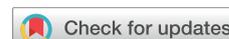


УДК [616.98:578.834.1]-085.357.175.553

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.19-28>

Кортикостероиды в лечении пациентов с поражением легких, обусловленным инфекцией SARS-CoV-2

В.Т. Ивашкин, О.Ю. Зольникова✉, А.А. Свистунов, Н.И. Кокина, Н.Л. Джахая, Н.Д. Поцхверашвили, Э.Р. Буклис, Т.В. Рощина, И.И. Комкова, М.Ю. Надинская
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубевская, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация

Цель. Изучить эффективность применения кортикостероидов в лечении пациентов с поражением легких, обусловленным SARS-CoV-2.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены пациенты с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, наличием изменений на компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, получавшие низкомолекулярный гепарин (НМГ). В группу 1 включены 56 пациентов, получавших дополнительно к основной терапии дексаметазон в суточной дозе 4–12 мг в течение 8–10 дней после поступления, в группу 2 (контроль) — 30 пациентов, не получавших дексаметазон. Проведено сравнение лабораторно-инструментальных данных на 8–10-й день лечения с данными при поступлении. Госпитальная летальность изучена с помощью метода Каплана — Майера; для прогнозирования развития летального исхода применен метод логистической регрессии.

Результаты. К 8–10-му дню госпитализации только в группе 1 отмечено статистически значимое уменьшение объема поражения легочной ткани по КТ ($p = 0,027$), концентрации фибриногена ($p = 0,001$). В обеих группах отмечено статистически значимое снижение концентрации С-реактивного белка. Потребность в кислородотерапии чаще наблюдалась в группе 2: у 87% пациентов против 64% в группе 1 ($p = 0,028$). Госпитальная летальность в группе 1 составила 3,6%, в группе 2 — 13,3% ($p = 0,177$). Выявлена тенденция к увеличению выживаемости пациентов в группе 1 между 18-м и 28-м днями госпитализации (тест Mantel — Cox, $p = 0,095$). В уравнение логистической регрессии вошли: возраст ($p = 0,012$), процент поражения по КТ на момент поступления ($p = 0,020$) и отнесение к группе дексаметазона ($p = 0,080$).

Заключение. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, с наличием КТ-изменений легких и получающих НМГ, назначение дексаметазона в дозе 4–12 мг в течение первых дней от момента поступления в стационар способствует достижению положительной динамики КТ на 8–10-й день и тенденции к снижению госпитальной летальности.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, «цитокиновый шторм», кортикостероиды, низкомолекулярный гепарин, интерлейкин-6, С-реактивный белок, компьютерная томография

Рубрики MeSH:

ТЯЖЕЛЫЙ ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ — ДИАГНОСТИКА

ТЯЖЕЛЫЙ ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ — ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

НАДПОЧЕЧНИКОВ КОРЫ ГОРМОНЫ — ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю., Свистунов А.А., Кокина Н.И., Джахая Н.Л., Поцхверашвили Н.Д., Буклис Э.Р., Рощина Т.В., Комкова И.И., Надинская М.Ю. Кортикостероиды в лечении пациентов с поражением легких, обусловленным инфекцией SARS-CoV-2. Сеченовский вестник. 2020; 11(2): 19–28. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.19-28>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Зольникова Оксана Юрьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубевская, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (916) 391-69-56

E-mail: ks.med@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 30.06.2020

Статья принята к печати: 07.08.2020

Дата публикации: 15.10.2020

Corticosteroids in the treatment of SARS-CoV-2 related lung disease

Vladimir T. Ivaschkin, Oxana Yu. Zolnikova✉, Andrey A. Svistunov, Natiya L. Dzhakhaya, Nino D. Potskhverashvili, Nataliya I. Kokina, Elvira R. Buklis, Tatyana V. Roshchina, Inna I. Komkova, Maria Yu. Nadinskaia

*Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia*

Abstract

Aim. To explore the effectiveness of corticosteroids in patients with lung damage caused by SARS-CoV-2.

Materials and methods. The retrospective study included patients with confirmed SARS-CoV-2 infection and lung damage diagnosed by computed tomography (CT), who was receiving low molecular weight heparin (LMWH). 56 patients included in Group 1 received dexamethasone 4–12 mg/day for 8–10 days after admission to the hospital. 30 patients included in Group 2 (control group) had no dexamethasone treatment. The laboratory and instrumental data obtained from the patients under admission and for the 8–10th day of the treatment were analyzed. Hospital mortality was evaluated by Kaplan — Meier method. To predict a lethal outcome, we have used the logistic regression method.

Results. By the 8–10th day of hospitalization, only in the Group 1, there was a statistically significant decrease in the volume of lung tissue lesions by CT ($p = 0.027$), fibrinogen concentration ($p = 0.001$). A statistically significant decrease of the C-reactive protein concentration was noted for the both groups. Oxygen therapy was more often needed in Group 2 (26 patients — 87%) in opposite to Group 1 (36 patients — 64%) ($p = 0.028$). Hospital mortality was 3.6% in Group 1 and 13.3% in Group 2 ($p = 0.177$). There was a trend towards an increase in patient survival in Group 1 between 18 and 28 days of hospitalization (Mantel — Cox test, $p = 0.095$). Age ($p = 0.012$), percentage of CT lesions at the time of admission ($p = 0.020$) and assignment to the dexamethasone group ($p = 0.080$) were included in the logistic regression equation.

Conclusion. For the patients with SARS-CoV-2 lung damage, treatment with dexamethasone 4–12 mg, started from the first day of hospitalization additionally to LMWH, contributes to positive CT dynamics on the 8–10th day and decreases hospital mortality.

Keywords: coronavirus infection, cytokine storm, corticosteroids, low molecular weight heparin, interleukin 6, C-reactive protein, computed tomography

MESH terms:

SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME — DIAGNOSIS

SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME — DRUG THERAPY

ADRENAL CORTEX HORMONES — THERAPEUTIC USE

For citation: Ivaschkin V.T., Zolnikova O.Yu., Svistunov A.A., Dzhakhaya N.L., Potskhverashvili N.D., Kokina N.I., Buklis E.R., Roshchina T.V., Komkova, I.I., Nadinskaia M.Yu. Corticosteroids in the treatment of SARS-CoV-2 related lung disease. *Sechenov Medical Journal*. 2020; 11(2): 19–28. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.19-28>

CONTACT INFORMATION:

Oxana Yu. Zolnikova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (916) 391-69-56

E-mail: ks.med@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 30.06.2020

The article approved for publication: 07.08.2020

Date of publication: 15.10.2020

Список сокращений:

SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома — 2)

SpO₂ (%) — сатурация крови кислородом

АГ — артериальная гипертензия

ДИ — доверительный интервал

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

ИКР — интерквартильный размах

ИЛ — интерлейкин

КС — кортикостероиды

КТ — компьютерная томография

МНО — международное нормализованное отношение

НЛИ — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс

НМГ — низкомолекулярный гепарин

ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром

СД — сахарный диабет

СРБ — С-реактивный белок

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

Новый коронавирус COVID-19, идентифицированный как SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома — 2, быстро распространился по всему миру, став причиной пандемии.

Клинические проявления заболевания варьируют от бессимптомного носительства и легкой пневмонии до тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), септического шока и полиорганной недостаточности. Отмечено, что в группу риска тяжелого течения заболевания входят лица старше 60 лет и пациенты с хроническими заболеваниями органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом, злокачественными опухолями, ожирением [1–3]. «Цитокиновый шторм» и воспаление, вызванные неконтролируемым иммунологическим ответом на вирус, лежат в основе фатальных осложнений коронавирусной инфекции, что требует своевременного назначения адекватной терапии [4–6].

По результатам анализа данных почти 30 000 пациентов из 50 стран мира в числе дополнительных мер, уменьшающих летальность при остром респираторном дистресс-синдроме у лиц, находящихся на инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), служит назначение кортикостероидов (КС) в дозах, которые эквивалентны или больше 1 мг/кг метилпреднизолона [7].

Основной эффект КС заключается в снижении уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-12, ИЛ-18, фактора некроза опухоли α и других медиаторов воспаления [4–6], в связи чем их применение потенциально возможно в качестве терапевтической стратегии при коронавирусной инфекции. Однако отсутствие доказательной базы по использованию КС у пациентов с SARS-CoV-2 вызывает ряд вопросов у исследователей, в том числе — является ли эта стратегия безопасной и эффективной.

Большой интерес вызывают результаты отдельных клинических исследований, свидетельствующие о лучшей выживаемости пациентов в случае назначения КС в ранней острой фазе заболевания. Так, С. Wu и соавт. (2020) [8] опубликовали результаты

когортного исследования 201 пациента с подтвержденной COVID-19-пневмонией. В подгруппе, состоящей из 84 пациентов с ОРДС, лечение метилпреднизолоном снижало частоту развития летального исхода до 46% по сравнению с пациентами, не получившими КС, — 61,8% (отношение риска — hazard ratio [HR]: 0,38; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,20–0,72; $p = 0,003$). Среди факторов риска помимо возраста отмечены нейтрофилия и высокий уровень D-димера.

В предварительном отчете о результатах проспективного рандомизированного исследования RECOVERY, 2020 [9] назначение 6 мг дексаметазона в течение 10 дней пациентам, нуждавшимся в респираторной поддержке, способствовало снижению 28-дневной летальности у пациентов, находящихся на ИВЛ, — 29,3% против 41,4% (относительный риск [OR, rate ratio RR]: 0,64; 95% ДИ 0,51–0,81), и у пациентов, нуждавшихся в кислородотерапии — 23,3% против 26,2% (ОР: 0,82; 95% ДИ: 0,72–0,94).

Стратегия лечения пациентов с коронавирусной инфекцией с целью предотвращения развития тромботических осложнений требует обязательного введения низкомолекулярного гепарина (НМГ), который не только уменьшает дисфункцию коагуляционного гемостаза у пациентов с COVID-19 [1, 3], но и оказывает противовоспалительное действие.

В ретроспективном исследовании Shi С. и соавт. (2020) ПРЕПРИНТ [10] с участием 42 пациентов терапия НМГ снижала концентрацию ИЛ-6 — основного инициатора «цитокинового шторма» и сопровождалась большим приростом процентного содержания лимфоцитов.

Цель исследования: изучить эффективность применения КС в лечении пациентов с поражением легких, обусловленным SARS-CoV-2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ данных первичной медицинской документации 157 пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 (положительный результат на наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции).

Все пациенты, подписав информированное согласие, проходили лечение в отделении пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко УКБ № 2 Сеченовского Университета в период с 06.04.2020 по 05.06.2020.

Критерии включения пациентов в исследование:

- наличие изменений на компьютерной томографии (КТ) легких на момент поступления от 1 до 4 ст.;
- наличие данных повторной КТ через 8–10 дней с момента поступления;
- терапия антикоагулянтами (НМГ).

Критерий исключения: прием дексаметазона в течение 6 мес., предшествовавших госпитализации.

Из общего числа пациентов не соответствовал критериям включения 71 пациент: отсутствие изменений на КТ на момент поступления ($n = 3$), не получали НМГ ($n = 41$), нет данных повторной КТ ($n = 27$). Никто из пациентов не принимал дексаметазон до поступления в клинику. Таким образом, для дальнейшего анализа отобраны 86 пациентов.

Далее пациенты были разделены на группы в зависимости от факта назначения дексаметазона. В группу 1 включены 56 пациентов, получавших дексаметазон, в группу 2 (контроль) — 30 пациентов, не получавших дексаметазон (рис. 1).

С момента госпитализации пациенты в обеих группах получали терапию НМГ (эноксапарин натрия) в суточной дозе 0,8–1,6 мл; пациенты в группе 1 дополнительно получали дексаметазон в дозе 4–12 мг/сут в течение 8–10 дней с момента поступления. В обеих группах проводилась терапия гидроксиклорохином, антибиотиками; никому из пациентов не назначалась биологическая терапия.

На момент поступления оценивались: демографические данные (пол, возраст); наличие сопутствующих заболеваний — ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), сахарного диабета (СД), злокачественных опухолей; а также день поступления в стационар от момента появления лихорадки, температура тела, сатурация крови кислородом SpO_2 (%).

В динамике проанализированы данные КТ легких (процент поражения), лабораторные параметры: гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ), фибриноген, С-реактивный белок (СРБ), международное нормализованное отношение (МНО).

Для оценки эффективности лечения сравнивались лабораторно-инструментальные данные при поступлении с данными на 8–10-й день лечения (окончание приема дексаметазона в группе 1); также изучена госпитальная летальность.

Статистическая обработка данных

Перед сравнением данных проводилась проверка гипотез нормальности распределения количественных признаков в каждой из групп с использованием критериев Колмогорова — Смирнова, Шапиро — Уилка и Крамера — фон Мизеса. Deskриптивные статистики переменных, соответствовавших нормальному распределению, представлены как среднее со стандартным отклонением, в остальных случаях — как медиана (Me) и интерквартильный размах (ИКР, значения 25–75-го перцентилей).

Категориальные данные представлены в виде числа пациентов с анализируемым признаком и доли

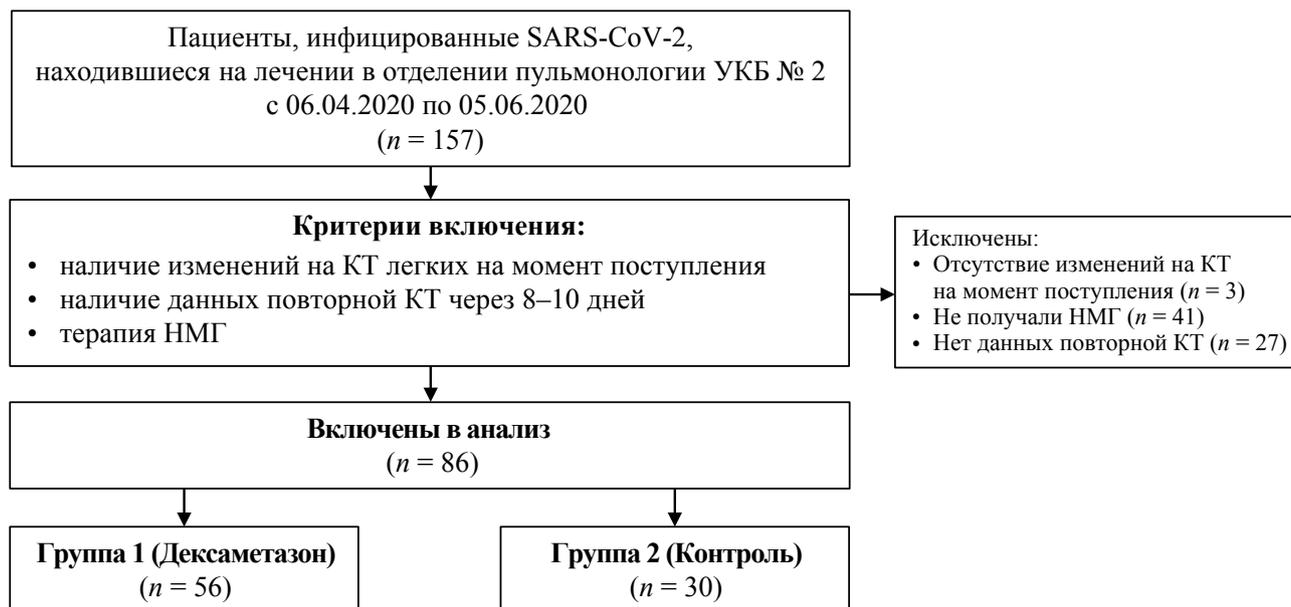


РИС. 1. Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование
FIG. 1. Patient inclusion flowchart

от общего числа в группе, выраженной в процентах. Для проверки статистических гипотез применялся *U*-критерий Манна — Уитни, *t*-критерий Стьюдента, точный тест Фишера, критерий хи-квадрат Пирсона, парный *t*-тест, *T*-критерий Вилкоксона. Анализ выживаемости произведен с помощью метода Каплана — Майера; для сравнения кривых выживаемости использован тест Mantel — Cox (Logrank).

Для прогнозирования развития летального исхода построены модели логистической регрессии с использованием процедуры включения и исключения предикторов посредством статистики Вальд. В модели изучены категориальные переменные (принадлежность к группе 1 или 2, пол) и количественные переменные на момент поступления (возраст, процент поражения легких по КТ, уровень лейкоцитов, нейтрофилов, НЛИ, СРБ, фибриноген). Для оценки правдоподобия каждой модели использовался информационный критерий Акаике (AIC) и критерий Шварца (SIC). Выбрана модель с минимальными значениями этих критериев.

При проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

Статистический анализ и графическое представление данных выполнены с помощью статистических пакетов Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, США), Statistica v.10.0 (StatSoft Inc., США), IBM SPSS v.22.0 (SPSS: An IBM Company, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По исходным демографическим характеристикам (возраст и пол), частоте ожирения (1–4 ст.), сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, ХОБЛ, СД, наличию злокачественных новообразований группы не различались (табл. 1). Отмечалась тенденция к госпитализации в более поздние сроки от момента появления лихорадки пациентов группы 1 и более частому наличию сопутствующих заболеваний у пациентов в группе 2.

На момент поступления температура тела, сатурация (SpO₂), концентрация гемоглобина, число тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов; значение НЛИ, концентрация фибриногена и СРБ, показатель МНО и процент поражения легких по КТ были сопоставимы в группах.

Антибиотики назначались всем пациентам, по частоте необходимости получения 3 и более антибиотиков группы не различались; отмечалась тенденция к более частому назначению гидроксихлорохина во второй группе.

Динамика основных лабораторно-инструментальных показателей в обеих группах представлена в таблице 2.

К 8–10-му дню госпитализации статистически значимое уменьшение объема поражения легочной ткани по КТ ($p = 0,027$) и концентрации фибриногена ($p = 0,001$) отмечено только в группе 1 (лечение дексаметазоном); в группе 2 наблюдалась

Таблица 1. Основные характеристики исследуемых групп на момент поступления

Table 1. Main characteristics of the studied groups at the time of admission

Характеристика	Группа 1 (n = 56)	Группа 2 (n = 30)	Значение p
Возраст, лет	59,8 ± 14,0	60,4 ± 16,8	0,250
Мужчины/женщины	34/12	16/14	0,647
Сопутствующие заболевания [#] , n (%)	37 (66%)	26 (87%)	0,080
Ожирение (1–4 ст.), n (%)	12 (21%)	4 (13%)	0,530
День заболевания	7 [5; 10]	6 [3; 8]	0,054
Температура тела, °C	37,5 [37; 38]	38,0 [36,9; 38,3]	0,513
Сатурация, SpO ₂ , %	95,0 [91,25; 97,0]	96,0 [92,5; 97,0]	0,282
КТ легких, % поражения	50,0 [25; 50]	30,5 [25; 50]	0,435
Гемоглобин, г/л	135,1 ± 17,6	128,0 ± 16,2	0,642
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	223,3 ± 95,8	215,8 ± 84,8	0,484
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,90 ± 1,90	6,05 ± 2,17	0,388
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	4,25 ± 1,78	4,39 ± 1,98	0,476
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,07 ± 0,42	1,18 ± 0,74	0,366
НЛИ	3,78 [2,43; 5,83]	3,95 [2,19; 6,51]	0,946
МНО	1,1 [1,1; 1,25]	1,1 [1,1; 1,2]	0,386
Фибриноген, г/л	5,9 [4,8; 8,6]	5,9 [4,3; 6,2]	0,126
СРБ, г/л	59,0 [14,3; 102,0]	57,5 [16,9; 126,3]	0,967
Антибиотики, 3 и более	25 (45%)	12 (40%)	0,679
Гидроксихлорохин	17 (30%)	15 (50%)	0,073

Примечание. [#] Наличие одного из заболеваний или сочетаний нескольких: ИБС — ишемическая болезнь сердца, АГ — артериальная гипертензия, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, СД — сахарный диабет, злокачественные опухоли.

Note. [#] The presence of one of the diseases or combinations of several: IHD — ischemic heart disease, AH — arterial hypertension, COPD — chronic obstructive pulmonary disease, DM — diabetes mellitus, malignant tumors.

Таблица 2. Динамика параметров в изученных группах на 8–10-й день лечения
Table 2. Dynamics of parameters in the studied groups on the 8–10th day of treatment

Параметр	ГРУППА 1 (n = 56)		
	исходно	на 8–10-й день	значение p
КТ легких, % поражения	50 [25; 50]	25 [25; 50]	0,027
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,90 \pm 1,90	9,08 \pm 3,49	0,001
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	4,25 \pm 1,78	6,70 \pm 2,99	0,002
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,07 \pm 0,42	1,56 \pm 0,79	0,002
НЛИ	3,78 [2,43; 5,83]	3,68 [2,85; 5,59]	0,615
МНО	1,1 [1,1; 1,25]	1,1 [1,1; 1,1]	0,100
Фибриноген, г/л	5,9 [4,8; 8,6]	4,3 [3,4; 5,7]	0,001
СРБ, г/л	59,0 [14,3; 102,0]	18,5 [4,0; 63,7]	0,002
Параметр	ГРУППА 2 (n = 30)		
	исходно	на 8–10-й день	значение p
КТ легких, % поражения	30,5 [25; 50]	32,5 [25; 50]	0,756
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,05 \pm 2,17	7,31 \pm 3,29	0,055
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	4,39 \pm 1,98	5,15 \pm 2,97	0,171
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,18 \pm 0,74	1,33 \pm 0,72	0,297
НЛИ	3,95 [2,19; 6,51]	3,16 [2,44; 4,85]	0,439
МНО	1,1 [1,1; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	0,545
Фибриноген, г/л	5,9 [4,3; 6,2]	4,7 [3,53; 6,7]	0,069
СРБ, г/л	57,5 [16,9; 126,3]	13,5 [2,5; 80,5]	0,016

Таблица 3. Переменные в уравнении логистической регрессии
Table 3. Variables in the logistic regression equation

	ОШ	95% ДИ	Среднеквадратичная ошибка	Значение p	Вальд
Возраст	1,148	1,031–1,278	0,055	0,012	4,848
КТ легких, % поражения на момент поступления	1,084	1,013–1,161	0,035	0,020	5,021
Группа 1 (Дексаметазон)	8,982	0,770–104,722	1,253	0,080	3,026

тенденция к снижению концентрации фибриногена. В обеих группах отмечено статистически значимое снижение концентрации СРБ. В группе 1

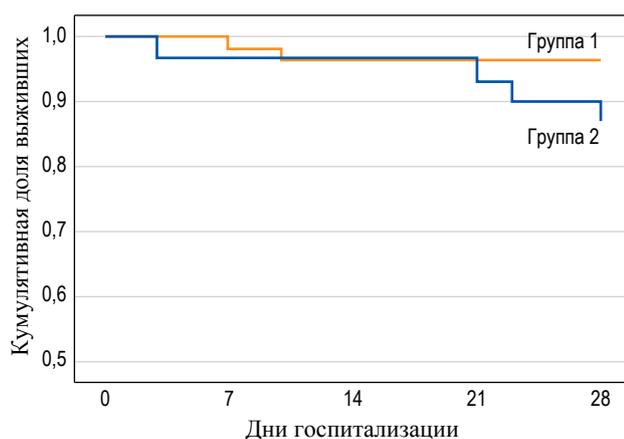


РИС. 2. Госпитальная выживаемость пациентов в группе 1 (дексаметазон) и группе 2 (контроль), оцененная по методу Каплана — Майера

FIG. 2. Hospital survival of patients in group 1 (dexamethasone) and group 2 (control), assessed by the Kaplan — Meier method

наблюдался лекарственно-индуцированный лейкоцитоз, при этом НЛИ существенно не изменялся в обеих группах к 8–10-му дню.

Потребность в кислородотерапии чаще наблюдалась в группе 2: у 87% пациентов против 64% в группе 1 ($p = 0,028$).

Госпитальная летальность в группе 1 составила 3,6%, в группе 2 — 13,3% ($p = 0,177$). Возраст умерших пациентов в группе 1: 77 и 85 лет, в группе 2: 64, 78, 78 и 85 лет.

С помощью метода Каплана — Маейера, позволяющего оценить время наступления критического события (смерти), выявлена тенденция к увеличению выживаемости пациентов в группе 1 между 18-м и 28-м днями госпитализации (тест Mantel — Cox, $p = 0,095$) (рис. 2).

В выбранное уравнение логистической регрессии среди проанализированных признаков с уровнем значимости $p < 0,05$ вошли две независимые переменные, предсказывающие летальный исход: возраст и процент поражения по КТ на момент поступления. Для третьей переменной, вошедшей в уравнение, — отнесение к группе приема дексаметазона — уровень значимости оказался близким к границе значимости ($p = 0,080$) (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Группы пациентов, принимавших участие в нашем исследовании, по основным своим характеристикам не отличались от пациентов других медицинских центров, результаты которых опубликованы в литературе и приводятся нами для обсуждения.

Типичные коморбидные пациенты среднего возраста обоих полов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 исходно были сопоставимы между собой по объему поражения легочной ткани и основным клинико-лабораторным характеристикам (температура тела, уровень сатурации, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, НЛИ, МНО, фибриногена, СРБ). Одним из критериев включения в исследование было назначение НМГ в обеих группах, что позволило впервые из имеющихся опубликованных результатов нивелировать различия в терапии и с большей вероятностью обсуждать именно эффект КС.

Применение КС у пациентов с коронавирусной инфекцией длительное время оставалось спорным и неопределенным [11–14]. X. Lu и соавт. (2020) [15] представили данные о том, что увеличение дозы КС и длительности терапии у пациентов с коронавирусной инфекцией ассоциировано с повышенным риском смертности ($p = 0,003$), а каждое увеличение дозы на 10 мг преднизолона связано с дополнительным повышением риска на 4% (скорректированное HR: 1,04, 95% ДИ 1,01–1,07). Вместе с тем опубликованы результаты клинических исследований, свидетельствующие о положительных эффектах КС у пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией [8, 9]. В исследовании, проведенном Y. Wang в 2020 ПРЕПРИНТ [16], назначение КС способствовало быстрому улучшению клинических симптомов: снижению лихорадки, увеличению сатурации кислородом и уменьшению поражения легких по данным КТ.

Патогенетическое обоснование назначения КС при SARS-CoV-2 рассматривается с позиции их плейотропного действия, в том числе в предотвращении «цитокинового шторма» [1, 2, 4–7], снижении

чрезмерной активации Т-клеточного иммунного ответа, развивающегося в ответ на SARS-CoV-2 [17], в предотвращении развития надпочечниковой недостаточности при тяжелом течении заболевания [18]. Это позволяет КС реализовывать целый комплекс различных эффектов, направленных на достижение желаемого терапевтического эффекта.

Результаты клинического исследования, проведенного нашей группой, также представляют доказательство того, что назначение КС способствует регрессии воспалительных изменений в легких уже через 8–10 дней от начала их приема ($p = 0,027$), сопровождаемой положительной динамикой лабораторных показателей (снижение фибриногена, $p = 0,001$ и СРБ, $p = 0,002$), а также тенденцией к повышению госпитальной выживаемости пациентов.

Таким образом, клинические результаты подтверждают возможность назначения умеренных доз КС пациентам, инфицированным SARS-CoV-2, с целью снижения иммуноопосредованного повреждения органов и систем, снижения риска летального исхода и более быстрого выздоровления.

Ограничением настоящего исследования служит ретроспективный дизайн, выбор которого был обусловлен сложившейся эпидемиологической ситуацией. При интерпретации данных необходимо учитывать, что они распространяются только на изученные группы пациентов, получавших антикоагулянты с или без одновременного назначения дексаметазона. Необходимы дальнейшие рандомизированные исследования для подтверждения полученных данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение дексаметазона в дозе 4–12 мг в течение первых дней от момента поступления в стационар у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, с наличием КТ-изменений 1–4 ст. и получающих НМГ, способствует достижению положительной динамики КТ на 8–10-й день и тенденции к снижению госпитальной летальности.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Vladimir T. Ivaschkin, Andrey A. Svistunov made a significant contribution to the development of the concept of the article, corrected the text, and approved the published version of the article. Oxana Yu. Zolnikova, Maria Yu. Nadinskaia, Natiya L. Dzhakhaya, made a significant contribution to the creation and maintenance of the database, statistical analysis, preparation of illustrations, the main concept and writing the text of the article. Oxana Yu. Zolnikova also approved the final version of the publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work. Nataliya I. Kokina, Nino D. Potkhverashvili, Elvira R. Buklis, Tatyana V. Roshchina, Inna I. Komkova made a significant contribution to the collection of the data and the development of the concept of the article.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.Т. Ивашкин, А.А. Свистунов внесли существенный вклад в разработку концепции статьи, корректировали текст, утвердили публикуемую версию статьи. О.Ю. Зольникова, М.Ю. Надинская, Н.Л. Джахая внесли существенный вклад в создание и ведение базы данных, проведение статистического анализа, подготовку иллюстраций, основной концепции и написание текста статьи. О.Ю. Зольникова также окончательно утвердила публикуемую версию статьи и согласна принять на себя ответственность за все аспекты работы. Н.И. Кокина, Н.Д. Поцхверашвили, Э.Р. Буклис, Т.В. Рощина, И.И. Комкова внесли существенный вклад в сбор данных и разработку концепции статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. URL: www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance (accessed 15.06.2020)
- 2 Информация о новой коронавирусной инфекции для медицинских работников. Рекомендации для врачей по Covid-19. URL: www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19 (дата обращения 15.06.2020)
- 3 Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novelcoronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; 323(11): 1061–69. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585> PMID: 32031570
- 4 Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. Emerg Microbes Infect. 2020; 9(1): 727–32. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199> PMID: 32196410
- 5 Pedersen S., Ho Y. SARS-CoV-2: a storm is raging. J Clin Invest. 2020; 130(5): 2202–5. <https://doi.org/10.1172/JCI137647> PMID: 32217834
- 6 Li H., Zhou H., Zhang M., et al. Updated Approaches Against SARS-CoV-2 Antimicrob Agents Chemother 2020; 64(6): e00483-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.00483-20> PMID: 32205349
- 7 Bellani G., Laffey J.G., Pham T., et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. JAMA. 2016; 315(8): 788–800. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291> PMID: 26903337
- 8 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): 1–11. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994> PMID: 32167524
- 9 Horby P., Lim W., Emberson J., et al. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalized patients with severe respiratory complications of COVID-19 (RECOVERY Trial) Oxford University News Release. N Engl J Med 2020 Jul 17; NEJMoa2021436. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- 10 Shi C., Wang C., Wang H., et al. Clinical observations of low molecular weight heparin in relieving inflammation in COVID-19 patients: A retrospective cohort study. Preprint at medRxiv 2020. online April 15, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.28.20046144>
- 11 Zha L., Li S., Pan L., et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) Med J Aust. 08 April 2020; 212(9): 416–20. <https://doi.org/10.5694/mja2.50577> PMID: 32266987
- 12 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): 473–75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2) PMID: 32043983
- 13 Veronese N., Demurtas J., Yang L., et al. Use of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature Front. Med. 2020; 7(110): 1–6. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00170> PMID: 32391369
- 14 Saghazadeh A., Rezaei N. Towards treatment planning of COVID-19: Rationale and hypothesis for the use of multiple immunosuppressive agents: anti-antibodies, immunoglobulins, and corticosteroids Int.Immunopharmacol. 2020 Jul; 84:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106560> PMID: 32413736
- 1 Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. URL: www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance (accessed 15.06.2020)
- 2 Informatsiya o novoi koronavirusnoi infektsii dlya meditsinskikh rabotnikov. Rekomendatsii dlya vrachei po Covid-19. [Information about a new coronavirus infection for medical professionals. Recommendations for doctors on Covid-19]. (In Russian). URL: www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19 (accessed 15.06.2020)
- 3 Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novelcoronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; 323(11): 1061–69. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585> PMID: 32031570
- 4 Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. Emerg Microbes Infect. 2020; 9(1): 727–32. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199> PMID: 32196410
- 5 Pedersen S., Ho Y. SARS-CoV-2: a storm is raging. J Clin Invest. 2020; 130(5): 2202–5. <https://doi.org/10.1172/JCI137647> PMID: 32217834
- 6 Li H., Zhou H., Zhang M., et al. Updated Approaches Against SARS-CoV-2 Antimicrob Agents Chemother 2020; 64(6): e00483-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.00483-20> PMID: 32205349
- 7 Bellani G., Laffey J.G., Pham T., et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. JAMA. 2016; 315(8): 788–800. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291> PMID: 26903337
- 8 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): 1–11. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994> PMID: 32167524
- 9 Horby P., Lim W., Emberson J., et al. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalized patients with severe respiratory complications of COVID-19 (RECOVERY Trial) Oxford University News Release. N Engl J Med 2020 Jul 17; NEJMoa2021436. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- 10 Shi C., Wang C., Wang H., et al. Clinical observations of low molecular weight heparin in relieving inflammation in COVID-19 patients: A retrospective cohort study. Preprint at medRxiv 2020. online April 15, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.28.20046144>
- 11 Zha L., Li S., Pan L., et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) Med J Aust. 08 April 2020; 212(9): 416–20. <https://doi.org/10.5694/mja2.50577> PMID: 32266987
- 12 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): 473–75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2) PMID: 32043983
- 13 Veronese N., Demurtas J., Yang L., et al. Use of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature Front. Med. 2020; 7(110): 1–6. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00170> PMID: 32391369
- 14 Saghazadeh A., Rezaei N. Towards treatment planning of COVID-19: Rationale and hypothesis for the use of multiple immunosuppressive agents: anti-antibodies, immunoglobulins, and corticosteroids Int.Immunopharmacol. 2020 Jul; 84: 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106560> PMID: 32413736

- 15 Lu X., Chen T., Wang Y., et al. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *Crit Care* 2020 May 19; 24(1): 241. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02964-w>
- 16 Wang Y., Jiang W., He Q., et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. Preprint at medRxiv, online March 12, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.06.20032342>
- 17 Sekine T., Perez-Potti A., Rivera-Ballesteros O., Karolinska COVID-19 Study Group, et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell* 2020, S0092-8674(20)31008-4. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.017>
- 18 Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д. Д. и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2. *Судебная медицина*. 2020; 6(2): 8–30. <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>
- 15 Lu X., Chen T., Wang Y., et al. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *Crit Care* 2020 May 19; 24(1): 241. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02964-w>
- 16 Wang Y., Jiang W., He Q., et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. Preprint at medRxiv, online March 12, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.06.20032342>
- 17 Sekine T., Perez-Potti A., Rivera-Ballesteros O., Karolinska COVID-19 Study Group, et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell* 2020, S0092-8674(20)31008-4. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.017>
- 18 Kogan E.A., Berezovskii Yu.S., Protsenko D.D., et al. Patologicheskaya anatomiya infektsii, vyzvannoi SARS-CoV-2. [Pathological anatomy of an infection caused by SARS-CoV-2]. *Sudebnaya meditsina*. 2020; 6(2): 8–30 (In Russian). <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ивашкин Владимир Трофимович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней; директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Зольникова Оксана Юрьевна , канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Свистунов Андрей Алексеевич, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, первый проректор ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1592-5703>

Джахая Натия Леонтьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5081-3390>

Почхверашвили Нино Димитровна, канд. мед. наук, врач отделения пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1973-3602>

Коккина Наталия Ивановна, канд. мед. наук, заведующая отделением пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2315-6238>

Vladimir T. Ivaschkin, MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of the RAS, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics; Director of V. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Oxana Yu. Zolnikova , MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Andrey A. Svistunov, MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, First Vice-rector, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1592-5703>

Natiya L. Dzhakhaya, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5081-3390>

Nino D. Potskhverashvili, MD, PhD, doctor, Pulmonology Department, V. Vasilenko Clinic for Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1973-3602>

Nataliya I. Kokkina, MD, PhD, Head of the Pulmonology Department, V. Vasilenko Clinic for Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, University Clinical Hospital No. 2; Associate Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2315-6238>

Буклис Эльвира Рифовна, канд. мед. наук, врач отделения пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-0305>

Рощина Татьяна Викторовна, канд. мед. наук, врач отделения пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2639-5277>

Комкова Инна Игоревна, канд. мед. наук, врач отделения пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0862-1325>

Надинская Мария Юрьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Elvira R. Buklis, MD, PhD, doctor, Pulmonology Department, V. Vasilenko Clinic for Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-0305>

Tatyana V. Roshchina, MD, PhD, doctor, Pulmonology Department, of V. Vasilenko Clinic for Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2639-5277>

Inna I. Komkova, MD, PhD, doctor, Pulmonology Department, of V. Vasilenko Clinic for Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0862-1325>

Maria Yu. Nadinskaia, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1210-2528>