

Положительный опыт применения продленной инфузии метилпреднизолона в терапии госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной бактериальной пневмонией

С. Н. Галкина¹, А. С. Рыбалко¹, Н. И. Чаус^{1,2}, С. В. Сметанина¹, В. Б. Белобородов², Н. А. Карпун^{1,2}, Ш. Алиев¹

¹Московский клинический центр инфекционных болезней «Вороновское» ГБУЗ «Городская больница имени В. П. Демикова Департамента здравоохранения Москвы», Москва

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Традиционно при наличии активного бактериального процесса не рекомендуется применять гормональные препараты в связи с тем, что подобное применение может стать причиной развития септических осложнений. Однако мы обнаружили, что раннее применение низкой (средней) дозы метилпреднизолона по схеме, разработанной нами на основе научных работ по этой теме и наших собственных наблюдений, позволяет остановить прогрессирование острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной бактериальной пневмонией, не усугубляя течение бактериального процесса. В настоящей статье рассматриваются эффекты применения ГКС в режиме «болюс с последующей непрерывной инфузией» в рамках комплексной терапии пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной бактериальной пневмонией.

Материалы и методы. Выполнен анализ данных 37 пациентов, последовательно поступавших в стационар во время второй и третьей волн коронавирусной инфекции с симптомами бактериальной пневмонии на фоне COVID-19 на поздних этапах прогрессирования заболевания. Наряду с комплексной дезинтоксикационной, антикоагулянтной, противовоспалительной, антибактериальной и симптоматической терапией всем пациентам назначали применение метилпреднизолона в режиме «болюс с последующей продленной инфузией». Данные собирались в двух точках и проходили статистическую обработку.

Результаты. Положительные изменения по всем отслеживаемым показателям были статистически значимыми, при этом ни у одного из наблюдаемых пациентов не произошло развития суперинфекции. Общая выживаемость составила 86,49%, ни один летальный исход не был связан с развитием септического процесса.

Заключение. Наблюдаемые нами клинические процессы и результаты статистического анализа данных госпитализированных пациентов с бактериальной пневмонией на фоне COVID-19, которые получали раннюю терапию метилпреднизолоном в режиме «болюс с последующей продленной инфузией», указывали на купирование прогрессирования ОРДС у большинства наблюдаемых нами больных при отсутствии не только усугубления бактериальной инфекции, но и ее статистически значимом регрессе, подтвержденном лабораторными данными. Для более детального изучения описанных нами результатов требуется проведение дальнейших исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, бактериальная пневмония, глюкокортикостероиды, метилпреднизолон, иммунный ответ, респираторный дистресс-синдром.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Positive effects of methylprednisolone continuous infusion in treatment of hospitalized patients with COVID-19 associated bacterial pneumonia

S. N. Galkina¹, A. S. Rybalko¹, N. I. Chaus^{1,2}, S. V. Smetanina¹, V. B. Beloborodov², N. A. Karpun^{1,2}, Sh. Aliev¹

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

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Hormones are traditionally not recommended in the presence of bacterial infection, as such use may lead in septic complications. However, we have found that early use of low to medium methylprednisolone doses in a specific administration mode we have developed on the basis of scientific publications and our own data may stop ARDS progression in hospitalized patients with COVID-19 associated bacterial pneumonia without complicating the bacterial process. The article looks into effects of methylprednisolone used in 'bolus followed by continuous infusion' mode within the complex therapy of COVID-19 associated bacterial pneumonia patients.

Materials and methods. We analyzed 37 patients admitted to our hospital during the 2nd and 3rd waves of COVID-19 at later stages of the disease, complicated by bacterial pneumonia. Apart from receiving comprehensive detoxication, anti-inflammatory, antibacterial and symptomatic therapy all patients received methylprednisolone used in 'bolus followed by continuous infusion' mode. The data was collected at two points and statistically analyzed.

Results. Positive changes in all parameters were statistically significant, and none of the patient's developed superinfection. Total survival was 86.49%, and none of the deaths was associated with septic complications.

Conclusions. Our clinical observations and statistical analysis of data suggest that the early use of methylprednisolone in the 'bolus followed by continuous infusion mode' was associated with discontinuation of ARDS progression and did not lead to bacterial superinfection. On the contrary, bacterial infection regress was confirmed by the laboratory findings and statistically significant. Further research is needed for a detailed study of the results we here describe.

KEYWORDS: COVID-19, bacterial pneumonia, glucocorticosteroids, methylprednisolone, immune response, respiratory distress syndrome

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

Введение

Дискуссии по поводу применения глюкокортикостероидной терапии при наличии инфекционного процесса идут в медицинском сообществе уже более 15 лет [1]. Традиционно превалирует распространенное представление о том, что гормональные лекарственные препараты не рекомендуется применять при активном бактериальном процессе, так как подобное назначение может стать причиной развития суперинфекции и септических осложнений [2, 3]. Применение моноклональных антител, например тоцилизумаба, при бактериальной инфекции полностью противопоказано [4] до купирования бактериальной инфекции. В части глюкокортикостероидов (ГКС) то же относится и к дексаметазону [5]. При этом задача снижения выработки провоспалительных маркеров с целью предотвращения развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при коронавирусной инфекции COVID-19, осложненной бактериальной пневмонией, остается актуальной в клинических условиях.

Эффективность метилпреднизолона в комплексной терапии COVID-19 описана в целом ряде крупных работ [6–9]. В наших предыдущих работах [10, 11] нами описан комбинированный режим («болус с последующей непрерывной инфузией») раннего применения метилпреднизолона (МП) в терапии госпитализированных пациентов с COVID-19, основанный на трудах Meduri *et al.* [12–15] по назначению глюкокортикостероидов (ГКС) в виде продленной инфузии, Edalatifard *et al.* [16] по применению пульс-терапии ГКС и Steinberg *et al.* о преимуществах раннего начала кортикостероидной терапии [17]. По результатам наших наблюдений, мы пришли к выводу о том, что применение МП в течение 10 суток после проявления первых симптомов заболевания в режиме «болус с последующей непрерывной инфузией» в условиях инфекционного отделения может снизить тяжесть течения заболевания, потребность в эскалации респираторной поддержки, сократить потребность в неинвазивной и инвазивной вентиляции легких и повысить выживаемость пациентов с COVID-19.

Анализ опубликованных работ по этой тематике позволил предположить, что применение ГКС на фоне текущей бактериальной инфекции может быть клинически оправданно и иметь благоприятные эффекты. Так, в выводах систематического обзора Aberdein *et al.* авторы приводят клинические рекомендации по применению ГКС при инфекционных процессах [1], а анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), проведенный McGee *et al.* продемонстрировал, что применение ГКС безопасно и имеет положительные эффекты в комплексной терапии пациентов с бактериальными инфекциями, за исключением вирусного гепатита и церебральной малярии [18]. Необходимость применения адекватных и эффективных доз антибактериальных и (или) антигрибковых препаратов не подлежит сомнению [2].

В настоящей статье рассматриваются эффекты применения ГКС в режиме «болус с последующей непрерывной инфузией» в рамках комплексной терапии пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной бактериальной пневмонией.

Цель настоящей работы: описать положительные эффекты применения метилпреднизолона в режиме «болус с последующей непрерывной инфузией» на примере 37 пациентов с тем, чтобы способствовать повышению эффективности лечения больных с вирусно-бактериальным поражением легких при COVID-19.

Материалы и методы

В анализ включены данные 37 пациентов ($n = 37$), которые последовательно поступали в наш стационар во время второй и третьей волн коронавирусной инфекции с симптомами бактериальной пневмонии на фоне COVID-19 на поздних этапах прогрессирования заболевания. Все пациенты в течение длительного периода (неделя и более) получали амбулаторную медицинскую помощь по месту жительства. Госпитализация происходила в среднем на $7,81 \pm 2,65$ сутки после появления первых

Таблица 1
Демографические и клинические характеристики пациентов на момент поступления

Показатели		Пациенты, $n = 37$
Средний возраст пациентов, лет		57,37 (34,00–91,00)
Пол	Мужской	24 (64,86%)
	Женский	13 (35,14%)
Преморбидный фон	Ожирение	19 (51,35%)
	Сердечно-сосудистые заболевания	20 (54,05%)
	Сахарный диабет	6 (16,21%)
Сутки с момента проявления первых симптомов COVID-19		7,81 $\pm$ 2,65

Таблица 2
Клинические характеристики пациентов на момент поступления

Показатели		Пациенты ($n = 37$)
Температура, °C		38,28 $\pm$ 0,65
ЧСС, в минуту		84,67 $\pm$ 9,58
АД, мм рт. ст.		131/81 $\pm$ 11,20/9,65
ЧДД, в минуту		20,78 $\pm$ 1,14
SpO ₂ , %		89,41 $\pm$ 5,99
Результаты ОАК	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,8 $\pm$ 2,66
	Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,19 $\pm$ 0,41
	Тромбоциты, 10 ⁹ /л	200,67 $\pm$ 61,15
Фибриноген, г/л		5,84 $\pm$ 1,47
С-реактивный белок, мг/л		93,88 $\pm$ 53,97
Прокальцитонин, пг/мл		0,39 $\pm$ 0,33
Лактатдегидрогеназа, Ед/л		746,34 $\pm$ 218,6
Интерлейкин-6, пг/мл		207,21 $\pm$ 240,89
Данные КТ	КТ 1 (менее 25%)	2
	КТ 2 (25–50%)	14
	КТ 3 (50–75%)	17
	КТ 4 (более 75%)	4

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, ЧДД – частота дыхательных движений, ОАК – общий анализ крови, КТ – компьютерная томография.

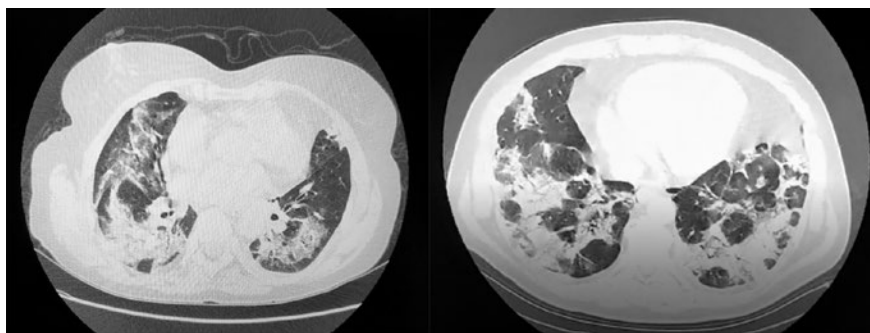


Рисунок 1. Типичная картина поражения легких пациентов на момент поступления, по данным КТ.

Таблица 2
Результаты расчета критерия Вилкоксона. Критериальная характеристика: внутригрупповое сравнение показателей на момент поступления и выписки

	ЧСС	АД	ЧДД	SpO ₂	Температура
Асимптотическая значимость	0,006	0,014	0,000	0,000	0,000

Примечания: ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, ЧДД – частота дыхательных движений, SpO₂ – сатурация.

симптомов заболевания. Демографические характеристики и преморбидный фон включенных в анализ пациентов представлены в *таблице 1*.

Основными жалобами на момент поступления были лихорадка, слабость, симптомы интоксикации, одышка, кашель с трудно отделяемой мокротой, катаральные явления. Клиническая картина и данные лабораторно-инструментального исследования на момент поступления соответствовали клинике COVID-19, осложненного пневмонией: положительный результат теста полимеразной цепной реакции (ПЦР) на коронавирусную инфекцию, повышенная температура тела, частота дыхания (ЧДД), пониженная сатурация. По результатам лабораторных исследований, отмечались лимфопения, высокий уровень С-реактивного белка (СРБ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), повышенный уровень фибриногена. Данные представлены в *таблице 2*.

По данным компьютерной томографии (КТ), у 56,7% больных диагностировано поражение более 50% легких с признаками присоединения бактериальной флоры, а также наличие участков плотной легочной ткани и областей «матовых стекол» – свежих участков поражения (*рис. 1*).

Всем госпитализированным пациентам проводилась дезинтоксикационная, антикоагулянтная, противовоспалительная, антибактериальная и симптоматическая терапия согласно текущим методическим рекомендациям по лечению коронавирусной инфекции [19]. В рамках противовоспалительного лечения препаратом выбора из группы глюкокортикостероидов был метилпреднизолон (Метипред® Орион, лиофилизат; «Орион Корп.», Португалия). Препарат применялся в режиме, обоснованном и описанном нами в ранее опубликованных работах [10, 11]: 80–100 мг болюсно в течение часа, затем 80 мг в режиме продленной инфузии в течение 24 часов. Длительность назначения метилпреднизолона составляла $5,96 \pm 1,72$ суток. Впоследствии, при наличии стабильных улучшений, пациентов переводили на таблетированную форму метилпреднизолона (Метипред® Орион 4 мг; «Орион Корп.», Финляндия) в дозе 20 мг в сутки с последующей постепенной отменой препарата.

Все пациенты в зависимости от стратификации рисков получали антибактериальные препараты согласно программе СКАТ [20].

Таблица 3
Критериальная характеристика: внутригрупповое сравнение лабораторных показателей до и после противовоспалительной терапии

	Лейкоциты	Лимфоциты	Тромбоциты	Фибриноген	СРБ	ПКТ	ЛДГ	ИЛ-6
Асимптотическая значимость	0,000	0,009	0,000	0,002	0,002	0,008	0,007	0,006

В случаях прогрессирования дыхательной недостаточности проводилась эскалация респираторной поддержки согласно внутреннему протоколу. На высокопоточную оксигенотерапию были переведены 20 (54,1%) пациентов, 15 (40,5%) были переведены в отделение интенсивной терапии и находились там $9,90 \pm 5,53$ койко-дня. Пять (13,5%) пациентов нуждались в переводе на следующий этап респираторной поддержки – ИВЛ.

Точками оценки эффективности терапии были данные на момент поступления (исходные данные) и на момент выписки (конечные данные). Маркерами эффективности терапии служили лабораторные показатели, данные КТ и клиническая картина.

Накопление данных производилось в табличном процессоре Microsoft Excel.

Первичный сравнительный анализ данных проводили по основным физиологическим и биохимическим показателям когорты до и после применения терапии. Статистический анализ данных осуществлялся с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 25.0, а также комплексного программного обеспечения бизнес-анализа Microsoft Power BI. Для уточнения применимости параметрического инструментария проведена оценка соответствия распределения переменных нормальному закону распределения при помощи критерия Шапиро – Уилка и критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. По результатам данной оценки выявлено, что для всех показателей параметрические критерии сравнения неприменимы. Исходы из этого для сравнительного внутригруппового анализа применялся непараметрический критерий Вилкоксона для связанных выборок. Уровень значимости, при котором отвергалась нулевая гипотеза об отсутствии различий между изучаемыми группами, равнялся 0,05.

Результаты и обсуждение

По результатам расчета критерия Вилкоксона для показателей пациентов до и после лечения были выявлены статистически значимые различия между всеми исследуемыми показателями. Данные представлены в *таблицах 3 и 4*.

Таблица 4

Результаты расчета критерия Вилкоксона. Критериальная характеристика: внутригрупповое сравнение показателей на момент поступления и выписки

	ЧСС	АД	ЧДД	SpO ₂	Температура
Асимптотическая значимость	0,006	0,014	0,000	0,000	0,000

Примечания: ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, ЧДД – частота дыхательных движений, SpO₂ – сатурация.

Для выписанных пациентов средняя продолжительность пребывания пациентов в стационаре составила $12,30 \pm 6,18$ суток.

При выписке средний уровень ЧСС составил $75,00 \pm 10,42$, АД – $124,80/74,30 \pm 9,54/6,79$; ЧДД – $18,36 \pm 3,68$; SpO₂ – $94,80 \pm 3,16\%$; температура варьировала в диапазоне $36,7 \pm 0,4$ °C.

Все проанализированные лабораторные показатели также продемонстрировали статистически значимые различия между уровнями до и после терапии (табл. 2).

Лабораторные показатели на момент выписки были следующими: лейкоциты $10,80 \pm 4,08 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты – $1,60 \pm 1,14\%$, тромбоциты – $335,10 \pm 146,52 \times 10^9/\text{л}$, фибриноген – $4,20 \pm 1,58$ г/л, СРБ – $29,80 \pm 59,71$ мг/л, ПКТ – $0,15 \pm 0,08$ мг/мл, ЛДГ – $626,30 \pm 146,08$ МЕ/л, ИЛ-6 – $166,28 \pm 350,42$ пг/мл (рис. 3).

На фоне терапии поражение легких, по данным КТ, прогрессировало у 2 пациентов в каждой из подгрупп (КТ1, КТ2, КТ3 и КТ4).

В остальных случаях наблюдался регресс или прекращение прогрессирования легочных поражений.

Так, регресс зон матового стекла произошел у 4 (28,70%) из 14 пациентов с КТ2, у 8 (57,14%) больных этой подгруппы объем поражения легочной ткани оставался без изменений.

Для пациентов, поступивших с КТ3 ($n = 17$), регресс объема поражения составлял 76,5% (13 пациентов), а прогрессирование заболевания отмечалось у двух пациентов. В двух случаях объем поражения оставался без изменений.

У пациентов, получающих терапию с исходной степенью поражения по КТ более 75% ($n = 4$), регресс объема поражения по данным томографии грудной клетки отмечался в 50% случаев у двух пациентов.

Из 37 больных умерло 5 (13,51%) пациентов (средний возраст умерших пациентов составлял $71 \pm 11,18$ года), все имели отягощенный преморбидный фон: гипертоническая болезнь II–IV стадии (три пациента); ожирение (один пациент); сахарный диабет (два пациента). Умершие пациенты поступили

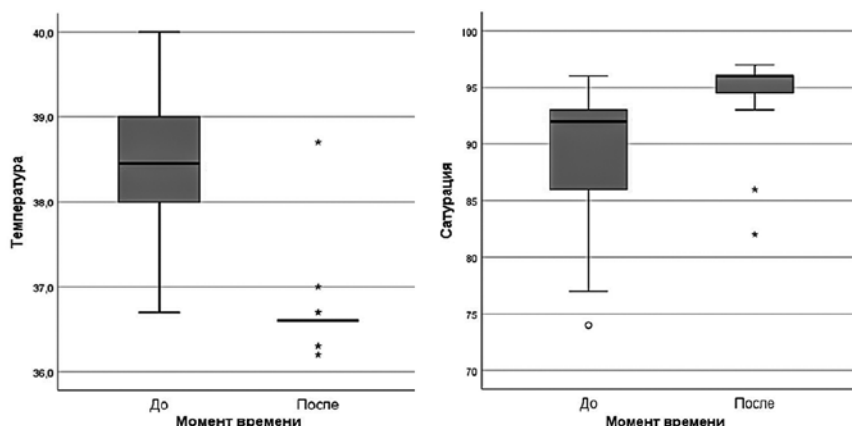


Рисунок 2. Сравнительная характеристика уровня показателей температуры тела и сатурации на момент поступления и выписки.

в стационар наиболее поздно – на $10,20 \pm 2,72$ сутки от начала заболевания. У двух из пяти пациентов на момент поступления – КТ3, у двух – КТ4. У одного пациента – КТ1 с декомпенсацией застойной сердечной недостаточности. Все эти пациенты были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и провели в стационаре $23,00 \pm 5,16$ суток.

Ни у одного из наблюдаемых нами 37 пациентов развития септического процесса не произошло.

Полученные нами данные позволяют предположить, что у последовательно поступавших не проходивших отбор пациентов с текущим бактериальным процессом на фоне COVID-19 применение продленной терапии МП в режиме «болус с последующей непрерывной инфузией» не привело к развитию септических поражений и позволило снизить выраженность ОРДС.

Лабораторные показатели демонстрируют статистически значимые различия, свидетельствующие о снижении выраженности воспалительного процесса, а регресс участков поражения, по данным КТ, у большинства пациентов указывал на купирование развития ОРДС (у 78% пациентов наблюдалось улучшение или отсутствие ухудшений).

Интересно отметить, что наблюдаемая нами летальность (13,5%) составила меньший процент, чем средняя летальность госпитализированных пациентов с COVID-19, приведенная в научной литературе (35,0%) [21, 22]. При этом описанные нами летальные исходы не были связаны с прогрессированием бактериального поражения.

В выводах систематического обзора литературы, посвященного эффективности глюкокортикостероидной терапии пациентов с COVID-19 и включающего анализ данных 542 больных, авторы указывают на ассоциацию применения МП со снижением наблюдаемой летальности пациентов с тяжелым течением заболевания [23]. Эти выводы согласуются с нашими наблюдениями, представленными как в настоящей, так и ранее опубликованной нами работе, посвященной оптимизации режима дозирования МП в терапии госпитализированных пациентов с COVID-19 [10, 11]. За счет применения низких доз МП в режиме «болус с последующей продленной инфузией», описанных и обоснованных в упомянутых выше работах [10, 11], достигалось проявление внегеномных эффектов препарата без выраженной иммуносупрессии.

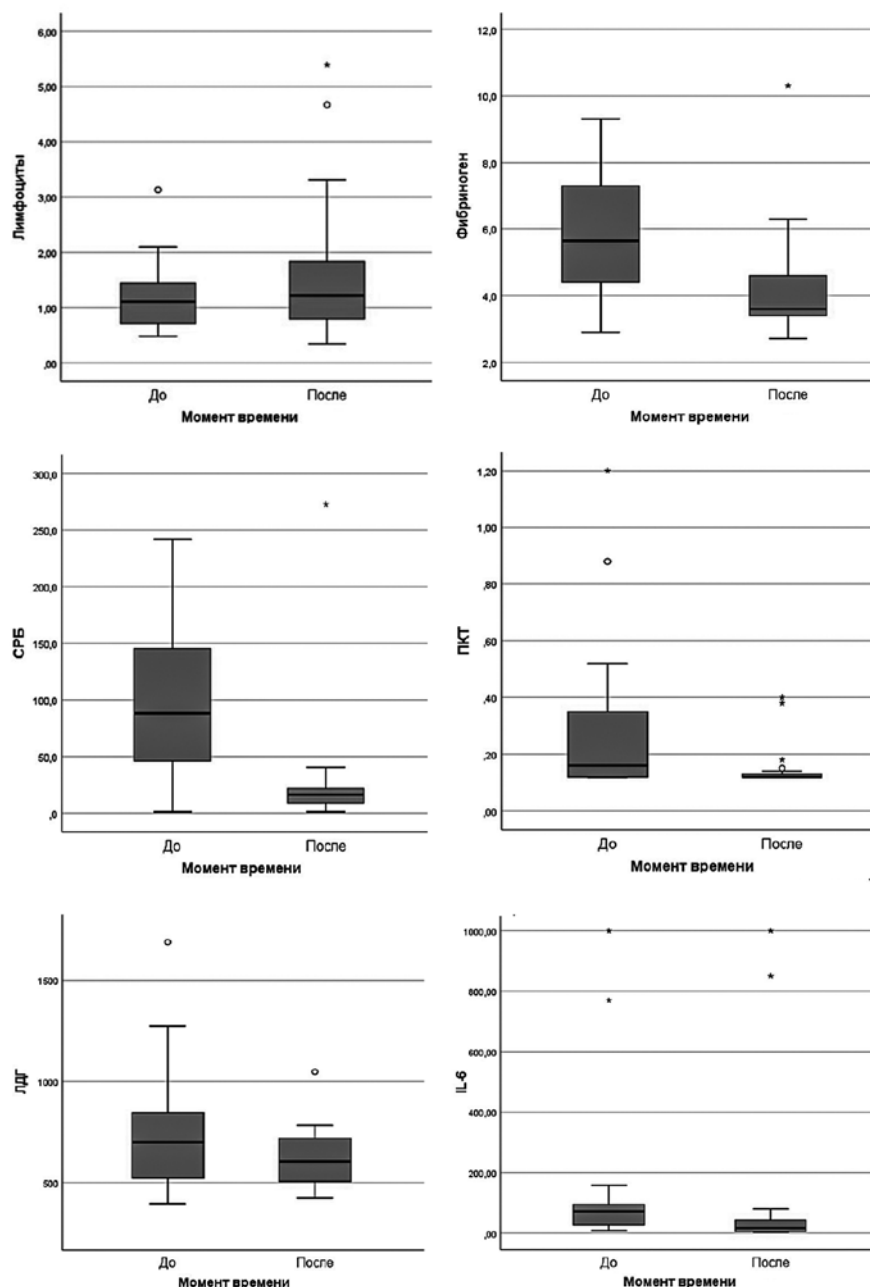


Рисунок 3. Сравнительная характеристика уровня лабораторных показателей до и после проведенного лечения.

В масштабной работе Djillali Annane, посвященной обзору публикаций, рассматривающих применение кортикостероидов в терапии COVID-19, и содержащей анализ данных более 30 тысяч пациентов, подтверждено отсутствие взаимосвязи между терапией ГКС и ростом риска развития бактериальной инфекции, равно как и замедлением клиренса вируса [24]. По нашим наблюдениям, улучшение состояния наблюдалось у 51,35%, отсутствие прогрессирования заболевания – у 78,00% пациентов, что подтверждает выводы Annane для крупной когорты пациентов. Дозирование МП в описанном нами режиме также согласуется с протоколом продленного применения ГКС, рекомендованным мультидисциплинарной рабочей группой Society of Critical Care Medicine, а также European Society of Intensive Care Medicine [25], а оправданность раннего начала применения препарата подтверждена целым рядом крупных работ [17, 26].

В работе Sovik *et al.*, напротив, указано, что при применении глюкокортикоидной терапии риск развития суперинфекции возрастает [27]. Однако, несмотря на то что работа озаглавлена «Кортикостероиды и суперинфекция

у пациентов с COVID-19, находящихся на искусственной вентиляции легких», в нее вошли данные, касающиеся исключительно дексаметазона. Таким образом, результаты этого исследования не могут быть адекватно соотнесены с сутью настоящей работы.

В результате сравнения течения болезни госпитализированных пациентов с COVID-19, которым не назначали кортикостероидные препараты, и пациентов, получающих МП, была выявлена взаимосвязь терапии МП со снижением краткосрочной летальности, снижением потребности в переводе в ОРИТ, сокращением потребности в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) без роста риска вторичных инфекционных осложнений [26].

Наблюдаемые нами клинические процессы и результаты статистического анализа данных подтверждают выводы Hong, Annane, Veronese и Marcilio и указывают на отсутствие прогрессирования инфекционного процесса у госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной бактериальной пневмонией, а также свидетельствуют об обретении контроля над развитием ОРДС у 78% пациентов.

Заключение

Наблюдаемые нами положительные эффекты раннего применения МП в режиме «болус с последующей непрерывной инфузией» включали в себя купирование прогрессирования ОРДС у большинства наблюдаемых нами больных при отсутствии не только усугубления бактериальной инфекции, но и ее статистически значимом регрессе, подтвержденном лабораторными данными. Для более детального изучения описанных нами результатов требуется проведение дальнейших исследований.

Список литературы / References

1. Aberdein J, Singer M. Clinical review: A systematic review of corticosteroid use in infections. *Crit Care*. 2006 Feb; 10 (1): 203. DOI: 10.1186/cc3904. PMID: 16356204; PMCID: PMC 1550829.
2. Борисова Е. О. Нежелательные эффекты системной глюкокортикоидной терапии. *Клиническая геронтология*. 2009. № 8. 9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nezhelatelnye-effekty-sistemnoy-glyukokortikosteroidnoy-terapii> (дата обращения: 04.04.2023).

3. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016 Feb; 42 (1): 157–76. IX–X. DOI: 10.1016/j.rdc.2015.08.004. Epub 2015 Oct 24. PMID: 26611557; PMCID: PMC4751577.
4. Регистр лекарственных средств. Описание препарата Актемра® (концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл). <https://www.rlsnet.ru/drugs/aktemra-36575?ysclid=lg24ysdxuf502248872>
Register of medicines. Description of Actemra® (concentrate for solution for infusion, 20 mg/ml). <https://www.rlsnet.ru/drugs/aktemra-36575?ysclid=lg24ysdxuf502248872>
5. Регистр лекарственных средств. Описание препарата Дексаметазон Никомед (раствор для инъекций, 4 мг/мл) <https://www.rlsnet.ru/drugs/deksametazon-nikomed-1110>
Register of medicines. Description of the drug Dexamethasone Nycomed (solution for injection, 4 mg/ml) <https://www.rlsnet.ru/drugs/deksametazon-nikomed-1110>
6. Pinzón MA, Ortiz S, Holguín H, Betancur JF, Cardona Arango D, Laniado H, Arias Arias C, Muñoz B, Quiceno J, Jaramillo D, Ramírez 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>
7. Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, Mueller A, Nothacker M, Kley K, Meitzendorf M, Fischer AL, 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>
8. Pulakurthi YS, Pederson JM, Saravu K, Gupta N, Balasubramanian P, Kamrowski S, Schmidt M, Vegivinti CTR, Dibas M, Reiersen NL, Pisipati S, Joseph BA, Selvan PT, Dmytriw AA, Keesari PR, Sriam V, Chittajallu S, Brinjikji W, Katamreddy RR, Chibbar R, Davis AR, Malpe M, Mishra HK, Kallmes KM, Hassan AE, Evanson KW. 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.00000000000025719>
9. van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, Neumann KMI, Boot PC, Arbous 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: PMC735177. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03400-9>
10. Гапкина С.Н., Рыбалко А.С., Карпун Н.А., Золотова Е.А., Переходов С.Н., Чаус Н.И., Белобородов В.Б., Евдокимов Е.А. Влияние режима дозирования метилпреднизолона на развитие острого респираторного дистресс-синдрома у госпитализированных пациентов с COVID-19 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-9-69-74>
11. Гапкина 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>
Galkina S.N., Rybalko A.S., Karpun N.A., Zolotova E.A., Perekhodov S.N., Chaus N.I. Retrospective analysis of the efficacy of tocilizumab and prolonged methylprednisolone infusion in the treatment of hospitalized patients with COVID-19. *Medical alphabet*. 2022; (23): 15–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-23-15-19>
12. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, Tolley EA. 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>
13. Meduri GU, Tolley EA, Chrousos GP, 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>
14. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, 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. 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* 46, 2284–2296 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06289-8>
16. 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 Dec 24; 56 (6): 2002808. <https://doi.org/10.1183/13993003.02808-2020>
17. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, Thompson BT, 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>
18. McGee S, Hirschmann J. Use of corticosteroids in treating infectious diseases. *Arch Intern Med*. 2008 May 26; 168 (10): 1034–46. DOI: 10.1001/archinte.168.10.1034. PMID: 18504331.
19. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версия 16 (18.08.2022). Temporary Guidelines: Prevention, Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19) version 16 (08/18/2022).
20. Программа СКАТ (стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. Издательство «Перо».
AMS program (strategy for control of antimicrobial therapy) in the provision of inpatient care. Russian clinical guidelines. Pero Publishing House.
21. Wei Q, Lin H, Wei RG, Chen N, He F, Zou DH, Wei JR. 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>
22. Marçilio I, Lazar Neto F, Lazzeri Cortez A, Mielhke-Morais A, Dutillh Novaes HM, Possolo de Sousa H, et al. (2022) Mortality over time among COVID-19 patients hospitalized during the first surge of the pandemic: A large cohort study. *PLoS ONE* 17 (9): e0275212. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275212>
23. Veronese N, Demurtas J, Yang L, Tonelli R, Barbagallo M, Lopalco P, Lagolo E, Celotto S, Pizzol D, Zou L, Tully MA, Ilie PC, Trott M, López-Sánchez GF, Smith L. Use of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Apr 24; 7: 170. DOI: 10.3389/fmed.2020.00170. PMID: 32391369; PMCID: PMC7193030.
24. Djillali Annane. Corticosteroids for COVID-19. *Journal of Intensive Medicine*, Volume 1, Issue 1, 2021, Pages 14–25, ISSN2667–100X, <https://doi.org/10.1016/j.joinim.2021.01.002>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667100X21000037>)
25. Annane D, Pastores SM, Rochwerf B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, Briel G, Carcillo J, Christ-Crain M, Cooper MS, Marik PE, Umberto Meduri G, Olsen KM, Rodgers SC, Russell JA, 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>
26. Hong S, Wang H, Zhang Z, Qiao L. The roles of methylprednisolone treatment in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Steroids*. 2022 Jul; 183: 109022. DOI: 10.1016/j.steroids.2022.109022. Epub 2022 Mar 26. PMID: 35346661; PMCID: PMC8956351.
27. Savik S, Barrat-Due A, Käsine T, Olasveengen T, Strand MW, Tveita AA, Berdal JE, Lehre MA, Lorentsen T, Heggelund L, Stenstad T, Ringstad J, Müller F, Aukrust P, Holter JC, Nordøy I. Corticosteroids and superinfections in COVID-19 patients on invasive mechanical ventilation. *J Infect*. 2022 Jul; 85 (1): 57–63. DOI: 10.1016/j.jinf.2022.05.015. Epub 2022 May 21. PMID: 35605805; PMCID: PMC9122884.

Статья поступила / Received 20.04.23
Получена после рецензирования / Revised 27.04.23
Принята в публикации / Accepted 21.08.23

Сведения об авторах

Галкина Светлана Николаевна, зав. 6-м инфекционным отделением¹.
E-mail: galkinasn@list.ru

Рыбалко Андрей Сергеевич, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии №3¹

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

Сметанина Светлана Васильевна, к.м.н., гл. врач¹

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

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

Алиев Ширхан, врач-инфекционист 6-го инфекционного отделения

¹Московский клинический центр инфекционных болезней «Вороновское» ГБУЗ «Городская больница имени В.П. Демикова Департамента здравоохранения Москвы», Москва

²ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

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

Для цитирования: Галкина С.Н., Рыбалко А.С., Чаус Н.И., Сметанина С.В., Белобородов В.Б., Карпун Н.А., Алиев Ш. Положительный опыт применения продленной инфузии метилпреднизолона в терапии госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией COVID 19, осложненной бактериальной пневмонией. *Медицинский алфавит*. 2023; (25): 50–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-25-50-55>

About authors

Galkina Svetlana N., head of 6th Infectious Dept¹.
E-mail: galkinasn@list.ru

Rybalko Andrey S., Head of Resuscitation and Intensive Care Unit No. 3¹

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

Smetanina Svetlana V., PhD Med, chief physician¹

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

Karpun Nikolay A., DM Sci (habil.), deputy chief physician for medicine¹, professor at Dept of Anesthesiology and Emergency Medicine²

Aliyev Shirkan, infectious disease doctor of the 6th Infectious Diseases Dept¹

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

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

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

For citation: Galkina S.N., Rybalko A.S., Chaus N.I., Smetanina S.V., Beloborodov V.B., Karpun N.A., Aliyev Sh. Positive effects of methylprednisolone continuous infusion in treatment of hospitalized patients with COVID 19 associated bacterial pneumonia. *Medical alphabet*. 2023; (25): 50–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-25-50-55>