

Опыт применения системных глюкокортикоидов в период реконвалесценции пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции средней степени тяжести

Ю.В. Рудаков[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7914-6173>, rudakov_yura@mail.ru

А.Б. Богомолов, <https://orcid.org/0000-0002-6110-1097>, bg-ab@mail.ru

В.В. Салухов, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

М.А. Харитонов, <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>, micjul11@yandex.ru

А.А. Чугунов, <https://orcid.org/0000-0002-2532-6133>, alexandrchugun@yandex.ru

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

Резюме

Введение. Часть реконвалесцентов после новой коронавирусной инфекции (НКИ) имеют остаточные респираторные структурные и функциональные нарушения.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения низких доз системных глюкокортикоидов (сГК) у пациентов, имеющих респираторные симптомы и остаточные фиброзоподобные изменения легочной ткани после перенесенной НКИ средней степени тяжести с объемом поражения до 50%.

Материалы и методы. Реконвалесценты после НКИ средней степени тяжести, имеющие на момент выписки респираторные симптомы и остаточные фиброзоподобные изменения легочной ткани, случайным образом были разделены на две группы – получающих ($n = 15$) и не получающих сГК ($n = 27$). Исходно, через 2 и 9 мес. проводили оценку жалоб, тест с 6-минутной ходьбой (6-МХТ), спирометрию и компьютерную томографию высокого разрешения (КТВР). Первичной конечной точкой исследования считали полное исчезновение патологических изменений в легких по данным КТВР. Вторичными точками исследования являлись: исчезновение респираторных жалоб, увеличение пройденного расстояния в тесте 6-МХТ, регресс функциональных вентиляционных нарушений по данным спирометрии.

Результаты и обсуждение. В обеих группах к 9-му месяцу исследования отмечалась значимая положительная динамика: регресс респираторных симптомов, улучшение толерантности к физической нагрузке, уменьшение, а в большинстве случаев полное исчезновение остаточных изменений легочной ткани по данным КТВР. Однако в 9% случаев сохранялись респираторные симптомы и остаточные изменения легочной ткани. Значимое улучшение вентиляционной функции легких и толерантности к физической нагрузке к 9-му месяцу наблюдения установлено в группе сГК, при этом нежелательных явлений не выявлено.

Выводы. В исходе острой фазы НКИ средней степени тяжести можно предполагать как спонтанное разрешение респираторных симптомов заболевания и остаточных изменений легочной ткани, так и их эффективное и безопасное купирование вследствие применения сГК.

Ключевые слова: COVID-19, системные глюкокортикоиды, постковидная интерстициальная болезнь легких, организующаяся пневмония, постковидный легочный фиброз

Для цитирования: Рудаков Ю.В., Богомолов А.Б., Салухов В.В., Харитонов М.А., Чугунов А.А. Опыт применения системных глюкокортикоидов в период реконвалесценции пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции средней степени тяжести. *Медицинский совет.* 2023;17(4):70–76. <https://doi.org/10.21518/ms2023-076>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience with systemic glucocorticoids during recuperation of patients after a new moderately severe coronavirus infection

Yuri V. Rudakov[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7914-6173>, rudakov_yura@mail.ru

Alexey B. Bogomolov, <https://orcid.org/0000-0002-6110-1097>, bg-ab@mail.ru

Vladimir V. Salukhov, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Mikhail A. Kharitonov, <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>, micjul11@yandex.ru

Alexandr A. Chugunov, <https://orcid.org/0000-0002-2532-6133>, alexandrchugun@yandex.ru

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

Abstract

Introduction. Part of the convalescents after new coronavirus infection (NCI), have residual respiratory structural and functional abnormalities.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of low-dose systemic glucocorticoids (SSG) in patients with respiratory symptoms and residual "fibrosis-like" changes in lung tissue after a moderately severe NCI with up to 50% lesion volume.

Materials and methods. Convalescents with moderate NCI who had respiratory symptoms and residual fibrosis-like changes in lung tissue at the time of discharge were randomly divided into two groups: those receiving systemic glucocorticoids ($n = 15$) and those not ($n = 27$). Complaint assessment, 6-minute walk test (6-MHT), spirometry, and high-resolution computed tomography (HRT) were performed at baseline, 2, and 9 months later. The primary endpoint of the study was complete disappearance of pathological changes in the lungs according to CTVR. Secondary endpoints of the study were: disappearance of respiratory complaints, increase in the distance traveled in 6-MCG test, regression of functional ventilatory disturbances according to spirometry data.

Results and discussion. In both groups by the 9th month of the study there was a significant positive dynamics: respiratory symptoms regressed, tolerance to physical activity improved, residual changes of lung tissue according to CTBPR decreased and in most cases completely disappeared. However, respiratory symptoms and residual changes in lung tissue remained in 9% of cases. Significant improvement of ventilatory lung function and exercise tolerance by the 9th month of follow-up was established in the systemic glucocorticoids group, with no adverse events detected.

Conclusions. In the acute phase of moderate NCI, both spontaneous resolution of respiratory symptoms and residual lung tissue changes and their effective and safe resolution due to the use of systemic glucocorticoids can be assumed.

Keywords: COVID-19, systemic glucocorticoids, post-COVID interstitial lung disease, organizing pneumonia, post-COVID pulmonary fibrosis

For citation: Rudakov Yu.V., Bogomolov A.B., Salukhov V.V., Kharitonov M.A., Chugunov A.A. Experience of using systemic glucocorticoids during convalescence of patients after a new coronavirus infection of moderate severity. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(4):70–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-076>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19, COronaVirus Disease 2019, НКИ) вызывается коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2, Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила ее пандемией¹. Хотя большинство пациентов выздоравливают от инфекции COVID-19, сообщается, что более 70% выживших в течение 4 мес. после появления первых симптомов имеют множественные остаточные изменения в одном или нескольких органах [1]. Совокупность долгосрочных последствий, вызванных новым коронавирусом SARS-CoV-2, называется постковидным синдромом, или длительным COVID [1, 2].

Легкие являются основным органом-мишенью, который поражается SARS-CoV-2, с высоким риском развития пневмонии [2] и в тяжелых случаях острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Хорошо известным последствием ОРДС является легочный фиброз, что приводит к необратимому нарушению функции дыхания [3, 4]. Уровень заболеваемости постковидным фиброзом легких оценивается в 2–6% случаев после перенесенного среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19. Согласно этой оценке, распространенность постковидного фиброза легких составляет от 10 до 30 пациентов на 10 000 населения, что в 30 раз превышает распространенность идиопатического легочного фиброза [5]. Известно, что термин «фиброз» подразумевает

необратимые изменения легочной ткани, однако нет единого мнения о типе фиброзоподобных изменений у пациентов, перенесших COVID-19 [2, 4].

Таким образом, в литературе постковидный фиброз может быть описан как организуемая пневмония (post-COVID-19 organizing pneumonia) [6–10], как другой вариант интерстициального заболевания легких (post-COVID-19 interstitial lung disease) [11, 12], как просто легочный фиброз [13] либо как фиброзное заболевание легких [14]. Некоторые авторы предлагают новый специальный термин – «постковидная интерстициальная болезнь легких как персистирующее интерстициальное воспаление в период более 6 нед. после перенесенной COVID-19, не связанное с инфекцией, лекарственными или иными экзогенными факторами и системными заболеваниями» [15]. В целом в большинстве случаев под термином «постковидный фиброз» подразумевается наличие любых остаточных фиброзоподобных изменений легочной ткани после перенесенной НКИ [16].

Установлено, что системные глюкокортикоиды (сГК) могут смягчать кратко- и долгосрочные последствия пневмонии, вызванной COVID-19 [17–19], а применение сГК в период реконвалесценции после COVID-19 снижают риск или тяжесть последующего легочного фиброза [20]. Предполагается, что спонтанное разрешение вторичной организуемой пневмонии в течение года после инфицирования COVID-19 наблюдается у 60–80% пациентов, а у остальных 20–40% патологический процесс прогрессирует до необратимого легочного фиброза [8, 10].

Было показано, что преднизолон может замедлять прогрессирование легочного фиброза в моделях идиопатического легочного фиброза у лабораторных животных,

¹ WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19 – 11 March 2020. Available at: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19---11-march-2020>.

и данный механизм обусловлен повышением уровня кавеолина-1 (белок клеточной мембраны, оказывающий стабилизирующий эффект) и снижением уровней фактора некроза опухоли альфа, трансформирующего фактора роста бета 1 и фактора роста тромбоцитов, определяемых в биоптатах легких, вероятно, за счет мембраностабилизирующего, противовоспалительного и антифибротического действия [21].

Таким образом, сГК могут улучшить исход постковидного повреждения легких, уменьшая воспаление и фиброзоподобные изменения в них. В подтверждение этой гипотезы серия случаев из трех пациентов после COVID-19 показала, что одномесечный курс лечения преднизолоном привел к значимому клиническому улучшению (снижение потребления кислорода в домашних условиях, улучшение результатов рентгенографии грудной клетки) без серьезных побочных эффектов [13, 22]. Более того, сГК являются общепринятой терапией первой линии организующейся пневмонии, которая, как было показано, является преобладающим состоянием через 6 нед. после выписки у постковидных пациентов с интерстициальным заболеванием легких (у 35 пациентов выявлен КТ-паттерн организующейся пневмонии из 837 выживших – 4,8%) [23]. 30 из этих пациентов получали таблетки преднизолона в среднесуточной дозе 40 мг/сут с постепенной отменой, что привело к статистически значимому улучшению симптомов, функциональных нарушений и рентгенологической картины заболевания.

Известно, что фиброз легких чаще формируется у лиц, перенесших тяжелую и крайне тяжелую форму COVID-19, в определенной части за счет побочного (токсического) воздействия кислородотерапии и искусственной вентиляции легких с развитием постреанимационного синдрома, но может возникать и после перенесенной НКИ средней степени тяжести [1, 8, 10].

Далее мы продемонстрируем собственный опыт применения низких доз сГК у пациентов, имеющих респираторные симптомы и остаточные фиброзоподобные изменения легочной ткани после перенесенной НКИ средней степени тяжести с объемом поражения легких до 50% по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) (КТ-1, КТ-2). Средняя степень тяжести COVID-19 выбрана для того, чтобы исключить влияние на формирование последствий повреждения легочной ткани постреанимационного синдрома [1].

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения низких доз сГК у пациентов, имеющих респираторные симптомы и остаточные фиброзоподобные изменения легочной ткани по данным КТВР после перенесенной НКИ средней степени тяжести с объемом поражения легких до 50% (КТ-1, КТ-2).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено одноцентровое проспективное когортное рандомизированное открытое исследование по оценке эффективности и безопасности применения низких доз сГК у пациентов, имеющих респираторные симптомы

и остаточные фиброзоподобные изменения легочной ткани по данным КТВР после перенесенной НКИ средней степени тяжести с объемом поражения легких до 50% (КТ-1, КТ-2).

В исследование включались мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет ($n = 338$; средний возраст 54 ± 13 лет; 206 мужчин (60,9%) и 132 женщины (39,1%)), находившиеся на стационарном лечении в клиниках Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМедА): 1-я клиника (терапии усовершенствования врачей), клиника госпитальной терапии, клиника военно-морской терапии в период с мая по июль 2020 г. и с октября 2020 по февраль 2021 г. с подтвержденной методом ПЦР-теста (полимеразная цепная реакция) НКИ средней степени тяжести с объемом поражения легких до 50% по данным КТВР (КТ-1, КТ-2).

Тем пациентам, у кого на момент выписки сохранялись респираторные симптомы, выполнялась спирометрия и КТВР. Пациенты, имеющие остаточные фиброзоподобные изменения легочной ткани, случайным образом были разделены на две группы: 1) получающие сГК ($n = 15$); 2) не получающие сГК ($n = 27$). Получающие сГК (таблетки метилпреднизолона) применяли их 1 мес. в дозе 20 мг/сут с постепенной отменой. Первичной конечной точкой исследования считали полное исчезновение патологических изменений легочной ткани по данным КТВР. Вторичными точками исследования являлись исчезновение респираторных жалоб, изменение пройденного расстояния в тесте с 6-минутной ходьбой (6-МХТ) относительно исходного уровня, изменение величины объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁), жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости (ФЖЕЛ), индекса Генслера (отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ) относительно исходного уровня по данным спирометрии.

Протокол исследования получил одобрение этического комитета ВМедА, все участники исследования подписывали информированное согласие на прием сГК.

В период приема сГК пациенты ежедневно опрашивались по телефону на предмет переносимости и наличия нежелательных (побочных) эффектов терапии. Затем проводилось амбулаторное обследование в 1-й клинике (терапии усовершенствования врачей) через 2 и 9 мес. наблюдения. Обследование включало следующие параметры: сбор жалоб и анализ респираторных симптомов; тест 6-МХТ; КТВР и спирометрия. КТ груди выполнялось по стандартному протоколу на базе рентгенологического отделения Многопрофильной клиники ВМедА на 128-срезовом компьютерном томографе Ingenuity CT с принадлежностями (производитель «Филипс Медикал Системс (Кливленд), Инк.», США, регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 27 апреля 2016 г. №ФСЗ 2011/09948 от 27.04.2016 г.).

Спирометрия проводилась в условиях отделения функциональной диагностики Многопрофильной клиники ВМедА на аппарате MasterScreen с принадлежностями (производитель «КареФьюжн Германия 234 ГмбХ», Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2008/03254 от 24.08.2010 г.). При регистрации спирометрии фиксировали значения следующих параметров: ОФВ₁, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, индекс Генслера (отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ).

Математическую обработку полученных экспериментальных данных проводили при помощи программы STATISTICA 10.0. Описание количественных данных, распределение которых было отличным от нормального, осуществляли при помощи медианы (Me), первого (Q_1) и третьего (Q_3) квартилей. Номинальные данные представлены в виде относительной частоты ($\hat{p}$) и стандартной ошибки ($\hat{p} \pm s_{\hat{p}}$). Статистически значимыми считали различия между группами при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 338 пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу НКИ средней степени тяжести, 32 (10%) имели остаточные фиброзоподобные изменения легочной ткани по данным КТВР, которые были рандомизированы на две группы: получающих и не получающих сГК. Характеристика пациентов, участвующих во 2-м этапе исследования, отображена в *табл. 1*. Группы были репрезентативны по полу, возрасту и индексу массы тела.

Затем было выполнено исходное (на момент выписки) обследование и последующее наблюдение за пациентами методом опроса по телефону в течение месяца, а также контрольные исследования через 2 и 9 мес. после выписки из стационара.

Исходно (на момент выписки) 86% пациентов в группе сГК и 85% в группе сравнения беспокоила общая слабость. При этом одышка и кашель отмечались у 46 и 44% пациентов группы сГК и у 29 и 36% – в группе без сГК соответственно. Значимых различий между группами по динамике респираторных симптомов не выявлено. Через 2 мес. наблюдения наиболее часто отмечалась жалоба пациентов на общую слабость. Данная жалоба в группе сГК отмечалась в 44% и в группе без сГК – в 48% случаев, которая к 9-му месяцу регрессировала до 2 и 11% соответственно. Одышка через 2 мес. после выписки из стационара беспокоила 27% пациентов группы сГК и 26% – группы без сГК, которая к 9-му месяцу наблюдения снизилась до 13 и 7% соответственно. Со 2-го по 9-й месяц наблюдения кашель регрессировал с 11 до 7% случаев в группе сГК и с 21 до 7% – в группе без сГК.

Нежелательных явлений на фоне приема сГК у пациентов не выявлено.

При проведении теста 6-МХТ установлены значимые различия на этапе 9 мес. (*табл. 2*): пройденное расстояние было больше в группе сГК в сравнении с группой без сГК – 537 и 522 м соответственно, $p < 0,05$.

В группе приема сГК выявлен значимый прирост величины ФЖЕЛ и ОФВ₁ к 9-му месяцу наблюдения: с 85 до 99% и с 88 до 102% соответственно (*табл. 3 и 4*). При этом значимых различий по соотношению ОФВ₁/ФЖЕЛ не отмечалось. В группе без сГК отмечалась тенденция к приросту величины ФЖЕЛ и ОФВ₁ к 9-му месяцу наблюдения, но без значимых различий в сравнении с точкой измерения в 2 мес.

В обеих группах через 2 и 9 мес. наблюдения отмечалась значимая положительная динамика рентгенологической картины в виде уменьшения площади поражения

● **Таблица 1.** Основные характеристики пациентов, включенных в исследование

● **Table 1.** Main characteristics of patients included in the study

Показатель	Группа сГК	Группа без сГК
Мужчины/женщины	8/7	14/13
Возраст, лет	54,2 ± 8,5	56,3 ± 7,9
ИМТ, кг/м ²	28,1 ± 4,6	25,9 ± 4,1

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; сГК – системные глюкокортикоиды.

● **Таблица 2.** Результаты теста с 6-минутной ходьбой

● **Table 2.** Results of the test with a 6-minute walk

Сроки, мес.	Пройденное расстояние, м		Р-значение
	Группа сГК	Группа без сГК	
2	510 [480; 535]	513 [513; 545]	>0,05
9	537 [528; 550]	522 [513; 554]	<0,05

Примечание. сГК – системные глюкокортикоиды.

● **Таблица 3.** Величина ФЖЕЛ (Me [Q_н; Q_в], % от должного)

● **Table 3.** The value of FVC (Me [Q_L; Q_u], % of due)

Группа	Время проведения анализа, мес.		Р-значение
	2	9	
С сГК	85 [76; 93]	99 [81; 100]	<0,05
Без сГК	92 [86; 102]	96 [93; 114]	>0,05

Примечание. сГК – системные глюкокортикоиды.

● **Таблица 4.** Величина ОФВ₁ (Me [Q_н; Q_в], % от должного)

● **Table 4.** The value of FEV₁ (Me [Q_L; Q_u], % of due)

Группа	Время проведения анализа, мес.		Р-значение
	2	9	
С сГК	88 [82; 103]	102 [90; 110]	<0,05
Без сГК	86 [84; 106]	96 [93; 114]	>0,05

Примечание. сГК – системные глюкокортикоиды.

легочной ткани (уменьшение зон матового стекла и консолидации). Так, в группе сГК через 9 мес. после выписки из стационара сохранялись зоны матового стекла у 3 пациентов и зоны консолидации – у 4, а в группе без сГК матовое стекло выявлено у 1 пациента и консолидация – у 3, что не имело статистически значимых различий между группами.

Таким образом, в сравниваемых группах к 9-му месяцу наблюдения у небольшого количества пациентов (около 9%) сохранялись остаточные постковидные изменения легочной ткани, требующие дальнейшего наблюдения в связи с возможным риском трансформации в прогрессирующий фиброз легких.

Интересно, что увеличение бронхососудистого отношения (косвенный рентгенологический признак расширения стенок бронхов, который может возникать

в дебюте формирования бронхоэктазов) [4] исходно наблюдалось только у 2 пациентов в группе сГК, затем через 2 мес. исчезло у 1 пациента и сохранялось через 9 мес. наблюдения у другого пациента. В группе без сГК увеличение бронхосудистого отношения появилось у 4 пациентов через 2 мес. после выписки из стационара, которое исчезло через 9 мес. наблюдения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Считается, что через год у 1–3% пациентов, перенесших COVID-19 средней степени тяжести, могут развиться стойкие необратимые изменения легочной ткани. При этом 20–30% пациентов со средней степенью тяжести через 3 мес. после острой фазы заболевания имеют респираторные симптомы, функциональные нарушения и структурные изменения легочной ткани, которые в последующем у части пациентов могут спонтанно регрессировать [8, 10]. На сегодняшний день имеются многочисленные сообщения о случаях успешного применения сГК для восстановления паренхимы и функции легких, а также купирования сопутствующей симптоматики у пациентов, перенесших НКИ [18, 19, 23, 24]. Общеизвестного консенсуса об активной или выжидательной тактике ведения пациентов, имеющих остаточные респираторные функциональные и структурные нарушения, нет, особенно у пациентов, перенесших НКИ средней степени тяжести. В связи с этим мы изучили две стратегии ведения таких пациентов: первая – раннее применение низких доз сГК, вторая – тактика наблюдения.

Пациенты, находившиеся на стационарном лечении со средней степенью тяжести COVID-19 и имевшие на момент выписки респираторные симптомы и остаточные изменения легочной ткани по данным КТБР, были рандомизированы случайным образом на две группы: получавших в течение 1 мес. таблетки метилпреднизолона в дозе 20 мг/сут с постепенной отменой и группу без применения сГК. В обеих группах отмечалась отчетливая тенденция к уменьшению доли пациентов с респираторными жалобами в динамике, однако через 9 мес. после выписки из стационара в группе сГК и без сГК у 2 и 11% пациентов сохранялась общая слабость, у 13 и 7% – одышка, у 21 и 7% – кашель соответственно, что не имело статистически значимых различий между группами. Тем не менее через 9 мес. наблюдения толерантность к физической нагрузке, определяемая в тесте 6-МХТ, значимо улучшилась у пациентов, получавших сГК. Пройденное расстояние в группе сГК составило 537 м, а в группе без сГК – 522 м ($p < 0,05$). Таким образом, применение сГК у реконвалесцентов после COVID-19 средней степени тяжести способствовало более быстрому восстановлению физической работоспособности, что согласуется с другими исследованиями [8, 23, 24].

Средняя величина ФЖЕЛ и ОФВ₁ в динамике увеличивалась в обеих группах, однако к 9-му месяцу наблюдения была достоверно выше относительно исходных показателей (точка – 2 мес.) только в группе сГК. При этом соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ значимо не изменялось, что свидетельствовало о возможном наличии у некоторых

пациентов в исходной точке измерения скрытых, преимущественно рестриктивных вентиляционных нарушений, которые нормализовались на фоне приема сГК. Положительное влияние сГК на вентиляционные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19, отмечалось и в других исследованиях [20, 22], хотя однозначно можно судить о наличии рестриктивных нарушений только после исследования диффузионной способности легких.

Назначение сГК у пациентов, имеющих КТ-паттерны организующейся пневмонии или неспецифической интерстициальной пневмонии, после перенесенной НКИ считается обоснованным [8, 23, 24]. Однако вопрос применения сГК у пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих остаточные фиброподобные изменения легочной ткани без характерных вышеперечисленных паттернов по данным КТБР, остается открытым. В связи с этим в нашем исследовании выполнено сравнение динамики рентгенологической картины остаточных фиброподобных изменений легочной ткани через 2 и 9 мес. после перенесенного COVID-19 средней степени тяжести у пациентов, получающих и не получающих сГК.

Оценку эффективности сГК проводили по величине площади зон матового стекла и консолидации легочной ткани по данным КТБР как возможного эквивалента продолжающегося воспаления в легочной ткани, а также, учитывая тот факт, что в динамическом наблюдении считается важным формирование характерных фиброзных изменений легочной ткани именно на фоне предшествующих участков матового стекла / консолидаций [1, 4].

В обеих группах к 9-му месяцу наблюдения в сравнении с исходными данными и данными через 2 мес. отмечалась положительная динамика в виде уменьшения площади поражения легочной ткани (уменьшение зон матового стекла и консолидации) по данным КТБР, что демонстрировало возможность как спонтанного регресса патологических остаточных изменений легочной ткани, так и перспективу применения сГК у реконвалесцентов после COVID-19 средней степени тяжести. При этом у части пациентов (около 9%) через 9 мес. наблюдения сохранялись зоны матового стекла и консолидации без статистически значимых различий между группами.

Транзиторное увеличение бронхосудистого отношения по данным КТБР выявлялось в обеих группах без статистически значимых различий. Вероятно, уменьшение диаметра просвета бронха в динамике при отсутствии структурных изменений в стенке и при разрешении прилежащей инфильтрации иллюстрирует обратимость процесса, а не формирование истинного бронхоэктаза. Нередко у пациентов с коронавирусным повреждением легких в стадии разрешения и даже в острой фазе наблюдается расширение просветов бронхов, которое связано с обезвоздушиванием легочной ткани, что приводит к временному уменьшению ее объема [4–7].

Несомненно, сильной стороной нашего исследования являлось наличие контрольной группы, а слабой – малое количество выборки пациентов, в результате чего мы могли недооценить эффективность применения сГК и истинную распространенность поствоспалительных

изменений легочной ткани у пациентов, перенесших COVID-19 средней степени тяжести.

Тем не менее даже при таких результатах исследования, учитывая постоянно растущее число случаев заболевания во всем мире, вероятно, существует большая группа пациентов, подверженных риску развития последствий НКИ и которым явно будет полезна своевременная терапия сГК для предотвращения долгосрочных необратимых легочных заболеваний. Эти предварительные данные должны послужить основой для дальнейшего изучения как естественного течения COVID-19 и постковидного периода, так и потенциального лечения пациентов с персистирующим воспалительным интерстициальным заболеванием легких после инфекции SARS-CoV-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при сохранении респираторных симптомов, наличии функциональных нарушений и остаточных изменений легочной ткани по данным КТБВ в исходе острой фазы COVID-19 средней степени тяжести можно предполагать как их спонтанное разрешение, так и постепенное развитие легочного фиброза без адекватной терапии. Поэтому в этой группе пациентов необходимы дальнейшие исследования по изучению эффективности и безопасности применения сГК.



Поступила / Received 08.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 20.02.2023

Принята в печать / Accepted 27.02.2023

Список литературы / References

- Ruggiero V., Aquino R.P., Del Gaudio P., Campiglia P., Russo P. Post-COVID Syndrome: The Research Progress in the Treatment of Pulmonary sequelae after COVID-19 Infection. *Pharmaceutics*. 2022;14(6):1135. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061135>.
- Yan Z., Yang M., Lai C.L. Long COVID-19 Syndrome: A Comprehensive Review of Its Effect on Various Organ Systems and Recommendation on Rehabilitation Plans. *Biomedicines*. 2021;9(8):966. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080966>.
- Харитонов М.А., Салухов В.В., Крюков Е.В., Пащенко М.Б., Рудаков Ю.В., Богомолов А.Б. и др. Вирусные пневмонии: новый взгляд на старую проблему (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2021;(16):60–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-60-77>.
- Kharitonov M.A., Salukhov V.V., Kryukov E.V., Patsenko M.B., Rudakov Yu.V., Bogomolov A.B. et al. Viral pneumonia: a new look at an old problem (review). *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(16):60–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-60-77>.
- Michalski J.E., Kurche J.S., Schwartz D.A. From ARDS to pulmonary fibrosis: the next phase of the COVID-19 pandemic? *Transl Res*. 2022;241:13–24. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.09.001>.
- Bazdyrev E., Rusina P., Panova M., Novikov F., Grishagin I., Nebolsin V. Lung Fibrosis after COVID-19: Treatment Prospects. *Pharmaceutics (Basel)*. 2021;14(8):807. <https://doi.org/10.3390/ph14080807>.
- Wells A.U., Devaraj A., Desai S.R. Interstitial Lung Disease after COVID-19 Infection: A Catalog of Uncertainties. *Radiology*. 2021;299(1):E216–E218. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021204482>.
- Винокуров А.С., Юдин А.Л. Необратимые изменения легких в исходе повреждения при COVID-19 – размышления на тему и примеры лучевых изображений. *Архив внутренней медицины*. 2022;12(5):370–379. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-5-370-379>.
- Vinokurov A.S., Yudin A.L. Irreversible Lung Transformation Resulting from Damage In COVID-19 – Discourses and Examples of CT Images. *Russian Archives of Internal Medicine*. 2022;12(5):370–379. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-5-370-379>.
- Vadász I., Husain-Syed F., Dorfmueller P., Roller F.C., Tello K., Hecker M. et al. Severe organising pneumonia following COVID-19. *Thorax*. 2021;76(2):201–204. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216088>.
- Bieksiene K., Zaveckiene J., Malakauskas K., Vaguliene N., Zemaitis M., Miliauskas S. Post COVID-19 Organizing Pneumonia: The Right Time to Interfere. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(3):283. <https://doi.org/10.3390/medicina57030283>.
- Bazdyrev E., Panova M., Zherebtsova V., Burdenkova A., Grishagin I., Novikov F., Nebolsin V. The Hidden Pandemic of COVID-19-Induced Organizing Pneumonia. *Pharmaceutics (Basel)*. 2022;15(12):1574. <https://doi.org/10.3390/ph15121574>.
- Cottin V., Lafitte C., Senechal A., Traclet J. Interstitial Lung Disease after COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(10):1314–1315. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2466IM>.
- Udwadia Z.F., Pokhariyal P.K., Tripathi A.K.R., Kohli A. Fibrotic interstitial lung disease occurring as sequelae of COVID-19 pneumonia despite concomitant steroids. *Lung India*. 2021;38(Suppl.):S61–S63. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_533_20.
- Rai D.K., Kumar S., Sahay N. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis: A case series and review of literature. *J Family Med Prim Care*. 2021;10(5):2028–2031. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_2126_20.
- Lei P., Fan B., Mao J., Wei J., Wang P. The progression of computed tomographic (CT) images in patients with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: Running title: The CT progression of COVID-19 pneumonia. *J Infect*. 2020;80(6):e30–e31. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.020>.
- Аверьянов А.В. (ред.). *Трудные для диагностики редкие диффузные заболевания легких*. М.: Практическая медицина; 2022. 444 с. Averyanov A.V. (ed.). *Difficult to Diagnose Rare Diffuse Lung Disease*. London: Academic Press; 2019. 430 p.
- Fu Z., Tang N., Chen Y., Ma L., Wei Y., Lu Y. et al. CT features of COVID-19 patients with two consecutive negative RT-PCR tests after treatment. *Sci Rep*. 2020;10(1):11548. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68509-x>.
- Wilkinson E. RECOVERY trial: the UK COVID-19 study resetting expectations for clinical trials. *BMJ*. 2020;369:m1626. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1626>.
- Салухов В.В., Крюков Е.В., Чуగుнов А.А., Харитонов М.А., Рудаков Ю.В., Лахин Р.Е. и др. 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>.
- Salukhov V.V., Kryukov E.V., Chugunov A.A., Kharitonov M.A., Rudakov Yu.V., Lakhin R.E. et al. The role and place of glucocorticosteroids in treatment of COVID-19 pneumonia without hypoxemia. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(12):162–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-162-172>.
- Чугунов А.А., Салухов В.В., Данцева О.В., Харитонов М.А., Рудаков Ю.В., Болехан А.В., Аржавкина Л.Г. Некоторые аспекты применения глюкокортикоидных препаратов в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции. *Медицинский альянс*. 2021;9(1):43–51. <https://doi.org/10.36422/23076348-2021-9-1-43-51>.
- Chugunov A.A., Salukhov V.V., Dantseva O.V., Kharitonov M.A., Rudakov Yu.V., Bolekhan A.V., Arzhavkina L.G. Some aspects of application glucocorticoid drugs in the complex treatment of new coronavirus infection. *Medical Alliance*. 2021;9(1):43–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.36422/23076348-2021-9-1-43-51>.
- Lechowicz K., Drozdal S., Machaj F., Rosik J., Szostak B., Zegan-Baranska M. et al. COVID-19: The Potential Treatment of Pulmonary Fibrosis Associated with SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Med*. 2020;9(6):1917. <https://doi.org/10.3390/jcm9061917>.
- Yu W., Guo F., Song X. Effects and mechanisms of pirfenidone, prednisone and acetylcysteine on pulmonary fibrosis in rat idiopathic pulmonary fibrosis models. *Pharm Biol*. 2017;55(1):450–455. <https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1247879>.
- Lam E., Sayedy N., Anjum F., Akella J., Iqbal J. Corticosteroid Therapy in Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis. In: *TP47, TP047 COVID and ARDS Case Reports*. New York: American Thoracic Society; 2021, p. A2429. <https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1.MeetingAbstracts.A2429>.
- Myall K.J., Mukherjee B., Castanheira A.M., Lam J.L., Benedetti G., Mak S.M. et al. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(5):799–806. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC>.
- Dhoria S., Chaudhary S., Sehgal I.S., Agarwal R., Arora S., Garg M. et al. High-dose versus low-dose prednisolone in symptomatic patients with post-COVID-19 diffuse parenchymal lung abnormalities: an open-label, randomised trial (the COLDSTER trial). *Eur Respir J*. 2022;59(2):2102930. <https://doi.org/10.1183/13993003.02930-2021>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Рудаков Юрий Викторович, к.м.н., доцент 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 5864-3853; rudakov_yura@mail.ru

Богомолов Алексей Борисович, к.м.н., старший преподаватель 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 4175-2774; bg-ab@mail.ru

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

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

Чугунов Александр Алексеевич, к.м.н., преподаватель 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 3839-7619; alexandrchugun@yandex.ru

Information about the authors:

Yuri V. Rudakov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; rudakov_yura@mail.ru

Aleksey B. Bogomolov, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; bg-ab@mail.ru

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vlasaluk@yandex.ru

Mikhail A. Kharitonov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; micjul11@yandex.ru

Alexander A. Chugunov, Cand. Sci. (Med.), Lecturer of the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; alexandrchugun@yandex.ru