virology. – 2022. – Vol. 94, №. 1. – P. 349-356.

140. Young, B.E. et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore / Young B.E., Ong S.W.X., Kalimuddin S. [et al.] // Jama. – 2020. – Vol. 323, №. 15. – P. 1488-1494.

141. Youssef, J., Novosad, S.A., Winthrop, K.L. Infection risk and safety of corticosteroid use / Youssef J., Novosad S.A., Winthrop K.L. // Rheumatic Disease Clinics. – 2016. – Vol. 42, №. 1. – P. 157-176.

142. Zhang, Y. et al. Glucocorticoid receptor expression on acute lung injury induced by endotoxin in rats / Zhang Y., Zuo W., Rong Q [et al.] // World journal of emergency medicine. – 2010. – Vol. 1, №. 1. – P. 65.