

Клиническая эффективность различных режимов системной глюкокортикоидной терапии у пациентов с COVID-19

Н.И. Волошин[✉], nikitavoloshin1990@gmail.com, В.В. Салухов, А.А. Минаков, М.О. Прохорова, Т.А. Белякова, В.В. Кочукова
Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Введение. Системные глюкокортикоиды успешно применяются при лечении пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения. Однако остается неясным, какой режим дозирования и длительности применения глюкокортикоидов обладает лучшей клинической эффективностью.

Цель. Оценить результаты применения различных режимов системной глюкокортикоидной терапии в лечении пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения.

Материалы и методы. Приводятся результаты ретроспективного исследования медицинской документации 200 пациентов, перенесших COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения в период с мая 2020 г. по декабрь 2021 г. Критерием включения явилось применение у данных пациентов различных по дозе и длительности режимов системной глюкокортикоидной терапии без использования блокаторов янус-киназ и генно-инженерных биологических препаратов. Клиническая эффективность оценивалась по выраженности и достаточности противовоспалительного эффекта, частоте и характеру нежелательных эффектов терапии.

Результаты. Режим применения глюкокортикоидов в дозе, эквивалентной 6 мг/сут дексаметазона, в течение 7 сут. продемонстрировал наибольшую клиническую эффективность: значительно снижал С-реактивный белок, гематологические воспалительные индексы, процент поражения легочной ткани, минимально влияя на углеводный обмен и гемостаз. Глюкокортикоидная терапия, эквивалентная 20 мг/сут дексаметазона, в течение более 7 сут. и пульс-терапия в течение 3 сут. продемонстрировали значительно меньшую клиническую эффективность.

Выводы. У пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения обоснованно применять дозу глюкокортикоида, эквивалентную 6 мг/сут дексаметазона, длительностью от 7 до 10 сут. либо эквивалентную 20 мг/сут не более 7 сут. Не рекомендовано применение пульс-терапии и использование глюкокортикоидов в дозе, эквивалентной ≥ 20 мг/сут дексаметазона, более 7 сут. Для оценки динамики течения воспаления и контроля эффективности проводимой глюкокортикоидной терапии, помимо рутинных маркеров воспаления, рекомендовано использовать гематологические воспалительные индексы.

Ключевые слова: COVID-19, дыхательная недостаточность, глюкокортикоиды, клиническая эффективность, 6 мг/сут дексаметазона, гипергликемия, гиперкоагуляция, пульс-терапия

Благодарности: это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Для цитирования: Волошин НИ, Салухов ВВ, Минаков АА, Прохорова МО, Белякова ТА, Кочукова ВВ. Клиническая эффективность различных режимов системной глюкокортикоидной терапии у пациентов с COVID-19. *Медицинский совет*. 2024;18(5):58–68. <https://doi.org/10.21518/ms2024-064>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical efficacy of various regimens of systemic glucocorticoids therapy in COVID-19 patients

Nikita I. Voloshin[✉], nikitavoloshin1990@gmail.com, Vladimir V. Salukhov, Alexey A. Minakov, Maria O. Prokhorova, Tatyana A. Belyakova, Vitoria V. Kochukova

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

Abstract

Introduction. Systemic glucocorticoids have been successfully used in the treatment of patients with moderate to severe COVID-19. However, the best clinical efficacy dosage regimen and duration of glucocorticoid usage is remained unclear.

Aim. To evaluate the results of using different regimens of systemic glucocorticoid therapy in the treatment of patients with moderate and severe COVID-19.

Materials and methods. The results of a retrospective study of medical papers of 200 patients who had moderate to severe COVID-19 in the period from May 2020 to December 2021 are presented. The inclusion criterion was the use different regimens of doses and durations systemic glucocorticoid therapy in these patients without the use blockers of Janus kinases. and genetically engineered biological drugs. Clinical effectiveness was assessed by the severity and sufficiency of the anti-inflammatory effect, the frequency and nature of side effects of this therapy.

Results. The regimen of glucocorticoids at a dose equivalent to 6 mg/day of dexamethasone for 7 days demonstrated the greatest clinical effectiveness: it significantly reduced C-reactive protein, hematological inflammatory indices, % lung tissue damage, minimally affecting carbohydrate metabolism and hemostasis. Glucocorticoid therapy equivalent to 20 mg/day of dexamethasone for more than 7 days and pulse-therapy for 3 days demonstrated significantly lower clinical effectiveness.

Conclusions. In patients with moderate to severe COVID-19, it is reasonable to use a dose of glucocorticoid equivalent to 6 mg/day of dexamethasone for 7 to 10 days, or equivalent to 20 mg/day for no more than 7 days. The use of pulse therapy and the use of glucocorticoids at a dose equivalent to ≥ 20 mg/day of dexamethasone for a duration of 7 days are not recommended. To assess the dynamics of inflammation and monitor the effectiveness of glucocorticoid therapy, in addition to routine markers of inflammation, it is recommended to use hematological inflammatory indices.

Keywords: COVID-19, respiratory failure, glucocorticoids, clinical effectiveness, 6 mg/day dexamethasone, hyperglycemia, hypercoagulation, pulse therapy

Acknowledgements: this study did not require additional funding.

For citation: Voloshin NI, Salukhov VV, Minakov AA, Prokhorova MO, Belyakova TA, Kochukova VV. Clinical efficacy of various regimens of systemic glucocorticoids therapy in COVID-19 patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):58–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-064>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Глюкокортикоиды (ГК), благодаря их способности модулировать процесс воспаления (противовоспалительный эффект), занимают важное место в патогенетической терапии пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения.

На сегодняшний день является доказанным то, что применение системных ГК в составе комплексной терапии при сравнении с терапией без ГК значительно снижает 30-дневную летальность у пациентов с дыхательной недостаточностью, время нахождения пациентов на ИВЛ, увеличивает количество дней без респираторной поддержки, при этом не влияя на частоту внутригоспитальной инфекции и время выведения вируса из организма, у пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения [1–5].

Однако в начале пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 2019 г., использование системной ГК терапии не было рекомендовано. Только после серии публикаций, в которых авторы сообщали о преимуществах применения ГК у пациентов с COVID-19 и дыхательной недостаточностью, системная ГК-терапия в составе комплексной терапии вошла в отечественные и зарубежные рекомендации [3, 5–7].

По данным проведенного анализа лекарственной терапии пациентов с COVID-19 [8], дексаметазон является самым часто назначаемым глюкокортикоидом. Так, в одном из первых крупных исследований, посвященных оценке эффективности ГК у пациентов с COVID-19, – RECOVERY (6 425 пациентов) впервые было показано, что прием дексаметазона в дозе 6 мг/сут в течение 10 сут. в отличие от стандартного лечения снижает 28-дневную летальность госпитализированных пациентов с COVID-19, которым требуется оксигенотерапия или ИВЛ [3]. Применение 12 мг/сут дексаметазона не имело преимуществ в снижении 90-дневной летальности, потребности в ИВЛ и частоте развития нежелательных эффектов ГК перед 6 мг/сут у пациентов с COVID-19 [9].

По данным В.М. Tomazini et al., применение 20 мг/сут дексаметазона в течение 5 сут. оказалось эффективным у пациентов с COVID-19 и ОРДС, снижая 28-дневную летальность и уменьшая количество дней в ОРИТ [10]. В то же время, по данным Н. Jamaati et al., применение 20 мг/сут дексаметазона в течение 5–10 сут. у пациентов

с COVID-19 и ОРДС не сопровождалось клиническим преимуществом перед лечением без ГК [11].

Данные о клинической эффективности и пользе пульс-терапии ГК у пациентов с COVID-19 противоречивы. По данным А.А. Зайцева, пульс-терапия метилпреднизолоном (125–500 мг/день в течение 2–3 дней) при тяжелом течении COVID-19 уменьшает выраженность системного воспалительного ответа и нарушений свертывания, способствует восстановлению газообмена в легких, а также снижает число интубаций и летальных исходов [12]. Однако в отечественном исследовании «Путник» [13] пульс-терапия ГК (до 1000 мг/сут метилпреднизолона в течение 3 сут.) в сравнении с плацебо у пациентов с COVID-19 тяжелого течения (по шкале NEWS 2 до 11 баллов) действительно способствовала более выраженному снижению С-реактивного протеина (СРБ), но одновременно с этим приводила к гипергликемии, гиперфибриногенемии, повышению концентрации D-димера, повышению индекса соотношения «нейтрофилы/лимфоциты» (ИСНЛ), что в конечном итоге, по мнению авторов, могло повлиять на замедление разрешения воспаления легочной ткани и большую длительность пребывания в стационаре пациентов, получавших пульс-терапию. При прямом сравнении краткосрочной пульс-терапии метилпреднизолоном (250–1000 мг в день в течение одного или нескольких дней подряд) со стандартными дозами (0,5–1,5 мг/кг метилпреднизолона в сутки, эквивалентно 10–20 мг/сут дексаметазона) у пациентов с COVID-19 тяжелого течения продемонстрировано повышение риска смерти или ИВЛ на фоне пульс-терапии, особенно у пациентов старше 65 лет [14–16].

Р. Ssentongo на основе результатов исследования [17], выполненного на 13 404 пациентах, сделал вывод, что оптимальная продолжительность применения ГК у пациентов с COVID-19 тяжелого течения должна составлять до 6 сут., поскольку при лечении длительностью более 7 сут. отсутствует дополнительная польза от терапии и улучшение выживаемости пациентов.

К сожалению, на сегодняшний день отсутствуют масштабные исследования, посвященные изучению прямого сопоставления препаратов ГК, а имеющиеся сравнительные работы являются недостаточно надежными.

Согласно последним отечественным рекомендациям [18], у пациентов с COVID-19 среднетяжелого

и тяжелого течения рекомендовано использовать дексаметазон в дозе 6–24 мг/сут либо метилпреднизолон 60–250 мг/сут в течение 3–4 сут. с последующим постепенным снижением дозы ГК.

Необходимо учитывать, что терапия ГК сопровождается развитием большого количества нежелательных эффектов. При недлительном применении системных ГК самые частые и опасные из нежелательных эффектов – это гипергликемия, повышенное тромбообразование, кровотечение [19–22]. Именно эти нежелательные эффекты вносят значительный вклад в риск летального исхода [23, 24]. Необходимо также учитывать, что заболевание COVID-19 само по себе приводит к развитию у пациента иммунной коагулопатии с гиперкоагуляцией, ассоциированной с тромбозами.

Таким образом, позиция медицинского сообщества по поводу наиболее эффективного применения ГК, дозы препарата, времени инициации и длительности терапии у пациентов с COVID-19 в течение последних трех лет трансформировалась. Однако, несмотря на это, сегодня остается большое количество противоречий и нерешенных вопросов в клинических рекомендациях, посвященных использованию ГК у пациентов с COVID-19.

Цель исследования – оценить результаты применения различных режимов системной глюкокортикоидной терапии в лечении пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения и определить режим с максимальной клинической эффективностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сформирована ретроспективная выборка историй болезни пациентов, находившихся на лечении в ВМедА им. С.М. Кирова: 1-й клинике терапии усовершенствования врачей им. академика Н.С. Молчанова и клинике военной хирургии, а также в 442-м военном клиническом госпитале им. З.П. Соловьева с мая 2020 г. по декабрь 2021 г.

Были изучены 200 архивных историй болезни пациентов, у которых был установлен диагноз «COVID-19 среднетяжелого или тяжелого течения». COVID-19 среднетяжелого или тяжелого течения считался подтвержденным при наличии в истории болезни пациента критериев, указанных в актуальных на момент лечения отечественных рекомендациях [25].

Критерии включения были следующие: возраст старше 18 лет; патогенетическая терапия, включающая в себя системную ГК-терапию; отсутствие критериев исключения: индивидуальная непереносимость глюкокортикоидов; совместное с глюкокортикоидами применение ингибиторов янус-киназы и/или антицитокиновых препаратов; наличие сопутствующих заболеваний, требующих назначения иной ГК-терапии и (или) иной иммуномодулирующей терапии, а также ингибиторов янус-киназы и антицитокиновых препаратов; возраст моложе 18 лет.

Были выделены группы пациентов, получавших различные по дозе и длительности режимы системной ГК-терапии (табл. 1). В дополнение к комплексной терапии COVID-19 в группе 1 ГК применялся в дозе, эквивалентной

6 мг/сут дексаметазона, в течение ≤ 7 сут.; в группе 2 – ГК в дозе, эквивалентной 20 мг/сут дексаметазона, в течение ≤ 7 сут.; в группе 3 – ГК в дозе, эквивалентной 45–95 мг/сут дексаметазона (пульс-терапия), в течение 3 сут.; в группе 4 ГК – в дозе, эквивалентной 6 мг/сут дексаметазона, в течение > 7 сут.; в группе 5 – ГК в дозе, эквивалентной 20 мг/сут дексаметазона, в течение > 7 сут.

Всем пациентам за время госпитализации выполнялось: ежедневное измерение сатурации крови с помощью пульсоксиметра. При поступлении, при выписке и на 3–4-е сут. в группах 1, 2, 3, на 8–10-е сут. в группе 4, группе 5 после назначения ГК выполнялись: общий анализ крови, биохимическое исследование крови (глюкоза, общий белок, креатин, мочевины, АЛТ, АСТ, СРБ, ферритин), коагулограмма (D-димер, фибриноген, АЧТВ, протромбин по Квику); спиральная компьютерная томография органов грудной клетки (СКТ) минимум двукратно (при поступлении и во время контроля динамики состояния пациента) с подсчетом пораженных сегментов легких и процента пораженной легочной ткани эмпирическим методом.

Для статистической обработки использовалась программа IBM SPSS Statistics v. 23.0 (IBM, США). Количественные признаки представлены с помощью оценок математического ожидания (средней) и среднего квадратического отклонения (стандартная ошибка) – $M (\pm SD)$, а также медианы и межквартильного интервала (1-й и 3-й квартили) – $Me [Q1; Q3]$. Качественные признаки представлены как абсолютные (n) и относительные (%) величины. Распределение количественных данных проверялось при помощи критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Достоверность нормального распределения признавали статистически значимой при уровне ошибки первого рода более 5% ($p > 0,05$) по Шапиро – Уилку и более 20% ($p > 0,02$) по Колмогорову – Смирнову. На основании этого были применены параметрические и непараметрические методы статистического анализа. Для сравнения количественных параметров двух независимых выборок использовали U-критерий Манна – Уитни, для сравнения количественных параметров в двух и более независимых выборках использовали критерий Краскела – Уоллиса. Проблема множественных сравнений решалась установкой порогового уровня значимости $p = 0,01$ при сравнении 5 групп либо применением теста Шеффе. Также сравнение дисперсий (лабораторных параметров) и достоверность различий между двумя и более группами пациентов оценивались методом дисперсионного анализа. Для сравнения качественных

● **Таблица 1.** Рандомизация групп по режиму системной терапии глюкокортикоидами

● **Table 1.** Randomization of groups according to the regimen of systemic glucocorticoid therapy

Параметр	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
Доза ГК, эквивалентная дексаметазону, мг/сут	6	20	47–94	6	20
Длительность лечения, сут.	≤ 7	≤ 7	3	> 7	> 7

переменных независимых выборок использовали критерий χ^2 (хи-квадрат) или точный критерий Фишера (в случае малого числа наблюдений $n \leq 5$). Различия признавали статистически значимыми при уровне ошибки первого рода менее 5% ($p < 0,05$). Сравнение количественных параметров (значения лабораторных показателей) в двух зависимых выборках проводили с использованием критерия Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как представлено в *табл. 2*, количество наблюдений в группах относительно равномерное. Значимых различий по возрасту, полу, ИМТ и частоте встречаемости ожирения, случаев сахарного диабета в сравниваемых группах не было. Индекс коморбидности Чарлсон у пациентов в группе 1 значимо отличался от пациентов в группе 4 (2,0 балла против 3,0 балла, $p = 0,001$), между остальными группами значимых различий в этом показателе не наблюдалось. Значения медианы пульсоксиметрии, баллов по шкале NEWS 2, процента поражения легочной ткани и количества пораженных сегментов легких по данным СКТ значимо не различались между группами. Примечательно, что более чем 50% пациентов в каждой группе оценены по шкале NEWS 2 в 7 и более баллов и имели формальные

показания для лечения в условиях ОРИТ (количество таких пациентов было сопоставимо между группами).

При поступлении у пациентов всех 5 групп не наблюдалось значимых различий в количестве эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, тромбоцитов, СОЭ, показателях индексов, характеризующих воспаление: индекса соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ), индекса соотношения моноцитов к лимфоцитам (ИСМЛ), индекса соотношения СРБ к лимфоцитам (ИССРБЛ), системного иммуновоспалительного индекса (СИВИ).

На фоне терапии ГК (*табл. 3*) регистрировалось значимое превышение количества лейкоцитов (WBC) в группе 5 по сравнению с группой 1 ($9,3 \times 10^9/\text{л}$ против $7,8 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,04$). Аналогичная закономерность была выявлена в содержании нейтрофилов (NEUT): у пациентов группы 5 их количество было значимо больше, чем в группе 1 и группе 4 ($p = 0,04$). Содержание тромбоцитов (PLT) было значимо ниже в группе 3 по сравнению с группой 2 ($201,0 \times 10^9/\text{л}$ против $273,5 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,02$) и группой 4 ($201,0 \times 10^9/\text{л}$ против $286,5 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,04$). Медиана значений и ИССРБЛ были максимальны в группе 5, а СИВИ в группе 2. ИСНЛ был значимо больше у пациентов группы 5 в сравнении с пациентами группы 1 и 4 ($p = 0,04$). В свою очередь медиана значений ИССРБЛ была значимо больше в группе 1 по сравнению со всеми

● **Таблица 2.** Характеристика групп пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар в зависимости от дозы и длительности применения глюкокортикоидов

● **Table 2.** Characteristics of groups in COVID-19 patients upon admission to hospital depending on the dose and duration of glucocorticoid usage

Параметры	Группа 1 (6 мг/сут ≤ 7 сут.)	Группа 2 (20 мг/сут ≤ 7 сут.)	Группа 3 (пульс-терапия 3 сут.)	Группа 4 (6 мг/сут > 7 сут.)	Группа 5 (20 мг/сут > 7 сут.)	Значимость p
Количество наблюдений, абс. (%)	44 (22,0)	58 (29,0)	27 (13,5)	48 (24,0)	23 (11,5)	
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	57,5 [43,5; 68,0]	59,0 [50,0; 66,0]	51,0 [45,0; 63,0]	61,5 [55,0; 68,5]	52,0 [45,0; 65,0]	$p_{\text{общ}} = 0,3$
Пол: • мужчина, абс. (%) • женщина, абс. (%)	24 (20,5) 20 (24,1)	33 (28,2) 25 (30,1)	18 (15,4) 9 (10,8)	26 (22,2) 22 (26,5)	16 (13,7) 7 (8,4)	$p_{\text{общ}} = 0,6$
ИМТ, кг/м ² Me [Q1; Q3]	28,3 [25,5; 31,1]	28,9 [25,5; 32,5]	27,1 [25,1; 31,1]	27,0 [24,2; 30,0]	27,8 [25,3; 33,8]	$p_{\text{общ}} = 0,7$
Ожирение, абс. (%)	15 (34,1)	26 (44,8)	8 (29,6)	12 (25,0)	9 (39,1)	$p_{\text{общ}} = 0,2$
Индекс коморбидности Чарлсон, балл, • Me [Q1; Q3] • M ($\pm$ SD)	2,0 [1,0; 3,0] ^a 1,9 ($\pm$ 1,3)	3,0 [1,0; 3,0] 2,4 ($\pm$ 1,5)	3,0 [1,0; 4,0] 2,6 ($\pm$ 1,5)	3,0 [2,0; 5,0] 3,6 ($\pm$ 2,0)	2,0 [1,0; 3,0] 2,3 ($\pm$ 2,0)	$p_{\text{общ}} = 0,001$ $p_{1/4} = 0,001$
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	11 (25)	15 (26)	8 (30)	14 (29)	8 (35)	$p_{\text{общ}} = 0,9$
Пульсоксиметрия, (SpO ₂), %, • Me [Q1; Q3] • M ($\pm$ SD)	93,0 [92,0; 94,7] 93,2 ($\pm$ 2,5)	92,0 [91,0; 93,0] 91,9 ($\pm$ 2,7)	93,0 [92,0; 94,7] 92,5 ($\pm$ 2,2)	93,5 [91,2; 95,7] 92,9 ($\pm$ 4,9)	93,0 [92,0; 93,0] 92,6 ($\pm$ 1,4)	$p_{\text{общ}} = 0,05$
Баллы по шкале NEWS 2, абс. Me [Q1; Q3]	6,0 [4,0; 8,0]	7,5 [5,0; 8,0]	6,0 [4,0; 8,0]	6,0 [4,0; 8,0]	8,0 [6,0; 8,0]	$p_{\text{общ}} = 0,08$
≥7 баллов NEWS 2, абс. (%)	21 (47,7)	38 (65,5)	12 (44,4)	23 (47,9)	16 (69,6)	$p_{\text{общ}} = 0,1$
Процент поражения легочной ткани, %, Me [Q1; Q3]	68,5 [52,0; 77,5]	65,5 [51,0; 77,5]	65,0 [45,0; 76,0]	70,0 [54,0; 79,0]	60,0 [47,0; 76,0]	$p_{\text{общ}} = 0,4$
Количество пораженных сегментов легких, абс. Me [Q1; Q3]	18,5 [11,5; 20,0]	20,0 [11,0; 20,0]	18,0 [9,0; 20,0]	20,0 [12,0; 20,0]	18,0 [11,0; 20,0]	$p_{\text{общ}} = 0,5$

Примечание. $p_{\text{общ}}$ – статистическая значимость при сравнении 5 групп (критерий χ^2 Пирсона и Краскела – Уоллиса); ^a Статистическая значимость при сравнении с группой 4 (критерий Манна – Уитни).

остальными группами (4,6,12,6, 20,4, 8,5, 23,0 ед., $p < 0,03$). Важно, что ИССРБЛ в группе 4 был значимо меньше, чем в группе 3 ($p = 0,04$) и группе 5 ($p = 0,004$). Максимальное значение медианы СИВИ регистрировалось у пациентов группы 2, и оно было значимо больше в сравнении с пациентами не только группы 1 (1 592,0 ед. против 957,4 ед., $p = 0,04$), группы 3 (1 592,0 ед. против 631,4 ед., $p = 0,01$), но и группы 4 (1 592,0 ед. против 928,6 ед., $p = 0,02$). СИВИ у пациентов группы 5 был значимо больше, чем у пациентов группы 3 (1 394,2 ед. против 631,4 ед., $p = 0,03$). Значимых различий между группами при сравнении количества эритроцитов, лимфоцитов, моноцитов, СОЭ, ИСМЛ не было выявлено.

При выписке у пациентов всех групп значимых различий в показателях клинического анализа крови и обсуждаемых расчетных индексах выявлено не было.

При поступлении значимых различий между группами в концентрации С-реактивного протеина (СРБ), ферритина выявлено не было (рис. 1).

После назначения глюкокортикоидной терапии данные маркеры воспаления закономерно снижались в сравнении с их концентрацией при поступлении. Минимальная концентрация СРБ зафиксирована в группе 1, и она значимо отличалась от группы 3 (5,0 мг/л против 36,2 мг/л, $p = 0,009$) и группы 5 (5,0 мг/л против 28,7 мг/л, $p = 0,01$). Концентрация же ферритина была самой низкой в группе 5, и она значимо отличалась от группы 2 (235,0 нг/мл против 509,8 нг/мл, $p = 0,02$).

Значимых различий в концентрации общего белка, креатинина, мочевины, активности АЛТ, АСТ у пациентов между группами при поступлении, на фоне терапии, при выписке не регистрировалось.

Значимых различий между группами в концентрации глюкозы венозной крови, измеренной натощак, при поступлении не регистрировалось. После назначения ГК наблюдалось закономерное увеличение концентрации глюкозы. Медиана концентрации глюкозы была самой большой в группе 3 и оказалась значимо выше, чем в группе 1 (11,2 ммоль/л против 6,6 ммоль/л, $p = 0,001$) и группе 4 (11,2 ммоль/л против 7,6 ммоль/л, $p = 0,009$) (рис. 2).

Стоит отметить, что средняя разница между концентрацией глюкозы при поступлении и после назначения ГК была максимальной в группе 3 и составила 4,4 ммоль/л (3,7–5,3 ДИ 95%), минимальной же она оказалась в группе 1 (0,7 ммоль/л (0,4–1,0 ДИ 95%)) и группе 4 (0,3 ммоль/л (0,0–0,7 ДИ 95%)). Средняя разница уровня глюкозы в группе 3 была значимо больше, чем в группе 1 ($p < 0,001$), группе 2 ($p < 0,001$), группе 4 ($p < 0,001$). Медиана дней сохраняющейся гипергликемии после назначения ГК была максимальной среди всех групп в группе 3 и была значимо больше, чем в группе 1 (9,0 против 1,5 сут., $p < 0,001$), группе 2 (9,0 против 2,0 сут., $p = 0,006$) и группе 4 (9 против 1,0 сут., $p = 0,002$) (табл. 4).

У пациентов группы 3 и группы 5 значимо чаще при выписке сохранялась гипергликемия – в 85 и 95,5% случаев.

● **Таблица 3.** Показатели общего анализа крови у пациентов с COVID-19 в зависимости от дозы и длительности применения глюкокортикоидов

● **Table 3.** Blood count parameters in patients with COVID-19 depending on the dose and duration of glucocorticoid usage

Параметры	Группа 1 (6 мг/сут ≤ 7 сут.) (n = 44)	Группа 2 (20 мг/сут ≤ 7 сут.) (n = 58)	Группа 3 (пульс-терапия 3 сут.) (n = 27)	Группа 4 (6 мг/сут > 7 сут.) (n = 48)	Группа 5 (20 мг/сут > 7 сут.) (n = 23)	Значимость p
WBC, ×10 ⁹ /л Ме [Q1; Q3]	7,8 [5,5; 9,4] [®]	9,0 [7,0; 11,3]	8,7 [6,8; 12,6]	8,1 [6,5; 10,7]	9,3 [7,8; 11,4]	$p_{\text{общ}} = 0,01$ $p_{1/5} = 0,04$
NEUT, ×10 ⁹ /л Ме [Q1; Q3]	5,6 [3,6; 7,2] [®]	7,3 [4,8; 8,9]	7,3 [3,5; 10,0]	5,9 [4,1; 7,6] [®]	7,8 [6,6; 9,9]	$p_{\text{общ}} = 0,003$ $p_{1/5} = 0,04$ $p_{4/5} = 0,04$
PLT, ×10 ⁹ /л Ме [Q1; Q3]	231,5 [185,7; 312,7]	273,5 [203,5; 367,0] [*]	201,0 [111,0; 269,0]	286,5 [200,7; 369,7] [*]	234,0 [136,0; 319,0]	$p_{\text{общ}} = 0,002$ $p_{2/3} = 0,02$ $p_{3/4} = 0,04$
ИСНЛ, ед. Ме [Q1; Q3]	3,9 [2,3; 5,9] [®]	5,2 [3,8; 8,4]	5,1 [2,2; 9,0]	3,4 [2,4; 6,0] [®]	7,6 [3,5; 10,0]	$p_{\text{общ}} = 0,002$ $p_{1/5} = 0,04$ $p_{4/5} = 0,04$
ИССРБЛ, ед. Ме [Q1; Q3]	4,6 [1,4; 13,2]	12,6 [3,8; 29,3] [#]	20,4 [10,1; 43,1] ^{#&}	8,5 [4,0; 18,7] [#]	23,0 [4,4; 38,2] ^{#&}	$p_{\text{общ}} < 0,001$ $p_{1/2} = 0,03$ $p_{1/3} < 0,001$ $p_{1/4} = 0,04$ $p_{1/5} < 0,001$ $p_{3/4} = 0,04$ $p_{4/5} = 0,004$
СИВИ, ед. Ме [Q1; Q3]	957,4 [490,9; 1 563,9] [®]	1592,0 [930,3; 2 213,4] [*]	631,4 [431,7; 1 843,2]	928,6 [660,7; 1 692,3]	1394,2 [714,0; 3 047,4] [*]	$p_{\text{общ}} = 0,001$ $p_{1/2} = 0,04$ $p_{2/3} = 0,01$ $p_{2/4} = 0,02$ $p_{3/5} = 0,03$

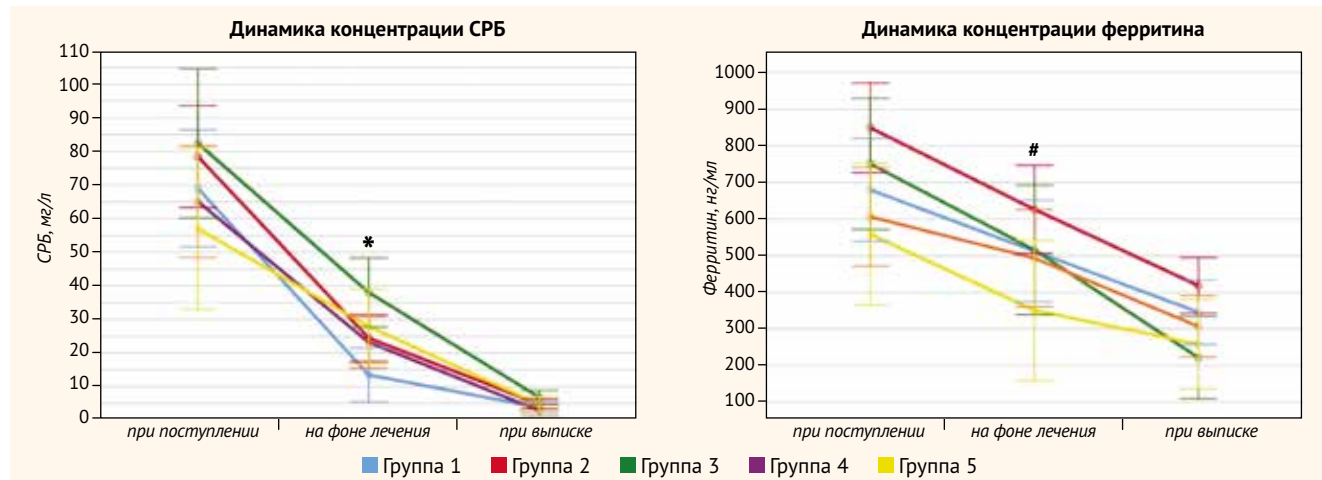
Примечание. $p_{\text{общ}}$ – статистическая значимость при сравнении 5 групп (критерий Краскела – Уоллиса). * Статистическая значимость при сравнении с группой 3 (критерий Манна – Уитни).

[®] Статистическая значимость при сравнении с группой 2 (критерий Манна – Уитни). [#] Статистическая значимость при сравнении с группой 5 (критерий Манна – Уитни).

^{*} Статистическая значимость при сравнении с группой 1 (критерий Манна – Уитни). [&] Статистическая значимость при сравнении с группой 4 (критерий Манна – Уитни).

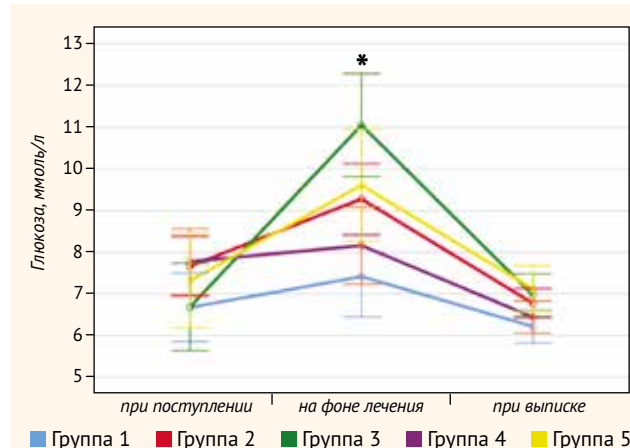
● **Рисунок 1.** Динамика маркеров воспаления у пациентов с COVID-19 в зависимости от дозы и длительности применения глюкокортикоидов

● **Figure 1.** Dynamics of inflammatory markers in patients with COVID-19 depending on the dose and duration of glucocorticoid usage



● **Рисунок 2.** Динамика концентрации глюкозы венозной крови натощак у пациентов с COVID-19 в зависимости от дозы и длительности применения глюкокортикоидов

● **Figure 2.** Dynamics of fasting glucose concentration in venous blood in COVID-19 patients depending on the dose and duration of glucocorticoid usage



В группе 3 значимо чаще, чем в группе 1 ($p = 0,02$) и 2 ($p = 0,004$), а в группе 5 значимо чаще, чем в группе 1 ($p = 0,004$), группе 2 ($p = 0,004$), группе 4 ($p = 0,004$) (табл. 4).

У пациентов при поступлении медианы значений D-димера, фибриногена, АЧТВ, протромбина по Квику между группами значимо не различались (рис. 3). Однако на фоне глюкокортикоидной терапии концентрация D-димера, АЧТВ и протромбина по Квику приобрела значимые различия между группами ($p < 0,001$). Так, концентрация D-димера была значимо больше в группе 3, чем в группе 1 (700,0 нг/мл против 425,0 нг/мл, $p = 0,04$). В группе 3 регистрировали значимо самое короткое АЧТВ в сравнении с группой 1 ($p < 0,001$), группой 4 ($p = 0,02$), группой 5 ($p = 0,02$). Протромбин по Квику был меньше в группе 3 ($p = 0,04$), 4 ($p = 0,001$), группе 5 ($p = 0,002$) в сравнении с группой 1.

При выписке у пациентов группы 3 и группы 5 концентрация фибриногена была значимо больше, чем в группе 1 ($p < 0,001$, $p = 0,001$) и группе 4 ($p < 0,001$). Медианы АЧТВ в группах 2, 4, 5 были больше референсных значений и значимо отличались от группы 1 ($p < 0,001$) и группы 3 ($p < 0,001$). Минимальное значение протромбина по Квику регистрировали в группе 3, которое было значимо меньше, чем в группе 1 ($p = 0,004$) и 2 ($p < 0,001$).

Стоит отметить, что у большинства пациентов в группе 2, группе 3, группе 4 и группе 5 при выписке сохранялась гиперфибриногенемия, однако данный феномен не был характерен для пациентов группы 1 (рис. 3).

Согласно табл. 5, пациенты в группе 3 находились в стационаре значимо дольше, чем пациенты группы 1 (20 против 10 сут., $p < 0,001$), группы 2 (20 против 12 сут., $p = 0,009$), группы 4 (20 против 14 сут., $p = 0,002$). Также у пациентов из группы 3 при выписке сохранялись более выраженные патологические изменения по данным СКТ органов грудной клетки в сравнении с группой 1 ($p < 0,001$), группой 2 ($p < 0,001$), группой 4 ($p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из представленных в табл. 2 характеристик пациентов, мы можем констатировать, что при поступлении пациенты сравниваемых групп, за исключением группы 4, не имели значимых различий в представленности коморбидной патологии, которая могла бы повлиять на степень тяжести их клинического состояния и внести вклад в результат проводимой, в т. ч. глюкокортикоидной, терапии. Также была сопоставимой между изучаемыми группами пациентов и тяжесть состояния по основному заболеванию.

Клиническая польза глюкокортикоидной терапии пациентов с COVID-19 определяется, с одной стороны, противовоспалительным эффектом, а с другой – частотой и выраженностью нежелательных явлений. В связи с этим крайне важным является определение такого режима применения

● **Таблица 4.** Характеристика нарушений углеводного обмена у пациентов с COVID-19 в зависимости от дозы и длительности применения глюкокортикоидов

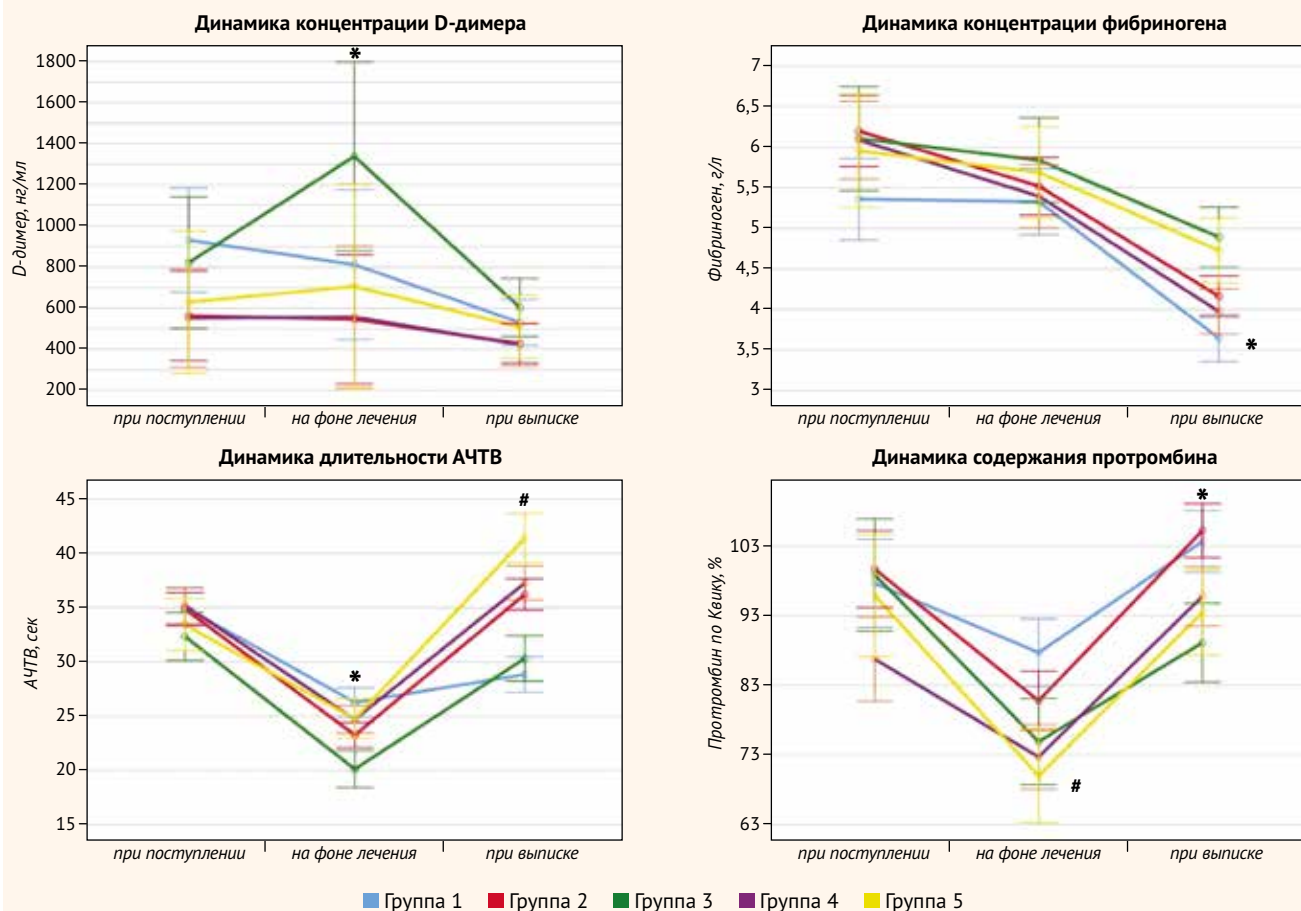
● **Table 4.** Characteristics of carbohydrate metabolism disorders in COVID-19 patients depending on the dose and duration of glucocorticoid usage

Параметры	Группа 1 (6 мг/сут ≤ 7 сут.) (n = 44)	Группа 2 (20 мг/сут ≤ 7 сут.) (n = 58)	Группа 3 (пульс-терапия 3 сут.) (n = 27)	Группа 4 (6 мг/сут > 7 сут.) (n = 48)	Группа 5 (20 мг/сут > 7 сут.) (n = 23)	Значимость p
Средняя разность между глюкозой при поступлении и глюкозой после назначения ГК, ммоль/л, М (95% ДИ)	0,7 (0,4–1,0)* ^{@@}	1,6 (1,0–2,1)* ^{##}	4,4 (3,7–5,3)	0,3 (0,1–0,7)* ^{@@}	2,2 (1,5–3,0)	$p_{\text{общ}} < 0,001$ $p_{1/3} < 0,001$ $p_{1/2} = 0,01$ $p_{1/5} < 0,001$ $p_{2/3} < 0,001$ $p_{4/2} < 0,001$ $p_{4/3} < 0,001$ $p_{4/5} < 0,001$
Дней гипергликемии, сут., Ме [Q1; Q3]	1,5 [1,0; 8,0]*	2,0 [1,0; 9,0]*	9,0 [7,0; 13,0]	1,0 [1,0; 8,5]*	8,0 [6,0; 10,0]	$p_{\text{общ}} < 0,001$ $p_{1/3} < 0,001$ $p_{2/3} = 0,006$ $p_{3/4} = 0,002$
Гипергликемия при выписке, абс. (%)	26 (59)* [@]	37 (64)* [@]	23 (85)	31 (64,5) [@]	22 (95,5)	$p_{\text{общ}} = 0,007$ $p_{1/3} = 0,02$ $p_{2/3} = 0,004$ $p_{1/5} = 0,002$ $p_{2/5} = 0,004$ $p_{4/5} = 0,005$

Примечание. $p_{\text{общ}}$ – статистическая значимость при сравнении 5 групп (критерий χ^2 Пирсона и Краскела – Уоллиса). * Статистическая значимость при сравнении с группой 3 (критерий Манна – Уитни). @ Статистическая значимость при сравнении с группой 2 (критерий Манна – Уитни). ^{@@} Статистическая значимость при сравнении с группой 5 (критерий Манна – Уитни). # Статистическая значимость при сравнении с группой 1 (критерий Манна – Уитни). ^{##} Статистическая значимость при сравнении с группой 4 (критерий Манна – Уитни).

● **Рисунок 3.** Динамика показателей коагулограммы у пациентов с COVID-19 в зависимости от дозы и длительности применения глюкокортикоидов

● **Figure 3.** Dynamics of coagulogram parameters in patients with COVID-19 depending on the dose and duration of glucocorticoid usage



* Статистическая значимость при сравнении с группой 3 (критерий Манна – Уитни). # Статистическая значимость при сравнении с группой 1 (критерий Манна – Уитни)

терапии ГК, когда необходимый клинический эффект реализуется применением минимально достаточной дозы препарата, сопровождающимся минимально выраженными нежелательными явлениями или их отсутствием.

В табл. 6 представлены сводные данные о значимо влияющих на клиническую эффективность факторах, изученных в исследовании.

Режим короткого применения ГК-терапии, эквивалентной 6 мг/сут дексаметазона, в течение ≤ 7 сут. (группа 1) характеризовался выраженным противовоспалительным

эффектом с наиболее значительным снижением СРБ с уменьшением гематологических воспалительных индексов и объема пораженной воспалительным процессом легочной ткани, а также минимальным нежелательным влиянием на обмен глюкозы и систему гемостаза.

В свою очередь, применение такого же по длительности, но отличного по дозе режима ГК-терапии, эквивалентной 20 мг/сут дексаметазона, в течение ≤ 7 сут. (группа 2) приводила к менее клинически эффективным результатам. Данный режим хоть и сопровождался выраженным

● **Таблица 5.** Показатели при выписке у пациентов с COVID-19 в зависимости от дозы и длительности применения глюкокортикоидов

● **Table 5.** Discharge parameters in patients with COVID-19 depending on the dose and duration of glucocorticoid usage

Параметры	Группа 1 (n = 44) (6 мг/сут ≤ 7 сут.)	Группа 2 (n = 58) (20 мг/сут ≤ 7 сут.)	Группа 3 (n = 27) (пульс-терапия 3 сут.)	Группа 4 (n = 48) (6 мг/сут > 7 сут.)	Группа 5 (n = 23) (20 мг/сут > 7 сут.)	Значимость p
Количество койко-дней, абс., Me [Q1; Q3]	10,0 [12,0; 14,0]*	12,0 [14,0; 16,2]*	20,0 [22,0; 25,0]	14,0 [12,0; 20,2]*	17,0 [14,0; 24,0]	$p_{\text{общ}} < 0,001$ $p_{1/3} < 0,001$ $p_{2/3} = 0,009$ $p_{4/5} = 0,002$
Процент поражения легочной ткани, %, Me [Q1; Q3], M (±SD)	10,0 [0,0; 11,0]* 7,6 (±5,7)	10,0 [5,0; 10,0]* 7,7 (±4,1)	17,0 [11,0; 21,0] 15,8 (±8,5)	10,0 [0,0; 11,0]* 8,6 (±6,4)	12,0 [0,0; 20,0] 12,2 (±9,6)	$p_{\text{общ}} < 0,001$ $p_{1/3} < 0,001$ $p_{2/3} < 0,001$ $p_{4/5} < 0,001$
Количество пораженных сегментов легких, абс., Me [Q1; Q3], M (±SD)	4,0 [0,0; 5,7] 3,1 (±2,6)	4,0 [1,7; 5,0] 3,8 (±3,0)	4,0 [2,0; 6,0] 4,0 (±2,7)	4,0 [0,0; 6,0] 3,2 (±2,5)	3,0 [0,0; 4,0] 2,3 (±2,0)	$p_{\text{общ}} = 0,2$

Примечание. $p_{\text{общ}}$ – статистическая значимость при сравнении 5 групп (критерий Краскела – Уоллиса). * Статистическая значимость при сравнении с группой 3 (критерий Манна – Уитни).

● **Таблица 6.** Сводные данные о клинической эффективности различных режимов глюкокортикоидной терапии у пациентов с COVID-19

● **Table 6.** Summary of clinical efficacy of various glucocorticoids therapy regimens in patients with COVID-19

Параметры	Группа 1 Доза, эквивалентная 6 мг/сут дексаметазона, ≤ 7 сут.	Группа 2 Доза, эквивалентная 20 мг/сут дексаметазона, ≤ 7 сут.	Группа 3 Пульс-терапия, 45–95 мг/сут, 3 сут.	Группа 4 Доза, эквивалентная 6 мг/сут дексаметазона, > 7 сут.	Группа 5 Доза, эквивалентная 20 мг/сут дексаметазона, > 7 сут.
Глюкоза венозной крови, Δ в сравнении с концентрацией при поступлении	+12%	+21%	+58%	+10%	+31%
Длительность гипергликемии, сут.	1,5	2,0	9,0	1,0	8,0
Доля пациентов с гипергликемией при выписке	59%	64%	85%	64%	96%
Гиперкоагуляция	↑	↑↑	↑↑↑↑	↑	↑↑↑
СРБ, Δ в сравнении с концентрацией при поступлении	-81%	-69%	-53%	-64%	-52%
Ферритин, Δ в сравнении с концентрацией при поступлении	-25%	-26%	-31%	-19%	-37%
Гематологические воспалительные индексы	↓↓↓	↓↓	↓	↓↓↓	↓↓
Процент поражения легочной ткани, Δ в сравнении с СКТ при поступлении	-56%	-52%	-45%	-53%	-50%

Примечание. Δ – разница между показателем при поступлении и на фоне ГК терапии. ↑ – умеренное увеличение. ↑↑ – средневывраженное увеличение. ↑↑↑ – значительное увеличение. ↑↑↑↑ – крайне выраженное увеличение. ↓ – умеренное снижение. ↓↓ – средневывраженное снижение. ↓↓↓ – значительное снижение. ↓↓↓↓ – крайне выраженное снижение.

противовоспалительным эффектом, однако уступал в этом дексаметазону 6 мг/сут и приводил к более выраженному нежелательному влиянию на метаболизм глюкозы и систему гемостаза: более длительная и выраженная гипергликемия и гиперкоагуляция.

Длительный режим ГК-терапии, эквивалентной 6 мг/сут дексаметазона, в течение > 7 сут. (группа 4) характеризовался практически схожими результатами с эквивалентным по дозе коротким 7-дневным режимом. Однако стоит отметить, что при длительном применении данного режима ГК-терапии чаще, чем при использовании короткого режима, у пациентов при выписке сохранялась гипергликемия и наблюдался более выраженный сдвиг в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции.

Длительный режим ГК-терапии, эквивалентной 20 мг/сут дексаметазона, в течение > 7 сут. (группа 5) оказался одним из двух худших режимов по клинической эффективности. Данный режим характеризовался слабым противовоспалительным эффектом: минимальное снижение СРБ, гематологических воспалительных индексов, уменьшение объема пораженной легочной ткани, однако выраженное снижение ферритина. Применение данного режима приводило к развитию сильных по выраженности нежелательных эффектов.

Режим пульс-терапии ГК, эквивалентной 47–94 мг/сут дексаметазона, в течение 3 сут. (группа 3) оказался режимом с минимальной клинической эффективностью. Из всех параметров, характеризующих противовоспалительный эффект, только ферритин максимально снижался, по снижению же остальных параметров (СРБ, гематологические воспалительные индексы, процент пораженной легочной ткани при выписке) данный режим уступил режимам, использованным в группе 1, группе 2, группе 4 и группе 5. Несмотря на применение в течение только 3 сут., режим пульс-терапии ГК вызывал максимально выраженные нежелательные эффекты (гипергликемия, гиперкоагуляция; значимо больше концентрация D-димера, короче АЧТВ) на фоне ГК-терапии, которые зачастую сохранялись на момент выписки пациента из стационара.

По результатам исследования установлено, что достаточный противовоспалительный эффект у пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения обеспечивает доза ГК, эквивалентная 6–20 мг/сут дексаметазона (с оптимальным соотношением пользы и риска для пациента), что согласуется с современными публикациями [1, 3, 7, 26–28].

При этом следует отметить, что доза ГК, эквивалентная 6 мг/сут дексаметазона, не уступала в выраженности противовоспалительного эффекта дозе 20 мг/сут (по показателю «процент пораженной легочной ткани при выписке») и даже превосходила по выраженности снижения СРБ и гематологических воспалительных индексов. Однако доза ГК, эквивалентная 6 мг/сут дексаметазона, была ассоциирована с меньшим количеством и выраженностью нежелательных явлений, чем доза 20 мг/сут.

Применение ГК в дозе, эквивалентной 20 мг/сут дексаметазона, в течение > 7 сут. не сопровождалось увеличением противовоспалительного эффекта и было ассоциировано с большей частотой нежелательных явлений.

Таким образом, в соответствии с нашими данными, а также данными других исследований оптимальная длительность использования ГК не должна превышать 7 сут. [17, 29–31].

Инициальное назначение либо эскалация ГК-терапии до дозы, эквивалентной > 20 мг/сут и тем более близкой к пульс-терапии, не определяет нарастание клинического эффекта, напротив, приводит к выраженным нежелательным реакциям и даже уступает по выраженности противовоспалительного действия дозе, эквивалентной ≤ 20 мг/сут дексаметазона, парадоксально замедляя процесс разрешения воспаления в легких с удлинением сроков госпитализации.

ВЫВОДЫ

Режим применения ГК-терапии, эквивалентной 6 мг/сут дексаметазона, в течение ≤ 7 сут. обладает наибольшей клинической эффективностью и является наиболее сбалансированным по критерию «польза – риск интвенции».

Режимы применения ГК-терапии, эквивалентной 20 мг/сут дексаметазона, в течение более 7 сут., а также пульс-терапии ГК, эквивалентной 47–94 мг/сут дексаметазона, в течение 3 сут. обладают меньшей клинической эффективностью. Целесообразность их применения является сомнительной, т. к. данные режимы не показали преимущества перед применением дексаметазона 6 мг/сут в течение ≤ 7 сут.

Гематологические индексы (ИСНЛ, ИССРБЛ, СИВИ) оказались надежными маркерами для оценки динамики течения воспаления у пациентов с COVID-19 и контроля эффективности проводимой ГК-терапии.

Практические рекомендации. У пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения рекомендовано применять дозу глюкокортикоида, эквивалентную 6 мг/сут, в течение 7–10 сут. либо эквивалентную 20 мг/сут дексаметазона не более 7 сут.

Не рекомендовано применение глюкокортикоидов в дозе, эквивалентной ≥ 20 мг/сут дексаметазона, более 7 сут. и назначение пульс-терапии.

При отсутствии клинической эффективности от применения рекомендованных режимов ГК-терапии необходимо своевременно рассмотреть к назначению другие средства патогенетической (моноклональные антитела, ингибиторы янус-киназ) терапии, оценить возможность наличия значимых конкурентных заболеваний.

Рекомендовано в дополнение к принятым в клинической практике рутинным лабораторным маркерам воспаления (СРБ, ферритин, фибриноген) использовать гематологические воспалительные индексы: индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ), индекс соотношения моноцитов к лимфоцитам (ИСМЛ), индекс соотношения СРБ к лимфоцитам (ИССРБЛ), системный иммуновоспалительный индекс (СИВИ).



Поступила / Received 29.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2024
Принята в печать / Accepted 20.02.2024

Список литературы / References

- Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, Metzendorf M, Fischer A, Stegemann M et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19: Equity-related analyses and update on evidence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;11(11):CD014963. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014963.pub2>.
- Чугунов АА, Салухов ВВ, Данцева ОВ, Харитонов МА, Рудаков ЮВ, Болехан АВ, Аржавкина ЛГ. 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 AA, Salukhov VV, Dantseva OV, Kharitonov MA, Rudakov YuV, Bolekhan AV, Arzhavkina LG. Some aspects of the use of 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>.
- Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;384(8):693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
- Салухов ВВ, Крюков ЕВ, Чугунов АА, Харитонов МА, Рудаков ЮВ, Лахин РЕ 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 VV, Kryukov EV, Chugunov AA, Kharitonov MA, Rudakov YV, Lakhin RE 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>.
- Харитонов МА, Салухов ВВ, Крюков ЕВ, Пащенко МБ, Рудаков ЮВ, Богомолов АВ 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 MA, Salukhov VV, Kryukov EV, Patsenko MB, Rudakov YuV, Bogomolov AB 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>.
- Минаков АА, Вахлевский ВВ, Волошин НИ, Харитонов МА, Салухов ВВ, Тыренко ВВ и др. Новый взгляд на этиологию и иммунологические аспекты пневмонии. *Медицинский совет*. 2023;17(4):141–153. <https://doi.org/10.21518/ms2023-056>.
- Minakov AA, Vakhlevskii VV, Voloshin NI, Kharitonov MA, Salukhov VV, Tyrenko VV et al. Modern view on the etiology and immunological aspects of pneumonia. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(4):141–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-056>.
- Тришкин ДВ, Крюков ЕВ, Салухов ВВ, Котив БН, Садовников ПС, Андрейчук ЮВ, Чугунов АА. Особенности формирования и продолжительность сохранения нейтрализующих антител к S-белку SARS-CoV-2 у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) легкого или бессимптомного течения. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021;76(4):361–367. <https://doi.org/10.15690/vramn1582>.
- Trishkin DV, Kryukov EV, Salukhov VV, Kotiv BN, Sadovnikov PS, Andreychuk YuV, Chugunov AA. A Prospective Multicenter Randomized Study State of Humoral Immunity after a New Coronavirus Infection (COVID-19) of a Mild or Asymptomatic Course. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(4):361–367. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn1582>.
- Жукова ОВ, Каграманян ИН, Хохлов АЛ. Сравнительный анализ эффективности лекарственных препаратов в терапии тяжелых форм COVID-19 на основании методик атрибутивной статистики и анализа межлекарственных взаимодействий. *Фармация и фармакология*. 2020;8(5):316–324. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-5-316-324>.
- Zhukova OV, Kagramanyan IN, Khokhlov AL. Comparative analysis of drug efficacy in the treatment for COVID-19 severe forms, based on attribute-based statistic methods and analysis of drug interactions. *Farmatsiya i Farmakologiya*. 2020;8(5):316–324. (In Russ.) <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-5-316-324>.
- Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BKT, Saseedharan S, Benfield T, Wahlin RR et al. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial. *JAMA*. 2021;326(18):1807–1817. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.18295>.
- Tomazini BM, Maia IS, Bueno FR, Silva MVAO, Baldassare FP, Costa ELV et al. COVID-19-associated ARDS treated with DEXamethasone (CoDEX): study design and rationale for a randomized trial. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2020;32(3):354–362. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20200063>.
- Jamaati H, Hashemian SM, Farzanegan B, Malekmohammad M, Tabarsi P, Marjani M et al. No clinical benefit of high dose corticosteroid administration in patients with COVID-19: a preliminary report of a randomised clinical trial. *Eur J Pharmacol*. 2021;897:173947. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173947>.
- Зайцев АА, Голухова ЕЗ, Мамалыга МЛ, Чернов СА, Рыбка ММ, Крюков ЕВ 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 AA, Golukhova EZ, Mamalyga ML, Chernov SA, Rybka MM, Kryukov EV et al. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in patients with COVID-19. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2020;22(2):88–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.2.88-91>.
- Мареев ВЮ, Орлова ЯА, Павликова ЕП, Маткеплишвили СТ, Краснова ТН, Малахов ПС и др. Пульс-Терапия стероидными гормонами больных с Коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоземболий (исследование ПУТНИК). *Кардиология*. 2020;60(6):15–29. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n1226>.
- Mareev VYu, Orlova YA, Pavlikova EP, Matskeplishvili ST, Krasnova TN, Malahov PS et al. Steroid pulse-therapy in patients with coronavirus Pneumonia (COVID-19), sYstemic iNflammation And Risk of vEnous thRom-bosis and thromboembolism (WAYFARER Study). *Kardiologiya*. 2020;60(6):15–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n1226>.
- Meduri GU, Annane D, Confalonieri M, Chrousos GP, Rochwerf B, Busby A et al. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2284–2296. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06289-8>.
- Edalatfard 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>.
- Monreal E, Sainz de la Maza S, Natera-Villalba E, Beltrán-Corbellini Á, Rodríguez-Jorge F, Fernández-Velasco JJ et al. High versus standard doses of corticosteroids in severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(4):761–769. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04078-1>.
- Ssentongo P, Yu N, Voleti N, Reddy S, Ingram D, Chinchilli VM, Paules CI. Optimal Duration of Systemic Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2021;10(3):ofad105. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad105>.
- Авдеев СН, Адамян ЛВ, Алексеева ЕИ, Багненко СВ, Баранов АА, Баранова НН и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). 2023. 249 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf.
- Elena C, Chiara M, Angelica B, Chiara M, Laura N, Chiara C et al. Hyperglycemia and Diabetes Induced by Glucocorticoids in Nondiabetic and Diabetic Patients: Revision of Literature and Personal Considerations. *Curr Pharm Biotechnol*. 2019;19(15):1210–1220. <https://doi.org/10.2174/1389201020666190102145305>.
- Adcock IM, Mumby S. Glucocorticoids. In: Page C, Barnes P (eds.). *Pharmacology and Therapeutics of Asthma and COPD*. Springer, Cham.; 2016. Vol. 237, pp. 171–196. https://doi.org/10.1007/164_2016_98.
- Elnoby AS. Clinical Consideration of Glucocorticoids in COVID-19. *J Pharm Pract*. 2021;34(2):181–182. <https://doi.org/10.1177/0897190020987124>.
- Салухов ВВ, Гуляев НИ, Дорохина ЕВ. Оценка системных воспалительных реакций и коагулопатии на фоне гормональной терапии при ковид-ассоциированном поражении легких. *Медицинский совет*. 2020;(21):230–237. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-230-237>.
- Salukhov VV, Gulyaev NI, Dorokhina EV. Assessment of systemic inflammatory reactions and coagulopathy against the background of hormonal therapy in COVID-associated lung damage. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(21):230–237. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-230-237>.
- McBane RD 2nd, Torres Roldan VD, Niven AS, Pruthi RK, Franco PM, Linderbaum JA et al. Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance From Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(11):2467–2486. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.08.030>.
- Johns M, George S, Taburyanskaya M, Poon YK. A Review of the Evidence for Corticosteroids in COVID-19. *J Pharm Pract*. 2022;35(4):626–637. <https://doi.org/10.1177/0897190021998502>.
- Engel JJ, van der Made CI, Keur N, Setiabudiawan T, Röhring RJ, Damoraki G et al. Dexamethasone attenuates interferon-related cytokine hyperresponsiveness in COVID-19 patients. *Front Immunol*. 2023;14:1233318. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1233318>.
- Авдеев СН, Адамян ЛВ, Алексеева ЕИ, Багненко СВ, Баранов АА, Баранова НН и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). 2020. 236 с. Режим доступа: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/058/211/original/BMP-13.pdf>.
- Tan RSJ, Ng KT, Xin CE, Atan R, Yunus NM, Hasan MS. High-Dose versus Low-Dose Corticosteroids in COVID-19 Patients: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022;36(9):3576–3586. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2022.05.011>.

28. Sinha S, Rosin NL, Arora R, Labit E, Jaffer A, Cao L et al. Dexamethasone modulates immature neutrophils and interferon programming in severe COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(1):201–211. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01576-3>.
29. Villar J, Confalonieri M, Pastores SM, Meduri GU. Rationale for prolonged corticosteroid treatment in the acute respiratory distress syndrome caused by coronavirus disease 2019. *Crit Care Explor*. 2020;2(4):e0111. <https://doi.org/10.1097/cce.0000000000000111>.
30. Mishra GP, Mulani J. Corticosteroids for COVID 19: the search for an optimum duration of therapy. *Lancet Respir Med*. 2021;9(1):e8. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30530-0](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30530-0).
31. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P et al. Henry Ford COVID-19 Management Task Force. Early short course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2114–2120. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa601>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **В.В. Салухов**

Концепция и дизайн исследования – **В.В. Салухов, Н.И. Волошин**

Написание текста – **Н.И. Волошин, А.А. Минаков**

Сбор и обработка материала – **Н.И. Волошин, М.О. Прохорова, Т.А. Белякова, В.В. Кочукова**

Обзор литературы – **Н.И. Волошин, М.О. Прохорова, Т.А. Белякова, В.В. Кочукова**

Анализ материала – **В.В. Салухов, Н.И. Волошин, М.О. Прохорова**

Статистическая обработка – **Н.И. Волошин, А.А. Минаков**

Редактирование – **В.В. Салухов**

Утверждение окончательного варианта статьи – **В.В. Салухов**

Contribution of authors:

Study concept and design – **Vladimir V. Salukhov, Nikita I. Voloshin**

Text development – **Nikita I. Voloshin, Alexey A. Minakov**

Collection and processing of material – **Nikita I. Voloshin, Maria O. Prokhorova, Tatyana A. Belyakova, Viktoria V. Kochukova**

Literature review – **Nikita I. Voloshin, Maria O. Prokhorova, Tatyana A. Belyakova, Viktoria V. Kochukova**

Material analysis – **Vladimir V. Salukhov, Nikita I. Voloshin, Maria O. Prokhorova**

Statistical processing – **Nikita I. Voloshin, Alexey A. Minakov**

Editing – **Vladimir V. Salukhov**

Approval of the final version of the article – **Vladimir V. Salukhov**

Информация об авторах:

Волошин Никита Игоревич, адъюнкт 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-3880-9548>; nikitavoloshin1990@gmail.com

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, 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; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; vlasaluk@yandex.ru

Минаков Алексей Александрович, к.м.н., преподаватель 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1525-3601>; minakom@mail.ru

Прохорова Мария Олеговна, курсант, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0009-0006-1382-641X>; prohorova.masha@icloud.com

Белякова Татьяна Алексеевна, курсант, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0009-0004-6005-733X>; tanyarus69@mail.ru

Кочукова Виктория Викторовна, курсант, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0009-0006-4042-5355>; kochukova.vika@mail.ru

Information about the authors:

Nikita I. Voloshin, Adjunct of the 1st Department (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3880-9548>; nikitavoloshin1990@gmail.com

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; vlasaluk@yandex.ru

Alexey A. Minakov, Cand. Sci. (Med.), Lecturer of the 1st Department (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1525-3601>; minakom@mail.ru

Maria O. Prokhorova, Cadet, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-1382-641X>; prohorova.masha@icloud.com

Tatyana A. Belyakova, Cadet, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-6005-733X>; tanyarus69@mail.ru

Viktoria V. Kochukova, Cadet, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-4042-5355>; kochukova.vika@mail.ru