

Влияние режима дозирования метилпреднизолона на развитие острого респираторного дистресс-синдрома у госпитализированных пациентов с COVID-19

С. Н. Галкина¹, А. С. Рыбалко¹, Н. А. Карпун^{1,2}, Е. А. Золотова¹, С. Н. Переходов¹, Н. И. Чаус^{1,2}, В. Б. Белобородов², Е. А. Евдокимов²

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. П. Демикова», МКЦИБ «Вороновское», Москва
²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Введение. Глюкокортикостероиды (ГКС) широко применяются по всему миру для контроля воспалительной реакции в терапии госпитализированных пациентов с COVID-19. Тем не менее в научной литературе активно продолжаются дискуссии о наиболее корректном времени начала, длительности применения, режимах дозирования и методиках введения ГКС.

Целью настоящего ретроспективного анализа явилась оценка влияния режима дозирования ГКС на динамику развития ОРДС в терапии госпитализированных пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ динамики клинических показателей когорты пациентов (n = 61), получавших терапию метилпреднизолоном (МП) в двух разных режимах в инфекционном отделении нашего стационара. Применялись два режима дозирования МП с наибольшим объемом доказательной базы: введение в режиме пульс-терапии (группа 1) и болюсное введение ГКС с последующей непрерывной инфузией низких доз (группа 2). Применение МП начинали в инфекционном отделении на 3–4-е сутки после поступления в пациента стационар, то есть в первые 10 суток после проявления симптомов COVID-19. Это более раннее начало применения ГКС, чем описано в большинстве опубликованных работ.

Результаты. Положительная динамика на фоне терапии МП была более выражена в группе непрерывной инфузии. Перевод в ОРИТ потребовался 10 (33,3%) пациентам 2-й группы и почти вдвое большему количеству пациентов 1-й группы – 19 (61,3%) пациентам. Больные 1-й группы чаще нуждались в эскалации респираторной поддержки до искусственной вентиляции легких. Общая выживаемость на момент выписки из стационара составила 90,0% во 2-й группе (группа непрерывной инфузии) и 77,5% пациентов – в 1-й группе (группа пульсового дозирования).

Заключение. По нашим наблюдениям, раннее применение МП (в течение 10 суток после проявления первых симптомов заболевания) в режиме «болюс с последующей непрерывной инфузией» в условиях инфекционного отделения может снизить тяжесть течения заболевания, потребность в эскалации респираторной поддержки, сократить количество случаев использования неинвазивной и инвазивной вентиляции легких и повысить выживаемость пациентов с COVID-19. Эти результаты должны быть дополнительно изучены в рандомизированных контролируемых исследованиях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, SARS-CoV-2, глюкокортикостероиды, цитокиновый шторм, дыхательная недостаточность, ОРДС.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mode of methylprednisolone administration and its influence on ARDS dynamics in treatment of hospitalized COVID-19 patients

S. N. Galkina¹, A. S. Rybalko¹, N. A. Karpun^{1,2}, E. A. Zolotova¹, S. N. Perekhodov¹, N. I. Chaus^{1,2}, V. B. Beloborodov², E. A. Evdokimov²

¹City Clinical Hospital n.a. V.P. Demikhov, Moscow Clinical Centre for Infectious Diseases Voronovskoye, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Glucocorticoids are used worldwide to control hyperinflammation in hospitalized COVID-19 patients. Nevertheless, the debate on the appropriate initiation time, effective treatment duration and modes of administration is still ongoing.

The aim of this retrospective group analysis was to evaluate the influence of early methylprednisolone (MP) administration mode on acute respiratory distress syndrome (ARDS) dynamics in patients with COVID-19.

Materials and methods. We performed a retrospective analysis of 61 patients, who received MP treatment in the infection unit of our institution. The patients were retrospectively grouped by the MP administration method: either pulse boluses (group 1), or initial loading bolus followed by continuous infusion (group 2). MP administration was initiated on day 3–4 after hospital admission, i.e., within the first 10 days of the manifestation of symptoms. This is an earlier corticoid administration start, than is being described in most publications.

Results. The positive dynamics in the setting of MP therapy was more pronounced in the continuous infusion group. Intensive care unit (ICU) transfer was necessary for 10 patients (33.3%) of group 2 and for almost twice as many (19 patients, 61.2%) of group 1. Patients of group 1 required respiratory support escalation (to mechanical lung ventilation) more often. Overall survival at hospital discharge was 77.5% in the bolus group (group 1) and 90.0% in the continuous infusion group (group 2).

Conclusion. Based on our experience and the results of statistical analysis, the early use of MP (within 10 days of the first symptoms manifestation) in the 'bolus followed by continuous infusion' mode in the setting of the infection unit may reduce disease severity, decrease the need for respiratory support escalation, lower the number of cases of non-invasive and invasive lung ventilation and increase survival of COVID-19 patients. These results must be further studied in randomized controlled studies.

KEY WORDS: COVID-19, SARS-CoV-2, glucocorticoids, cytokine storm, respiratory insufficiency, ARDS.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Традиционно глюкокортикостероиды (ГКС) применяют в ревматологии в терапии аутоиммунных болезней [1]. В настоящее время ГКС также используются в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) для лечения острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) на фоне COVID-19 [2, 3]. Две группы эффектов ГКС допускают столь разнообразное применение – геномные эффекты, используемые для достижения иммуносупрессии (эти эффекты используются ревматологами), и внегеномные эффекты, используемые для снижения транскрипции генов цитокинов и быстрого достижения регресса воспаления (эти эффекты используются в интенсивной терапии).

Опубликованные на текущий момент исследования и метаанализы, посвященные применению ГКС при COVID-19, в основном описывают терапию пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в критических состояниях [3–6]. В некоторых публикациях момент перевода пациента в ОРИТ называют «ранней легочной фазой» COVID-19 [6]. Однако начальные проявления ОРДС у пациентов, инфицированных *SARS-CoV-2*, возникают гораздо раньше – на амбулаторном этапе [7, 8] и продолжают прогрессировать в инфекционном отделении, в ряде случаев приводя к развитию критического состояния [9]. Таким образом, перевод в ОРИТ представляется, скорее, нежелательным результатом тяжелого течения COVID-19, чем оптимальным временем для начала терапии ГКС. Steinberg *et al.* проанализировали клинические исходы 180 пациентов с ОРДС и пришли к выводу о том, что более позднее начало применения ГКС (позже чем через 2 недели после появления первых симптомов ОРДС), является опасным и увеличивает риск летального исхода [10].

Легочное повреждение выявляется у пациентов с COVID-19 по результатам проведения компьютерной томографии (КТ) при поступлении в стационар. В инфекционном отделении клинические проявления COVID-19 обычно ярко выражены, там же протекает дальнейшее прогрессирование синдромов, купировать которые должны ГКС: синдром выброса цитокинов, лихорадка, интоксикация, боль, анорексия, патологический фибринолиз, синдром капиллярной утечки.

При применении ГКС важно учитывать, что внегеномные эффекты кортикоидов, снижающие транскрипцию генов цитокинов и позволяющие достичь регресса воспалительной реакции, проявляются в течение нескольких минут, однако выраженность этих эффектов существенно сокращается при снижении концентрации препарата в плазме [1]. Поддержание стабильной концентрации препарата в крови путем продленной инфузии, как описано в работе Meduri *et al.* (2020) [1], или с помощью пульс-терапии, как указывает Edalatifard *et al.* [6], может поддерживать насыщение ГК-рецепторов и обеспечивать желаемые эффекты.

С целью определения влияния методики введения метилпреднизолона на развитие и прогрессирование дыхательной недостаточности и ОРДС у госпитализированных пациентов с COVID-19 проведен ретроспективный

обсервационный анализ клинического течения заболевания и исходов терапии. Применение МП проводилось в инфекционном отделении, то есть в первые 10 суток после проявления симптомов COVID-19.

Результаты анализа влияния методики применения МП на динамику дыхательной недостаточности и ОРДС, представленные в настоящей работе, имеют практическое клиническое значение во время пандемии COVID-19.

Материал и методы

В работе представлен сравнительный анализ динамики клинических показателей когорты пациентов ($n = 61$), получавших терапию МП в двух разных режимах в инфекционном отделении нашего стационара в период с января по июнь 2021 года. Все вошедшие в исследование пациенты имели подтвержденный диагноз *SARS-CoV-2*. Все пациенты когорты получали терапию в соответствии с действующими рекомендациями по лечению COVID-19 [11]. Протокол лечения включал назначение метилпреднизолона, антикоагулянтов, симптоматическую и антибактериальную терапию (последнюю по необходимости). Пациенты поступали в инфекционное отделение стационара на 6–7-е сутки после появления первых симптомов заболевания.

У всех пациентов, включенных в анализ ($n = 61$), отмечались продолжающаяся рефрактерная лихорадка продолжительностью более 5 суток, гипертермия (выше $38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$), симптомы дыхательной недостаточности и низкая сатурация ($\text{SpO}_2 \leq 92\%$); по результатам лабораторных исследований отмечалось повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) ≥ 40 мг/л, интерлейкина-6 (ИЛ-6) > 37 пг/мл и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) > 650 Ед/л, а также лимфопения ($< 1,0 \times 10^9/\text{л}$). Результаты КТ были типичными для COVID-19: двусторонние субплевральные очаги затемнения по типу матового стекла с поражением 50–70% легочной ткани (КТ-3). В таблице приведены характеристики состояния пациентов на момент назначения МП.

Ретроспективный анализ когорты не выявил статистически значимых различий между пациентами, вошедшими в исследование (жалобы, объективные данные, результаты лабораторных исследований и данные КТ органов грудной клетки).

Пациентов ретроспективно разделили на две группы в зависимости от режима дозирования МП.

В первую ($n = 31$) группу вошли пациенты, которым МП применяли в режиме пульс-терапии: внутривенный болюс 500 мг в 1-е сутки, затем 250 мг на 2-е сутки и 125 мг на 3-и сутки. Начиная с 4-х и далее до 20-х суток применяли таблетированную форму МП (32 мг), после чего дозу препарата постепенно снижали до полной отмены.

Пациентам второй ($n = 30$) группы МП вводили в нагрузочной дозе 80–100 мг, после чего препарат в такой же дозе вводили непрерывно в виде 24-часовой инфузии. В среднем с момента госпитализации до начала пульс-терапии МП проходило около 4 суток. Среднее время до начала инфузии МП составляло 3 суток с момента поступления пациента в стационар.

Таблица

Характеристики пациентов до начала терапии МП

Пациенты		I группа (n = 31)	II группа (n = 30)
Возраст		58,19	57,77
Пол	Мужчин	20 (64,5%)	16 (53,3%)
	Женщин	11 (35,5%)	14 (46,7%)
Преморбидный фон	Ожирение	16 (51,6%)	18 (60,0%)
	ССЗ	22 (71,0%)	15 (50,0%)
	Сахарный диабет	8 (25,8%)	6 (20,0%)
Сутки госпитализации		6,1	8,2
Начало терапии		3,9	3
Жалобы	Кашель	27 (87,1%)	25 (83,3%)
	Одышка	10 (32,3%)	10 (33,3%)
	Потеря обоняния	5 (16,1%)	6 (20,0%)
	Головная боль	9 (29,0%)	10 (33,3%)
	Слабость	28 (90,3%)	26 (86,7%)
Объективно	Температура	38,30 ± 0,82	38,20 ± 0,72
	ЧСС	86,0 ± 11,7	85,2 ± 9,6
	ЧДД	19,70 ± 1,68	20,70 ± 1,72
	SpO ₂	90,70 ± 4,52	88,10 ± 6,55
ОАК	Лейкоциты	6,10 ± 2,07	7,10 ± 3,41
	Лимфоциты	1,05 ± 0,45	1,08 ± 0,57
	Тромбоциты	178,10 ± 53,24	188,30 ± 87,71
Фибриноген		4,70 ± 1,51	6,04 ± 1,48
С-реактивный белок		73,40 ± 52,67	78,40 ± 59,23
Лактатдегидрогеназа		663,93 ± 243,56	732,50 ± 329,01
Интерлейкин-6		65,45	37,35
КТ	КТ 1 (< 25%)	9 (29,0%)	2 (6,7%)
	КТ 2 (25–50%)	9 (29,0%)	13 (43,3%)
	КТ 3 (50–75%)	7 (22,6%)	13 (43,3%)
	КТ 4 (> 75%)	6 (19,4%)	2 (6,7%)

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧДД – частота дыхательных движений, ОАК – общий анализ крови, КТ – компьютерная томография.

Эффективность применения МП определяли по клинической динамике (данные физикального осмотра, лабораторные показатели, КТ органов грудной клетки). При наличии стабильных улучшений (снижение потребности в респираторной поддержке, отсутствие лихорадки, регресс симптомов интоксикации) внутривенное введение МП отменяли и назначали МП в таблетированной форме.

В рамках ретроспективного обсервационного анализа на основе зарегистрированных физиологических, клинических и биохимических показателей было проведено сравнение клинической динамики. Кроме того, было проведено сравнение общей выживаемости пациентов в группах.

Ввод, хранение и первичный анализ данных проводились в табличном процессоре Microsoft Excel.

Статистический анализ данных осуществлялся с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 25.0, а также комплексного программного обеспечения бизнес-анализа Microsoft Power BI. Описательная статистика включала в себя использование основных показателей для характеристики имеющихся выборок (минимум, максимум, среднее, 25-й центиль, 50-й центиль [медиана], 75-й центиль, стандартное отклонение). Визуализация данных включала построение графиков box-plot для оценки выборки для каждого показателя, а также графиков динамики некоторых биохимических показателей.

Для сравнительного внутригруппового анализа применялся непараметрический статистический подход (критерий Вилкоксона) для связанных выборок. Для проведения сравнительного межгруппового анализа применили непараметрический U-критерий Манна – Уитни.

Уровень значимости, при котором отвергалась нулевая гипотеза об отсутствии различий между изучаемыми группами, выбран равным 0,05.

Значение $0,05 \leq p \leq 0,10$, при условии непротиворечивости, расценивалось как тенденция к значимым различиям (применимы для случаев дробления большой группы на подгруппы).

Для построения функции для расчета вероятности летального исхода использовали кривую Каплана – Майера. Оценка вероятности и расчет статистически значимых различий по времени дожития пациентов до определенного исхода (события) производилась при помощи критерия log-rank.

Результаты

В результате статистического анализа данных и сравнения групп выявлено, что течение болезни в группах было различным.

В 1-й группе (пульс-терапия МП) внутригрупповые статистически значимые различия между состоянием пациентов до и после начала применения МП выявлены по семи лабораторно-физиологическим показателям – частоте дыхания, температуре тела, сатурации, числу лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов и уровню лактатдегидрогеназы, который, вопреки ожиданиям, повысился.

Во 2-й группе, где МП применялся в виде непрерывной инфузии, положительная динамика была более выраженной, отмечалась внутригрупповая статистически

значимая положительная динамика по девяти параметрам – снижение частоты дыхания, температуры тела, уровня лактатдегидрогеназы, фибриногена, С-реактивного белка и ИЛ-6. Сатурация, число лейкоцитов и лимфоцитов выросли.

Эскалация респираторной поддержки (до высокопоточной оксигенотерапии) потребовалась 24 (77,4%) больным 1-й группы и 21 (70,0%) больному 2-й группы. Риск развития потребности в неинвазивной или инвазивной вентиляции легких был ниже в группе инфузии МП, чем в группе пульсового дозирования препарата. Статистически значимая разница между группами в части продолжительности высокопоточной оксигенотерапии (ВПОТ) объяснялась тем, что больные 1-й группы чаще нуждались в эскалации респираторной поддержки до искусственной вентиляции легких (ИВЛ), таким образом, длительность ВПОТ в этой группе была короче, чем у больных 2-й группы, которым повышались инвазивности респираторной

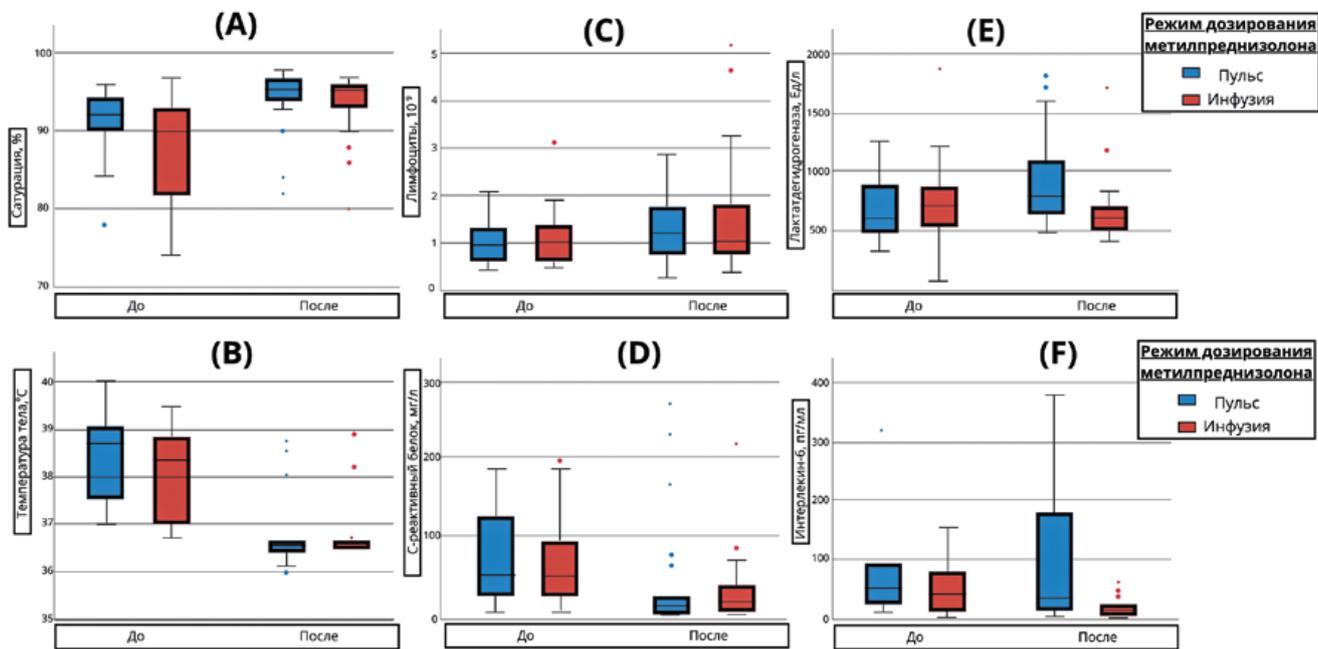


Рисунок 1. Сравнение клинических и лабораторных показателей в 1-й (пульс) и 2-й (инфузия) группах.

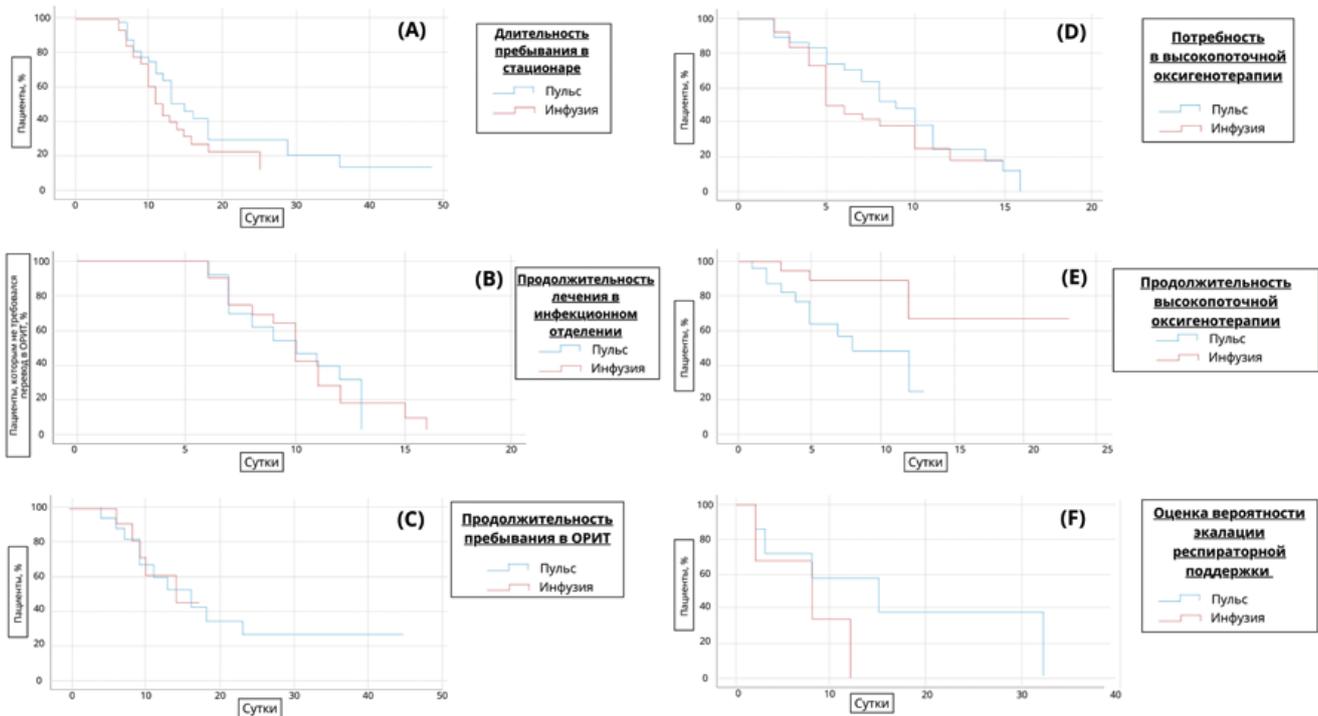


Рисунок 2. Сравнение клинического течения групп и оценка вероятностей (методом Каплана – Мейера). Цензурированная линия (экстраполированная на бесконечное множество испытуемых и отмеченная вертикальными штрихами) совпадает с реальной линией графика. Примечание: ОРИТ – отделение интенсивной терапии.

поддержки не требовалось. Перевод в ОРИТ потребовался 10 (33,3%) пациентам 2-й группы и почти вдвое большему количеству пациентов 1-й группы – 19 (61,3%). Четырем пациентам 1-й группы с уровнем ИЛ-6 > 500 пг/мл проводили адьювантную гемосорбционную терапию (CytoSorb, Cytosorbents, США) для купирования системного воспаления и достижения регресса дыхательной недостаточности. Гемосорбцию выполняли в режиме гемоперфузии, общая продолжительность процедуры составляла 48–120

часов со сменой адсорбера каждые 24 часа. В результате гемосорбции наблюдались выраженная стабилизация газообмена и регресс ОРДС.

Общая продолжительность госпитализации была короче во 2-й группе, однако межгрупповая разница по длительности пребывания в стационаре не достигла уровня статистической значимости. Продолжительность пребывания в ОРИТ была в 2,5 раза короче в группе инфузии ($p < 0,05$).

Общая выживаемость на момент выписки из стационара составила 90,0% во 2-й группе (группа непрерывной инфузии) и 77,5% пациентов в 1-й группе (группа пульс-терапии).

Обсуждение

Основываясь на данных опубликованных научных работ, посвященных терапии COVID-19, можно с уверенностью сказать, что по всему миру ГКС являются частью протокола лечения больных, инфицированных SARS-CoV-2. Они доступны по цене, эффективны и просты в применении [6, 12, 13, 14]. Однако дискуссия о наиболее эффективном времени начала их применения, режимах дозирования и оптимальной продолжительности терапии ГКС при COVID-19 все еще продолжается [3, 15, 16].

В настоящей работе мы провели ретроспективный анализ влияния двух режимов дозирования и введения МП (пульс-терапии и продленной инфузии) на прогрессирование ОРДС. С целью адекватного насыщения ГК-рецепторов и быстрой манифестации внегеномных эффектов МП в обеих группах пациентов инфекционного отделения применялся нагрузочный болюс. Концентрация МП поддерживалась за счет 24-часовой инфузии низких / средних доз МП (80–100 мг) в одной группе и с помощью болюсных инъекций в другой группе больных.

Первое описание продленной инфузии МП было опубликовано Meduri и соавт. еще в 1998 году [17]. По результатам рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) авторы доказали, что инфузия МП в дозе 2 мг/кг в сутки была эффективна в терапии рефрактерного ОРДС у пациентов ОРИТ по сравнению с контрольной группой плацебо. В публикации 2002 года Meduri и соавт. описывают усовершенствованный подход к режиму дозирования: нагрузочная доза 2 мг/кг с последующим ежедневным введением той же дозы до 14-х суток и дальнейшим ее постепенным снижением [18]. Согласно результатам этого РКИ, продленная инфузия МП при ОРДС ускоряет разрешение как системного воспаления, так и периферической приобретенной стероидной резистентности. Rezk *et al.* (2013) рассмотрели преимущества раннего применения МП при ОРДС у 18 пациентов отделения интенсивной терапии, которым проводилась ИВЛ, и которых сравнивали с 9 пациентами группы контроля [19]. Режим дозирования, описанный Rezk *et al.*, был схож с предложенной Meduri *et al.* (2002) [18] методикой в части режима введения препарата и отличался только его абсолютной дозой. В исследовании Rezk *et al.* за нагрузочной дозой 1 мг/кг следовала инфузия 1 мг/кг в сутки продолжительностью до 14 суток с дальнейшим постепенным снижением дозы.

Новейшая и наиболее обстоятельная работа, посвященная вопросам назначения, дозирования и методикам введения ГКС, была опубликована Meduri и соавт. в 2020 году [1]. Она представляет собой крупный обзор под названием «Фармакологические принципы, лежащие в основе продленного применения глюкокортикоидов в терапии ОРДС». На основании опубликованных в литературных источниках, а также собственных данных авторы предлагают и развернуто обсуждают применение

низких и умеренных доз ГКС (80–100 мг МП) в терапии пациентов в критических состояниях. Предлагаемый авторами режим дозирования ГКС состоит из нагрузочного болюса с последующим введением той же дозы путем непрерывной инфузии.

Современный метод пульс-терапии (второй метод дозирования МП, применяемый в настоящей работе) был описан Edalatifard *et al.* [6] в РКИ, проведенном и опубликованном в том же году (2020), что и обзор Meduri *et al.* [1]. В работе Edalatifard пульс-терапию МП рассматривают на примере терапии пациентов с ОРДС в критических состояниях. Авторы сообщают о более быстром разрешении критического состояния и повышении выживаемости больных. Yaqoob и соавт. в работе, опубликованной в 2021 году, пришли к выводу о том, что пульс-терапия МП ассоциировалась с сокращением пребывания в отделении интенсивной терапии по сравнению с отсутствием терапии ГКС или применением высоких доз ГКС [20]. Таким образом, применение пульс-терапии МП имеет под собой веские основания.

Во всех упомянутых выше исследованиях наблюдались более быстрая регрессия заболевания [6, 18, 19, 20] и повышение выживаемости [6, 19], связанные с применением ГКС.

Необходимо отметить, что рассмотренные выше исследования описывают применение ГКС у пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии. Однако перевод пациентов в ОРИТ может происходить на поздних сроках заболевания, затягивая тем самым время назначения ГКС. Основываясь на выводах Steinberg *et al.* и Ho *et al.* о более высоком риске смертности, связанном с поздним началом терапии ГКС [10,21], в нашем стационаре инфузию МП начинали в инфекционном отделении.

На сегодняшний день опубликовано не так много исследований, описывающих методику применения ГКС на ранних этапах ОРДС на фоне COVID-19, протекающих до перевода пациента в отделение интенсивной терапии. Так, в 2020 году опубликована работа Fadel *et al.* о раннем краткосрочном применении ГКС в терапии госпитализированных пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 [13]. Авторы описывают применение МП в виде внутривенных инъекций от 0,5 до 1,0 мг/кг в сутки, разделенных на две дозы в течение 3 дней. Сообщается, что такой подход снижает вероятность развития потребности в интенсивной терапии и улучшает клинические исходы. Затем в 2021 году опубликовано исследование RECOVERY Collaborative group [22], описывающее применение ГКС в терапии COVID-19 на всех госпитальных этапах. Однако целью этого исследования являлось сравнение стандартной терапии с комбинированным лечением (дексаметазон + стандартная терапия), а часть пациентов, включенных в исследование, находилась в ОРИТ. Таким образом, несмотря на большой объем выборки, исследование RECOVERY не дает ответов на вопросы о наиболее эффективных и безопасных режимах внутривенного дозирования ГКС, времени начала терапии и длительности лечения кортикоидами. Эти вопросы по-прежнему актуальны, особенно в свете продолжения пандемии COVID-19 и появления новых штаммов SARS-CoV-2.

Заключение

В результате проведения сравнительного анализа было обнаружено, что 24-часовая инфузия оказалась более эффективной для поддержания адекватного насыщения ГК-рецепторов и ассоциировалась с более выраженными положительными клинико-биохимическими изменениями и меньшей тяжестью ОРДС.

По нашим наблюдениям, в условиях инфекционного отделения раннее применение МП в режиме «болус с последующей непрерывной инфузией» может снизить тяжесть течения заболевания, потребность в эскалации респираторной поддержки и сократить количество случаев использования неинвазивной и инвазивной вентиляции легких, что в конечном итоге приводит к повышению выживаемости пациентов с COVID-19. Эти результаты должны быть дополнительно изучены в РКИ.

Список литературы / References

1. Meduri G. U., Annane D., Confalonieri M., Chrousos G. P., Rochwerf B., Busby A., et al. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS. *Intensive Care Med* 46, 2284–2296 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06289-8>
2. Wagner C., Griesel M., Mikolajewska A., Mueller A., Nothacker M., Kley K., et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Aug 16; 8 (8): CD014963. <https://doi.org/10.1002/14651858>
3. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. 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>
4. Monedero P., Gea A., Castro P., Candela-Toha A.M., Hernández-Sanz M.L., Aruti E., et al. COVID-19 Spanish ICU Network. Early corticosteroids are associated with lower mortality in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Crit Care*. 2021 Jan 4; 25 (1): 2. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03422-3>
5. Chaudhuri D., Sasaki K., Karkar A., Sharif S., Lewis K., Mammen M.J., et al. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 47, 521–537 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06394-2>
6. 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 Dec 24; 56 (6): 2002808. <https://doi.org/10.1183/13993003.02808-2020>
7. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 8, 420–422 (2020). [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
8. Tian S., Hu W., Niu L., Liu H., Xu H., Xiao S. Y. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients with Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2020 May; 15 (5): 700–704. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010>

9. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15; 395 (10223): 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
10. Steinberg K.P., Hudson L.D., Goodman R.B., Hough C.L., Lanken P.N., Hyzy R., Thompson B.T., Ancukiewicz M.; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2006 Apr 20; 354 (16): 1671–84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051693>
11. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. 2021. <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachs/000/058/211/original/BMP-13.pdf>
12. Annane D., Bellissant E., Bollaert P.E., Briegel J., Keh D., Kupfer Y., et al. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Dec 6; 12 (12): CD002243. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002243.pub4>
13. Fadel R., Morrison A.R., Vahia A., Smith Z.R., Chaudhry Z., Bhargava P., et al. COVID-19 management task force. Early short-course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (16): 2114–20. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa601>
14. Meduri G. U., Golden E., Freire A. X., Taylor E., Zaman M., Carson S. J., et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest*. 2007 Apr; 131 (4): 954–63. PMID: 17426195. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2100>
15. De Backer D., Azoulay E. & Vincent J.L. Corticosteroids in severe COVID-19: a critical view of the evidence. *Crit Care* 24, 627 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03360-0>
16. Mishra G.P., Mulani J. Corticosteroids for COVID-19: the search for an optimal duration of therapy. *Lancet Respir Med*. 2021 Jan; 9 (1): e8. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30530-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30530-0)
17. Meduri G. U., Headley A. S., Golden E., Carson S. J., Umberger R. A., Kelso T., Tolley E. A. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998 Jul 8; 280 (2): 159–65. <https://doi.org/10.1001/jama.280.2.159>
18. Meduri G. U., Tolley E. A., Chrousos G. P., Stentz F. Prolonged methylprednisolone treatment suppresses systemic inflammation in patients with unresolving acute respiratory distress syndrome: evidence for inadequate endogenous glucocorticoid secretion and inflammation-induced immune cell resistance to glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Apr 1; 165 (7): 983–91. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.7.2106014>
19. Rezk N., Ibrahim A. Effects of methylprednisolone in early ARDS. *Egypt J Chest Dis Tuberc* (2013) 62 (1): 167–72. <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2013.02.013>
20. Yaqoob H., Greenberg D., Hwang F., Lee C., Vernik D., Mangani R., Wang Z., Murad M. H., Chand D., Epelbaum O. Comparison of pulse-dose and high-dose corticosteroids with no corticosteroid treatment for COVID-19 pneumonia in the intensive care unit. *J Med Virol*. 2022 Jan; 94 (1): 349–356. <https://doi.org/10.1002/jmv.27351>
21. Ho K.S., Narasimhan B., Difabrizio L., Roger L., Bose S., Li L., et al. Impact of corticosteroids in hospitalised COVID-19 patients. *BMJ Open Res Res* 2021; 8: e000766. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000766>
22. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384: 693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>

Статья поступила / Received 31.03.22

Получена после рецензирования / Revised 08.04.22

Принята в печать / Accepted 12.04.22

Сведения об авторах

Галкина Светлана Николаевна, заведующая 6-м инфекционным отделением¹

Рыбалко Андрей Сергеевич, врач отделения реанимации и интенсивной терапии¹

Карпун Николай Александрович, д.м.н, зам. гл. врача по медицинской части¹, проф. кафедры анестезиологии и неотложной медицины²

Золотова Елена Александровна, зав. 7-м инфекционным отделением, зам. гл. врача по инфекции¹

Переходов Сергей Николаевич, д.м.н, проф., гл. врач¹

Чаус Николай Иванович, к.м.н, зам. гл. врача по анестезиологии и реаниматологии¹, доцент кафедры анестезиологии и неотложной медицины²

Белобородов Владимир Борисович, д.м.н, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней²

Евдокимов Евгений Александрович, д.м.н, проф., зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины²

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.П. Демикова», Московский клинический центр инфекционных болезней (Вороновское), Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Галкина Светлана Николаевна. E-mail: galkinasn@list.ru

About authors

Galkina Svetlana N., head of the 6th Dept of Infectious Diseases¹

Rybalko Andrey S., physician of Intensive Care Unit¹

Karpun Nikolai A., DM Sci (habil.), deputy chief physician for Medical Affairs¹, professor at Dept of Anesthesiology and Emergency Medicine²

Zolotova Elena A., head of the 7th Dept of Infectious Diseases, deputy chief physician for infections¹

Perekhodov Sergey N., DM Sci (habil.), professor, chief physician¹

Chaus Nikolai I., PhD Med, deputy chief physician for anesthesiology and resuscitation¹, associate professor at Dept of Anesthesiology and Emergency Medicine²

Beloborodov Vladimir B., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Infectious Diseases²

Evdokimov Evgeny A., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Anesthesiology and Emergency Medicine²

¹City Clinical Hospital n.a. V.P. Demikhov, Moscow Clinical Centre for Infectious Diseases Voronovskoye, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Galkina Svetlana N. E-mail: galkinasn@list.ru

For citation: Galkina S.N., Rybalko A.S., Karpun N.A., Zolotova E.A., Perekhodov S.N., Chaus N.I., Beloborodov V.B., Evdokimov E.A. Mode of methylprednisolone administration and its influence on ARDS dynamics in treatment of hospitalized COVID-19 patients. *Medical alphabet*. 2022; (9):69–74. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-9-69-74>.

