

Применение глюкокортикоидов в комплексной терапии COVID-19

В.В. Скворцов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2164-3537>, vskvortsov1@ya.ru

А.В. Тумаренко¹, <https://orcid.org/0000-0002-5947-7992>, al.volga2017@yandex.ru

Э.А. Малякина², <https://orcid.org/0000-0002-6433-9068>, golieva133@yandex.ru

Г.И. Малякин³, <https://orcid.org/0000-0002-1128-2678>, manuljke@gmail.com

¹ Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1

² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

С первых месяцев пандемии SARS-CoV-2 понимание того факта, что тяжелые формы COVID-19 связаны с системным воспалением, побудило медицинское сообщество к большим усилиям по оценке эффекта многочисленных противовоспалительных и иммуномодулирующих методов лечения. Кортикостероиды обладают широким и неспецифическим противовоспалительным действием, они могут влиять на транскрипцию мРНК воспалительных цитокинов, снижая выработку медиаторов воспаления. Следовательно, использование глюкокортикоидов уменьшит осложнения, вызванные цитокиновым штормом. С другой стороны, иммуносупрессия в респираторном эпителии может задерживать элиминацию вируса и предрасполагать ко вторичным инфекциям и клиническому ухудшению. Поэтому ВОЗ в настоящее время не рекомендует рутинное использование кортикостероидов при лечении пациентов с COVID-19. Исследование RECOVERY показало снижение смертности при применении дексаметазона у пациентов с гипоксемией COVID-19, а также увеличение числа дней без ИВЛ среди пациентов в критическом состоянии. Комитет REMAP-CAP пришел к выводу, что среди пациентов с тяжелой формой COVID-19 7-дневный курс лечения гидрокортизоном с фиксированной или шокзависимой дозировкой по сравнению с его отсутствием привел к вероятности достижения шансов на исчезновение необходимости в поддержке органов дыхания и сердца в течение 21 дня соответственно 93 и 80%. Результаты исследований показывают, что в группе высоких доз нет статистических различий между применением стероидов и смертностью пациентов с COVID-19, в то время как в группе средних доз статистические различия есть. Группа менее 5 дней показала тесную связь между снижением смертности пациентов с COVID-19 и использованием стероидов, в то время как в группах 5–7 и более 7 дней статистически значимых ассоциаций нет. Учитывая эффективность и логичность применения кортикостероидов, стоит обратить внимание на использование их ингаляционных форм.

Ключевые слова: цитокиновый шторм, острый респираторный дистресс-синдром, дексаметазон, преднизолон, будесонид, пульс-терапия

Для цитирования: Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Малякина Э.А., Малякин Г.И. Применение глюкокортикоидов в комплексной терапии COVID-19. *Медицинский совет*. 2023;17(6):52–56. <https://doi.org/10.21518/ms2022-049>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Glucocorticoids in the combination therapy of COVID-19

Vsevolod V. Skvortsov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2164-3537>, vskvortsov1@ya.ru

Aleksander V. Tumarenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-5947-7992>, al.volga2017@yandex.ru

Ellina A. Malyakina², <https://orcid.org/0000-0002-6433-9068>, golieva133@yandex.ru

Georgiy I. Maljakin³, <https://orcid.org/0000-0002-1128-2678>, manuljke@gmail.com

¹ Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Since the early months of the SARS-CoV-2 pandemic, the understanding that severe forms of COVID-19 are associated with systemic inflammation has spurred the medical community to greater efforts to evaluate the effect of numerous anti-inflammatory and immunomodulatory therapies. Corticosteroids have a broad and non-specific anti-inflammatory action; they can interfere with mRNA transcription of inflammatory cytokines, reducing the production of inflammatory mediators. Therefore, the use of glucocorticoids will reduce the complications caused by the cytokine storm. On the other hand, immunosuppression in the respiratory epithelium may delay viral clearance and predispose to secondary infections and clinical deterioration. Therefore, WHO does not currently recommend the routine use of corticosteroids in the treatment of patients with COVID-19. The RECOVERY study showed a reduction in mortality with dexamethasone in patients with COVID-19 hypoxemia, as well as an increase in the number of days without mechanical ventilation among critically ill patients. The REMAP-CAP Committee concluded that among patients with severe COVID-19, treatment with a 7-day course of various hydrocortisone dose versus no hydrocortisone resulted in 93 and 80%

chances of eliminating the need for respiratory and cardiac support for 21 days. The results of studies conducted show that there was no statistical difference between steroid use and mortality in patients with COVID-19 in the high dose group, while there was statistical difference in the medium dose group. The less 5 days group showed a strong association between reduced mortality in patients with COVID-19 and steroid use, while there were no statistically significant associations in the 5–7 days group and the more than 7 days group. Inhaled forms of corticosteroids deserve attention given their effectiveness and logical use.

Keywords: cytokine storm, acute respiratory distress syndrome, dexamethasone, prednisolone, budesonide, pulse therapy

For citation: Skvortsov V.V., Tumarenko A.V., Malyakina E.A., Maljakin G.I. Glucocorticoids in the combination therapy of COVID-19. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):52–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-049>.

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

ВВЕДЕНИЕ

31 декабря 2019 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала появление нового вируса семейства коронавирусов – SARS-CoV-2. С тех пор вспышка заболевания, вызванного этим вирусом (COVID-19), превратилась в глобальную пандемию, вызвав к маю 2022 г. более 519 млн случаев заболевания и 6,26 млн смертей.

С первых месяцев пандемии SARS-CoV-2 понимание того факта, что тяжелые формы COVID-19 связаны с системным воспалением, побудили медицинское сообщество к большим усилиям по оценке эффекта многочисленных противовоспалительных и иммуномодулирующих методов лечения [1]. Во многих исследованиях оценивался и выраженный противовоспалительный эффект стероидов при COVID-19 [2]. ВОЗ опубликовала руководство, рекомендуемое системные кортикостероиды для лечения пациентов с тяжелой или критической формой COVID-19 и отсутствие кортикостероидов для пациентов с нетяжелой формой COVID-19 [3].

По некоторым данным, благодаря противовоспалительному действию глюкокортикоиды могут быстро уменьшать повреждение легких, улучшать оксигенацию и тем самым снижать смертность, что благоприятно влияет на прогноз вирусной пневмонии [4].

Возникновение цитокинового шторма приводит к развитию синдрома системной воспалительной реакции, острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) и даже полиорганной недостаточности.

Терапия глюкокортикоидами при ОРДС приводит к снижению периода использования у пациентов систем искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и количества летальных исходов, что демонстрируют результаты опубликованного в 2020 г. рандомизированного клинического исследования и метаанализа [5–7].

Кортикостероиды обладают широким и неспецифическим противовоспалительным действием, они могут влиять на транскрипцию матричной РНК воспалительных цитокинов и таким образом снижать выработку медиаторов воспаления [8].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИСТЕМНЫХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

В настоящее время ВОЗ не рекомендует рутинное использование кортикостероидов при лечении пациентов с COVID-19. Их можно применять, если они показаны при рефрактерном септическом шоке или тяжелом ОРДС. Эта рекомендация основана на крупнейшем исследова-

нии RECOVERY. Но А. Parasher рекомендует использовать стероиды в течение короткого периода времени, т. е. 3–5 дней у пациентов с прогрессирующим ухудшением насыщения кислородом, повышенной активацией провоспалительного ответа и быстрым ухудшением характеристик при визуализации органов грудной клетки [9, 10].

Исследование RECOVERY показало снижение смертности при применении дексаметазона у пациентов с гипоксемией COVID-19 [10]. Применение дексаметазона в этом исследовании также было связано с увеличением числа дней без ИВЛ среди пациентов в критическом состоянии [8]. Метаанализ, который включал RECOVERY и шесть других клинических исследований, позволил сделать вывод о том, что введение системных кортикостероидов оказалось связано с более низкой 28-дневной смертностью [10, 11]. Обновленные руководства рекомендуют использовать дексаметазон у пациентов с гипоксемией и COVID-19. Внедрение дексаметазона в качестве стандарта лечения представляет собой веху в быстро развивающихся терапевтических стратегиях для COVID-19.

Комитет REMAP-CAP (Randomized Embedded Multi-factorial Adaptive Platform for Community-acquired Pneumonia) пришел к выводу, что среди пациентов с тяжелой формой COVID-19 7-дневный курс лечения гидрокортизоном с фиксированной или шокзависимой дозировкой по сравнению с его отсутствием привел к вероятности достижения шансов на исчезновение необходимости в поддержке органов дыхания и сердца в течение 21 дня соответственно 93 и 80%. Поддержка органов дыхания определялась как инвазивная или неинвазивная механическая вентиляция или высокопоточная носовая канюля, если скорость потока составляла 30 л/мин или выше, а доля вдыхаемого кислорода – 0,4 или выше. Поддержка сердечно-сосудистых органов определялась как внутривенная инфузия любого вазопрессора или инотропа [12].

Лечение кортикостероидами было связано со снижением внутрибольничной смертности среди пациентов с тяжелой и критической формой COVID-19, в том числе получающих ИВЛ. Лечение кортикостероидами является единственным доказанным вмешательством для снижения смертности, связанной с COVID-19 [12, 13].

Среди зарубежных исследований использовались разные виды стероидов и дозировки. E. Zhou et al. в своем исследовании предложили сделать классификацию по определению дозы вводимых глюкокортикоидов. Результаты проведенных исследований показывают, что в группе высоких доз (преднизолон более 1,0 мг/кг/сут) нет

статистических различий между применением стероидов и смертностью пациентов с COVID-19, в то время как в группе средних доз статистические различия есть (преднизолон от 0,5 до 1,0 мг/кг/сут). Последняя группа, в свою очередь, была разделена на подгруппы в зависимости от времени использования глюкокортикоидов. Подгруппа менее 5 дней показала тесную связь между снижением смертности пациентов с COVID-19 и использованием стероидов, в то время как в подгруппах 5–7 и более 7 дней статистически значимых ассоциаций нет. В этом исследовании была подтверждена положительная корреляция между смертностью пациентов с COVID-19 и использованием стероидов и их средней дозой. Использование именно этого алгоритма работы с большей вероятностью приводит к снижению смертности. Этот результат является убедительным и объективным, основанным на лечении 10 954 пациентов, участвовавших в этих исследованиях [14].

Таким образом, у пациентов с прогрессирующим ухудшением показателей оксигенации, быстрой отрицательной динамикой и чрезмерной активацией воспалительной реакции организма глюкокортикоиды следует применять в течение короткого периода времени (3–5 дней), а рекомендуемая доза не должна превышать эквивалента 1–2 мг/кг/сут метилпреднизолона.

Использование средней дозы глюкокортикоидов в течение короткого времени с большей вероятностью снизит смертность. В то же время применение средней дозы стероидов в течение короткого времени имеет небольшой риск побочных эффектов для пациентов с COVID-19 [14].

Исследование RECOVERY предоставляет доказательство того, что лечение дексаметазоном в дозе 6 мг один раз в день в течение 10 дней снижает 28-дневную смертность у пациентов с COVID-19, получающих респираторную поддержку. Из этих пациентов 6425 были рандомизированы для получения либо дексаметазона (2104 пациента), либо только обычного ухода (4321 пациент) [12].

В настоящее время COVID-19 по-прежнему является пандемией с растущей смертностью и отсутствием специфической противовирусной лекарственной терапии. Лечение пациентов с COVID-19 в основном носит поддерживающий характер. REACT придерживается мнения, что эффект стероидов заключается в подавлении воспаления, быстром улучшении повреждения легких, оксигенации и таким образом снижении смертности [11].

Учитывая эффективность и логичность применения кортикостероидов, стоит обратить внимание на использование ингаляционных форм кортикостероидов. Ингаляционное введение кортикостероидов быстро создает высокую концентрацию лекарственного средства непосредственно в трахеобронхиальном дереве и позволяет избежать развития системных побочных проявлений.

Ингаляционные кортикостероиды также могут быть полезны при лечении COVID-19, поскольку они снижают экспрессию ключевых белков, которые участвуют в проникновении вируса в клетки-хозяева [12, 15]. Проведенные исследования показали, что ингаляционные кортикостероиды вызывают подавление генов COVID-19 [16].

ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ БУДЕСОНИДА

Использование ингаляционного препарата будесонид у пациентов с COVID-19 показало снижение потребности в неотложной медицинской помощи и уменьшение смертности, связанной с COVID-19 [17, 18].

PRINCIPLE – это многоцентровое открытое многогрупповое рандомизированное контролируемое исследование с адаптивной платформой, проводимое удаленно из центрального исследовательского центра и в центрах первичной медико-санитарной помощи в Великобритании. 4700 участников были рандомизированы в группы с использованием будесонида ($n = 1073$), только обычной терапии ($n = 1988$) или других видов лечения ($n = 1639$). Модель первичного анализа включала 2530 участников с положительным результатом на SARS-CoV-2, из которых 787 находились в группе лечения будесонидом, 1069 – в группе обычного ухода и 974 – в группе, получавшей другое лечение. В группе будесонида по сравнению с группой, получавшей обычное лечение, наблюдалось более быстрое выздоровление (11,8 против 14,7 дня). Расчетная частота госпитализации или летального исхода составила 6,8% (95% доверительный интервал (ДИ) 4,1–10,2) в группе будесонида по сравнению с 8,8% (95% ДИ 5,5–12,7) в группе обычного лечения.

Ингаляционный будесонид улучшает время до выздоровления, а также может помочь снизить вероятность госпитализации или смертности людей с COVID-19 [19]. Ранее введение ингаляционного будесонида снижало вероятность потребности в неотложной медицинской помощи и сокращало время до выздоровления после раннего COVID-19 [17]. Результаты проведенного исследования показали, что добавление ингаляционного будесонида к обычному уходу за пациентами, госпитализированными по поводу пневмонии, вызванной COVID-19, безопасно и демонстрирует обнадеживающую тенденцию к снижению прогрессирования заболевания [20]. Проводятся исследования и с другими ингаляционными кортикостероидами.

ИССЛЕДОВАНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ ЦИКЛЕСОНИДА

Среди доступных ингаляционных кортикостероидов циклесонид стал потенциальным вариантом лечения COVID-19. *In vitro* было показано, что циклесонид обладает противовирусными свойствами против COVID-19 и блокирует репликацию вируса COVID-19 [21]. Циклесонид обладает противовоспалительными свойствами в тканях легких и бронхов с минимальными системными эффектами [22]. Препарат снижает экспрессию ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), а также ингибирует фермент PAK1 в клетках, связанный с АПФ2. Ингибируя PAK1, циклесонид снижает иммунную супрессию и уменьшает воспаление легких. Кроме того, установлено, что циклесонид воздействует на неструктурные белки вируса COVID-19 [16, 23, 24].

В рандомизированном клиническом исследовании с участием 400 пациентов с симптомами COVID-19

циклесонид не сокращал время до облегчения всех симптомов, связанных с COVID-19. Однако пациенты, получавшие лечение циклесонидом, реже обращались в отделения неотложной помощи или госпитализировались по причинам, связанным с COVID-19 [25].

ПУЛЬС-ТЕРАПИЯ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНОМ

В настоящее время изучается применение и эффективность пульс-терапии глюкокортикоидами при лечении COVID-19. Результаты ретроспективных наблюдательных и рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что применение метилпреднизолона (в дозировке 125–500 мг/сут внутривенно в течение 2–3 дней) при тяжелом течении коронавирусной инфекции приводит к снижению проявлений системного воспалительного ответа и нарушению системы свертывания, а также поддерживает восстановление газообмена в легких [26]. При сравнении с рутинной терапией без использования кортикостероидов доказано снижение летальных исходов и потребность в интубации пациентов [27, 28]. Проведенные исследования демонстрируют быстрое противовоспалительное действие глюкокортикоидов в высо-

ких дозировках. Однако замечено увеличение соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, а также количества D-димера. Прогнозируя изменения в этих лабораторных показателях, необходимо профилактировать возникновение тромбэмболических осложнений у пациентов [29, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря противовоспалительному действию глюкокортикоидные препараты могут быстро уменьшать повреждение легких, улучшать оксигенацию и тем самым снижать смертность, что благоприятно влияет на прогноз вирусной пневмонии. Таким образом, их использование уменьшит осложнения, вызванные цитокиновым штормом. С другой стороны, иммуносупрессия в нежном респираторном эпителии может задержать элиминацию вируса и предрасполагать ко вторичным инфекциям и клиническому ухудшению. Учитывая эффективность и логичность применения кортикостероидов, стоит обратить внимание на использование их ингаляционных форм.

Поступила / Received 19.07.2022

Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2022

Принята в печать / Accepted 03.11.2022



Список литературы / References

- Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934–943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
- Martinez-Guerra B.A., Gonzalez-Lara M.F., Roman-Montes C.M., Tamez-Torres K.M., Dardón-Fierro F.E., Rajme-Lopez S. et al. Outcomes of patients with severe and critical COVID-19 treated with dexamethasone: a prospective cohort study. *Emerg Microbes Infect.* 2022;11(1):50–59. <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.2011619>.
- Shuto H., Komiya K., Yamasue M., Uchida S., Ogura T., Mukae H. et al. A systematic review of corticosteroid treatment for noncritically ill patients with COVID-19. *Sci Rep.* 2020;10(1):20935. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78054-2>.
- Shang L., Zhao J., Hu Y., Du R., Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet.* 2020;395(10225):683–684. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30361-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5).
- Meduri G.U., Bridges L., Shih M.C., Marik P.E., Siemieniuk R.A.C., Kocak M. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):829–840. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4095-4>.
- Villar J., Ferrando C., Martínez D., Ambrós A., Muñoz T., Soler J.A. et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):267–276. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30417-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30417-5).
- Mammen M.J., Aryal M., 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>.
- Melo Silva Júnior M.L., Souza L.M.A., Dutra R.E.M.C., Valente R.G.M., Melo T.S. Review on therapeutic targets for COVID-19: insights from cytokine storm. *Postgrad Med J.* 2021;97(1148):391–398. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138791>.
- Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J.* 2021;97(1147):312–320. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577>.
- 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>.
- Sterne J.A.C., Murthy S., Diaz J.V., Slutsky A.S., Villar J., Angus D.C. et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2020;324(13):1330–1341. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023>.
- Angus D.C., Derde L., Al-Beidh F., Annane D., Arabi Y., Beane A. et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(13):1317–1329. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17022>.
- Tomazini B.M., Maia I.S., Cavalcanti A.B., Berwanger O., Rosa R.G., Veiga V.C. et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(13):1307–1316. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>.
- Zhou E., Li Y., Hu D., Dai Y., Wang T., Yang C. Meta-analysis and systematic review: The administration of glucocorticoids, as a line of treatment for COVID-19 patients, could result in lowering mortality. *Cogent Public Health.* 2022;9(1):2059129. <https://doi.org/10.1080/27707571.2022.2059129>.
- Peters M.C., Sajuthi S., Deford P., Christenson S., Rios C.L., Montgomery M.T. et al. COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(1):83–90. <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-0821OC>.
- Milne S., Li X., Yang C.X., Leitao Filho F.S., Hernández Cordero A.I., Yang C.W.T. et al. Inhaled corticosteroids downregulate SARS-CoV-2-related genes in COPD: results from a randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2021;58(1):2100130. <https://doi.org/10.1183/13993003.00130-2021>.
- Ramakrishnan S., Nicolau D.V.Jr, Langford B., Mahdi M., Jeffers H., Mwasuku C. et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(7):763–772. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00160-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0).
- Yu L.M., Bafadhel M., Dorward J., Hayward G., Saville B.R., Gbinigie O. et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial. *medRxiv.* 2021.04.10.21254672. <https://doi.org/10.1101/2021.04.10.21254672>.
- Yu L.M., Bafadhel M., Dorward J., Hayward G., Saville B.R., Gbinigie O. et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet.* 2021;398(10303):843–855. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01744-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01744-X).
- Agusti A., De Stefano G., Levi A., Muñoz X., Romero-Mesones C., Sibila O. et al. Add-on inhaled budesonide in the treatment of hospitalised patients with COVID-19: a randomised clinical trial. *Eur Respir J.* 2022;59(3):2103036. <https://doi.org/10.1183/13993003.03036-2021>.
- Kimura H., Kurusu H., Sada M., Kurai D., Murakami K., Kamitani W. et al. Molecular pharmacology of ciclesonide against SARS-CoV-2. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(2):330–331. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.029>.

22. Eedara B.B., Alabsi W., Encinas-Basurto D., Polt R., Ledford J.G., Mansour H.M. Inhalation Delivery for the Treatment and Prevention of COVID-19 Infection. *Pharmaceutics*. 2021;13(7):1077. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13071077>.
23. Maruta H., He H. PAK1-blockers: Potential Therapeutics against COVID-19. *Med Drug Discov*. 2020;6:100039. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100039>.
24. Matsuyama S., Kawase M., Nao N., Shirato K., Ujiike M., Kamitani W. et al. The Inhaled Steroid Ciclesonide Blocks SARS-CoV-2 RNA Replication by Targeting the Viral Replication-Transcription Complex in Cultured Cells. *J Virol*. 2020;95(1):e01648-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.01648-20>.
25. Clemency B.M., Varughese R., Gonzalez-Rojas Y., Morse C.G., Phipatanakul W., Koster D.J., Blais M.S. Efficacy of Inhaled Ciclesonide for Outpatient Treatment of Adolescents and Adults With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2022;182(1):42–49. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6759>.
26. Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л., Чернов С.А., Рыбка М.М., Крюков Е.В. и др. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;22(2):88–91. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.2.88-91>.
- Zaitsev A.A., Golukhova E.Z., Mamalyga M.L., Chernov S.A., Rybka M.M., Kryukov E.V. et al. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in patients with COVID-19. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;22(2):88–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.2.88-91>.
27. Ruiz-Iratorza G., Pijoan J.I., Bereciartua E., Dunder S., Dominguez J., Garcia-Escudero P. et al. Second week methyl-prednisolone pulses improve prognosis in patients with severe coronavirus disease 2019 pneumonia: An observational comparative study using routine care data. *PLoS ONE*. 2020;15(9):e0239401. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239401>.
28. Edalatifard M., Akhtari M., Salehi M., Naderi Z., Jamshidi A., Mostafaei S. et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J*. 2020;56(6):2002808. <https://doi.org/10.1183/13993003.02808-2020>.
29. Макарова Е.В., Тюрикова Л.В., Любавина Н.А. Применение системных кортикостероидов при новой коронавирусной инфекции (с позиций международных и российских рекомендаций). *Медицинский альманах*. 2021;(1):74–82. Режим доступа: <https://www.files.pimunn.ru/almanakh/2021/veб%201-66-2021.pdf>.
- Макарова Е.В., Тюрикова Л.В., Любавина Н.А. The use of systemic corticosteroids in new coronavirus infection (from the standpoint of international and Russian recommendations). *Medical Almanac*. 2021;(1):74–82. (In Russ.) Available at: <https://www.files.pimunn.ru/almanakh/2021/veб%201-66-2021.pdf>.
30. Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Краснова Т.Н., Малахов П.С. и др. Пульс-Терапия стероидными гормонами больных с Коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоэмболий (исследование ПУТНИК). *Кардиология*. 2020;60(6):15–29. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n1226>.
- Мареєв В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Матскеплишвили С.Т., Краснова Т.Н., Малахов П.С. et al. Steroid pulse -therapy in patients With coronavirus Pneumonia (COVID-19), systemic inflammation And Risk of venous thrombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). *Kardiologiya*. 2020;60(6):15–29. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n1226>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Сворцов В.В.
 Концепция и дизайн исследования – Сворцов В.В.
 Написание текста – Малякин Г.И., Тумаренко А.В.
 Сбор и обработка материала – Малякин Г.И.
 Обзор литературы – Тумаренко А.В., Малякина Э.А.
 Перевод на английский язык – Сворцов В.В., Малякин Г.И.
 Анализ материала – Сворцов В.В.
 Статистическая обработка – Тумаренко А.В.
 Редактирование – Малякина Э.А.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Сворцов В.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Vsevolod V. Skvortsov
 Study concept and design – Vsevolod V. Skvortsov
 Text development – Georgiy I. Maljakin, Aleksander V. Tumarenko
 Collection and processing of material – Georgiy I. Maljakin
 Literature review – Aleksander V. Tumarenko, Ellina A. Malyakina
 Translation into English – Vsevolod V. Skvortsov, Georgiy I. Maljakin
 Material analysis – Vsevolod V. Skvortsov
 Statistical processing – Aleksander V. Tumarenko
 Editing – Ellina A. Malyakina
 Approval of the final version of the article – Vsevolod V. Skvortsov

Информация об авторах:

Сворцов Всеволод Владимирович, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1; vskvortsov1@ya.ru

Тумаренко Александр Владимирович, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1; al.volga2017@yandex.ru

Малякина Элина Альбертовна, клинический ординатор, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; golieva133@yandex.ru

Малякин Георгий Ильич, клинический ординатор, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; manuljke@gmail.com

Information about the authors:

Vsevolod V. Skvortsov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; vskvortsov1@ya.ru

Aleksander V. Tumarenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; al.volga2017@yandex.ru

Ellina A. Malyakina, Clinical Resident, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; golieva133@yandex.ru

Georgiy I. Maljakin, Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; manuljke@gmail.com