

<https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-1-148-157>

Персонализированное лечение кортикостероидами пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, осложненной пневмонией: проспективное сравнительное исследование

Е.Ю. Соловейчик^{ID}, И.И. Лутфаракманов^{ID*},
А.Р. Шакиров^{ID}, П.И. Миронов^{ID}, Д.А. Валишин^{ID}

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Personalized corticosteroid treatment of patients with severe new coronavirus infection complicated by pneumonia: a prospective comparative study

E.Yu. Soloveitchik^{ID}, I.I. Lutfarakhmanov^{ID*}, A.R. Shakirov^{ID},
P.I. Mironov^{ID}, D.A. Valishin^{ID}

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Реферат

АКТУАЛЬНОСТЬ: Новая коронавирусная инфекция (НКИ), вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, и ассоциированное заболевание НКИ COVID-19 сопровождаются высокой частотой развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и пневмонии с дыхательной недостаточностью. Кортикостероиды являются терапевтическим вариантом лечения. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Определить преимущество персонализированного дозирования кортикостероидов для уменьшения воспаления при пневмонии у пациентов с коморбидными заболеваниями. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** Проспективное сравнительное исследование было проведено среди взрослых пациентов с мая 2020 г. по май 2021 г. Пациенты были разделены на две группы: персонализированное назначение кортикостероидов в соответствии с уровнем биомаркера воспаления С-реактивного белка (СРБ) ($n = 30$) в сравнении с обычной терапией ($n = 28$). Измерения уровней СРБ в образцах крови проводили на момент госпитализации и далее ежедневно в течение первых 5 сут лечения. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** В группе вмешательства было меньше дней респираторной поддержки (9,4 [6,2–15,6] vs 14,3 [7,1–21,4]; $p = 0,003$) и отсутствие различий в кумулятивном исходе (стойкая зависимость от респираторной поддержки или смерть) и частоте развития нозокомиальной инфекции в сравнении с группой обычной терапии. Суточное распределение биомаркера СРБ показало статистически значимо более низкие уровни на 2–4-е сут лечения в группе вмешательства в сравнении с контрольной группой. **ВЫВОДЫ:** У критически больных пациентов с пневмонией, вызванной НКИ COVID-19,

Abstract

INTRODUCTION: A new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 coronavirus and the associated disease COVID-19 is accompanied by a high incidence of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and pneumonia with respiratory failure. Corticosteroids are a therapeutic treatment option. **OBJECTIVE:** To determine the advantage of personalized corticosteroid dosing to reduce inflammation in pneumonia in patients with comorbid diseases. **MATERIALS AND METHODS:** A prospective comparative study was conducted among adult patients in the Republican Clinical Infectious Hospital and the Clinical Emergency Hospital (Ufa, Republic of Bashkortostan) from May 2020 to May 2021. Patients were divided into two groups: personalized corticosteroid administration in accordance with the level of the inflammation biomarker C-reactive protein (CRP) ($n = 30$) compared with conventional therapy ($n = 28$). Measurements of CRP levels in blood samples were carried out at the time of hospitalization and then daily during the first 5 days of treatment. **RESULTS:** The intervention group had fewer days of respiratory support (9.4 [6.2–15.6] vs. 14.3 [7.1–21.4]; $p = 0.003$) and no differences in cumulative outcome (persistent dependence of respiratory support or death) and the incidence of nosocomial infection compared with the control group. Daily distribution of the biomarker CRP showed significantly lower levels on 2–4 days of treatment in the intervention group compared with the control group. **CONCLUSIONS:** In critically ill patients with pneumonia caused by COVID-19, and comorbid diseases, a personalized approach to the corticosteroids prescribing slightly reduced the frequency of treatment ineffectiveness and statistically significantly reduced the duration of respiratory support.

и коморбидными заболеваниями персонализированный подход к назначению кортикостероидов незначительно уменьшил частоту неэффективности лечения и статистически значимо уменьшил длительность респираторной поддержки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, ОРДС, пневмония, коморбидные заболевания, кортикостероиды, персонализированный подход, С-реактивный белок

* Для корреспонденции: Лutfаракhманов Ильдaр Ильдусович — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия; e-mail: an-rean@bashgmu.ru

✉ Для цитирования: Соловейчик Е.Ю., Лutfаракhманов И.И., Шакиров А.Р., Миронов П.И., Валишин Д.А. Персонализированное лечение кортикостероидами пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, осложненной пневмонией: проспективное сравнительное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2024;1:148–157. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-1-148-157>

✉ Поступила: 24.01.2023

✉ Принята к печати: 08.11.2023

✉ Дата онлайн-публикации: 27.01.2024

KEYWORDS: COVID-19, ARDS, pneumonia, comorbid diseases, corticosteroids, personalized approach, C-reactive protein

* For correspondence: Ildar I. Lutfarakhmanov — Dr. Med. Sci., Docent, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; e-mail: an-rean@bashgmu.ru

✉ For citation: Soloveitchik E.Yu., Lutfarakhmanov I.I., Shakirov A.R., Mironov P.I., Valishin D.A. Personalized corticosteroid treatment of patients with severe new coronavirus infection complicated by pneumonia: a prospective comparative study. Annals of Critical Care. 2024;1:148–157. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-1-148-157>

✉ Received: 24.01.2023

✉ Accepted: 08.11.2023

✉ Published online: 27.01.2024

DOI: 10.21320/1818-474X-2024-1-148-157

Введение

Новая коронавирусная инфекция (НКИ), вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, и ассоциированное заболевание НКИ COVID-19 сопровождаются высокой частотой развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и пневмонии с гипоксемической дыхательной недостаточностью и потребностью в респираторной поддержке и являются основной причиной госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1–3].

Хотя патофизиология НКИ COVID-19 остается не полностью изученной, повреждение органов, особенно диффузное повреждение легких, является результатом как прямой цитотоксичности вируса, так и дисрегуляции иммунного ответа [4]. Теоретически иммуномодулирующие препараты могут влиять на уменьшение воспаления легких при НКИ COVID-19 и исследуются в качестве терапевтических подходов лечения пневмонии, в т. ч. кортикостероиды [5, 6]. Кортикостероиды подавляют легочное и системное воспаление, ускоряют клиническое разрешение, снижают частоту системных осложнений, связанных с воспа-

лением, таких как ОРДС и септический шок, снижают выработку провоспалительных фактора некроза опухоли и интерлейкинов и последующее рекрутирование воспалительных клеток в альвеолярное пространство [7, 8].

Эффективность и безопасность кортикостероидов у пациентов с вирусной пневмонией остается в значительной степени неопределенной из-за недостатка доказательств, полученных из рандомизированных клинических исследований, и неопределенных результатов наблюдательных исследований [9]. Плюсы и минусы кортикостероидов в лечении НКИ COVID-19 остаются спорными [10–15]. В начале пандемии существовало противодействие в отношении использования кортикостероидов при тяжелой пневмонии [16], поскольку они могли ухудшать иммунную защиту и препятствовать вирусному клиренсу, как это было у пациентов с тяжелым гриппом [17]. В другом наблюдательном исследовании сообщалось, что кортикостероиды были связаны со снижением летальности среди пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, связанным с НКИ COVID-19 [18]. Более поздние исследования показали, что кортикостероиды улучшили выживаемость у паци-

ентов, госпитализированных с НКИ COVID-19, но окончательный результат показал, что кортикостероиды привели к увеличению летальности среди нетяжелых случаев [15]. Наконец, недавние метаанализы продемонстрировали терапевтическую эффективность кортикостероидов при НКИ COVID-19 [19–21]. На сегодняшний день задача состоит в том, чтобы использовать преимущества кортикостероидов и уменьшать побочные эффекты, тем самым минимизируя летальность и сокращая время госпитализации в ОРИТ [22, 23].

Таким образом, недавние исследования показали эффекты кортикостероидов при лечении пневмонии в снижении летальности, особенно у подгруппы критически больных пациентов, нуждающихся в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [24]. Хотя применение кортикостероидов ассоциируется с улучшением исходов при пневмонии, их идеальная дозировка, старт и продолжительность применения остаются неопределенными при использовании независимо от индивидуальной воспалительной реакции [25–27].

Цель исследования

Оценить целесообразность и безопасность персонализированного подхода к назначению кортикостероидов с учетом профиля биомаркера воспаления С-реактивного белка (СРБ) для снижения потребности в респираторной поддержке и уменьшения длительности лечения в ОРИТ у пациентов с пневмонией, вызванной НКИ COVID-19, и коморбидными заболеваниями.

Материалы и методы

Это проспективное нерандомизированное контролируемое клиническое исследование было проведено в Республиканской клинической инфекционной больнице и Клинической больнице скорой медицинской помощи (г. Уфа, Республика Башкортостан) с мая 2020 г. по май 2021 г. Ввиду смешанного дизайна исследования письменное информированное согласие не было получено. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол № 10 от 15 декабря 2021 г. Поточковая диаграмма исследования представлена на рис. 1.

Методика применения кортикостероидов

Пациенты с пневмонией и потребностью в респираторной поддержке получали кортикостероиды в дозировке и продолжительности приема в соответствии с суточным уровнем биомаркера СРБ в сравнении с обычной

терапией. Применение и дозировка кортикостероидов в группе стандартной терапии определялись лечащим врачом на основе временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации [28]. Алгоритм дозирования, титрования и продолжительности применения кортикостероидов в группе вмешательства был выбран на основе индивидуальной зависимости от уровня СРБ на основании ретроспективных данных Torres A., 2015 [29]. Измерения уровней СРБ в образцах крови проводили на момент госпитализации в ОРИТ и далее ежедневно в течение первых 5 сут лечения:

- если уровень СРБ был более 200 мг/л, то пациент получал 0,3 мг/кг дексаметазона или эквивалентную дозу перорального преднизолона;
- если уровень СРБ находился в пределах от 151 до 200 мг/л, то пациент получал 0,15 мг/кг дексаметазона или эквивалентную дозу преднизолона;
- если уровень СРБ составлял от 101 до 150 мг/л, то пациент получал 0,1 мг/кг дексаметазона или эквивалентную дозу преднизолона;
- если уровень СРБ составлял от 50 до 100 мг/л, то пациент получал 0,05 мг дексаметазона или эквивалентную дозу преднизолона;
- если уровень СРБ был менее 50 мг/л или если респираторное и общее состояние пациента в течение 4 дней лечения улучшилось в достаточной степени, чтобы рассмотреть вопрос о переводе из ОРИТ, то прием кортикостероидов прекращали. Для этого должны были присутствовать следующие критерии: спонтанное дыхание или низко потоковая кислородная терапия пациента; соотношение PaO_2/FiO_2 более 200 мм рт. ст.; регресс органной недостаточности.

Исходы

Первичный кумулятивный исход включал стойкую зависимость от респираторной поддержки и/или смерть. Предварительно определенные вторичные исходы включали: 1) длительность респираторной поддержки, измеренной сутками; 2) эпизоды вторичной нозокомиальной инфекции, зарегистрированные во время лечения в ОРИТ; 3) уровни биомаркера воспаления СРБ. Диагноз внутрибольничной инфекции был поставлен при условии, что была назначена антибиотикотерапия.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных выполнили с использованием программного пакета MedCalc (v 11.3.1.0, Бельгия). Непрерывные переменные представлены в виде медианы и 25–75%-го межквартильного интервала, категоризованные переменные представлены в виде абсолютных значений (n) и относительной частоты (%). Сравнение результатов между группами пациентов проводили с помощью U -теста Манна—Уитни для не-

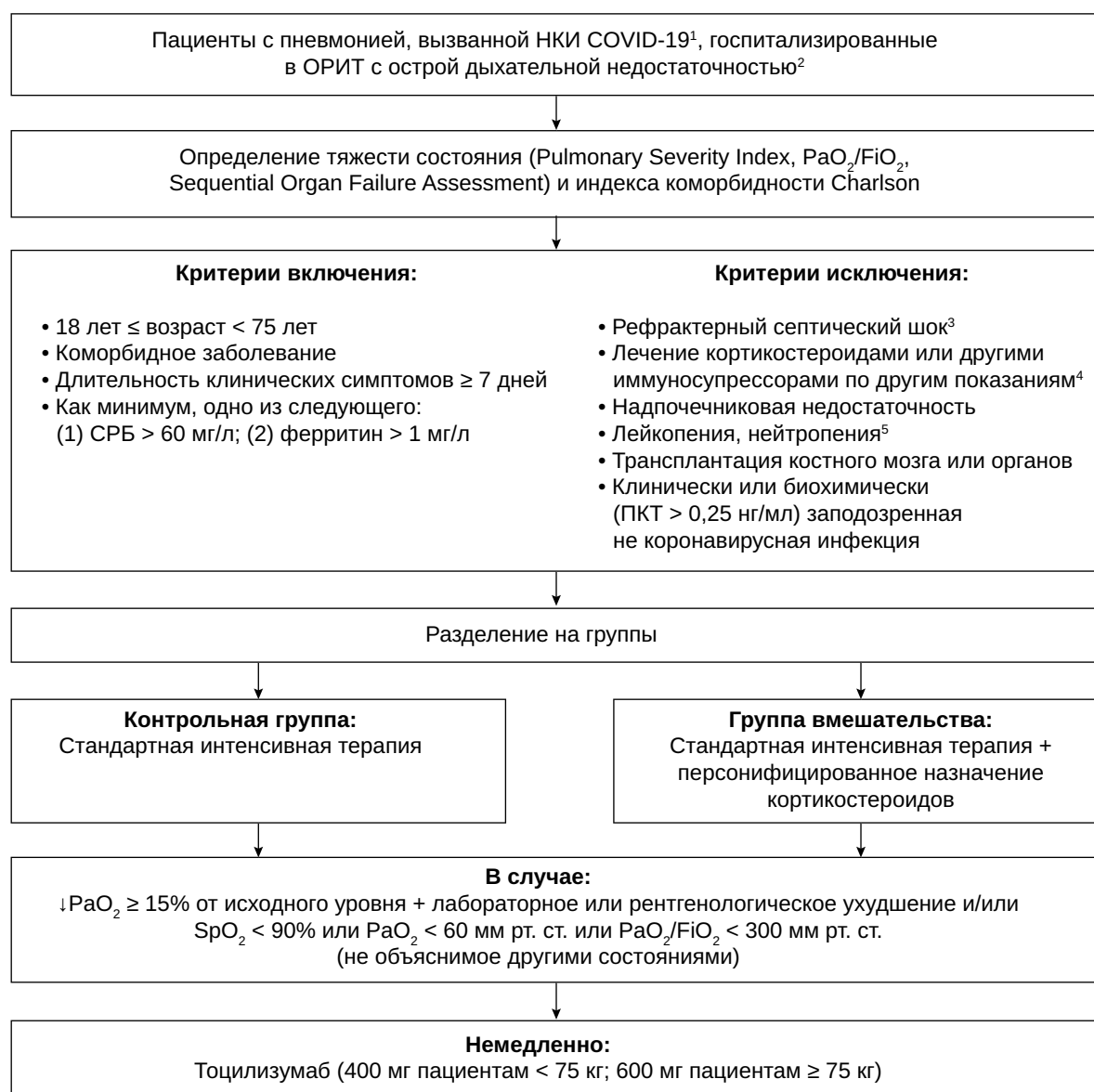


Рис. 1. Поточковая диаграмма исследования
Fig. 1. Flowchart of the study

¹ Высокое подозрение (клинические и рентгенологические [очаговое затемнение или инфильтрат на рентгенограмме или компьютерной томографии грудной клетки] особенности, эпидемиологический анамнез, отсутствие другой инфекции) или подтвержденное положительным тестом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскриптазой полимера в реальном времени в мазках из носа и глотки или аспирате из нижних дыхательных путей.

² PaO₂/FiO₂ < 200 мм рт. ст. (SpO₂ < 90 % при дыхании воздухом или < 95 % при вдыхании 2 л кислорода через назальные канюли).

³ Потребность во введении норадреналина в дозе более 0,1 мкг/кг/мин и/или применение вазопрессора(ов) в эквивалентной дозе. Пациент без признаков недостаточности кровообращения на момент госпитализации, состояние которого потребовало применения вазопрессорных препаратов после начала респираторной поддержки, был включен при условии, что: 1) недостаточность кровообращения обусловлена воздействием ИВЛ под положительным давлением и седативных препаратов, по усмотрению лечащего врача; 2) уровень лактата в крови ниже 4 ммоль/л; 3) доза норадреналина ниже 0,25 мкг/кг/мин.

⁴ Предшествующее госпитализации применение более чем 15 мг/сут преднизолона (или эквивалента) в течение более 30 дней или других иммуносупрессивных препаратов.

⁵ Лейкопения < 1 × 10⁹/л или нейтропения < 0,5 × 10⁹/л.

Примечание. НКИ — новая коронавирусная инфекция; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ПКТ — прокальцитонин; ПЦР — полимеразная цепная реакция; СРБ — С-реактивный белок; COVID-пневмония — пневмония, ассоциированная с коронавирусной инфекцией; FiO₂ — фракция вдыхаемого кислорода; PaO₂ — парциальное давление кислорода в артериальной крови; SpO₂ — сатурация крови кислородом.

параметрических переменных и критерия χ^2 Пирсона или точного теста Фишера для соответствующих категоризованных переменных. Двусторонние значения p менее 0,05 были приняты статистически значимыми.

Группы пациентов

В исследование было последовательно включено 65 взрослых пациентов с лабораторно подтвержденной НКИ COVID-19 и/или с диагнозом U07.1 Международной классификации болезней, 10-я версия, госпитализированных в ОРИТ для проведения респираторной поддержки. Из исследования были исключены пациенты, которые были переведены в другую больницу ($n = 2$) или умерли ($n = 5$) в первые 24 ч госпитализации, таким образом, 30 пациентов были включены в группу вмешательства и 28 пациентов в группу обычной терапии. 30 (51,7 %) пациентов были мужчины, средний возраст пациентов составил 64 года; средний индекс массы тела был 29 кг/м²; артериальная гипертензия, заболевания сердца и ожирение были самыми распространенными коморбидными заболеваниями (табл. 1). Результаты ПЦР-тестирования были положительными у 52 (89,6 %) пациентов. Между группами пациентов не было статистически значимых различий по возрасту, полу, индексу массы тела и коморбидным заболеваниям.

Результаты исследования

Большинство (54; 93,1 %) пациентов имели двустороннюю пневмонию на момент госпитализации. Некоторые

пациенты имели индекс PaO₂/FiO₂ более 300 мм рт. ст. на момент госпитализации, но в последующем индекс снизился до менее 200 или 100 мм рт. ст. (табл. 2).

Всем пациентам с острой дыхательной недостаточностью проводилась респираторная поддержка, и все пациенты в критическом состоянии прошли неинвазивную или инвазивную вентиляцию легких (табл. 3). Между группами пациентов не было статистически значимых различий по потребности в респираторной поддержке. Вазопрессоры получали поровну пациентов в группе вмешательства и в группе обычной терапии. Кумулятивный исход наблюдался у 12 (40,0 %) пациентов в группе вмешательства в сравнении с 17 (60,7 %) в группе обычной терапии. Длительность респираторной поддержки была статистически значимо больше в группе обычной терапии. За время лечения в ОРИТ 9 (15,5 %) пациентов имели эпизоды внутрибольничной инфекции, вдвое меньше — в группе обычной терапии.

Суточное распределение биомаркера СРБ в обеих группах показало статистически значимо более низкий уровень на 2–4-й дни лечения в группе вмешательства в сравнении с группой обычной терапии (табл. 4).

Обсуждение

В ходе пандемии мы стали свидетелями изменений в стандартах оказания медицинской помощи. Доля пациентов с гипертвспалением снизилась в ходе пандемии с 65 % в 2020 г. до 27 % в 2022 г. одновременно с увеличением доли пациентов, получавших дексаметазон, с 25 % в 2020 г. до 70 % в 2022 г. Ранее было показано, что дексаметазон может ус-

Таблица 1. Демографические переменные пациентов				
Table 1. Demographic variables of patients				
Переменные	Все пациенты	Группа обычной терапии	Группа вмешательства	Уровень p
Возраст, лет	63,9 (52,7–70,0)	62,9 (51,9–67,1)	65,0 (53,5–72,7)	0,395
Пол, мужской	30 (51,7)	15 (53,6)	15 (50,0)	0,824
Индекс массы тела, кг/м ²	29,2 (26,1–30,8)	28,6 (25,2–29,6)	29,7 (27,0–31,9)	0,081
Артериальная гипертензия	29 (50,0)	15 (53,6)	14 (46,7)	0,603
Сахарный диабет	11 (18,9)	5 (17,9)	6 (20,0)	0,840
Ожирение	21 (36,2)	10 (35,7)	11 (36,7)	0,937
Заболевания сердца	23 (39,6)	10 (35,7)	13 (43,3)	0,578
Заболевания легких	5 (8,6)	3 (10,7)	2 (6,7)	0,665
Заболевания почек	3 (5,2)	2 (7,1)	1 (3,3)	0,605
Заболевания печени	2 (3,4)	1 (3,6)	1 (3,3)	1,000
Онкозаболевания	4 (6,9)	2 (7,1)	2 (6,7)	1,000
Индекс коморбидности Charlson > 3 баллов	19 (32,8)	10 (35,7)	9 (30,0)	0,647
Данные представлены как абсолютное число (пропорция) или медиана (25–75%-й межквартильный интервал).				

Таблица 2. Клинические и лабораторные переменные пациентов**Table 2.** Clinical and laboratory variables of patients

Переменные	Все пациенты	Группа обычной терапии	Группа вмешательства	Уровень <i>p</i>
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	84,5 (73,0–92,4)	82,1 (70,1–91,0)	86,7 (75,7–93,7)	0,078
Частота сердечных сокращений, в мин	85,4 (71,0–107,4)	84,9 (70,0–110,0)	85,9 (71,9–105,0)	0,834
Частота дыханий, в мин	26,4 (22,6–30,9)	27,0 (23,9–30,9)	25,9 (21,5–31,0)	0,339
Температура тела, °C	37,7 (36,7–38,9)	37,7 (36,6–39,0)	37,7 (36,9–38,9)	1,000
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	135,8 (88,6–216,6)	132,3 (87,0–230,2)	139,1 (90,1–203,9)	0,688
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	8,6 (6,7–10,6)	8,6 (6,9–10,5)	8,6 (6,6–10,8)	1,000
Лимфоциты, × 10 ⁹ /л	0,8 (0,6–1,4)	0,9 (0,4–1,3)	0,7 (0,7–1,4)	0,063
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	214,2 (160,6–271,8)	208,3 (161,4–269,7)	219,7 (159,8–273,8)	0,440
Прокальцитонин, нг/мл	0,6 (0,4–0,9)	0,5 (0,3–0,8)	0,6 (0,4–1,0)	0,175
Глюкоза, ммоль/л	7,9 (6,6–10,5)	7,7 (6,7–10,2)	8,1 (6,6–10,8)	0,431
Лактат, ммоль/л	2,0 (1,8–2,6)	2,1 (1,9–2,4)	1,9 (1,7–2,7)	0,062
Д-димер, мг/л	2024 (1005–3884)	1570 (903–3260)	2449 (1101–4468)	0,005
Шкала SOFA, баллы	5,8 (3,0–8,8)	6,1 (3,0–9,3)	5,5 (3,1–8,3)	0,428
Данные представлены как медиана (25–75%-й межквартильный интервал).				
FiO ₂ — фракция вдыхаемого кислорода; PaO ₂ — парциальное давление кислорода в артериальной крови; SOFA — Sequential Organ Failure Assessment.				

Таблица 3. Лечебные мероприятия и исходы**Table 3.** Treatment modalities and outcomes

Переменные	Все пациенты	Группа обычной терапии	Группа вмешательства	Уровень <i>p</i>
Высокопоточная кислородная терапия	7 (12,1)	3 (10,7)	4 (13,3)	0,070
Неинвазивная вентиляция легких	22 (37,9)	12 (42,9)	10 (33,4)	0,325
Искусственная вентиляция легких	29 (50,0)	13 (46,4)	16 (53,3)	0,304
Стойкая зависимость от респираторной поддержки или смерть	29 (50,0)	17 (60,7)	12 (40,0)	0,118
Длительность респираторной поддержки, сут	11,8 (6,6–18,4)	14,3 (7,1–21,4)	9,4 (6,2–15,6)	0,003
Нозокомиальная инфекция	9 (15,5)	3 (10,7)	6 (20,0)	0,473
Данные представлены как абсолютное число (пропорция) либо как медиана (25–75%-й межквартильный интервал).				

Таблица 4. Уровни С-реактивного белка (мг/л)**Table 4.** C-reactive protein levels (mg/L)

Переменные	Все пациенты	Группа обычной терапии	Группа вмешательства	Уровень <i>p</i>
1-е сутки	151,4 (110,9–217,3)	155,2 (107,8–230,0)	147,8 (104,6–205,4)	0,597
2-е сутки	156,4 (105,8–198,4)	207,6 (118,3–229,9)	118,0 (94,2–168,9)	0,001
3-и сутки	103,9 (73,9–145,7)	134,9 (79,4–189,6)	75,0 (68,9–114,7)	0,001
4-е сутки	72,2 (58,1–111,0)	86,4 (62,9–141,1)	58,9 (53,7–82,9)	0,001
5-е сутки	86,9 (57,5–114,2)	86,9 (60,7–138,9)	87,0 (54,5–90,7)	0,989
Данные представлены как медиана (25–75%-й межквартильный интервал).				

гублять гипervоспалительную реакцию организма [30–32]. Низкие дозы гидрокортизона не приводили к значительно-му снижению неэффективности лечения, определенной как смерть или стойкая респираторная поддержка с помощью ИВЛ или высокопоточной кислородной терапии, у пациентов с острой дыхательной недостаточностью, связанной с НКИ COVID-19 [11]. В другом исследовании раннее применение низких и умеренных доз метилпреднизолона короткой продолжительности могло оказаться точным иммуномодулирующим лечением и принесло пользу пациентам с тяжелой формой НКИ COVID-19 до доступности проверенной противовирусной терапии или введения вакцины [24]. Также результаты клинических исследований пациентов ОРИТ с НКИ COVID-19 и пневмонией показали, что высокие дозы дексаметазона существенно не улучшили 60-дневную выживаемость [33]. Эти результаты подтверждают текущие временные клинические рекомендации по лечению пациентов с пневмонией низкими дозами дексаметазона (6 мг ежедневно в течение 10 дней). Опубликованные недавно данные рабочих групп RECOVERY и REACT подтверждают преимущества использования кортикостероидов в лечении тяжелых форм НКИ COVID-19, хотя способствуют развитию гипергликемии [15, 19]. В исследовании RECOVERY были сравнены высокие дозы дексаметазона (20 мг ежедневно в течение 5 дней, затем 10 мг ежедневно в течение еще 5 дней) со стандартными дозами у 1272 госпитализированных пациентов, которые находились в состоянии гипоксии, но не нуждались в ИВЛ. 28-дневная летальность была выше в группе, получавшей высокие дозы, чем в группе, получавшей стандартные дозы: 19 vs 12 %. В интернациональном многоцентровом исследовании COVID STEROID 2 среди взрослых пациентов с подтвержденной НКИ COVID-19 и тяжелой гипоксемией, которым требовалось не менее 10 л/мин кислорода или искусственная вентиляция легких, 12 мг/сут внутривенного дексаметазона в сравнении с 6 мг/сут дексаметазона не приводили к статистически значимому увеличению продолжительности жизни без жизнеобеспечения (инвазивная искусственная вентиляция легких, поддержка кровообращения или заместительная почечная терапия) через 28 дней. Тем не менее испытание, возможно, было недостаточно мощным, чтобы выявить существенную разницу [34].

При байесовском реанализе COVID STEROID 2 клинически значимая разница в количестве дней жизни без жизнеобеспечения была определена, по крайней мере, 1 день. С вероятностью 64 % это было верно для тех, кто получал 12 мг дексаметазона. Кроме того, была 94%-я вероятность того, что пациенты, получавшие 12 мг дексаметазона, были живы и без жизнеобеспечения на 28-й день. Клинически значимая разница в 28-дневной летальности была определена не менее 2 % (50 пациентов, которых необходимо лечить). Те пациенты, кто получал 12 мг дексаметазона, достигли этого порога с вероятностью 81 % [35]. Таким образом, в исследовании COVID STEROID 2 абсолютная краткосрочная летальность от применения 12 мг дексаметазона по сравнению с 6 мг

была почти идентичной (4,5 %) и статистически значимо не отличалась на основе частотной модели. Важно отметить, что вероятность существенного вреда ничем не отличалась от тех, кто получал 6 мг дексаметазона.

Таким образом, данные указывают на то, что стандартные дозы дексаметазона должны использоваться у пациентов, госпитализированных с НКИ COVID-19, которым требуется кислородная поддержка и/или искусственная вентиляция легких.

Реакция организма на НКИ COVID-19 может быть про- и противовоспалительной [36, 37]. В отсутствие стандартного определения гипervоспаления некоторые биомаркеры воспаления продемонстрировали отклонения, соответствующие состоянию гипervоспаления [38–41]. В частности, пациенты с гипervоспалением имели самые высокие уровни СРБ — стандартного биомаркера воспаления, связанного с НКИ COVID-19. Гипervоспалительный паттерн острого респираторного дистресс-синдрома при тяжелой НКИ COVID-19 подтверждается повышенным уровнем интерлейкина-6 [42].

Мы предположили, что увеличение использования кортикостероидов было связано с уменьшением распространенности гипervоспаления, и мы оценили эту связь у 30 пролеченных пациентов, которые персонифицированно получали дексаметазон в первые 5 сут лечения, и были сопоставлены с 28 контрольными пациентами, которые получали обычную терапию. В нашем исследовании мы подтвердили наличие гипervоспалительного паттерна при пневмонии. Используя уровни СРБ, мы обнаружили, что при гипervоспалении повышена частота дыхательной недостаточности, требующей проведения респираторной поддержки — от высокопоточной кислородной терапии до ИВЛ.

Эмпирическое применение кортикостероидов при тяжелом ОРДС остается спорным, и результаты клинических испытаний значительно различаются. В одном исследовании было показано, что умеренные дозы метилпреднизолона значительно сокращали длительность ИВЛ, продолжительность пребывания в ОРИТ и летальность [43]. Тем не менее более крупное исследование, проведенное в 2006 г. сетью ОРДС, показало отсутствие клинической пользы у пациентов, получавших стероиды в течение 7 дней после начала ОРДС, и повышенную летальность среди пациентов, получавших лечение через 14 дней после начала ОРДС [44]. В недавнем исследовании DEXA-ARDS изучались пациенты с ОРДС средней и тяжелой степени тяжести и было обнаружено, что пациенты, получавшие дексаметазон, имели больше дней без ИВЛ и более низкую летальность [45]. Различные субфенотипы ОРДС демонстрируют различные реакции на лечение кортикостероидами. Анализ латентных классов исследований ARMA и ALVEOLI выявил существование двух различных фенотипов: 1) гипervоспалительный и 2) гиповоспалительный [46]. Гипervоспалительный фенотип демонстрировал более высокую летальность, и в ретроспективном анализе ОРДС при НКИ COVID-19 наблюдалось уменьшение летальности при приеме кор-

тикостероидов, в то время как в гиповоспалительной группе наблюдалась худшая летальность при приеме кортикостероидов [16]. Хотя эмпирическое использование кортикостероидов остается спорным у всех пациентов с тяжелым ОРДС, вероятно, существуют отдельные подгруппы ОРДС, у которых оно клинически эффективно.

При тяжелой внебольничной пневмонии метаанализ ранее проведенных исследований показал снижение летальности у пациентов, получавших кортикостероиды [47]. Во время предыдущих эпидемий коронавирусной пневмонии отсутствие высококачественных исследований исключало обоснование использования кортикостероидов при тяжелом остром респираторном дистресс-синдроме [48]. При гриппозной пневмонии, несмотря на отсутствие рандомизированных клинических исследований и противоречивые результаты обсервационных исследований, было высказано предположение, что кортикостероиды могут увеличить риски смерти [16].

Результаты нашего клинического исследования показали, что персонализированный подход к назначению, дозированию и длительности лечения кортикостероидами под контролем биомаркера воспаления СРБ является эффективным и безопасным при лечении тяжелой пневмонии, требующей госпитализации в ОРИТ и проведения респираторной поддержки в терминах уменьшения частоты кумулятивного исхода, определяемого как смерть или стойкая зависимость от респираторной поддержки среди тяжелобольных пациентов с коморбидными заболеваниями. Персонализированный подход обеспечил более точную стратегию лекарственной терапии в сравнении с универсальными временными методическими рекомендациями.

Ограничением исследования является то, что трудно оценить влияние других методов лечения, вводимых одновременно с кортикостероидами. Однако имеются данные о том, что сопоставимые пациенты, которые были включены в другие методы лечения, но не получали короткий курс дексаметазона, в итоге имели более длительную госпитализацию в стационаре [12]. Учитывая сложный период, в течение которого проводилось исследование, некоторые данные были неполными или отсутствовали.

Заключение

В нашем исследовании тяжелобольных пациентов с пневмонией, вызванной НКИ COVID-19, и коморбид-

ными заболеваниями персонализированный подход к назначению кортикостероидов статистически незначительно уменьшил с 60,7 до 40,0 % частоту неэффективности лечения (определяемую как стойкая респираторная поддержка или смерть). Используя общедоступный биомаркер воспаления С-реактивный белок, мы обнаружили, что гипervоспаление было связано с высоким риском дыхательной недостаточности, требующей статистически значимо более длительной респираторной поддержки (14,3 *vs* 9,4 дня) в лечении пневмонии у пациентов с коморбидными заболеваниями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Этическое утверждение. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол № 10 от 15.12.2021.

Ethics approval. This study was approved by the local Ethical Committee of Bashkir State Medical University (reference number: 10–15.12.2021).

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Декларация о наличии данных. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, находятся в открытом доступе в репозитории Mendeley Data, по адресу: <https://doi.org/10.17632/8tz8bvy3zd.1>

Data Availability Statement. The data that support the findings of this study are openly available in repository Mendeley Data at <https://doi.org/10.17632/8tz8bvy3zd.1>

ORCID авторов:

Соловейчик Е.Ю. — 0000-0001-9180-5258

Лутфахраманов И.И. — 0000-0002-5829-5054

Шакиров А.Р. — 0000-0001-6282-1523

Миронов П.И. — 0000-0002-9016-9461

Валишин Д.А. — 0000-0002-1811-9320

Литература/References

- [1] Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., and COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy JAMA. 2020; 323(16): 1574–81. DOI: 10.1001/jama.2020.5394
- [2] Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020; 323(13): 1239–42. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
- [3] Yang X., Yu Y., Xu J., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respiratory Medicine. 2020; 8(5): 475–81. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
- [4] Квасников А.М., Боровкова Н.В., Петриков С.С. и др. Регуляция апоптоза лимфоцитов у реанимационных больных с COVID-19. Анестезиология и реаниматология. 2023; 1: 49–55. DOI: 10.17116/anaesthesiology202301149 [Kvasnikov A.M., Borovkova N.V., Petrikov S.S., et al. Regulation of lymphocyte apoptosis in intensive care patients with COVID-19. Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology. 2023; 1: 49–55. DOI: 10.17116/anaesthesiology202301149 (In Russ)]
- [5] Лебедев Д.А., Доля Ю.Х., Савков Г.Е. и др. Влияние тоцилизумаба и антиковидной плазмы на функцию легких при тяжелом течении COVID-19. Анестезиология и реаниматология. 2023; 4: 72–80. [Lebedev D.A., Dolya Yu.Kh., Savkov G.E., et al. Impact of Tocilizumab and convalescent plasma on lung function in severe COVID-19. Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology. 2023; 4: 72–80. (In Russ)] DOI: 10.17116/anaesthesiology202304172
- [6] Sanders J.M., Monogue M.L., Jodowski T.Z., et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020; 323(18): 1824–36. DOI: 10.1001/jama.2020.6019
- [7] De Pascale G., Bello G., Antonelli M. Steroids in severe pneumonia: a literature review. Minerva Anestesiologica. 2011; 77(9): 902–10.
- [8] Annane D., Sébille V., Troché G., et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. JAMA. 2000; 283(8): 1038–45. DOI: 10.1001/jama.283.8.1038
- [9] Arabi Y.M., Fowler R., Hayden F.G. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. Intens Care Med. 2020; 46(2): 315–28. DOI: 10.1007/s00134-020-05943-5
- [10] Angus D.C., Derde L., Al-Beidh F., et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients with Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020; 324(13): 1317–29. DOI: 10.1001/jama.2020.17022
- [11] Dequin P.F., Heming N., Meziani F., and CAPE COVID Trial Group and the CRICS-TriGGERSep Network. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020; 324(13): 1298–1306. DOI: 10.1001/jama.2020
- [12] Fadel R., Morrison A.R., Vahia A., and Henry Ford COVID-19 Management Task Force. Early Short-Course Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19. Clin Infect Dis. 2020; 71(16): 2114–20. DOI: 10.1093/cid/ciaa601
- [13] Jeronimo C.M.P., Farias M.E.L., Val F.F.A., and Metcovid Team. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19; Metcovid): A Randomized, Double-blind, Phase IIb, Placebo-controlled Trial. Clin Infect Dis. 2021; 72(9): e373–e81. DOI: 10.1093/cid/ciaa1177
- [14] Lu X., Chen T., Wang Y., et al. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. Crit Care. 2020; 24(1): 241. DOI: 10.1186/s13054-020-02964-w
- [15] RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021; 384(8): 693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
- [16] Russell C.D., Millar J.E., Baillie J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet. 2020; 395(10223): 473–5. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2
- [17] Moreno G., Rodríguez A., Reyes L.F., and GETGAG Study Group. Corticosteroid treatment in critically ill patients with severe influenza pneumonia: a propensity score matching study. Intens Care Med. 2018; 44(9): 1470–82. DOI: 10.1007/s00134-018-5332-4
- [18] Wu C., Chen X., Cai Y., et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020; 180(7): 934–43. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
- [19] WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne J.A.C., Murthy S., Diaz J.V., et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. 2020; 324(13): 1330–41. DOI: 10.1001/jama.2020.17023
- [20] van Paassen J., Vos J.S., Hoekstra E.M., et al. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. Crit Care. 2020; 24(1): 696. DOI: 10.1186/s13054-020-03400-9
- [21] Zayed Y., Barbarawi M., Ismail E., et al. Use of glucocorticoids in patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis and trial sequential analysis. J Intens Care. 2020; 8: 43. DOI: 10.1186/s40560-020-00464-1
- [22] Shang L., Zhao J., Hu Y., et al. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. Lancet. 2020; 395(10225): 683–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30361-5
- [23] Vecchié A., Batticciotto A., Tangianu F., et al. High-dose dexamethasone treatment for COVID-19 severe acute respiratory distress syndrome: a retrospective study. Intern Emerg Med. 2021; 16(7): 1913–9. DOI: 10.1007/s11739-021-02800-1
- [24] Yang L., Peng L., Wu W., et al. Low-to-Moderate Dosage and Short-Term Use of Corticosteroids Benefit Patients with Severe COVID-19 Infections. Front Microbiol. 2022; 13: 953328. DOI: 10.3389/fmicb.2022.953328
- [25] Аврамов А.А., Иванов Е.В., Мелехов А.В., и др. Факторы риска неблагоприятного исхода COVID-19 в ОРИТ перепрофилированных стационаров разного типа. Общая реаниматология. 2023;19(3):20–27. [Avramov A.A., Ivanov E.V., Melekhov A.V., et al. Risk Factors for COVID-19 Adverse Outcomes in ICU Settings of Various

- Types Repurposed Hospitals. General Reanimatology. 2023;19(3):20-27. (In Russ)] DOI:10.15360/1813-9779-2023-3-20-27
- [26] Сокологорский С.В., Овечкин А.М., Хапов И.В., и др. Факторы риска и методы прогнозирования клинического исхода COVID-19 (обзор). Общая реаниматология. 2022;18(1):31-38. [Sokologorskiy S.V., Ovechkin A.M., Khapov I.V., et al. Risk Factors of Severe Disease and Methods for Clinical Outcome Prediction in Patients with COVID-19 (Review). General Reanimatology. 2022;18(1):31-38. (In Russ)] DOI:10.15360/1813-9779-2022-1-31-38
- [27] Толочко М.В., Лейдерман И.Н., Хохунов О.А., и др. Анализ клинической эффективности дексаметазона у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. Общая реаниматология. 2022;18(1):11-16. [Tolochko M.V., Leyderman I.N., Khokhunov O.A., et al. Assessment of Clinical Efficacy of Dexamethasone in Patients with Moderate COVID-19. General Reanimatology. 2022;18(1):11-16. (In Russ)] DOI:10.15360/1813-9779-2022-1-11-16
- [28] Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)". Версия 3 (03.03.2020) (утв. Министерством здравоохранения РФ). https://fmba.gov.ru/upload/medialibrary/69d/Vremennye_MR_COVID_19_03.03.2020_versiya_3_6_6.pdf [Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)". Version 3 (03.03.2020) (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation) https://fmba.gov.ru/upload/medialibrary/69d/Vremennye_MR_COVID_19_03.03.2020_versiya_3_6_6.pdf (In Russ)]
- [29] Torres A., Sibila O., Ferrer M., et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. JAMA. 2015; 313(7): 677–86. DOI: 10.1001/jama.2015.88
- [30] Longobardo A., Snow T.A.C., Montanari C., et al. COVID-19 and non-COVID ARDS patients demonstrate a distinct response to low dose steroids- A retrospective observational study. J Crit Care. 2021; 62: 46–8. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.11.012
- [31] Chen H., Xie J., Su N., et al. Corticosteroid Therapy Is Associated with Improved Outcome in Critically Ill Patients With COVID-19 With Hyperinflammatory Phenotype. Chest. 2021; 159(5): 1793–802. DOI: 10.1016/j.chest.2020.11.050
- [32] Ho K.S., Narasimhan B., Difabrizio L., et al. Impact of corticosteroids in hospitalised COVID-19 patients. BMJ Open Respir Res. 2021; 8(1): e000766. DOI: 10.1136/bmjresp-2020-000766
- [33] Bouadma L., Mekontso-Dessap A., Burdet C., and COVIDICUS Study Group. High-Dose Dexamethasone and Oxygen Support Strategies in Intensive Care Unit Patients with Severe COVID-19 Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The COVIDICUS Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2022; 182(9): 906–16. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.2168
- [34] Munch M.W., Myatra S.N., Vijayaraghavan B.K.T., and COVID STEROID 2 Trial Group. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial. JAMA. 2021; 326(18): 1807–17. DOI: 10.1001/jama.2021.18295
- [35] Granholm A., Munch M.W., Myatra S.N., et al. Dexamethasone 12 mg versus 6 mg for patients with COVID-19 and severe hypoxaemia: a pre-planned, secondary Bayesian analysis of the COVID STEROID 2 trial. Intensive Care Med. 2022; 48(1): 45–55. DOI: 10.1007/s00134-021-06573-1
- [36] Remy K.E., Brakenridge S.C., Francois B., et al. Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis. Lancet Respiratory Medicine. 2020; 8(10): 946–9. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30217-4
- [37] Notz Q., Schmalzing M., Wedekink F., et al. Pro- and Anti-Inflammatory Responses in Severe COVID-19-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome-An Observational Pilot Study. Front Immunol. 2020; 11: 581338. DOI: 10.3389/fimmu.2020.581338
- [38] Caricchio R., Gallucci M., Dass C., and Temple University COVID-19 Research Group. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. Ann Rheum Dis. 2021; 80(1): 88–95. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218323
- [39] Manson J.J., Crooks C., Naja M., et al. COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: a retrospective longitudinal cohort study. Lancet Rheumatology. 2020; 2(10): e594–e602. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30275-7
- [40] Reddy K., Rogers A.J., McAuley D.F. Delving beneath the surface of hyperinflammation in COVID-19. Lancet Rheumatology. 2020; 2(10): e578–e579. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30304-0
- [41] Zeng F., Huang Y., Guo Y., et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. International Journal of Infectious Diseases. 2020; 96: 467–74. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.055
- [42] Sinha P., Furfaro D., Cummings M.J., et al. Latent Class Analysis Reveals COVID-19-related Acute Respiratory Distress Syndrome Subgroups with Differential Responses to Corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med. 2021; 204(11): 1274–85. DOI: 10.1164/rccm.202105-1302OC
- [43] Meduri G.U., Golden E., Freire A.X., et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. Chest. 2007; 131(4): 954–63. DOI: 10.1378/chest.06-2100
- [44] Steinberg K.P., Hudson L.D., Goodman R.B., et al.; 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; 354(16): 1671–84. DOI: 10.1056/NEJMoa051693
- [45] Villar J., Ferrando C., Martínez D., et al.; dexamethasone in ARDS network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2020; 8(3): 267–76. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30417-5
- [46] Calfee C.S., Delucchi K., Parsons P.E., et al.; NHLBI ARDS Network. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. Lancet Respir Med. 2014; 2(8): 611–20. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70097-9
- [47] Siemieniuk R.A., Meade M.O., Alonso-Coello P., et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2015; 163(7): 519–28. DOI: 10.7326/M15-0715
- [48] Arabi Y.M., Mandourah Y., Al-Hameed F., and Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2018; 197(6): 757–67. DOI: 10.1164/rccm.201706-1172OC