DOI: 10.33667/2078-5631-2022-23-15-19

Ретроспективный анализ эффективности применения тоцилизумаба и продленной инфузии метилпреднизолона в терапии госпитализированных пациентов с COVID–19

С.Н. Галкина, А.С. Рыбалко, Н.А. Карпун, Е.А. Золотова, С.Н. Переходов, Н.И. Чаус

[1]Московский клинический центр инфекционных болезней «Вороновское» ГБУЗ «Городская больница имени В.П. Демихова Департамента здравоохранения Москвы», Москва
[2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Введение. *Цитокиновый шторм существенно осложняет течение COVID-19 у госпитализированных пациентов и может стать причиной развития полиорганной недостаточности. В настоящее время в литературе описано две группы методик контроля и терапии цитокинового шторма: фармакологический подход и экстракорпоральные технологии. В рамках фармакологического подхода наиболее часто применяют блокирование рецепторов к интерлейкинам путем применения тоцилизумаба и снижение выработки медиаторов воспалительной реакции с помощью глюкокортикостероидов.*

Материалы и методы. *Выполнено сравнение клинической эффективности, а также возможностей в части контроля воспалительной реакции комбинации «моноклональное антитело + глюкокортикостероид» (тоцилизумаб + дексаметазон) с терапией метилпреднизолоном в режиме «болюс + продленная инфузия» на примере ретроспективного анализа данных 58 госпитализированных пациентов с диагнозом COVID-19, разделенных на две группы в зависимости от примененных препаратов противовирусной терапии.*

Результаты. *К моменту завершения противовоспалительной терапии у пациентов обеих групп наблюдались статистически значимые улучшения (по девяти параметрам в группе «тоцилизумаб» и по 11 параметрам в группе продленной инфузии метилпреднизолона). Снижение уровня ИЛ-6 достигло статистической значимости только в группе, где применяли метилпреднизолон. Общая выживаемость на момент выписки из стационара составила 96% в 1-й группе и 90% – во 2-й группе, разница в выживаемости не достигла уровня статистической значимости.*

Заключение. *Ретроспективно наблюдаемые нами клинические процессы и результаты статистического анализа данных госпитализированных пациентов с COVID-19 свидетельствуют о сходной эффективности терапии метилпреднизолоном в режиме «болюс + продленная инфузия» с применением тоцилизумаба в режиме «тоцилизумаб + дексаметазон». Исходя из статистически сходной клинической эффективности этих методик продленное применение метилпреднизолона видится в несколько раз более экономически целесообразным. Для более детального изучения описанных нами результатов требуется проведение дальнейших исследований.*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *COVID-19, цитокиновый шторм, глюкокортикостероиды, тоцилизумаб, метилпреднизолон, иммунный ответ, респираторный дистресс-синдром.*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Methylprednisolone continuous infusion versus tocilizumab in treatment of hospitalized COVID-19 patients: Retrospective data analysis and comparison of effects

S.N. Galkina, A.S. Rybalko, N.A. Karpun, E.A. Zolotova, S.N. Perekhodov, N.I. Chaus

[1]Moscow Clinical Centre for Infectious Diseases 'Voronovskoye' of City Hospital n.a. V.P. Demikhov, Moscow, Russia
[2]Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. *Cytokine storm substantially complicates the clinical course of COVID-19 disease and can potentially lead to multiorgan failure. At present, there are two groups of cytokine storm control and treatment methods extensively described in literature: pharmacological approach and extracorporeal techniques. Pharmacological approach is most often either to use the tocilizumab-induced interleukin receptor blockade or to suppress inflammatory mediators' production with glucocorticosteriods.*

Materials and methods. *We have performed a retrospective statistical analysis of the clinical course of 58 hospitalized COVID-19 patients treated within the pharmacological approach either with monoclonal antibody + glucocorticosteroids (tocilizumab + dexamethasone) or with methylprednisolone in bolus + continuous infusion mode and compared the clinical effects of these two methods with regard to their ability to control inflammation.*

Results. *By the time of antiviral therapy was discontinued all patients demonstrated statistically significant improvement (by nine parameters in tocilizumab group and 11 parameters in methylprednisolone continuous infusion group). IL-6 decrease was statistically significant in methylprednisolone group only. Total survival upon discharge was 96% in tocilizumab group and 90% in methylprednisolone group, though this survival difference was not statistically significant.*

Conclusions. *Our clinical observations and statistical analysis of the retrospective data suggest that the used techniques (tocilizumab + dexamethasone and methylprednisolone bolus + infusion) were similarly effective in the treatment of hospitalized COVID-19 patients. In the view of the compared methods equal efficiency, the use of methylprednisolone appears to be more economically viable. Further research is needed for a detailed study of the results we here describe.*

KEYWORDS: *COVID-19, cytokine storm, glucocorticosteriods, tocilizumab, methylprednisolone, immune response, respiratory distress syndrome.*

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

Введение

У пациентов, госпитализированных в стационар с диагнозом «новая коронавирусная инфекция COVID-19», часто обнаруживаются высокие концентрации провоспалительных цитокинов [1]. Клиническая картина генерализации воспалительной реакции коррелирует с лабораторными данными [2]. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов и хемокинов, называемая в литературе «синдром высвобождения цитокинов», или «цитокиновый шторм» [3], может привести к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной недостаточности [4].

В публикациях широко описаны две группы методик терапии цитокинового шторма: фармакологический подход (моноклональные антитела и глюкокортикостероиды) и экстракорпоральные технологии (терапевтический плазмообмен и гемосорбция) [5].

Рассматривая фармакологический подход, можно выделить несколько медикаментозных стратегий, среди которых наиболее часто применяются блокирование рецепторов к интерлейкинам [6], а также снижение выработки провоспалительных медиаторов [7]. Так, для блокирования рецепторов к ИЛ-6 применяют моноклональные антитела, например тоцилизумаб [8], а для снижения выработки провоспалительных маркеров – глюкокортикостероиды [9]. Традиционно тоцилизумаб назначают в комбинации с дексаметазоном [10], чтобы получить комплекс «моноклональное антитело + глюкокортикостероид».

Подобных эффектов, по данным современных публикаций, возможно достичь также путем продленной инфузии глюкокортикостероидов, в частности метилпреднизолона [11, 12]. Поддержание концентрации препарата на высоком уровне обеспечивает проявление внегеномных эффектов, таких как сокращение синтеза провоспалительных белков, стабилизация липосомальных мембран, а также снижение проницаемости капилляров.

Цель работы

Сравнение клинической эффективности, а также возможностей в части контроля воспалительной реакции комбинации «моноклональное антитело + глюкокортикостероид» (тоцилизумаб + дексаметазон) с терапией метилпреднизолоном в режиме «болюс + продленная инфузия» на примере ретроспективного анализа данных 58 госпитализированных пациентов с диагнозом COVID-19.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ клинической динамики и клинических исходов 58 больных COVID-19 ($n = 58$), госпитализированных в инфекционное отделение нашего стационара в период декабря 2020 – июня 2021 года. У всех пациентов, включенных в анализ данных, диагноз «новая коронавирусная инфекция COVID-19» был подтвержден методом полимеразной цепной реакции. Все больные получали лечение согласно текущим методическим рекомендациям по лечению COVID-19 [13], а именно дезинтоксикационную, антикоагулянтную, противовоспалительную и симптоматическую терапию. Антибактериальные препараты назначали по показаниям, указанным в методических рекомендациях (повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл, появление гнойной мокроты, лейкоцитоз выше 12×10^9/л) [13].

В это время в МКЦИБ «Вороновское» применялись две методики медикаментозной противовоспалительной терапии: 1) тоцилизумаб + дексаметазон; 2) метилпреднизолон в режиме «болюс + продленная инфузия». В зависимости от примененных противовоспалительных препаратов, для целей работы пациентов ретроспективно определили в одну из двух групп исследования. В группу 1 ($n = 28$) включили пациентов, которым выполнили однократное введение моноклональных антител (тоцилизумаб 400 мг внутривенно капельно) на фоне внутривенного болюсного введения 20 мг дексаметазона (ежедневно в течение 5 суток с последующим снижением дозы). При наличии стабильных улучшений дозу дексаметазона снижали на 4 мг каждые 3 суток до полной отмены препарата. Пациентам группы 2 ($n = 30$) применяли метилпреднизолон в следующем режиме: нагрузочная доза 80–100 мг в зависимости от массы тела из расчета 1 мг/кг, далее проводили 24-часовую непрерывную инфузию такой же дозы препарата ежедневно. При наличии стабильных улучшений пациентов переводили на таблетированную форму метилпреднизолона. Начало противовоспалительной терапии в условиях стационара приходилось в обеих группах на 6–8-е сутки с момента возникновения первых симптомов COVID-19.

Все пациенты, включенные в анализ, демонстрировали схожую клиническую картину и данные физикального осмотра: наблюдалась гипертермия (температура тела выше 38,0 °C), лихорадка длительностью более 5 суток, присутствовали катаральные явления, аносмия, симптомы интоксикации. По результатам лабораторных исследований, у больных обеих групп выявлен повышенный уровень маркеров воспалительной реакции – С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (результаты анализов пациентов на момент назначения противовоспалительной терапии представлены в *таблице 1*). Средний возраст больных в обеих группах составлял 57 лет. Более половины (в среднем 55 %) пациентов были мужского пола. Преморбидный фон был отягощен в обеих группах: ожирение отмечено у 46–60 % больных, заболевания сердечно-сосудистой системы – у более 50 % пациентов, у более 20 % выявлен сахарный диабет. Данные компьютерной томографии легких соответствовали типичным для коронавирусной инфекции, объем поражения легочной ткани по типу «матовых стекол» носил двусторонний характер и составлял 25–75 %.

Статистический анализ не выявил значимых различий между показателями обеих групп на момент назначения противовоспалительной терапии (*табл. 2*).

В рамках ретроспективного обсервационного анализа на основе зарегистрированных физиологических, клинических и биохимических показателей было проведено сравнение клинической динамики групп. Кроме того, выполнено 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 SPSS Statistica 25.0, а также комплексного программного обеспечения для 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 box-plot – графиков 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 применяли 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. 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) производились при помощи log-rank – критерия.

Эффективность применения выбранных методов противовоспалительной терапии определяли по клинической динамике (данные физикального осмотра, лабораторные показатели, КТ органов грудной клетки).

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики пациентов на момент назначения противовоспалительной терапии

Показатели		Группа 1 (*n* = 28)	Группа 2 (*n* = 30)
Возраст		57,07	57,77
Пол	Мужской	16 (57,1%)	16 (53,3%)
	Женский	12 (42,9%)	14 (46,7%)
Преморбидный фон	Ожирение	13 (46,4%)	18 (60,0%)
	ССЗ	15 (53,4%)	15 (50,0%)
	Сахарный диабет	8 (28,6%)	6 (20,0%)
Сутки с момента проявления первых симптомов COVID-19		6,5	8,2
Начало противовирусной терапии, сутки госпитализации		2,5	3
Жалобы	Кашель	24 (85,7%)	25 (83,3%)
	Одышка	8 (28,6%)	10 (33,3%)
	Потеря обоняния	8 (28,6%)	6 (20,0%)
	Головная боль	11 (39,3%)	10 (33,3%)
	Слабость	23 (82,1%)	26 (86,7%)
Объективно	Температура, °С	38,00 ± 0,82	38,20 ± 0,72
	ЧСС	89,00 ± 11,20	85,20 ± 9,60
	ЧДД	19,40 ± 1,65	20,70 ± 1,72
	SpO_2, %	90,40 ± 4,38	88,10 ± 6,55
Результаты ОАК	Лейкоциты, 10^9/л	6,29 ± 2,93	7,10 ± 3,41
	Лимфоциты, 10^9/л	1,13 ± 0,44	1,08 ± 0,57
	Тромбоциты, 10^9/л	199,64 ± 63,44	188,30 ± 87,71
Фибриноген, г/л		5,65 ± 1,67	6,04 ± 1,48
С-реактивный белок, мг/л		100,73 ± 56,79	78,40 ± 59,23
Лактатдегидрогеназа, Ед/л		631,71 ± 168,74	732,50 ± 329,01
Интерлейкин-6, пг/мл		188,88	37,35
Данные КТ	КТ 1 (< 25%)	2 (7,1%)	2 (6,7%)
	КТ 2 (25–50%)	18 (64,3%)	13 (43,3%)
	КТ 3 (50–75%)	7 (25,0%)	13 (43,3%)
	КТ 4 (> 75%)	1 (3,6%)	2 (6,7%)

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

Таблица 2

Результаты расчета U-критерия Манна – Уитни для показателей при сравнении групп до начала противовоспалительной терапии

	SpO_2	Температура	Лейкоциты	Лимфоциты	Фибриноген	СРБ	ЛДГ	ИЛ-6	Данные КТ
Асимптотическая значимость	0,131	0,440	0,436	0,469	0,767	0,067	0,223	0,907	0,138

Примечание: СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ИЛ-6 – интерлейкин-6, КТ – компьютерная томография.

Результаты и обсуждение

Эффективность применения выбранных методов противовоспалительной терапии определяли по клинической динамике (данные физикального осмотра, лабораторные показатели, КТ органов грудной клетки) и результатам статистической обработки данных. К моменту завершения противовоспалительной терапии у всех пациентов обеих групп наблюдались статистически значимые улучшения. Внутригрупповой анализ выявил статистически значимые улучшения по девяти параметрам в группе «тоцилизумаб + дексаметазон» (ЧД, сатурация, температура, лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты, международное нормализованное отношение, фибриноген, С-реактивный белок) и по 11 параметрам в группе «болюс + продленная инфузия МП» (ЧСС, ЧДД, сатурация, температура, лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты, международное нормализованное отношение, фибриноген, С-реактивный белок и ИЛ-6).

Стоит отметить, что снижение уровня ИЛ-6 достигло статистической значимости только в группе 2, где применяли метилпреднизолон. В группе 1, где применяли комбинацию «тоцилизумаб + дексаметазон», снижение концентрации ИЛ-6 было статистически незначимым несмотря на то, что тоцилизумаб является моноклональным антителом к рецепторам ИЛ-6. На фоне лечения уровень ИЛ-6 в группе 2 был значительно ниже, чем в группе 1.

Двум больным группы 1 («тоцилизумаб + дексаметазон»), у которых ИЛ-6 в процессе терапии вырос до уровня выше 500 пг/мл, были проведены сеансы адъювантной гемосорбционной терапии (CytoSorb, Cytosorbents Corp.). Общая продолжительность гемосорбции составила 48–120 часов, процедура позволила купировать проявления системного воспаления и достичь регресса дыхательной

Таблица 3

Демографические и клинические характеристики пациентов после проведенного лечения

Показатели		Группа 1 (*n* = 28)	Группа 2 (*n* = 30)
Объективно	Температура, °С	36,55 ± 0,18	36,79 ± 0,57
	ЧСС	75,37 ± 8,04	76,07 ± 14,49
	SpO_2, %	95,22 ± 1,83	94,07 ± 0,57
Результаты ОАК	Лейкоциты, 10^9/л	10,34 ± 4,31	11,75 ± 6,00
	Лимфоциты, 10^9/л	1,54 ± 0,48	1,41 ± 1,16
	Тромбоциты, 10^9/л	326,88 ± 115,04	317,70 ± 143,46
Фибриноген, г/л		3,35 ± 0,87	4,58 ± 1,44
С-реактивный белок, мг/л		21,35 ± 21,22	35,73 ± 49,23
Лактатдегидрогеназа, Ед/л		625,33 ± 213,41	1168,04 ± 2220,28
Интерлейкин-6, пг/мл		441,81 ± 392,84	14,22 ± 17,17
Данные КТ		1,96 ± 0,74	2,27 ± 0,91

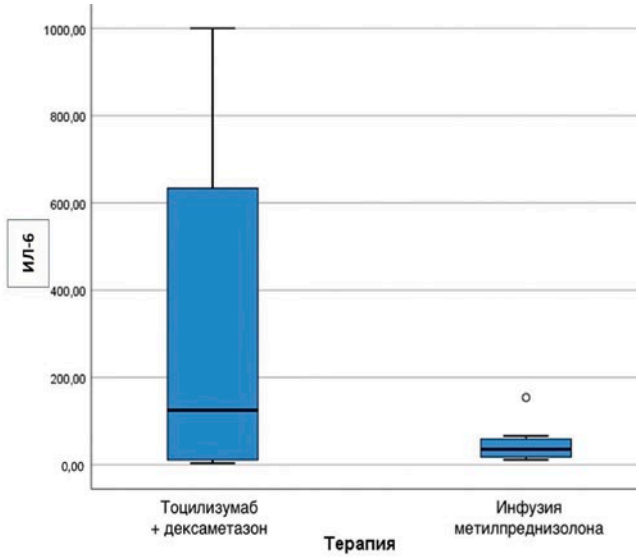

Рисунок. Сравнительная характеристика уровня ИЛ-6 в обеих группах после проведенного лечения.

недостаточности. В группе 2 («болюс + продленная инфузия МП») необходимость в применении вспомогательных методик отсутствовала.

В части эскалации респираторной поддержки перевод на высокопоточную оксигенотерапию (ВПОТ) потребовался 16 (57,1%) больным группы 1 и 21 (70,0%) больному группы 2. Статистически значимой разницы между группами в части продолжительности высокопоточной оксигенотерапии (ВПОТ) не выявлено. Одному пациенту группы «тоцилизумаб + дексаметазон» и трем больным группы «болюс + инфузия МП» потребовался перевод на неинвазивную, а затем на инвазивную вентиляцию легких. Перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по причине нарастающей дыхательной недостаточности (одышка, снижение сатурации менее 92% при подаче кислорода 5–7 л/мин) потребовался 12 (42,9%) больным группы 1 и 10 (33,3%) пациентам группы 2.

Выполнен статистический анализ и сравнение данных групп в части эскалации респираторной поддержки (ВПОТ, НИВЛ, ИВЛ), ее продолжительности, частоты перевода пациентов в ОРИТ и летальности. По результатам анализа данных статистически значимых различий между группами не выявлено. Длительность пребывания в ОРИТ составила 2,75 койко-дня в группе 1 и 3,97 – в группе 2. Общая длительность пребывания в стационаре составила 11,6 койко-дня в группе 1 и 12,6 – в группе 2. Общая выживаемость на момент выписки из стационара составила 96% в группе 1 и 90% в группе 2, однако эта разница в уровне выживаемости не достигла статистической значимости.

Полученные данные позволяют предположить, что применение МП в качестве противовоспалительной терапии COVID-19 так же эффективно, как и назначение тоцилизумаба в острый период заболевания. При этом стоимость тоцилизумаба превышает стоимость 1 г метилпреднизолона, необходимого на курс лечения, примерно в 10 раз. Таким образом, применение метилпреднизолона видится примерно в 10 раз более экономически оправданно, чем применение тоцилизумаба.

В выводах обзора Pelaia *et al.* (2021), посвященного оценке терапевтической роли тоцилизумаба в цитокиновом шторме на фоне *SARS-CoV-2*, авторы указывают, что, несмотря на то что применение тоцилизумаба представляется интересным в качестве терапии пациентов с тяжелым течением COVID-19 и может оказывать положительное влияние на клинический исход, риск интубации, риск развития острого повреждения легких и даже летальность, существуют достаточное количество работ, в которых применение тоцилизумаба было недостаточно эффективным для оказания влияния на эти параметры [14].

В отличие от тоцилизумаба, эффекты и фармакологические принципы действия ГКС изучены на протяжении уже нескольких десятилетий, их корректное дозирование изложено в современном протоколе продленного применения ГКС, рекомендованном мультидисциплинарной рабочей группой Society of Critical Care Medicine и European Society of Intensive Care Medicine [15], а эффективность в терапии COVID-19 описана в целом ряде крупных работ [12, 16, 17, 18].

В многоцентровом ретроспективном исследовании Shari *et al*., посвященном сравнению эффективности комбинации «тоцилизумаб + кортикостероид» с изолированным применением глюкокортикостероидов [19], авторы описывают комбинацию средств как имеющую преимущество в части 28-дневной летальности. Однако в этой работе применяли дозу ГКС, эквивалентную всего 10 мг дексаметазона в сутки, что не может являться адекватной дозой ГКС для стабильного проявления внегеномных эффектов препарата. Режим дозирования ГКС (болюс или инфузия) в работе не упомянут. Тем временем протокол продленного применения ГКС, рекомендованный мультидисциплинарной рабочей группой Society of Critical Care Medicine, а также European Society of Intensive Care Medicine [15], указывает, что доза ГКС должна подбираться в зависимости от идеального веса тела и округляться до ближайших 10 мг. Таким образом, согласно протоколу для пациента с идеальным весом тела 77 кг корректной дозой ГКС является 80 мг в метилпреднизолоновом эквиваленте (то есть как минимум 20 мг дексаметазона) [11]. Предлагаемый авторами рекомендаций режим дозирования ГКС состоит из нагрузочного болюса с последующим введением той же дозы путем непрерывной инфузии. Именно поддержание стабильной концентрации препарата в крови путем продленной инфузии, как описано в работе Meduri *et al*. (2020) [11], или с помощью пульс-терапии, как указывает Edalatifard *et al*. [20],

дает возможность поддерживать насыщение ГК-рецепторов и обеспечивать проявление внегеномных эффектов ГКС. Таким образом, эта крупная работа Shari *et al*., включающая данные 662 пациентов групп исследования и 505 больных группы контроля, не может быть рассмотрена в качестве удовлетворяющего доказательства преимущества применения комбинации «тоцилизумаб + кортикостероид» над изолированным применением ГКС в нужной концентрации.

Ретроспективно наблюдаемые нами клинические процессы и результаты статистического анализа данных подтверждают как выводы Wei *et al.* [21] и Brosnahan *et al*. [19] об эффективности применения тоцилизумаба в комплексной терапии госпитализированных пациентов с COVID-19, так и заключения Meduri *et al*. [11] и Annane *et al.* [15] об эффективности продленной инфузии метилпреднизолона в комплексной терапии госпитализированных пациентов с ОРДС. При этом ГКС, в частности метилпреднизолон, являются гораздо более доступными препаратами: стоимость метилпреднизолона на курс терапии не превышает 1/10 стоимости тоцилизумаба и, таким образом, применение метилпреднизолона в описанном режиме представляется более экономически оправданным.

Заключение

Ретроспективно наблюдаемые нами клинические процессы и результаты статистического анализа данных госпитализированных пациентов с COVID-19 свидетельствуют о сходной эффективности применения тоцилизумаба в режиме «тоцилизумаб + дексаметазон» и терапии метилпреднизолоном в режиме «болюс + продленная инфузия». Исходя из статистически сходной клинической эффективности этих методик продленное применение метилпреднизолона видится в несколько раз более экономически целесообразным. Для более детального изучения описанных нами результатов требуется проведение дальнейших исследований.

Список литературы / References

1. *Darif D., Hammi I., Kihel A., El Idrissi Saik I., Guessous F., Akarid K. The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong? Microb Pathog. 2021 Apr; 153: 104799. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33609650; PMCID: PMC7889464. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104799*
2. *García L.F. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. Front Immunol. 2020 Jun 16; 11: 1441. PMID: 32612615; PMCID: PMC7308593. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01441*
3. *Hu B., Huang S., Yin L. The cytokine storm and COVID-19. J Med Virol. 2021 Jan; 93 (1): 250–256. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32592501; PMCID: PMC7361342. https://doi.org/10.1002/jmv.26232*
4. *Mokhtari T., Hassani F., Ghaffari N., Ebrahimi B., Yarahmadi A., Hassanzadeh G. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. J Mol Histol. 2020 Dec; 51 (6): 613–628. Epub 2020 Oct 4. PMID: 33011887; PMCID: PMC7533045. https://doi.org/10.1007/s10735–020–09915–3*
5. *Iannaccone G., Scacciavillani R., Del Buono M.G, Camilli M., Ronco C., Lavie C.J., Abbate A., Crea F., Massetti M., Aspromonte N. Weathering the Cytokine Storm in COVID-19: Therapeutic Implications. Cardiorenal Med 2020; 10: 277–287. https://doi.org/10.1159/000509483*
6. *Choy E.H., Isenberg D.A., Garrood T., Farrow S., Ioannou Y., Bird H., Cheung N., Williams B., Hazleman B., Price R., Yoshizaki K., Nishimoto N., Kishimoto T., Panayi G.S. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. Arthritis Rheum. 2002 Dec; 46 (12): 3143–50. PMID: 12483717. https://doi.org/10.1002/art.10623*
7. *Liberman A.C., Budziñski M.L., Sokn C., Gobbini RP., Steininger A., Arzt E. Regulatory and Mechanistic Actions of Glucocorticoids on T and Inflammatory Cells. Front Endocrinol (Lausanne). 2018 May 16; 9: 235. DOI: 10.3389/fendo.2018.00235. PMID: 29867767; PMCID: PMC5964134. https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00235*
8. *Salama C., Han J., Yau L., Reiss W.G., Kramer B., Neidhart J.D., Criner G.J., Kaplan-Lewis E., Baden R., Pandit L., Cameron M.L., Garcia-Diaz J., Chávez V., Mekebeb-Reuter M., Lima de Menezes F., Shah R., González-Lara M.F., Assman B., Freedman J., Mohan S.V. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med. 2021 Jan 7; 384 (1): 20–30. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33332779; PMCID: PMC7781101. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340*
9. *Pęczek K., Nowicki M: Effect of high-dose glucocorticoids on markers of inflammation and bone metabolism in patients with primary glomerular disease. Kidney Blood Press Res. 2022, May 24. DOI: 10.1159/000524091. Epub ahead of print. PMID: 35609516. https://doi.org/10.1159/000524091*
10. *Sinha P., Linas B.P. Combination Therapy with Tocilizumab and Dexamethasone Cost-Effectively Reduces Coronavirus Disease 2019 Mortality. Clin Infect Dis. 2021 Dec 6; 73 (11): 2116–2118. PMID: 33956936; PMCID: PMC8135952. https://doi.org/10.1093/cid/ciab409*
11. *Meduri G.U., Annane D., Confalonieri M., Chrousos G.P., Rochwerg B., Busby A., Ruaro B., Meibohm B. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS. Intensive Care Med. 2020 Dec; 46 (12): 2284–2296. https://doi.org/10.1007/s00134–020–06289–8*
12. *Pinzón M.A., Ortiz S., Holguín H., Betancur J.F., Cardona Arango D., Laniado H., Arias Arias C., Muñoz B., Quiceno J., Jaramillo D., Ramirez Z. Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for Covid-19 pneumonia. PLoS One. 2021 May 25; 16 (5): e0252057. PMID: 34033648; PMCID: PMC8148307. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252057*
13. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. 2021. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf*
    Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection. 2021. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf
14. *Pelaia C., Calabrese C., Garofalo E., Bruni A., Vatrella A., Pelaia G. Therapeutic Role of Tocilizumab in SARS-CoV-2-Induced Cytokine Storm: Rationale and Current Evidence. Int J Mol Sci. 2021 Mar 17; 22 (6): 3059. PMID: 33802761; PMCID: PMC8002419. https://doi.org/10.3390/ijms22063059*
15. *Annane D., Pastores S.M., Rochwerg B., Arlt W., Balk R.A., Beishuizen A., Briegel J., Carcillo J., Christ-Crain M., Cooper M.S., Marik P.E., Umberto Meduri G., Olsen K.M., Rodgers S.C., Russell J.A., Van den Berghe G. Guidelines for the Diagnosis and Management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. Crit Care Med. 2017 Dec; 45 (12): 2078–2088. PMID: 28938253. https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002737*
16. *Wagner C., Griesel M., Mikolajewska A., Mueller A., Nothacker M., Kley K., Metzendorf M.I., Fischer A.L., Kopp M., Stegemann M., Skoetz N., Fichtner F. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Aug 16; 8 (8): CD014963. PMID: 34396514; PMCID: PMC8406706. https://doi.org/10.1002/14651858.CD014963*
17. *Pulakurthi Y.S., Pederson J.M., Saravu K., Gupta N., Balasubramanian P., Kamrowski S., Schmidt M., Vegivinti C.T.R., Dibas M., Reierson N.L., Pisipati S., Joseph B.A., Selvan P.T., Dmytriw A.A., Keesari P.R., Sriram V., Chittajallu S., Brinjikji W., Katamreddy R.R., Chibbar R., Davis A.R., Malpe M., Mishra H.K., Kallmes K.M., Hassan A.E., Evanson K.W. Corticosteroid therapy for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 2021 May 21; 100 (20): e25719. PMID: 34011029; PMCID: PMC8137023. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000025719*
18. *van Paassen J., Vos J.S., Hoekstra E.M., Neumann K.M.I., Boot P.C., Arbous S.M. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. Crit Care. 2020 Dec 14; 24 (1): 696. PMID: 33317589; PMCID: PMC7735177. https://doi.org/10.1186/s13054–020–03400–9*
19. *Brosnahan S.B., Chen X.J.C., Chung J., Altshuler D., Islam S., Thomas S.V., Winner M.D., Greco A.A., Divers J., Spiegler P., Sterman D.H., Parnia S. Low-Dose Tocilizumab with High-Dose Corticosteroids in Patients Hospitalized for COVID-19 Hypoxic Respiratory Failure Improves Mortality Without Increased Infection Risk. Ann Pharmacother. 2022 Mar; 56 (3): 237–244. Epub 2021 Jun 28. PMID: 34180274; PMCID: PMC8250585. https://doi.org/10.1177/10600280211028882*
20. *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*
21. *Wei Q., Lin H., Wei R.G., Chen N., He F., Zou D.H., Wei J.R. Tocilizumab treatment for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Infect Dis Poverty. 2021 May 18; 10 (1): 71. PMID: 34001244; PMCID: PMC8128625. https://doi.org/10.1186/s40249–021–00857-w*

Статья поступила / Received 10.08.22
Получена после рецензирования / Revised 17.08.22
Принята к публикации / Accepted 06.10.22

Сведения об авторах

Галкина Светлана Николаевна, *зав. 6-м инфекционным отделением*[1]*.*
E-mail: galkinasn@list.ru. ORCID: 0000-0003-2110-3757

Рыбалко Андрей Сергеевич, *зав. отделением реанимации и интенсивной терапии № 3*[1]*. ORCID: 0000-0003-2214-821X*

Карпун Николай Александрович, *д.м.н., зам. гл. врача по медицинской части* [1]*, проф. кафедры анестезиологии и неотложной медицины*[2]

Золотова Е.А., *зав. 7-м инфекционным отделением, зам. главного врача по инфекции*[1]

Переходов С.Н., *д.м.н., проф., гл. врач*[1]

Чаус Н.И., *к.м.н., зам. гл. врача по анестезиологии и реаниматологии*[1]*, доцент кафедры анестезиологии и неотложной медицины*[2]

[1]*Московский клинический центр инфекционных болезней «Вороновское» ГБУЗ «Городская больница имени В.П. Демихова Департамента здравоохранения Москвы», Москва*
[2]*ФГБОУ 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 6th Infectious Dept*[1]*.*
E-mail: galkinasn@list.ru. ORCID: 0000-0003-2110-3757

Rybalko Andrey. S., *head of Resuscitation and Intensive Care Unit No. 3*[1]*.*
ORCID: 0000-0003-2214-821X

Karpun Nikolay A., *DM Sci (habil.), medical deputy chief physician*[1]*, professor at Dept of Anesthesiology and Emergency Medicine*[2]

Zolotova E.A., *head of 7th Infectious Diseases Dept, infection deputy chief physician*[1]

Perekhodov S.N., *DM Sci (habil.), professor, chief physician*[1]

Chaus N.I., *PhD Med, anesthesiology and resuscitation deputy chief physician*[1]*, associate professor at Dept of Anesthesiology and Emergency Medicine*[2]

[1]*Moscow Clinical Centre for Infectious Diseases 'Voronovskoye' of City Hospital n.a. V.P. Demikhov, Moscow, Russia*

[2]*Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia*

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

Для цитирования: Галкина С.Н., Рыбалко А.С., Карпун Н.А., Золотова Е.А., Переходов С.Н., Чаус Н.И. Ретроспективный анализ эффективности применения тоцилизумаба и продленной инфузии метилпреднизолона в терапии госпитализированных пациентов с COVID-19. *Медицинский алфавит.* 2022; (23): 15–19. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-23-15-19.

For citation: Galkina S.N., Rybalko A.S., Karpun N.A., Zolotova E.A., Perekhodov S.N., Chaus N.I. Methylprednisolone continuous infusion versus tocilizumab in treatment of hospitalized COVID-19 patients: retrospective data analysis and comparison of effects. *Medical alphabet.* 2022; (23): 15–19. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-23-15-19.