

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ОКАЗАНИЯ СТАЦИОНАРНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

Е. Е. Аринина¹, Р. Т. Таирова¹, А. Б. Бердалин¹, С. С. Гужев¹, Н. А. Глотова¹, Ю. В. Рублева¹, М. А. Булатова¹, Б. Б. Поляев¹, Д. А. Терехов², В. В. Белоусов¹, Н. А. Шамалов¹

¹ Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

² Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

Одним из основных направлений терапии пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19, является применение средств, направленных на борьбу с цитокиновым штормом, в том числе глюкокортикостероидов. Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности применения метилпреднизолонa на разных этапах оказания стационарной медицинской помощи — в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и в терапевтических отделениях (ТО). Терапия метилпреднизолонoм была проведена 54 пациентам, что составило 9% от общего количества госпитализированных больных в ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России. В условиях ОРИТ терапия проводилась 28 пациентам, в условиях ТО — 26 больным, контрольную группу составили 14 пациентов. Метилпреднизолон вводили в суточной дозе 250 мг непрерывно внутривенно в течение трех суток, суммарная доза составила 750 мг. Результаты исследования показали достоверное уменьшение показателя летальности в группе, терапия метилпреднизолонoм которым проводилась в ТО (7,7%) по сравнению с группой, в которой терапия проводилась в ОРИТ (67,9%) и контрольной группой (42,9%, $p < 0,001$). Также для группы с проведенной терапией в ТО была характерна меньшая частота проведения ИВЛ (в 2 (7,7%), 20 (71,4%) и 7 (50%) случаев, соответственно, $p < 0,001$). Таким образом, введение метилпреднизолонa в условиях терапевтического отделения в качестве упреждающей противовоспалительной терапии способствует снижению показателей больничной летальности и частоты использования ИВЛ у пациентов с пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, глюкокортикостероиды, вирусная пневмония

Статья получена: 14.07.2020 **Статья принята к печати:** 03.08.2020 **Опубликована онлайн:** 17.08.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.009

STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF METHYLPREDNISOLONE AT DIFFERENT STAGES OF INPATIENT CARE FOR PATIENTS WITH PNEUMONIA CAUSED BY A NEW COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION

Arinina EE¹, Tairova RT¹, Beraldin AB¹, Gujev SS¹, Glotova NA¹, Rubleva YuV¹, Bulatova MA¹, Polyayev BB¹, Terechov DA², Belousov WV¹, Shamalov NA¹

¹ Federal Center for Brain and Neurotechnology of FMBA of Russia, Moscow, Russia

² A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia, Moscow, Russia

Glucocorticoid therapy for a cytokine storm is one of the mainstays of managing the novel coronavirus disease COVID-19. The aim of this study was to evaluate the efficacy of methylprednisolone at different stages of medical care: in an intensive care unit (ICU) vs. a medical ward setting. Methylprednisolone therapy was delivered to 54 patients, amounting to 9% of the total patients hospitalized to the Federal Center of Brain Research and Neurotechnology of FMBA, Russia. Twenty-eight patients received methylprednisolone in the ICU setting; 26 patients, in a medical ward setting. The control group comprised 14 patients. Methylprednisolone was administered continuously, intravenously at 250 mg per day over the course of 3 days; the total dose was 750 mg. The analysis revealed a significant reduction in mortality in the group receiving methylprednisolone in a medical ward setting (7.7%) in comparison with the group receiving the drug in ICU (67.9%) and the control group (42.9%, $p < 0.001$). The need for mechanical ventilation was lower in the group receiving methylprednisolone in a medical ward (2 (7.7%), 20 (71.4%) and 7 (50%) cases, respectively, $p < 0.001$). Thus, preventive anti-inflammatory methylprednisolone therapy for delivered in a medical ward setting reduces hospital mortality and the need for MV in patients with COVID-19-induced pneumonia.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, corticosteroids, viral pneumonia

✉ **Correspondence should be addressed:** Arinina EE

Received: 14.07.2020 **Accepted:** 03.08.2020 **Published online:** 17.08.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.009

Введение

Новый коронавирус SARS-CoV2 был выделен и идентифицирован в 2019 году в Ухане, Китай, 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии данного заболевания [1].

В патогенезе тяжелых форм пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19, ведущая роль принадлежит избыточному ответу иммунной системы с быстро развивающимся тяжелым синдромом высвобождения цитокинов (цитокиновый шторм). Синдром высвобождения цитокинов приводит к иммунопатологическому повреждению легких, диффузному альвеолярному повреждению с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и смерти [2–5].

В настоящее время отсутствуют данные об эффективной этиотропной терапии COVID-19. Основными направлениями лечения являются поддержание достаточного уровня оксигенации крови (прон-позиция, оксигенотерапия, ИВЛ), предупреждение и лечение бактериальных осложнений, а также применение средств, направленных на борьбу с цитокиновым штормом (глюкокортикостероиды, ингибиторы провоспалительных цитокинов, JAK-киназы) [6–8].

Если первоначальные сообщения о применении глюкокортикостероидов при коронавирусной инфекции были достаточно противоречивыми [8–13], то в последнее время были опубликованы результаты ряда исследований, свидетельствующих об эффективности данной терапии [14, 15].

Основной целью настоящего исследования явилось изучение эффективности применения метилпреднизолона в отношении показателя больничной летальности на разных этапах оказания стационарной медицинской помощи — в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) или в условиях терапевтических отделений (ТО).

Материалы и методы исследования

Протокол исследования был утвержден заседанием Ученого Совета ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России и одобрен решением локального этического комитета. Первая версия протокола исследования предполагала введение метилпреднизолона только в условиях ОРИТ, куда пациенты поступали как из приемного отделения, так и переводились из ТО в соответствии с критериями перевода в ОРИТ, изложенными во временных методических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации (версии 5 и 6) [16, 17]. В последующем протокол был пересмотрен, в связи с достаточно большим количеством пациентов в ТО с параметрами поражения легочной ткани при поступлении, сходными с параметрами при поступлении у пациентов, которые уже были переведены в ОРИТ. Также пациенты, находившиеся в терапевтических отделениях, имели аналогичный набор сопутствующих заболеваний, как и пациенты, уже переведенные в ОРИТ. С учетом накопленного собственного опыта ведения больных с COVID-19, на очередном заседании Ученого Совета ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России протокол исследования был пересмотрен. Во второй версии протокола было разрешено введение метилпреднизолона в ТО с соблюдением тех же условий введения препарата (непрерывная инфузия в течение трех суток через перфузор или инфузомат). По своему дизайну это было проспективное квази-экспериментальное одноцентровое открытое нерандомизированное исследование.

За период с 13.04.2020 по 25.05.2020 в ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России были госпитализированы 603 пациента с внебольничной пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Терапия метилпреднизолоном была проведена 54 пациентам, что составило 9% от общего количества госпитализированных больных. В группу пациентов №1 ($n = 28$) были включены больные, терапия метилпреднизолоном которым проводилась только в условиях ОРИТ в период с 24.04.2020 г. по 06.05.2020 г. Группу №2 ($n = 26$) составили пациенты, терапия которым была проведена в условиях ТО в период с 07.05.2020 г. по 12.06.2020 г. Контрольную группу больных ($n = 14$, группа №3 исторического контроля) составили пациенты, госпитализированные в центр за период с 13.04.2020 по 23.04.2020 г., которым не проводилась терапия гормональными препаратами, а также другими средствами, направленными на купирование цитокинового шторма (моноклональные антитела, ингибиторы JAK-киназ и др.), сопоставимые по основным характеристикам с больными, которым проводилась терапия кортикостероидами.

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты мужского и женского пола в возрасте старше 18 лет.
2. Положительный результат ПЦР на РНК SARS-CoV2.
3. Клинические признаки пневмонии (лихорадка выше 38,5 °С, ЧДД более 22 в мин, одышка при физической нагрузке, SpO₂ < 95% на воздухе).

4. Рентгенологические признаки пневмонии при КТ-исследовании органов грудной клетки (ОГК)

Критерии невключения:

1. Признаки бактериальной или грибковой инфекции, подтвержденных результатами исследования уровня прокальцитонина и/или пресепсина, клинического анализа крови
2. ВИЧ или СПИД,
3. Активный и латентный туберкулез,
4. Застойная сердечная недостаточность,
5. Недавно перенесенный инфаркт миокарда,
6. Тяжелое нарушение функции печени и/или почек,
7. Кишечный анастомоз (в ближайшем анамнезе),
8. Эзофагит, гастрит, острая или латентная пептическая язва,
9. Миастения gravis,
10. Глаукома,
11. Тяжелый остеопороз,
12. Гипотиреоз,
13. Психические расстройства,
14. Полиомиелит (кроме бульбарно-энцефалических форм),
15. Лимфомы после прививки БЦЖ,
16. Период вакцинации

Метилпреднизолон («Солу-медрол») вводили в суточной дозе 250 мг непрерывно внутривенно в течение трех суток, суммарная доза составила 750 мг. Введение препарата осуществлялось под контролем уровней артериального давления и гликемии, с обязательным назначением ингибиторов протонной помпы с целью гастропротекции. В течение всего исследования проводилась стандартная терапия COVID-19 в соответствии с методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации (версии 5 и 6), включая антибактериальную, дезинтоксикационную, антипиретическую, антикоагулянтную, за исключением противомаларийных препаратов и средств для лечения ВИЧ-инфекции [16, 17]. Оксигенотерапия проводилась через назальные канюли или маску со скоростью потока до 15 л/мин при десатурации <93%.

Степень тяжести пациентов при поступлении оценивали по шкале NEWS [18], оценку степени выраженности поражения легких по результатам КТ ОГК оценивали в соответствии с методическими рекомендациями [16, 17]. Эффективность проводимой терапии оценивали по показателю летальности, также анализировали частоту и длительность применения ИВЛ, продолжительность пребывания в ОРИТ и в целом — длительность госпитализации. Через 3 и 5 дней от начала терапии метилпреднизолоном в группах №1 и 2 оценивали динамику температуры тела, у пациентов, которым не проводилась ИВЛ оценивали частоту дыхательных движений (ЧДД), сатурацию кислородом (SpO₂). В качестве лабораторного маркера выраженности воспалительной реакции определяли уровень С-реактивного белка (СРБ).

Статистическая обработка

Категориальные переменные сравнивали с помощью теста хи-квадрат, для непрерывных переменных использовали критерий Краскела-Уоллиса (при сравнении всех групп больных) и критерий Манна-Уитни (при сравнении групп №1 и 2). Для сравнения связанных выборок (значений SpO₂, ЧДД и СРБ до применения ГКС, на 3 и на 5 сутки от начала терапии) использовали критерий Фридмана.

Для оценки эффекта применения метилпреднизолона на летальность с поправкой на вмешивающиеся факторы (те показатели, по которым имелись отличия между группами — возраст, наличие ХСН, ХБП, выраженность поражения легких по данным КТ) использовали бинарную логистическую регрессию. Количественные переменные представлены в виде медиан значений, в квадратных скобках представлены 25 и 75 процентиля. Все вычисления проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS версии 16.0. Нулевую гипотезу отклоняли при $p < 0,05$. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических тестов.

Результаты

Базовые характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1. Все группы больных были сопоставимы между собой по основным демографическим характеристикам (пол, возраст), времени от начала заболевания до госпитализации, времени от госпитализации до проведения терапии метилпреднизолоном (для групп №1 и 2).

Анализ частоты представленности сопутствующих заболеваний выявил преобладание в группе №1 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и

хронической болезнью почек (ХБП), в 39,3% ($p = 0,009$) и в 25% ($p = 0,017$) случаев, соответственно. Достоверных различий по наличию другой сопутствующей патологии между исследуемыми группами выявлено не было. Большинство пациентов при поступлении предъявляли жалобы на наличие кашля, лихорадки, одышки без достоверных различий между группами. Степень тяжести пневмонии, оцененная по шкале NEWS, также была сопоставимой между всеми группами больных. При анализе результатов степени выраженности поражения легких по данным КТ ОГК было выявлено значительное преобладание более тяжелых форм поражения в группе №1 ($p = 0,012$). Таким образом, группа №1 характеризовалась более тяжелой рентгенологической картиной поражения легких при поступлении, а также более частой представленностью такой сопутствующей патологии, как ХСН и ХБП.

В группе №1 2 (7,1%) пациента поступили в ОРИТ непосредственно из приемного отделения, остальные 26 пациентов были переведены из ТО в связи с ухудшением состояния согласно рекомендациям [16, 17]. В группе №2, после проведенной терапии метилпреднизолоном, только 2 пациента (7,7%) были переведены в ОРИТ, и впоследствии переведены на ИВЛ. Несмотря на проводимую терапию, у данных пациентов наступил летальный исход. Восемь

Таблица 1. Базовые характеристики групп пациентов, включенных в исследование

Показатель		Группа №1 (n = 28)	Группа №2 (n = 26)	Группа №3 (n = 14)	Достоверность различий, p
Пол	Муж (%)	17 (60,7)	17 (65,4)	12 (85,7)	0,251
	Жен (%)	11 (39,3)	9 (34,6)	2 (14,3)	
Возраст, годы Медиана [25; 75 процентиля]		66 [58; 77]	59 [53; 70]	57 [49; 68]	0,05
Время от начала заболевания до госпитализации, дней Медиана [25; 75 процентиля]		7 [5; 10]	7 [6; 9]	8 [3; 11]	0,831
Время от госпитализации до начала терапии ГКС, дней Медиана [25; 75 процентиля]		3 [2; 5]	3 [2; 6]	–	0,936
Сопутствующие заболевания					
Артериальная гипертензия в анамнезе (%)		18 (64,3)	12 (46,2)	8 (57,1)	0,405
Курение (%)		2 (7,1)	2 (7,7)	1 (7,1)	1,00
Сахарный диабет в анамнезе (%)		6 (21,4)	4 (15,4)	2 (14,3)	0,788
Инсульт или ТИА в анамнезе (%)		4 (14,3)	2 (7,7)	1 (7,1)	0,662
Инфаркт миокарда в анамнезе (%)		5 (17,9)	1 (3,8)	1 (7,1)	0,217
Ожирение (%)		9 (32,1)	4 (15,4)	4 (28,6)	0,180
Бронхиальная астма (%)		1 (3,6)	1 (3,8)	0	0,764
Хроническая обструктивная болезнь легких (%)		3 (10,7)	2 (7,7)	0	0,454
Хроническая сердечная недостаточность (%)		11 (39,3)	4 (15,4)	0	0,009
Хроническая болезнь почек (%)		7 (25)	1 (3,8)	0	0,017
Жалобы при поступлении					
Кашель (%)		26 (96,3)	24 (92,3)	14 (100)	0,516
Лихорадка (%)		27 (96,4)	25 (96,2)	14 (100)	0,449
Одышка (%)		26 (96,3)	20 (76,9)	10 (71,4)	0,063
Степень тяжести при поступлении					
Балл по шкале NEWS Медиана [25; 75 процентиля]		5 [5; 7]	4 [2; 7]	4 [2; 6]	0,173
Степень поражения легких по данным КТ при поступлении в стационар	КТ 1 (%)	3 (10,7)	2 (7,7)	0 (0)	0,012
	КТ 2 (%)	2 (7,1)	12 (46,2)	3 (21,4)	
	КТ 3 (%)	11 (39,3)	10 (38,5)	7 (50)	
	КТ 4 (%)	12 (42,9)	2 (7,7)	4 (28,6)	

(57,1%) больных из группы №3 были переведены из ТО в отделение ОРИТ (с проведением ИВЛ), летальный исход был в 6 (42,9%) случаях.

При анализе исхода заболевания (таблица 2) было выявлено достоверное уменьшение показателя летальности в группе №2 (в 2 (7,7%) случаях) по сравнению с группой №1 (в 19 (67,9%) случаях) и группой №3 (в 6 (42,9%) случаях, $p < 0,001$). Также для группы №2 была характерна меньшая частота проведения ИВЛ по сравнению с группами №№1 и 3 (в 2 (7,7%), 20 (71,4%) и 7 (50%) случаев, соответственно, $p < 0,001$).

Наибольшие показатели продолжительности пребывания в ОРИТ (медиана 9 дней) и времени проведения ИВЛ (медиана 9 дней) были характерны для группы №1 ($p = 0,025$ и $p = 0,023$, соответственно). В группе №2 эти показатели составили 5 и 5 дней, соответственно, а в группе №3 — 5 и 3 дня соответственно. Достоверных различий по продолжительности госпитализации между тремя исследуемыми группами выявлено не было.

Учитывая, что группы исследования отличались по ряду показателей, которые могли оказать влияние на исход заболевания (наличие ХСН, ХБП, тяжесть поражения легких по данным КТ и возраст — на уровне очень выраженной тенденции; см. таблицу 1) при помощи бинарной логистической регрессии мы ввели поправку на эти вмешивающиеся факторы. Результаты анализа приведены в таблице 3.

Таким образом, даже с поправкой на вмешивающиеся факторы, шанс наступления летального исхода в группе 2 оказался значительно ниже, чем в двух других группах. Обращает на себя внимание значимость параметра возраста и отсутствие значимости прочих предикторов. Вероятно, ХБП, ХСН чаще встречаются у пациентов старшего возраста и поражение по данным КТ у них

тяжелее, т.е. эти показатели не имеют самостоятельного значения относительно возраста. Общее качество регрессионной модели было вполне удовлетворительным — псевдо-R-квадрат по Нейджелкирку составил 0,612, а значимость сходимости по Хосмеру-Лемешеву 0,499.

Сравнительный анализ ряда клинических и лабораторных показателей между группами пациентов, получавших терапию метилпреднизолоном в ОРИТ и ТО, представлен в таблице 4. Также выявлено значительное преобладание пациентов с отсутствием гипертермии к 5-ым суткам от начала терапии метилпреднизолоном в группе больных №2 (в 23 (92%) случаях) по сравнению с группой №1, где нормализация температуры тела отмечалась в 13 (50%) случаев ($p = 0,002$). Также в группе №2 к моменту окончания инфузии метилпреднизолона (на третьи сутки терапии) отмечалось уменьшение выраженности одышки — медиана ЧДД составила 19 в мин., тогда как в группе №1 — 24 в мин. ($p = 0,043$). Достоверных различий по показателю сатурации между группами выявлено не было.

Уровень СРБ до начала терапии метилпреднизолоном был высоким в обеих группах, получавших данный препарат (медиана 136 [94; 213] мг/л в группе №1 и 148 [68; 183] мг/л в группе №2). К третьим суткам терапии наблюдалось снижение уровня данного маркера — до 68 [41; 126] мг/л в группе №1 и до 52 [23; 142] мг/л в группе №2, без достоверных различий между группами. На 5-е сутки от начала терапии метилпреднизолоном были выявлены достоверные различия по уровню СРБ между группами пациентов №№1 и 2 (68 [35; 210] мг/л и 29 [12; 52] мг/л, соответственно, $p = 0,005$).

При сравнении данных показателей внутри групп было выявлено, что для группы №2 в ходе исследования была значимой динамика СРБ ($p = 0,033$), сатурации ($p < 0,0005$) и ЧДД ($p < 0,0005$). Для группы №1 была

Таблица 2. Сравнительный анализ исхода заболевания и клинико-инструментальных показателей

Показатель	Группа №1 (n = 28)	Группа №2 (n = 26)	Группа №3 (n = 14)	Достоверность различий, p
Летальный исход (%)	19 (67,9)	2 (7,7)	6 (42,9)	<0,001
Проведение ИВЛ (%)	20 (71,4)	2 (7,7)	7 (50)	<0,001
Длительность ИВЛ Медиана [25; 75 процентиля]	9 [6; 13]	5 [2; 7]	3 [1; 5]	0,023
Количество дней в ОРИТ Медиана [25; 75 процентиля]	9 [6; 17]	5 [2; 7]	5 [2; 6]	0,025
Длительность госпитализации Медиана [25; 75 процентиля]	19 [12; 25]	16 [12; 19]	14 [6; 17]	0,074

Таблица 3. Результаты бинарной логистической регрессии с принудительным включением вмешивающихся факторов и фактора группы, зависимая переменная — наступление летального исхода. ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов. Выделены значимые предикторы. ОШ не указано для опорной категории в случае категориального предиктора.

Предиктор	Значимость (p)	ОШ	95% ДИ для ОШ	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Группа 2	0,003			
Группа 3	0,002	52,693	4,065	683,107
Группа 1	0,001	47,824	4,690	487,640
Наличие ХСН	0,165	0,202	0,021	1,929
Наличие ХБП	0,140	6,191	0,549	69,790
КТ 1	0,654			
КТ 2	0,497	0,306	0,010	9,323
КТ 3	0,317	0,191	0,007	4,885
КТ 4	0,623	0,434	0,016	12,088
Возраст	0,014	1,104	1,021	1,194

значимой только динамика СРБ ($p = 0,023$), динамика изменения показателей сатурации и ЧДД оказалась статистически незначимой.

Обсуждение

В настоящем исследовании применения метилпреднизолона на разных этапах оказания стационарной медицинской помощи было выявлено, что введение данного препарата в условиях терапевтического отделения в качестве упреждающей противовоспалительной терапии способствует снижению: показателей больничной летальности; частоты перевода пациентов в ОРИТ; частоты применения ИВЛ у пациентов с пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Результаты, полученные в первой части исследования, когда метилпреднизолон вводился в условиях ОРИТ, не выявили значимого влияния использования данного препарата на летальность (которая составила 67,9%) по сравнению с группой контроля, в том время как более раннее его применение в условиях ТО в большинстве случаев предотвращало ухудшение состояния и предотвращало перевод пациентов в ОРИТ с использованием ИВЛ и, как следствие, более низкую летальность.

В качестве сильнейшего противовоспалительного средства метилпреднизолон способен блокировать выработку провоспалительных цитокинов и может ускорять разрешение легочного и системного воспаления при пневмонии [11,19]. В то же время, в ряде работ при других вирусных инфекциях было продемонстрировано, что применение кортикостероидов способствовало задержке выведения вирусного агента и повышению летальности [11,20], однако до настоящего времени не опубликовано ни одного исследования по опыту применения метилпреднизолона по разработанной нами схеме при лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19.

В доступных нам источниках имеются результаты исследований эффективности терапии глюкокортикостероидными препаратами пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

В частности, в ретроспективном когортном исследовании у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, у которых развился ОРДС, терапия метилпреднизолоном (1–2 мг/кг в день внутривенно в течение 5–7 дней) способствовала снижению риска летального исхода (в 23 случаях из 50 (46%) среди пациентов, которые получали терапию метилпреднизолоном против 21 пациента из 34 (61,8%), таковую терапию не получавших [21]. В другом исследовании у 46 пациентов с тяжелой формой COVID-19, прогрессирующей до развития дыхательной недостаточности, применение метилпреднизолона было связано с улучшением клинических показателей и уменьшением продолжительности заболевания [22]. Согласно консенсусу экспертов Торакального общества Китая, режим дозирования метилпреднизолона может быть от низкого до умеренного ($\leq 0,5^{-1}$ мг / кг в день) [23], наиболее распространенные схемы применения метилпреднизолона в Китае обычно составляли 40–80 мг в/в ежедневно в течение 3–6 дней [24].

В исследовании Fadel Raef и соавт. [14] сравнивались разные схемы применения метилпреднизолона при новой коронавирусной инфекции COVID-19 – раннее применение (в среднем, в первые 2 суток от поступления в стационар) и более позднее (5 суток). Метилпреднизолон вводили в дозе от 0,5 до 1 мг/кг в день, суммарная суточная доза была разделена на 2 введения через 12 часов каждая, препарат вводили в течение 3 дней. Результаты исследования продемонстрировали эффективность более раннего введения метилпреднизолона в отношении достижения комбинированной первичной конечной точки (летальный исход от любых причин+перевод в отделение ОРИТ + применение ИВЛ). В группе, получавшей терапию кортикостероидами в более ранние сроки, частота достижения первичной конечной точки составила 34,9%, тогда как в группе с более поздним введением метилпреднизолона — 54,3% ($p = 0,005$).

В нашем исследовании доза и схема применения метилпреднизолона отличались от вышеперечисленных исследований (препарат вводился непрерывно в суточной дозе 250 мг на протяжении 3 дней), что

Таблица 4. Сравнительный анализ клинических и лабораторных показателей между группами пациентов №1 и 2 в исследовании

Показатель	Группа №1 (n = 28)	Группа №2 (n = 26)	Достоверность различий, p
Нормализация температуры на 3 день от начала терапии (%)	14 (51,9)	19 (73,1)	0,158
Нормализация температуры на 5 день от начала терапии (%)	13 (50)	23 (92)	0,002
ЧДД перед началом терапии Медиана [25; 75 перцентили]	24 [20; 28]	24 [22; 27]	0,754
ЧДД на 3 день от начала терапии Медиана [25; 75 перцентили]	24 [20; 25]	19 [18; 20]	0,043
ЧДД на 5 день от начала терапии Медиана [25; 75 перцентили]	20 [18; 30]	19 [18; 20]	0,117
SpO ₂ перед началом терапии, % Медиана [25; 75 перцентили]	90 [87; 94]	93 [90; 95]	0,340
SpO ₂ на 3 день от начала терапии, % Медиана [25; 75 перцентили]	94 [89; 98]	95 [95; 97]	0,170
SpO ₂ на 5 день от начала терапии, % Медиана [25; 75 перцентили]	96 [84; 96]	97 [96; 98]	0,163
СРБ перед началом терапии Медиана [25; 75 перцентили]	136 [94; 213]	148 [68; 183]	0,436
СРБ на 3 день от начала терапии Медиана [25; 75 перцентили]	68 [41; 126]	52 [23; 142]	0,307
СРБ на 5 день от начала терапии Медиана [25; 75 перцентили]	68 [35; 210]	29 [12; 52]	0,005

позволило использовать более высокую суммарную дозу метилпреднизолона (750 мг).

Проведенное исследование имеет ряд ограничений. В силу квази-экспериментального дизайна отсутствовали рандомизация и плацебо-контроль, контрольная группа больных была сформирована по историческому принципу. Группа №1 характеризовалась незначительно более высокими возрастом, коморбидностью и выраженностью КТ-изменений легких.

Таким образом, проведенное нами исследование показывало необходимость дальнейшего изучения эффективности терапии метилпреднизолоном у пациентов

с пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19, в рандомизированном, двойном-слепом, плацебо-контролируемом исследовании. Однако, уже сейчас накопленный нами опыт показал, что упреждающая терапия метилпреднизолоном может иметь еще и экономическое преимущество при лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19 на уровне отдельной медицинской организации в условиях ограниченного финансирования. Полученные данные могут быть использованы в дальнейшей работе по изучению влияния различных схем фармакотерапии COVID-19 на бюджет различных уровней здравоохранения.

Литература

1. <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Huang, C., Wang, Y., Li, X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *The Lancet*, 2020, Feb. 15; 395(10223): pp. 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. Tian, S., Hu, W., Niu, L., et al. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer // *J Thorac Oncol*, 2020, Feb. 28. pii: S1556-0864(20)30132-5. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.
4. Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir Med*, 2020, Feb. 18. pii: S2213-2600(20)30076-X. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
5. Zhou, Y., Fu, B., Zhang, X., et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in Severe COVID-19 patients // *National Science Review*, nwa041, <https://doi.org/10.1093/nsr/nwa041>.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): cases and latest updates. Accessed: April 7, 2020 (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html>)
7. Siddiqi, H.K., Mehra, M.R. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2020, Mar. 20. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
8. McCreary, E.K., Pouge, J.M. COVID-19 Treatment: A Review of Early and Emerging Options / *Open Forum Infectious Diseases*, 2020. ofaa105. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa105>
9. Guan, W.J., Ni, Z.Y., Hu, Y., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N Engl J Med*, 2020, Feb. 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
10. Zhang, W., Zhao, Y., Zhang, F., et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China // *Clinical Immunology*, 2020, Mar. 25:108393
11. Russell, C.D., Millar, J.E., Baillie, J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury // *Lancet*. 2020; 395(10223):473–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2).
12. Wang, D., Hu, B., Hu, C., et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*, 2020, Feb. 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
13. Yang, X., Yu, Y., Xu, J., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *Lancet Respir Med*, 2020, Feb. 24. pii: S2213-2600(20)30079-5.
14. Raef Fadel, D.O, Austin R Morrison, Pharm.D, Amit Vahia, M.D, Zachary R Smith, Pharm.D, Zohra Chaudhry, M.D, Pallavi Bhargava, M.D, Joseph Miller, M.D, Rachel M Kenney, Pharm.D, George Alangaden, M.D, Mayur S Ramesh, M.D, Henry Ford COVID-19 Management Task Force, Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19 // *Clinical Infectious Diseases*. ciaa601
15. Peter Horby, Wei Shen Lim, Jonathan Emberson, Marion Mafham, Jennifer Bell, Louise Linsell, Natalie Staplin, Christopher Brightling, Andrew Ustianowski, Einas Elmahi, Benjamin Prudon, Christopher Green, Timothy Felton, David Chadwick, Kanchan Rege, Christopher Fegan, Lucy C Chappell, Saul N Faust, Thomas Jaki, Katie Jeffery, Alan Montgomery, Kathryn Rowan, Edmund Juszczak, J Kenneth Baillie, Richard Haynes, Martin J Landray. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report., RECOVERY Collaborative Group medRxiv 2020.06.22.20137273; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>
16. https://static.2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/949/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%D0%B2%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%B8%D1%8F_5.pdf
17. https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf
18. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS): Standardising the assessment of acutellness severity in the NHS. Report of a working party. London: RCP, 2012.
19. Villar, J., Belda, J., Anon, J.M., Blanco, J., Perez-Mendez, L., Ferrando, C., et al. Evaluating the efficacy of dexamethasone in the treatment of patients with persistent acute respiratory distress syndrome: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17: 342. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1456-4>.
20. Arabi, Y.M., Mandourah, Y., Al-Hameed, F., et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome // *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, Mar. 15,197(6), pp. 757-767.
21. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China // *JAMA Intern Med*, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
22. Wang, Y., Jiang, W., He, Q., Wang, C., Wang, B., Zhou, P., et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China // medRxiv. 2020:2020.03.06.20032342. <https://doi.org/10.1101/2020.03.06.20032342>.
23. Shang, L., Zhao, J., Hu, Y., Du, R., Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia // *Lancet*, 2020;395(10225):683–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30361-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5).
24. J F. Internet Book of Critical Care. From EMCrit Project website. 2020, Apr. 7. doi:<https://emcrit.org/ibcc/COVID19/>.

References

1. <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Huang, C., Wang, Y., Li, X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *The Lancet*, 2020, Feb. 15; 395(10223): pp. 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. Tian, S., Hu, W., Niu, L., et al. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer // *J Thorac Oncol*, 2020, Feb. 28. pii: S1556-0864(20)30132-5. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.
4. Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir Med*, 2020, Feb. 18. pii: S2213-2600(20)30076-X. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
5. Zhou, Y., Fu, B., Zhang, X., et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in Severe COVID-19 patients // *National Science Review*, nwa041, <https://doi.org/10.1093/nsr/nwa041>.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): cases and latest updates. Accessed: April 7, 2020 (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html>)
7. Siddiqi, H.K., Mehra, M.R. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2020, Mar. 20. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
8. McCreary, E.K., Pouge, J.M. COVID-19 Treatment: A Review of Early and Emerging Options / *Open Forum Infectious Diseases*, 2020. ofaa105. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa105>
9. Guan, W.J., Ni, Z.Y., Hu, Y., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N Engl J Med*, 2020, Feb. 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
10. Zhang, W., Zhao, Y., Zhang, F., et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China // *Clinical Immunology*, 2020, Mar. 25:108393
11. Russell, C.D., Millar, J.E., Baillie, J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury // *Lancet*. 2020; 395(10223):473–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2).
12. Wang, D., Hu, B., Hu, C., et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*, 2020, Feb. 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
13. Yang, X., Yu, Y., Xu, J., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *Lancet Respir Med*, 2020, Feb. 24. pii: S2213-2600(20)30079-5.
14. Raef Fadel, D.O, Austin R Morrison, Pharm.D, Amit Vahia, M.D, Zachary R Smith, Pharm.D, Zohra Chaudhry, M.D, Pallavi Bhargava, M.D, Joseph Miller, M.D, Rachel M Kenney, Pharm.D, George Alangaden, M.D, Mayur S Ramesh, M.D, Henry Ford COVID-19 Management Task Force, Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19 // *Clinical Infectious Diseases*. ciae601
15. Peter Horby, Wei Shen Lim, Jonathan Emberson, Marion Mafham, Jennifer Bell, Louise Linsell, Natalie Staplin, Christopher Brightling, Andrew Ustianowski, Einas Elmahi, Benjamin Prudon, Christopher Green, Timothy Felton, David Chadwick, Kanchan Rege, Christopher Fegan, Lucy C Chappell, Saul N Faust, Thomas Jaki, Katie Jeffery, Alan Montgomery, Kathryn Rowan, Edmund Juszczak, J Kenneth Baillie, Richard Haynes, Martin J Landray. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report., RECOVERY Collaborative Group medRxiv 2020.06.22.20137273; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>
16. https://static.2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/949/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%D0%B2%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%B8%D1%8F_5.pdf
17. https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf
18. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS): Standardising the assessment of acute illness severity in the NHS. Report of a working party. London: RCP, 2012.
19. Villar, J., Belda, J., Anon, J.M., Blanco, J., Perez-Mendez, L., Ferrando, C., et al. Evaluating the efficacy of dexamethasone in the treatment of patients with persistent acute respiratory distress syndrome: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17: 342. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1456-4>.
20. Arabi, Y.M., Mandourah, Y., Al-Hameed, F., et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome // *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, Mar. 15,197(6), pp. 757-767.
21. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China // *JAMA Intern Med*, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
22. Wang, Y., Jiang, W., He, Q., Wang, C., Wang, B., Zhou, P., et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China // medRxiv. 2020:2020.03.06.20032342. <https://doi.org/10.1101/2020.03.06.20032342>.
23. Shang, L., Zhao, J., Hu, Y., Du, R., Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia // *Lancet*, 2020;395(10225):683–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30361-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5).
24. J F. Internet Book of Critical Care. From EMCrit Project website. 2020, Apr. 7. doi:<https://emcrit.org/ibcc/COVID19/>.