

## Роль и место глюкокортикостероидов в терапии пневмоний, вызванных COVID-19, без гипоксемии

В.В. Салухов, Е.В. Крюков, А.А. Чугунов✉, alexandrchugun@yandex.ru, М.А. Харитонов, Ю.В. Рудаков, Р.Е. Лахин, В.В. Данцев, И.А. Степаненко, М.О. Гурба, Т.В. Степанова, А.В. Болахан, Л. Г. Аржавкина

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

### Резюме

**Введение.** В статье представлена проблема использования глюкокортикостероидов при лечении пациентов с пневмониями, вызванными COVID-19, без гипоксемии. Описан опыт упреждающего применения невысоких доз глюкокортикостероидов при лечении таких пациентов в стационаре. Актуальна симплификация единой схемы патогенетической терапии глюкокортикостероидами у описанных пациентов. В статье подчеркивается эффективность раннего применения невысоких доз глюкокортикостероидов в лечении определенной когорты пациентов с COVID-19.

**Цель.** Изучить клиническую эффективность и безопасность раннего применения невысоких доз метилпреднизолон<sup>®</sup> в терапии пациентов со среднетяжелой и тяжелой пневмонией, вызванной COVID-19, без гипоксемии для предупреждения развития осложнений и улучшения исходов заболевания.

**Материалы и методы.** В исследование включено 40 пациентов от 37 до 68 лет (средний возраст – 52 года) с диагнозом среднетяжелой и тяжелой пневмонии, вызванной COVID-19, без гипоксемии. Пациенты были рандомизированы в две группы: основную (n = 20) и контрольную (n = 20). Основная группа дополнительно получала метилпреднизолон<sup>®</sup>: по 7 таб. 4 мг в сутки, разделенные на 2 приема (4 – утром и 3 – днем). Оценка эффективности терапии проводилась по первичной комбинированной конечной точке исследования, которая включала прогрессирование заболевания до крайне тяжелой формы или возникновение осложнений, потребовавших перевода в отделение интенсивной терапии, или смерть пациента за период наблюдения. Вторичной комбинированной точкой исследования являлось разрешение клинических симптомов заболевания или достижение референсных значений лабораторных и инструментальных показателей.

**Результаты.** Летальных исходов в сравниваемых группах не наблюдалось, случаев развития крайне тяжелого течения, осложнений, потребовавших перевода в отделение интенсивной терапии, в основной группе не было.

**Выводы.** Раннее применение малых доз метилпреднизолон в терапии пациентов со среднетяжелой и тяжелой пневмонией, вызванной COVID-19, без гипоксемии снижает частоту возникновения жизнеугрожающих осложнений и улучшает исходы заболевания.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, коронавирус-ассоциированная пневмония, пневмония при COVID-19, адъювантная терапия, глюкокортикоидные препараты, метилпреднизолон, модифицированная проба Генчи, УЗИ легких

**Для цитирования:** Салухов В.В., Крюков Е.В., Чугунов А.А., Харитонов М.А., Рудаков Ю.В., Лахин Р.Е., Данцев В.В., Степаненко И.А., Гурба М.О., Степанова Т.В., Болахан А.В., Аржавкина Л.Г. Роль и место глюкокортикостероидов в терапии пневмоний, вызванных COVID-19, без гипоксемии. *Медицинский совет.* 2021;(12):162–172. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-162-172>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The role and place of glucocorticosteroids in treatment of COVID-19 pneumonia without hypoxemia

Vladimir V. Salukhov, Evgeniy V. Kryukov, Aleksandr A. Chugunov✉, alexandrchugun@yandex.ru, Mikhail A. Kharitonov, Yuriy V. Rudakov, Roman E. Lakhin, Vladimir V. Dancev, Ivan A. Stepanenko, Mikhail O. Gurba, Tatyana V. Stepanova, Anna V. Bolekhan, Leyla H. Arzhavkina

Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

### Abstract

**Introduction.** The article presents the problems of the use of glucocorticosteroids in the treatment of patients with coronavirus-associated pneumonia (COVID-19) without hypoxemia. The experience of the preemptive use of low doses of glucocorticosteroids in the treatment of such patients in a hospital is described. Simplification of a unified scheme of pathogenetic therapy with glucocorticosteroids in the above patients is urgent. The article highlights the effectiveness of the early use of low doses of glucocorticosteroids in the treatment of a specific cohort of patients with COVID-19.

**Objective.** To assess the clinical efficacy and safety of early use of small doses of methylprednisolone in the comprehensive therapy of patients with moderate to severe COVID-19 pneumonia to prevent the development of complications and improve the outcomes of the disease.

**Materials and methods.** The study included 40 hospitalized patients from 37 to 68 years (average age 52. years) with a diagnosis of moderate to severe COVID-19 pneumonia. Patients were randomized into two groups: the main group (n = 20) and the control

group (n = 20). The main group additionally received methylprednisolone: 4 mg tablets, 7 tablets per day, divided into 2 doses (4 tablets in the morning and 3 tablets at lunchtime). The effectiveness of the therapy was evaluated based on the primary combined endpoint of the study, which included progression of the disease to an extremely severe form or the occurrence of pulmonary and extrapulmonary complications that required transfer to the intensive care unit, or death of the patient during the follow-up period. The secondary combined endpoint of the study was resolution of clinical symptoms of the disease or achievement of reference values of laboratory and instrumental indicators.

**Results.** No lethal outcomes were observed in the compared groups, there were no cases of development of an extremely severe course, complications requiring transfer to the intensive care unit in the main group.

**Conclusion.** Early use of small doses methylprednisolone of in comprehensive therapy of patients with moderate and severe COVID-19 pneumonia reduces the incidence of life-threatening complications and improves the outcomes of the disease.

**Keywords:** SARS-CoV-2, coronavirus-associated pneumonia, COVID-19 pneumonia, methylprednisolone, modified Genchi's functional test, adjuvant therapy

**For citation:** Salukhov V.V., Kryukov E.V., Chugunov A.A., Kharitonov M.A., Rudakov Y.V., Lakhin R.E., Dancev V.V., Stepanenko I.A., Gurba M.O., Stepanova T.V., Bolekhan A.V., Arzhavkina L.H. The role and place of glucocorticosteroids in treatment of COVID-19 pneumonia without hypoxemia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(12):162–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-162-172>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

За последние 20 лет в мире возникли три вспышки инфекционных заболеваний, вызванных коронавирусами: SARS-CoV (2002–2004), ставший причиной развития тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), MERS-CoV – ближневосточный респираторный синдром (с 2012 г. по настоящее время) и SARS-CoV-2 (с 2019 г.). Коронавирусная инфекция (COVID-19), вызвавшая пандемию в 2020 г., вызвана РНК-вирусом SARS-CoV-2 семейства *Coronaviridae*, который имеет на 79% идентичный с SARS-CoV геном. Данный вирус отнесен ко 2-й группе патогенности [1]. Российская Федерация по числу зараженных входит в первую пятерку стран, которую также составляют США, Индия, Бразилия и Франция<sup>1</sup>. В связи с высоким уровнем смертности и отсутствием специфического и эффективного этиотропного лечения COVID-19 вызывает серьезную озабоченность всего медицинского сообщества [2].

Помимо нескольких этиотропных лекарственных средств с недоказанной эффективностью, в лечении COVID-19 применяется ряд препаратов, обладающих известным противовоспалительным действием в терапии других нозологий. Они активно изучаются в лечении COVID-19 в клинических испытаниях по всему миру.

Так, одной из групп препаратов выбора для патогенетической терапии вызванной SARS-CoV-2 пневмонии (коронавирусной пневмонии) являются глюкокортикостероиды (ГКС). К настоящему моменту уже имеется обширный опыт применения данной группы препаратов во время вспышек ТОРС (SARS-CoV) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV). Поэтому ГКС широко используются у пациентов с SARS-CoV-2 с начала пандемии в дополнение к другим лекарственным средствам.

Метаанализ данных рандомизированных клинических исследований по применению ГКС у пациентов с коронавирусными пневмониями, выполненный группой

экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), четко продемонстрировал эффективность использования системных ГКС у кислород-зависимых пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 [3–5].

В то же время было отмечено, что применение ГКС для лечения пациентов с нетяжелым течением COVID-19 не оказало значимого влияния на 28-дневную смертность, в связи с чем их применение у таких больных не рекомендуется (условная рекомендация, основанная на фактических данных низкой степени убедительности). Поэтому эксперты ВОЗ рекомендуют продолжить исследование по изучению возможности применения ГКС у пациентов с нетяжелым течением коронавирусной пневмонии, в т. ч. без гипоксемии<sup>2</sup>. Стоит также отметить, что Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency – EMA), основываясь на результатах рандомизированного клинического исследования (РКИ) RECOVERY [6], одобрило применение дексаметазона у больных с COVID-19, нуждающихся в оксигенотерапии [7]. Дексаметазон рекомендуется принимать по следующей схеме: внутрь или парентерально в дозе 6 мг один раз в день в течение 10 дней<sup>3</sup>. Однако в данном исследовании не изучалось раннее применение дексаметазона у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 без гипоксемии ( $SpO_2 > 93\%$ ). Также не оценивалась возможность применения ГКС для предупреждения развития осложнений и крайне тяжелого течения заболевания у данной когорты пациентов.

Проявления COVID-19 варьируются от бессимптомного течения или легкого заболевания до тяжелой прогрессирующей пневмонии с развитием полиорганной недостаточности и летальным исходом [8]. Прогноз и исход заболевания в основном определяются частотой возникновения осложнений, в частности острого респираторно-

<sup>2</sup> Corticosteroids for COVID-19. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>.

<sup>3</sup> EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation>; Global Coronavirus COVID-19 Clinical Trial Tracker. Available at: <https://www.covid-trials.org/>.

<sup>1</sup> WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int>.

го дистресс-синдрома (ОРДС) [1]. Возникновение ОРДС во многом определяется выраженностью воспалительной реакции, которая проявляется гиперцитокинемией, получившей название цитокиновый шторм, с поражением паренхимы легкого и микрососудистого русла [9, 10].

Особенности цитокинового шторма при COVID-19 в настоящее время продолжают изучаться, предпринимаются попытки выявления роли различных цитокинов (интерлейкина 1, интерлейкина 6 и др.) в патогенезе тяжелых форм заболевания [10].

В течении COVID-19 выделяются 3 периода: ранний – с 1-го по 7-й день; средний – 7–14-й дни; поздний – с 14-го дня и далее [11]. Наиболее часто ОРДС развивается в средний период, на 8–13-й день от начала заболевания, характеризующийся активной фазой иммунного ответа и развитием цитокинового шторма с поражением легочной ткани [12]. Поэтому применение ГКС в ранний период заболевания, возможно, будет упреждать развитие цитокинового шторма и возникновение осложнений, в т. ч. ОРДС.

В России применение системных ГКС (раствор дексаметазона 8–20 мг/сут или метилпреднизолон<sup>®</sup> 1 мг/кг/сут в течение 3–7 дней) рекомендовано для лечения пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и развитием синдрома активации макрофагов – вторичного гемофагоцитарного синдрома [3]. Однако возможность раннего упреждающего применения невысоких доз ГКС у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 (пневмонии без гипоксемии) изучалась в единичных зарубежных и отечественных клинических исследованиях [13].

Таким образом, в лечении новой коронавирусной инфекции еще предстоит выяснить оптимальные сроки применения ГКС, подгруппы пациентов с наилучшим соотношением риска/пользы, а также оптимальную дозировку и продолжительность терапии системными ГКС в различных популяциях больных COVID-19.

Резюмируя представленные данные, актуальным становится исследование эффективности и безопасности раннего применения невысоких доз ГКС у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением коронавирус-ассоциированных пневмоний без гипоксемии.

**Цель** – изучить клиническую эффективность и безопасность раннего применения невысоких доз метилпреднизолон<sup>®</sup> в комплексной терапии пациентов со среднетяжелой и тяжелой коронавирусной пневмонией без гипоксемии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в период с 1 мая по 1 июля 2020 г. на базе 1-й кафедры и клиники терапии усовершенствования врачей имени академика Н.С. Молчанова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (ВМедА). Всего в исследовании приняли участие 40 пациентов мужского и женского пола в возрасте от 37 до 68 лет (средний возраст – 52 года), с каждым из которых подписывалось информированное согласие, подтверждающее их добровольное участие в исследовании. Критерии

включения в исследование пациентов были следующие: возраст старше 18 лет; установленный диагноз «пневмония, вызванная COVID-19», подтвержденная методом забора мазка из носоглотки/ротоглотки с использованием полимеразно-цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) к SARS-CoV-2, среднетяжелого и тяжелого течения с распространенностью процесса по данным компьютерной томографии (КТ) 1, 2, 3 без гипоксемии (сатурация (SpO<sub>2</sub>) > 93%) с длительностью гипертермии > 38 °С трое суток и более и уровнем С-реактивного белка 15–50 мг/л. Отобранные для исследования пациенты были рандомизированы методом случайной выборки (1 : 1) на две группы: получающих стандартную терапию с ГКС и без них. Степень тяжести определялась согласно диагностическим критериям, указанным во временных методических рекомендациях «Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версии 7 (03.06.2020), действующих на момент исследования. Критерии среднетяжелого течения COVID-19: КТ 1–2 и SpO<sub>2</sub> > 93%. К тяжелой пневмонии, вызванной COVID-19, без гипоксемии относились пациенты с КТ 3 и SpO<sub>2</sub> > 93% [14].

Критериями исключения являлись следующие характеристики: индивидуальная непереносимость ГКС; наличие сопутствующих заболеваний, требующих назначения иной ГКС-терапии и (или) иной иммуномодулирующей терапии, а также ингибиторов Янус-киназы и антицитокиновых препаратов; участие пациентов в каких-либо клинических исследованиях в течение предыдущего календарного месяца.

Все пациенты, включенные в исследование, получали стандартное стационарное лечение в условиях 1-й кафедры и клиники терапии усовершенствования врачей имени академика Н.С. Молчанова ВМедА в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ [14]. Всем пациентам при поступлении выполнялось исследование в следующем объеме: компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК), электрокардиограмма (ЭКГ), ультразвуковое исследование легких (УЗИ). В дальнейшем ежедневно выполнялось общеклиническое обследование с регистрацией следующих клинических данных: температуры тела, сатурации крови (SpO<sub>2</sub>), артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений (ЧДД), модифицированной пробы Генчи (МПП), оценки симптомов заболевания и побочных эффектов.

Лабораторные методы обследования включали клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, общий билирубин, аспартаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), фибриноген, С-реактивный белок (СРБ), ферритин). Анализ содержания цитокинов в крови у пациентов с COVID-19 включал определение интерлейкина 1 (ИЛ-1), интерлейкина 6 (ИЛ-6), интерлейкина 10 (ИЛ-10), γ-интерферона (ИФНγ).

На 2-е сутки от момента поступления пациентам назначались ГКС по схеме: таблетированная форма метилпреднизолон<sup>®</sup> 4 мг по 7 таб. в сутки (28 мг/сут),

разделенные на 2 приема (4 – утром и 3 – днем) в течение 7 суток с последующим снижением дозировки по 1 таб. в день до полной отмены препарата. Эффективность оценивалась по динамике лабораторных показателей. С целью оценки эффективности и безопасности приема препарата всем пациентам были выполнены 4 контрольные точки измерения изучаемых лабораторных и инструментальных показателей в рамках исследования. 1-я точка – исходная: установление диагноза, определение тяжести состояния больного, подписание информированного согласия, составление плана стационарного лечения, назначение клинических анализов крови, мочи и биохимического анализа крови (глюкоза, креатинин, общий билирубин, АСТ, АЛТ, фибриноген, СРБ, ферритин), содержание цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН $\gamma$ ), МПГ и КТ ОГК, УЗИ легких посредством проведения протокола с 16-зонным исследованием обоих легких. 2-я точка – 3-и сутки от момента госпитализации: определение содержания цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН $\gamma$ ), 3-я точка – 7-е сутки от момента госпитализации: УЗИ легких. 4-я точка – день X, выписки пациента: УЗИ легких, клинические анализы крови, мочи, биохимический анализ крови, определение в сыворотке крови ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН $\gamma$  – унифицированная оценка эффективности комплексной терапии на основании анализа клинической картины (регресс или ухудшение симптомов заболевания и (или) снижение или отсутствие снижения температуры тела < 37,5 °С) и динамики МПГ, УЗИ легких по 16-зонному протоколу с последующей оценкой индекса В-линий и индекса консолидации; точка X (день выписки из стационара) – оценка длительности стационарного лечения.

Критерии клинического улучшения коронавирусной пневмонии: стойкая (> 3 суток) нормализация температуры тела пациента (< 37,5 °С); отсутствие гнойной мокроты; ЧДД < 20/мин; SpO $_2$   $\geq$  95%, время задержки дыхания на выдохе  $\geq$  25 сек при МПГ; в клиническом анализе крови абсолютное количество лейкоцитов  $\geq$  4 x 10 $^9$ /л и лимфоцитов  $\geq$  1,2 x 10 $^9$ /л (нейтрофилов < 80%, палочкоядерных < 6%); отсутствие отрицательной динамики по данным рентгенографии и КТ, а также уменьшение суммарного индекса В-линий и индекса консолидации по данным УЗИ.

В основную группу (ОГ) были включены 20 больных с COVID-19, которым на фоне стандартной терапии на 1-е сутки от момента поступления в стационар назначались невысокие дозы ГКС. Согласно распространенной в РФ классификации доз ГКС 28 мг метилпреднизолона относится к невысоким дозам, обладающим преимущественно противовоспалительным эффектом [15]. Группа сравнения (ГС) – 20 пациентов, репрезентативных по полу и возрасту, – получали стандартную терапию без ГКС.

Доза метилпреднизолона была определена эмпирически с учетом близкой эквивалентности в пересчете на 6 мг дексаметазона и относится к невысокой дозировке, но с сохраняющимся оптимальным противовоспалительным эффектом. По данным литературы эквивалентные дозы таблетированной формы преднизолона выше

40 мг помимо противовоспалительного оказывают выраженный иммуносупрессивный эффект с одновременным увеличением количества осложнений даже при коротких курсах применения. В связи с этим была выбрана данная доза метилпреднизолона.

Согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 7) стандартная терапия включала в себя противовирусную терапию (рибавирин внутрь по 200 мг 4 р/сут в сочетании с умифеновиром внутрь по 200 мг 4 р/сут) [14], при наличии признаков бактериальной инфекции – эмпирическую антимикробную, антитромботическую, симптоматическую терапию (жаропонижающие, муколитические, противокашлевые препараты). Никто из пациентов ОГ и ГС в период лечения не получал антицитокиновые препараты и ингибиторы Янус-киназы.

Первичной комбинированной точкой исследования являлось прогрессирование COVID-19 до крайне тяжелой формы, снижение SpO $_2$   $\leq$  93% с необходимостью проведения оксигенотерапии, возникновение легочных и внелегочных осложнений заболевания, потребовавших перевода в отделение интенсивной терапии, смерть пациента за период наблюдения.

Вторичной комбинированной точкой исследования считалось время купирования клинических симптомов заболевания, сроки достижения референсных значений лабораторных и инструментальных показателей, достижение критериев выписки.

Всем участникам исследования ежедневно на протяжении всего периода госпитализации выполнялась МПГ, данные которой регистрировались одним и тем же врачом-исследователем. МПГ проводилась в стандартизованных условиях выполнения, а именно: пациент начинал пробу в положении сидя, до начала пробы происходила фиксация результатов SpO $_2$ , а также ЧСС посредством пульсоксиметра MD 300 C2 фирмы «Армед». По истечении 30 сек и стабилизации показателей, производилась регистрация стартовых значений SpO $_2$ , а также ЧСС, после чего пациент выполнял дыхательный маневр по следующему алгоритму: вдох, выдох и в конце выдоха задержка дыхания. С этого момента включался секундомер. В тот момент, когда пациент совершал первый вдох, производилась регистрация времени задержки, показателей SpO $_2$ , а также ЧСС. Если у пациента наблюдалось снижение сатурации ниже исходных показателей, зафиксированных до пробы, то проводился замер времени до восстановления исходной сатурации, а также регистрация ЧСС. В момент восстановления исходных показателей сатурации секундомер останавливался и проводилась регистрация полученных данных. Чтобы количественно оценить изменение показателей МПГ по сравнению с исходным уровнем, определялся процент изменения ( $\Delta$ ) этого показателя на каждый день исследования относительно первоначального значения со 2-го по 21-й день, а также в день X по формуле:

$$\Delta \text{ показателя (\%)} = \frac{(\text{значение 1-го дня} - \text{значение 2-21-го, X-го дня}) \times 100}{\text{значение 1-го дня}} \quad (1)$$

Лабораторные исследования проводились на базе центральной клинико-диагностической лаборатории ВМедА, где выполнялся клинический анализ крови на автоматическом гематологическом анализаторе Adams A1c HA-8160 (Япония). Анализ содержания цитокинов в крови у пациентов с COVID-19 включал определение ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН $\gamma$ .

В образцах сыворотки крови пациентов методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем «Вектор-Бест» (Россия) исследовалось содержание лабораторных маркеров воспаления, таких как высокочувствительный СРБ, ферритин, фибриноген, и системной бактериальной инфекции – прокальцитонина (PCT).

Инструментальные исследования включали проведение рентгенографии ОГК в прямой и боковой проекциях, КТ ОГК, на основании результатов которой оценивалась степень выраженности (площадь) поражения ткани легких. КТ легких выполнялось на 128-срезовом компьютерном томографе Philips Ingenuity CT. При интерпретации использовалась методика подсчета объема поражения легких, описанная в методических рекомендациях версии 2.0 [16]. КТ легких выполнялась всем пациентам при поступлении, а также исключительно при явном прогрессировании заболевания и переводе пациента в отделение анестезиологии и реанимации (ОАиР).

Для динамической оценки площади поражения легких использовалась методика УЗИ легких, которое проводили с помощью аппарата ультразвуковой диагностики Mindray M7 (Mindray Medical International Co., Ltd., КНР). В положении лежа пациенту выполняли сканирование по 16-зонной методике. В каждой зоне сканирования определяли ультразвуковые признаки поражения легочной ткани: признак В-линий и признак консолидации. В-линии индексировали на три степени: 1-я – до 5 В-линий в поле зрения (мало В-линий); 2-я – более 5 В-линий в поле зрения (много В-линий, отдельные сливные); 3-я – В-линии все (почти все) сливные, признак белого легкого.

Ультразвуковой признак консолидации индексировали: 1 – минимальные субплевральные изменения (объем поражения – менее 1 см от линии плевры); 2 – кортикальная консолидация (объем поражения – больше 1 см и менее чем один сегмент); 3 – консолидация больших объемов ткани легкого (объем поражения – 1 сегмент и более). Индекс В-линий и консолидации подсчитывали отдельно, суммируя баллы во всех зонах.

Статистическая обработка данных выполнялась в программе Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Категориальные данные представлены частотами и процентами, для их сравнения применялся точный критерий Фишера. При подтверждении гипотезы о нормальном распределении количественные данные представлялись в виде средних значений с указанием стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), в случае ненормального распределения мерой центральной тенденции служила медиана, а разброс значений заключался межквартильным размахом (МКР) между квартилями первого ( $Q_1$ ) и третьего ( $Q_3$ ) порядка. В связи

с малым объемом выборки для анализа применялись непараметрические критерии: Манна – Уитни для сравнения групп, Вилкоксона для зависимых выборок – для оценки динамики показателя по двум временным точкам. У всех пациентов рассчитывали относительный риск (ОР) с 95%-м доверительным интервалом (ДИ) прогрессирования заболевания. Для оценки взаимосвязи между количественными показателями вычислялся непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование, отражены в *табл. 1*. Пациенты в сравниваемых группах были однородны по полу, возрасту, срокам дебюта заболевания и наличию сопутствующих заболеваний.

Известно, что сопутствующие заболевания, как правило, являются факторами риска прогрессирования COVID-19 [17]. Группы значимо различались по степени тяжести и площади поражения легочной ткани по данным КТ. Так, ОГ включала КТ с легкой/средней степенью поражения – 30% (6 чел.), тяжелой – 70% (13 чел.), у которых сатурация крови находилась в пределах более 93%, но менее 95%. В ГС КТ с легкой/средней степенью поражения составляла 60% (12 чел.), тяжелой – 40% (8 чел.), у которых также сатурация крови находилась в пределах более 93%, но менее 95%. Сравнимые группы значимо различались по уровню СРБ и ферритина, который был выше в ОГ, что четко указывает на более тяжелое течение заболевания. Отмечается достоверная прямая корреляция между уровнями СРБ, ферритина и площадью поражения по данным КТ.

В ОГ случаев перехода в крайне тяжелое течение, осложнений и прогрессирования заболевания, потребовавших применения оксигенотерапии и (или) перевода в отделение интенсивной терапии, не было. В ГС у 4 пациентов (20%) развилось крайне тяжелое и осложненное течение заболевания, потребовавшее перевода в отделение интенсивной терапии для респираторной поддержки и применения других методов коррекции критических состояний.

Таким образом, относительный риск прогрессирования COVID-19 в ГС составил 1,6 (95% ДИ: 1,1–2,2;  $p < 0,05$ ). Случаев госпитальной смерти в обеих группах за период наблюдения не произошло. Сроки купирования клинических симптомов заболевания (лихорадка, кашель, одышка) у пациентов обеих групп, проходивших лечение в соматическом отделении, достоверно не различались.

Исходный сывороточный уровень отдельных цитокинов в крови у пациентов обеих групп представлен в *табл. 2*.

В ОГ только сывороточный уровень ИЛ-6 значимо отличался от референсных значений. Содержание остальных цитокинов не отличалось от нормы. Общеизвестно, что сывороточный уровень ИЛ-6 коррелирует с объемом поражения легочной ткани и степенью тяжести воспалительной

- **Таблица 1.** Характеристика пациентов, включенных в исследование
- **Table 1.** Characteristics of patients included in the study

Параметр	Основная группа (n = 20)	Группа сравнения (n = 20)	p
	M ± SD		
Возраст, лет	53,6 ± 10,5	51,6 ± 7,7	> 0,05
Рост, см	173,4 ± 8,4	175,9 ± 9,3	> 0,05
Вес, кг	94,2 ± 17	90,15 ± 12,9	> 0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,2 ± 4,7	29,0 ± 2,7	> 0,05
Срок от дебюта симптомов заболевания, дни	5,4 ± 2,0	5,6 ± 2,5	> 0,05
SpO <sub>2</sub> , %	94,0 ± 0,3	94,5 ± 0,2	> 0,05
Температура тела при поступлении, °C	38,2 ± 0,7	37,9 ± 0,8	> 0,05
Срок от начала заболевания до госпитализации, сутки	6,1 ± 1,2	5,5 ± 1,1	> 0,05
Среактивный белок, мг/л	44,1 ± 5,6	38,8 ± 6,3	< 0,05
Ферритин, мкг/л	837,2 ± 93,5	368,2 ± 65,1	< 0,05
Мужчины/женщины, %	70/30	75/25	> 0,05
КТ 1, 2, %	30	60	< 0,05
КТ 3, %	70	40	< 0,05
Пациенты старше 60 лет, %	80	90	> 0,05
Сахарный диабет, %	20	15	> 0,05
Ожирение, %	50	30	> 0,05
Гипертоническая болезнь, %	70	30	> 0,05
Ишемическая болезнь сердца, %	20	5	> 0,05
Хроническая сердечная недостаточность, %	20	0	> 0,05

- **Таблица 2.** Исходный уровень содержания отдельных цитокинов в крови у пациентов обеих групп, M ± SD
- **Table 2.** Initial blood levels of selected cytokines in patients of both groups, M ± SD

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

Примечание. \* – p < 0,05 в сравнении с группой сравнения.

реакции у пациентов с COVID-19 [18]. Поэтому повышенное исходное содержание ИЛ-6 у пациентов ОГ в сравнении с ГС было обусловлено более тяжелым течением заболевания с соответственно большим объемом поражения легочной ткани по данным КТ в этой группе [19].

Эффективность применения метилпреднизолона® оценивалась на основании снижения содержания уровня провоспалительных цитокинов, СРБ и ферритина в крови, динамики МПГ и подсчета суммарных индексов В-линий и индекса консолидации по данным УЗИ легких (табл. 3).

При межгрупповом сравнении статистически значимой разницы между группами по динамике провоспалительных

маркеров не было выявлено. Однако при анализе внутри ОГ получена статистически значимая разница между исходными и конечными уровнями ИЛ-6, СРБ и ферритина, что свидетельствует о положительном противовоспалительном эффекте ГКС.

Динамика содержания системных маркеров воспаления у обследуемых пациентов проиллюстрирована на рис. 1–3.

Известно, что ИЛ-1 и ИЛ-6 являются провоспалительными цитокинами, а ИЛ-10 – противовоспалительным цитокином. При этом ИЛ-10 подавляет воспалительные реакции и ингибирует синтез Т-хелперов, в т.ч. ИФНγ, обладающего прямой противовирусной активностью, факторов

● **Таблица 3.** Динамика содержания системных маркеров воспаления (ИЛ-6, ферритина, СРБ) в крови у обследованных пациентов, M ± SD

● **Table 3.** Dynamics of content of systemic inflammatory markers (IL-6, ferritin, CRP) in the blood of examined patients, M ± SD

Показатель	Основная группа (n = 20)		p1	Группа сравнения (n = 20)		p2	p3
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения		
Интерлейкин 6, пг/мл	11,78 ± 2,44	2,53 ± 0,06	< 0,05	6,19 ± 1,22	4,82 ± 0,17	> 0,05	> 0,05
С-реактивный белок, мг/л	44,1 ± 5,6	18,8 ± 3,9	< 0,05	38,8 ± 6,3	9,8 ± 2,3	< 0,05	> 0,05
Ферритин, мкг/л	837,2 ± 53,5	527,6 ± 43,2	< 0,05	368,2 ± 65,1	307,2 ± 35,6	> 0,05	> 0,05

Примечание. p1 – при сравнении с исходными значениями в основной группе, p2 – при сравнении с исходными значениями в группе сравнения, p3 – при сравнении между группами.

● **Рисунок 1.** Динамика содержания ИЛ-6 на фоне лечения в обеих группах

● **Figure 1.** Dynamics of IL-6 level against the background of treatment in both groups



● **Рисунок 2.** Динамика содержания С-реактивного белка на фоне лечения в обеих группах

● **Figure 2.** Dynamics of C-reactive protein against the background of treatment in both groups



● **Рисунок 3.** Динамика содержания ферритина на фоне лечения в обеих группах

● **Figure 3.** Dynamics of ferritin content after treatment in both groups



некроза опухоли, интерлейкинов 2, 3 и 6, также антигенов Major Histocompatibility Complex (МНС) 2-го класса и усиливает выживаемость и пролиферацию В-клеток и продукцию антител [20].

Сроки разрешения клинических симптомов заболевания, общая продолжительность лечения и восстановления SpO<sub>2</sub>, длительность госпитализации представлены в *табл. 4*.

Результаты проведенного исследования показали, что сроки купирования симптомов заболевания и длительность госпитализации у пациентов обеих групп значительно не отличались. В группе пациентов, получающих ГКС, сатурация крови нормализовалась достоверно раньше, почти на трое суток, чем в группе сравнения (5,9 ± 1,2 суток против 8,2 ± 1,4).

В ходе нашего исследования выявлено увеличение времени задержки дыхания, измеряемое при проведении МПГ, у пациентов ОГ по сравнению с ГС, что отражено в *табл. 5*.

По мнению ряда авторов, увеличение времени задержки дыхания при выполнении МПГ может свидетельствовать об улучшении функционального состояния кардиореспираторной системы [21]. При этом следует отметить, что увеличение времени задержки дыхания

- **Таблица 4.** Сроки исчезновения клинических симптомов заболевания и длительность госпитализации пациентов (M ± SD)
- **Table 4.** Time of disappearance of clinical symptoms and duration of hospitalization (M ± SD)

Показатель	Основная группа (n = 20)	Группа сравнения (n = 20)	p
Сроки купирования клинических проявлений (сутки)	13,5 ± 1,4	15,2 ± 1,2	> 0,05
Сроки восстановления сатурации крови (сутки)	5,9 ± 1,2	8,2 ± 1,4	< 0,05
Длительность госпитализации (койкодни)	21,0 ± 3,7	18,5 ± 4,3	> 0,05

- **Таблица 5.** Модифицированная проба Генчи в динамике, Me (Q1; Q3)
- **Table 5.** Modified Genchy's test in dynamics, Me (Q1; Q3)

День исследования	Время задержки дыхания на выдохе, сек				p3
	Основная группа (n = 20)	p1	Группа сравнения (n = 20)	p2	
1	18 (10; 21)	-	21 (16; 28)	-	> 0,05
2	18 (14; 19)	> 0,05	18 (17; 25)	> 0,05	> 0,05
3	19 (13; 27)	< 0,05	24,81 (21; 27)	> 0,05	> 0,05
4	18 (13; 26)	< 0,05	25 (20; 28)	> 0,05	> 0,05
5	20 (14; 32)	< 0,05	25 (21; 28)	> 0,05	> 0,05
6	23 (20; 34)	< 0,05	24 (20; 29)	< 0,05	> 0,05
7	24 (19; 27)	< 0,05	25 (22; 28)	> 0,05	> 0,05
8	23 (18; 27)	< 0,05	27 (22; 33)	> 0,05	> 0,05
9	25 (20; 27)	< 0,05	29 (21; 42)	> 0,05	> 0,05
10	28 (24; 33)	< 0,05	26 (18; 40)	> 0,05	> 0,05
11	25 (21; 30)	< 0,05	31 (23; 39)	> 0,05	> 0,05
12	23 (22; 28)	< 0,05	34 (17; 39)	< 0,05	> 0,05
13	27 (19; 28)	< 0,05	33 (20; 39)	> 0,05	> 0,05
14	27 (22; 36)	< 0,05	31 (21; 42)	< 0,05	> 0,05
21	37 (23; 42)	< 0,05	45 (18; 76)	> 0,05	> 0,05

Примечание. p1 – при сравнении с исходными значениями в основной группе, p2 – при сравнении с исходными значениями в группе сравнения, p3 – при сравнении между группами.

в МПГ у пациентов ОГ значительно отличалось от исходного уровня начиная с 3-го дня до дня выписки. В ГС значимая динамика наблюдалась на 6-й, 12-й, 21-й дни наблюдения и в день выписки. Полученные результаты, по-видимому, отражали положительное влияние ГКС на функциональное состояние кардиореспираторной системы у пациентов с коронавирусной пневмонией без гипоксемии.

При проведении УЗИ легких на 1-е сутки обследования значимых различий между группами выявлено не было, что свидетельствовало об их однородности. Индекс консолидации на 7-е сутки по сравнению с 1-ми сутками не имел значимых различий. В группе пациентов, получающих ГКС, отмечалась стойкая тенденция к снижению величины индекса В-линий на 7-е сутки в сравнении с исходной, чего не наблюдалось в ГС (см. табл. 6). Величина индекса В-линий коррелирует с площадью зон матового стекла, выявляемых по данным КТ ОГК [22]. Таким образом, снижение величины индекса

В-линий у пациентов, получающих метилпреднизолон®, по-видимому, отражало уменьшение площади поражения легких, в т. ч. и зон матового стекла. В целом комплексное измерение данного параметра на 7-е сутки заболевания может быть использовано для оценки эффективности применения ГКС у пациентов с коронавирусной пневмонией без гипоксемии [23].

Применение ГКС не приводило к значимому влиянию на время купирования клинических симптомов заболевания и сроки достижения критериев выписки. Однако в группе пациентов, получающих невысокие дозы ГКС, не происходило прогрессирования COVID-19 до крайне тяжелой формы со снижением SpO<sub>2</sub> ≤ 93% и необходимостью проведения оксигенотерапии, а также не развивались легочные и внелегочные осложнения заболевания, потребовавшие перевода в отделение интенсивной терапии. Важно отметить, что 4 пациента ГС были переведены в ОАиР вследствие прогрессирования степени тяжести COVID-19 (p < 0,05).

- **Таблица 6.** Результаты ультразвукового исследования легких по оригинальному 16-зонному протоколу, Ме (Q1; Q3)  
 ● **Table 6.** Results of lung ultrasound using the original 16-zone protocol, Me (Q1; Q3)

День исследования	Параметр	Основная группа	Группа сравнения	p1	p2	p3
1	Индекс консолидации	13 (10; 17)	9 (4; 17)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	Индекс В-линий	18 (15; 22)	15 (6; 22)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
7	Индекс консолидации	10 (7; 14)	10 (4; 16)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	Индекс В-линий	9 (6; 16)	14 (7; 20)	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Примечание. p1 – уровень значимости при сравнении между группами, p2 – при сравнении с исходными показателями в основной группе и группе сравнения, p3 – при сравнении с исходными показателями с 1-ми сутками.

В группе пациентов, получавших ГКС, отмечалась нормализация по основным маркерам системного воспалительного ответа. Несмотря на то что исходный уровень ИЛ-6 у пациентов ОГ был достоверно выше, чем в ГС, достижение его референсного значения происходило значительно быстрее в сравнении с пациентами, не получающими ГКС. Такая же динамика наблюдалась и по показателям СРБ и ферритина.

Применение метилпреднизолона® улучшило динамику по МПГ и величину индекса В-линий. Случаев возникновения нежелательных реакций или побочного действия препарата метилпреднизолон® за период наблюдения у пациентов установлено не было.

## ВЫВОДЫ

1. Раннее применение невысоких доз ГКС является клинически эффективным и безопасным для предупреждения прогрессирования и улучшения исходов заболевания у пациентов со среднетяжелой и тяжелой коронавирусной пневмонией без гипоксемии.

2. Применение невысоких доз (*per os* 28 мг/сут) метилпреднизолона® в комплексном лечении больных со сред-

нетяжелой и тяжелой коронавирусной пневмонией без гипоксемии способствует снижению сывороточного уровня ИЛ-6, СРБ, ферритина и уменьшению величины суммарного индекса В-линий по данным УЗИ легких, что отражало выраженный положительный противовоспалительный эффект.

3. Модифицированная проба Генчи может быть использована как метод скрининга кардиореспираторных нарушений у пациентов со среднетяжелой и тяжелой коронавирусной пневмонией.

4. Расчет суммарного индекса В-линий по данным УЗИ легких у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением коронавирусной пневмонии можно использовать для оценки эффективности лечения.

Таким образом, в нашем исследовании впервые продемонстрирован клинический эффект раннего применения невысоких доз ГКС для предупреждения развития осложнений и прогрессирования заболевания у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением коронавирусной пневмонии без гипоксемии.



Поступила / Received 25.06.2021

Поступила после рецензирования / Revised 10.07.2021

Принята в печать / Accepted 13.07.2021

## Список литературы

1. Веселова Е.И., Русских А.Е., Каминский Г.Д., Ловачева О.В., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Новая коронавирусная инфекция. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(4):6–14. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-6-14>.
2. Салухов В.В., Харитонов М.А., Крюков Е.В., Степанова Т.В., Николаев А.В., Рудаков Ю.В., Богомолов А.Б., Чугунов А.А. Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах. *Медицинский совет*. 2020;(21):96–102. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-96-102>.
3. Авдеев С.Н., Адамьян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020)*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. 236 с. Режим доступа: [https://static-0.min-zdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/MP\\_COVID-19\\_%28v.9%29.pdf](https://static-0.min-zdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/MP_COVID-19_%28v.9%29.pdf).
4. Corral-Gudino L., Bahamonde A., Arnaiz-Revillas F., Gómez-Barquero J., Abadía-Otero J., García-Ibarbia C. et al. Methylprednisolone in Adults Hospitalized with COVID-19 Pneumonia: An Open-Label Randomized Trial (GLUCOCOVID). *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(7–8):303–311. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01805-8>.
5. Mammen M.J., Aryal K., Alhazzani W., Alexander P.E. Corticosteroids for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Pol Arch Intern Med*. 2020;130(4):276–286. <https://doi.org/10.20452/pamw.15239>.
6. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
7. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
8. Ledford H. Coronavirus Breakthrough: Dexamethasone Is First Drug Shown to Save Lives. *Nature*. 2020;582(7813):469. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01824-5>.
9. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
10. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The Role of Cytokines Including Interleukin-6 in COVID-19 Induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102537. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>.
11. Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q., Jones F.K., Zheng Q., Meredith H.R. et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) from

- Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577–582. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>.
- Tan W., Lu Y., Zhang J., Wang J., Dan Y., Tan Z. et al. Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19. *medRxiv.* 2020: 03.24.20042382. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382>.
  - Hu Z., Lv Y., Xu C., Sun W., Chen W., Peng Z. et al. Clinical Use of Short-Course and Low-Dose Corticosteroids in Patients with Non-Severe COVID-19 during Pneumonia Progression. *Front Public Health.* 2020;8:355. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00355>.
  - Авдеев С.Н., Адамьян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020).* М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. 166 с. Режим доступа: [https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/000/050/584/original/03062020\\_MR\\_COVID-19\\_v7.pdf](https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf).
  - Страчунский Л.С., Козлов С.Н. *Глюкокортикостероидные препараты.* Смоленск; 1997. 64 с.
  - Шляхто Е.В., Конради А.О., Аиламазян Э.К., Бабенко А.Ю., Баласанянц Г.С., Барсукова И.М. и др. *Методические рекомендации, алгоритмы действия медицинских работников на различных этапах оказания помощи, чек-листы и типовые документы, разработанные на период наличия и угрозы дальнейшего распространения новой коронавирусной инфекции в Санкт-Петербурге. Версия 2.0 от 10.06.2020.* СПб.; 2020. 179 с. Режим доступа: [https://spbmiac.ru/wp-content/uploads/2020/06/COVID-19\\_Ver.2.0\\_10.06.pdf](https://spbmiac.ru/wp-content/uploads/2020/06/COVID-19_Ver.2.0_10.06.pdf).
  - Ou M., Zhu J., Ji P., Li H., Zhong Z., Li B. et al. Risk Factors of Severe Cases with COVID-19: A Meta-Analysis. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e175. <https://doi.org/10.1017/S095026882000179X>.
  - Wang H., Luo S., Shen Y., Li M., Zhang Z., Dong Y. et al. Multiple Enzyme Release, Inflammation Storm and Hypercoagulability Are Prominent Indicators for Disease Progression in COVID-19: A Multi-Centered, Correlation Study with CT Imaging Score. *SSRN.* 2020. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3544837>.
  - Velazquez-Salinas L., Verdugo-Rodriguez A., Rodriguez L.L., Borca M.V. The Role of Interleukin 6 during Viral Infections. *Front Microbiol.* 2019;10:1057. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01057>.
  - Sun J., Madan R., Karp C.L., Braciale T.J. Effector T Cells Control Lung Inflammation during Acute Influenza Virus Infection by Producing IL-10. *Nat Med.* 2009;15(3):277–284. <https://doi.org/10.1038/nm.1929>.
  - Селитренникова Т.А. Оценка состояния кардиореспираторной системы учащихся с патологией органов сенсорной системы. *Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта.* 2011;(2):418–422. Режим доступа: <http://lesgaft-notes.spb.ru/node/5496>.
  - Hasan A.A., Makhlof H.A. B-lines: Transthoracic Chest Ultrasound Signs Useful in Assessment of Interstitial Lung Diseases. *Ann Thorac Med.* 2014;9(2):99–103. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.128856>.
  - Ляхин Р.Е., Жирнова Е.А., Шустров В.В., Шульман С.Г., Емельянов А.А., Богомолов Б.Н. Ультразвуковая оценка маневра рекрутирования альвеол у пациентов с тяжелой пневмонией. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2019;8(4):418–422. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2019-8-4-418-422>.
  - Veselova E.I., Russkikh A.E., Kaminskiy G.D., Lovacheva O.V., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Novel Coronavirus Infection. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases.* 2020;98(4):6–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-6-14>.
  - Salukhov V.V., Kharitonov M.A., Kryukov E.V., Stepanova T.V., Nikolaev A.V., Rudakov Yu.V., Bogomolov A.B., Chugunov A.A. Topical Issues of Diagnostics, Examination and Treatment of Patients with COVID-19-Associated Pneumonia in Different Countries and Continents. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(21):96–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-96-102>.
  - Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Temporary Guidelines. Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19). Version 9 (10/26/2020).* Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 236 p. (In Russ.) Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/MP\\_COVID-19\\_%28v.9%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/MP_COVID-19_%28v.9%29.pdf).
  - Corral-Gudino L., Bahamonde A., Arnaiz-Revillas F., Gómez-Barquero J., Abadía-Otero J., García-Ibarbia C. et al. Methylprednisolone in Adults Hospitalized with COVID-19 Pneumonia: An Open-Label Randomized Trial (GLUCOCOVID). *Wien Klin Wochenschr.* 2021;133(7–8):303–311. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01805-8>.
  - Mammen M.J., Aryal K., Alhazzani W., Alexander P.E. Corticosteroids for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Pol Arch Intern Med.* 2020;130(4):276–286. <https://doi.org/10.20452/pamw.15239>.
  - Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
  - Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
  - Ledford H. Coronavirus Breakthrough: Dexamethasone Is First Drug Shown to Save Lives. *Nature.* 2020;582(7813):469. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01824-5>.
  - Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
  - McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The Role of Cytokines Including Interleukin-6 in COVID-19 Induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):102537. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>.
  - Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q., Jones F.K., Zheng Q., Meredith H.R. et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) from Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577–582. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>.
  - Tan W., Lu Y., Zhang J., Wang J., Dan Y., Tan Z. et al. Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19. *medRxiv.* 2020: 03.24.20042382. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382>.
  - Hu Z., Lv Y., Xu C., Sun W., Chen W., Peng Z. et al. Clinical Use of Short-Course and Low-Dose Corticosteroids in Patients with Non-Severe COVID-19 during Pneumonia Progression. *Front Public Health.* 2020;8:355. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00355>.
  - Lakhin R.Y., Zhirnova E.A., Shustrov V.V., Shulman S.G., Yemelyanov A.A., Bogomolov B.N. Ultrasonography in the Assessment of Lung Recruitment in Patients with Severe Pneumonia. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch» = Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care".* 2019;8(4):418–422. (In Russ.) <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2019-8-4-418-422>.
  - Strachunsky L.S., Kozlov S.N. *Glucocorticosteroid Drugs.* Smolensk; 1997. 64 p. (In Russ.)
  - Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Ailamazyan E.K., Babenko A.Yu., Balasanyants G.S., Barsukova I.M. et al. *Methodological Recommendations, Algorithms for the Actions of Medical Workers at Various Stages of Care, Checklists and Standard Documents Developed for the Period of the Presence and Threat of Further Spread of a New Coronavirus Infection in St Petersburg. Version 2.0, 06/10/2020.* St Petersburg; 2020. 179 p. (In Russ.) Available at: [https://spbmiac.ru/wp-content/uploads/2020/06/COVID-19\\_Ver.2.0\\_10.06.pdf](https://spbmiac.ru/wp-content/uploads/2020/06/COVID-19_Ver.2.0_10.06.pdf).
  - Ou M., Zhu J., Ji P., Li H., Zhong Z., Li B. et al. Risk Factors of Severe Cases with COVID-19: A Meta-Analysis. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e175. <https://doi.org/10.1017/S095026882000179X>.
  - Wang H., Luo S., Shen Y., Li M., Zhang Z., Dong Y. et al. Multiple Enzyme Release, Inflammation Storm and Hypercoagulability Are Prominent Indicators for Disease Progression in COVID-19: A Multi-Centered, Correlation Study with CT Imaging Score. *SSRN.* 2020. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3544837>.
  - Velazquez-Salinas L., Verdugo-Rodriguez A., Rodriguez L.L., Borca M.V. The Role of Interleukin 6 during Viral Infections. *Front Microbiol.* 2019;10:1057. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01057>.
  - Sun J., Madan R., Karp C.L., Braciale T.J. Effector T Cells Control Lung Inflammation during Acute Influenza Virus Infection by Producing IL-10. *Nat Med.* 2009;15(3):277–284. <https://doi.org/10.1038/nm.1929>.
  - Селитренникова Т.А. Assessment of the State of the Cardiorespiratory System of Students with Pathology of Organs of the Sensory System. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta = Lesgaft University Scientific Notes.* 2011;(2):418–422. (In Russ.) Available at: <http://lesgaft-notes.spb.ru/node/5496>.
  - Hasan A.A., Makhlof H.A. B-lines: Transthoracic Chest Ultrasound Signs Useful in Assessment of Interstitial Lung Diseases. *Ann Thorac Med.* 2014;9(2):99–103. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.128856>.
  - Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Temporary Guidelines. Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19). Version 7 (06/03/2020).* Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 166 p. (In Russ.) Available at: [https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020\\_MR\\_COVID-19\\_v7.pdf](https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf).

**Информация об авторах:**

**Салухов Владимир Владимирович**, д.м.н., начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0003-1851-0941; SPIN-код: 4531-6011; vlasaluk@yandex.ru

**Крюков Евгений Владимирович**, чл.-корр. РАН, д.м.н., начальник, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-8396-1936; SPIN-код: 3900-3441; evgeniy.md@mail.ru

**Чугунов Александр Алексеевич**, адъюнкт при 1-й кафедре и клинике (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-2532-6133; SPIN-код: 3839-7619; alexandrchugun@yandex.ru

**Харитонов Михаил Анатольевич**, д.м.н., профессор 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-6521-7986; SPIN-код: 7678-2278; micjul11@yandex.ru

**Рудаков Юрий Викторович**, к.м.н., доцент 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-7914-6173; SPIN-код: 5864-3853; rudakov\_yura@mail.ru

**Лажин Роман Евгеньевич**, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-6819-9691; SPIN-код: 7261-9985; doctor-lahin@yandex.ru

**Данцев Владимир Викторович**, д.м.н., начальник кафедры фтизиатрии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-9621-5393; SPIN-код: 7530-6128; vladimirdancev@yandex.ru

**Степаненко Иван Александрович**, к.м.н., старший ординатор 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-6436-5656; SPIN-код: 9174-8800; icept@rambler.ru

**Гурба Михаил Олегович**, ординатор 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-2257-5556; SPIN-код: 9736-2989; mikhail.gurba@yandex.ru

**Степанова Татьяна Валерьевна**, ординатор 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-7177-2575; SPIN-код: 3580-0596; stepanovatatyana1998@gmail.com

**Болекхан Анна Владимировна**, к.б.н., старший научный сотрудник отдела организации научной работы и подготовки педагогических кадров, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-1301-348X; SPIN-код: 5182-8600; a.bolekhan@gmail.com

**Аржавкина Лейла Гусейновна**, к.б.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-5198-874X; SPIN-код: 8359-4200; vanadzor\_@rambler.ru

**Information about the authors:**

**Vladimir V. Salukhov**, Dr. Sci. (Med.), Head of the 1<sup>st</sup> Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0003-1851-0941; vlasaluk@yandex.ru.

**Evgeniy V. Kryukov**, Corr. Member RAS, Head, Dr. Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-8396-1936; evgeniy.md@mail.ru

**Aleksandr A. Chugunov**, Adjunct at the 1<sup>st</sup> Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-2532-6133; alexandrchugun@yandex.ru

**Mikhail A. Kharitonov**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the 1<sup>st</sup> Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-6521-7986; micjul11@yandex.ru

**Yuriy V. Rudakov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the 1<sup>st</sup> Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-7914-6173; rudakov\_yura@mail.ru

**Roman E. Lakhin**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-6819-9691; doctor-lahin@yandex.ru

**Vladimir V. Dancev**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Phthisiology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-9621-5393; vladimirdancev@yandex.ru

**Ivan A. Stepanenko**, Cand. Sci. (Med.), Senior Resident of the 1<sup>st</sup> Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-6436-5656; icept@rambler.ru

**Mikhail O. Gurba**, Resident of the 1<sup>st</sup> Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-2257-5556; mikhail.gurba@yandex.ru

**Tatyana V. Stepanova**, Resident of the 1<sup>st</sup> Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-7177-2575; stepanovatatyana1998@gmail.com

**Anna V. Bolekhan**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Department for Organization of Scientific Work and Training of Pedagogical Personnel, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-1301-348X; a.bolekhan@gmail.com

**Leyla H. Arzhavkina**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Research Center, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-5198-874X; vanadzor\_@rambler.ru