

На правах рукописи

ЕФРЕМОВ
Дмитрий Олегович

**ПРИМЕНЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ В ЛЕЧЕНИИ
ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ
ТЕЧЕНИЕМ COVID-19**

3.1.22. Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Белобородов Владимир Борисович – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Никифоров Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Нагибина Маргарита Васильевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита диссертации состоится «21» декабря 2023 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.02 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125455, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/2 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России www.rmapo.ru

Автореферат разослан « ___ » _____ 2023 года

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Мазанкова Людмила Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В декабре 2019 года в г. Ухань (Китайская Народная Республика), возникла, а затем и глобально распространилась новая коронавирусная инфекция (COVID-19), возбудителем которой является коронавирус 2 типа, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2) и имеющий предположительно зоонозное происхождение. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 года объявила о начале пандемии COVID-19 (Chen N. et al., 2020; Xu P. et al., 2020, Mirtaleb M.S. et al. 2021).

У большинства инфицированных лиц заболевание протекает в инapparантной (без клинических признаков) форме, у значительной части пациентов – в виде нетяжелой острой респираторной инфекции. Однако, около 15% пациентов нуждаются в госпитализации, а 5% – имеют высокий риск развития неблагоприятных исходов: острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), шока, летального исхода (Cao J. et al., 2020; Chen N. et al., 2020).

У лиц с бессимптомным или лёгким течением заболевания благодаря эффективному иммунному ответу происходит быстрая элиминация вируса, и процесс воспаления не принимает генерализованного характера. Однако в случае неэффективного или чрезмерного иммунного ответа возникает генерализованное воспаление и опасность повреждения лёгких (ОРДС) с последующим развитием полиорганной недостаточности. Генерализованное воспаление характеризуется лихорадкой, повышением концентрации С-реактивного белка (СРБ), ферритина, интерлейкинов 1 и 6 и других маркеров острой фазы воспаления. При неблагоприятном течении инфекции развивается, так называемый, синдром цитокинового шторма (Huang C. et al., 2020; Moore J.V. et al., 2020).

Несмотря на внедрение доступных и успешно применяемых вакцин против SARS-CoV-2, часть пациентов нуждается в госпитализации и, согласно актуальным клиническим рекомендациям, требует применения противовирусных препаратов (Авдеев С. Н. и соавт., 2022). Для реализации этой задачи применяются перепрофилированные препараты, созданные ранее для лечения других вирусных инфекций. Однако клиническая оценка их эффективности и безопасности имеет противоречивый характер, а противовирусных препаратов, разработанных специально против SARS-CoV-2 и способных достоверно снизить летальность – пока нет (Харченко Е. П., 2021; Кузнецова О.Ю., 2022; Mirtaleb M.S. et al., 2021).

Важным компонентом лечения COVID-19 является снижение активности генерализованного воспаления (Селицкая О.П. и соавт., 2022). Доказано, что применение глюкокортикоидов с целью контроля генерализованного воспаления является эффективным и одним из основных методов лечения пациентов с тяжёлым и крайне тяжёлым течением COVID-19 (Annane D., 2021; Horby P., et al., 2021; Johns M. et al. 2022). Однако доказательств эффективности применения

глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19, не нуждающихся в респираторной поддержке, в настоящее время недостаточно (Sterne J., 2020; Horby P. et al., 2021; Chen Z. et al., 2022). Необходимо отметить, что госпитализация пациентов происходит в ранний период заболевания на фоне негативной динамики клинических симптомов и ухудшения состояния в целом, когда исход заболевания не поддается точному прогнозированию (Alsharif W., Qurashi A., 2021). Поэтому раннее выявление пациентов с наличием риска неблагоприятного течения и разработка подходов, позволяющих на раннем этапе лечения прогнозировать эффективность глюкокортикоидов является чрезвычайно актуальной задачей.

Степень разработанности темы исследования

Результаты исследований, посвященных применению глюкокортикоидов при лечении пациентов с инфекциями, вызванными генетически близкими коронавирусами (SARS, MERS) или высокопатогенным вирусом гриппа А (H1N1), показали отсутствие влияния на летальность и вероятность возникновения побочных эффектов (Stockman L. J. et al., 2006; Delaney J. W. et al., 2016; Lansbury L. et al., 2016; Arabi Y. M. et al., 2018). Поэтому в начале пандемии системное применение глюкокортикоидов не рекомендовалось (Russell C. D. et al., 2020). Однако, несмотря на отсутствие данных исследований в период начала пандемии, допускалась возможность применения глюкокортикоидов у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 (сепсисом и септическим шоком) (Авдеев С. Н. и соавт., 2020; Shang L. et al., 2020). Рекомендация была основана на данных метаанализа рандомизированных контролируемых исследований, посвященных применению глюкокортикоидов у больных с сепсисом и септическим шоком любой этиологии (Lamontagne F. et al., 2018).

Кардинальное изменение точки зрения на применение глюкокортикоидов у пациентов с COVID-19 произошло после публикации предварительных результатов крупного рандомизированного клинического исследования в июне 2020 года (Horby P. et al., 2020). Авторы изучали только госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19 и доказали, что применение дексаметазона являлось единственным эффективным способом снижения 28-суточной летальности у пациентов, получавших респираторную поддержку. Однако мощность исследования не могла быть достаточной для оценки эффекта глюкокортикоидов у пациентов без респираторной поддержки, летальность которых – существенно ниже. Впоследствии результаты исследования подверглись критике с точки зрения прозрачности и представления результатов в виде пресс-релиза, а не научной публикации (Wise J., Coombes R., 2020). Тем не менее, результаты этого исследования были учтены в рекомендациях ВОЗ «Кортикостероиды при COVID-19» (ВОЗ, 2020) и обновленной редакции Временных методических рекомендаций (Авдеев С. Н. и соавт., 2020).

В дальнейшем применение глюкокортикоидов при COVID-19 в основном изучалось у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания (Fadel R. et al., 2020; Papamanoli A. et al., 2020; Sterne J. A. et al., 2020; Horby P. et al., 2021; Arden-Jones M. R. et al., 2023). Было доказано, что применение глюкокортикоидов у данной группы пациентов снижает показатель летальности, риск перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии и нуждаемость в инвазивной вентиляции легких. Исследования по применению глюкокортикоидов у пациентов с COVID-19 вне критических состояний немногочисленны, а их результаты противоречивы (Li Y. et al., 2020; Salvarani C. et al., 2022; Issak E. R., Amin M. M., 2023).

Несмотря на то, что в Российской Федерации допускается применение глюкокортикоидов при среднетяжелой форме COVID-19, систематические исследования по оценке эффективности глюкокортикоидов не проводились (Авдеев С. Н. и соавт., 2021).

Таким образом, вопрос целесообразности и эффективности применения глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 остается недостаточно изученным и требует дополнительных исследований.

Цель исследования

Прогнозирование эффективности и оптимизация применения глюкокортикоидов у госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

Задачи исследования

1. Изучить и сравнить демографические показатели, сопутствующую патологию, клинические показатели, результаты лабораторных исследований и компьютерной томографии у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, получавших и не получавших глюкокортикоиды.
2. Выявить влияние короткого курса глюкокортикоидов на клинико-лабораторные показатели генерализованного воспаления у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.
3. Определить факторы риска низкой эффективности терапии глюкокортикоидами у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.
4. Разработать прогностическую модель для оценки эффективности применения глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

Научная новизна

Установлена связь между применением глюкокортикоидов и динамикой лабораторных показателей генерализованного воспаления у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. Доказано снижение выраженности генерализованного воспаления после применения короткого курса глюкокортикоидов в рекомендуемых дозах, достигнута стабилизация состояния пациентов без необходимости дальнейшей эскалации лечения.

Впервые у пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19 выявлены факторы риска низкой эффективности применения глюкокортикоидов: количество лимфоцитов менее $1,3 \times 10^9/\text{л}$, количество тромбоцитов менее $150 \times 10^{12}/\text{л}$, наличие температуры тела выше $38,5^\circ\text{C}$. Установлена необходимость их оценки непосредственно перед началом терапии с целью прогноза эффективности лечения.

Впервые разработана прогностическая модель для оценки эффективности применения глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 с использованием показателей количества лимфоцитов, количества тромбоцитов и температуры тела. Доказано, что данная модель обладает высокой прогностической ценностью положительного результата – 81,1% и отрицательного результата – 72,2%, прогностической точностью – 77,5%.

Теоретическая и практическая значимость работы

Новые данные о снижении активности генерализованного воспаления после применения короткого курса глюкокортикоидов в рекомендуемых дозах у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 дополнили представления об эффективности применения глюкокортикоидов у пациентов с COVID-19.

На основании выявленных факторов риска показана возможность практического и теоретического использования регрессионного анализа для прогнозирования эффективности терапии глюкокортикоидами у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19

Математическая модель прогноза эффективности терапии глюкокортикоидами у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, позволяет персонализировать противовоспалительную терапию на раннем этапе лечения. Предложенная модель может быть использована непосредственно перед назначением глюкокортикоидов у госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

Методология и методы исследования

В диссертационном исследовании использована общенаучная методология, включающая системный подход, применение формально-логических, общенаучных и специфических методов. Диссертационное исследование выполнено в дизайне ретроспективного сплошного исследования. Проведен анализ данных историй болезни пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. Для диагностического обследования пациентов использовались широко применяемые в практике шкалы, а также данные полученные с помощью клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования.

Использованы современные методы статистического анализа: математическое моделирование, описательная, сравнительная параметрическая и непараметрическая статистика с определением выраженности взаимосвязей изучаемых факторов.

Формирование базы данных для исследования выполнялось на персональном компьютере в операционной системе Windows 7 с использованием программы Microsoft Office Excel 2013. Для статистического анализа применяли программы Statistica 10.0, SPSS Statistics версия 26.0.0, R version 4.2.2.

Объект исследования – больной, госпитализированный с вероятным (клинически подтвержденным) и подтвержденным (лабораторно) случаем среднетяжелого течения COVID-19, в сочетании с характерными изменениями в лёгких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки.

Предмет исследования – применение глюкокортикоидов в лечении госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Область диссертационного исследования включает изучение эффективности применения и прогнозирование исхода терапии глюкокортикоидами госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, что соответствует п. 4 «Лечение инфекционных болезней: этиотропная, патогенетическая генная терапия, иммунотерапия, диетотерапия, физиотерапия, санаторно-курортное лечение, терапия последствий болезни и реабилитация» специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пациенты, получившие глюкокортикоиды, достоверно отличались от группы не получавших по показателям клеточного состава крови (лимфопения, тромбоцитопения), уровню СРБ (превышение в 6 раз), оценке по шкале NEWS2 (выше в 2 раза), объёму поражения лёгочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (выше в 2 раза), температуре тела (выше на 1,2 °С), были старше (на 16 лет), имели более высокий индекс коморбидности Charlson (выше в 2 раза). Выявленные различия подтверждают адекватный подход к назначению глюкокортикоидов, несмотря на общую трактовку течения инфекции, как среднетяжелое.

2. У пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19 после применения короткого курса глюкокортикоидов регистрируется значимое повышение количества лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, а также снижение уровня С-реактивного белка, нормализация температуры тела, улучшение состояния по шкале NEWS2, что отражает снижение выраженности генерализованного воспаления и эффективность терапии глюкокортикоидами.

3. Количество лимфоцитов менее $1,3 \times 10^9/\text{л}$, количество тромбоцитов менее $150 \times 10^{12}/\text{л}$, наличие фебрильной лихорадки ($\geq 38,5^\circ\text{C}$) являются независимыми предикторами низкой эффективности применения глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19 и предполагают необходимость ранней эскалации противовоспалительной терапии.

4. Разработанная прогностическая модель характеризуется показателем «очень хорошего» качества, высокими показателями

чувствительности и специфичности и позволяет оценить вероятность эффективности терапии глюкокортикоидами до начала их применения у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Высокая достоверность результатов работы определена объемом и сплошным характером выборки, соблюдением критериев включения в исследование, использованием статистических методов анализа и обработки данных, соответствующих поставленной задаче.

Исследование на тему: «Применение глюкокортикоидов в лечении госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19» одобрено решением комитета по этике ФГБУ «3 ЦВКГ им. А. А. Вишневого» Минобороны России от 25 ноября 2020 года, а проведение диссертационного исследования одобрено решением локального этического комитета ФГБОУ «ДПО РМАНПО» Минздрава России (выписка из протокола № 18 от 13.12.2022г.).

Основные положения диссертационного исследования доложены на: ежегодной научно-практической конференции «Инфекционные заболевания в XXI веке. Современные подходы к диагностике и лечению», Москва 23 апреля 2021 года; XIII ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, Москва 24-26 мая 2021 года; I ежегодной интернет-конференции «Покровские чтения», Москва 1-3 ноября 2021 года; XI Международном Интернет Конгрессе специалистов по внутренним болезням, Москва 8-11 февраля 2022 года; VIII межведомственной научно-практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика», Москва 19-20 мая 2022 года, II ежегодной интернет-конференции «Покровские чтения», Москва 1-3 ноября 2022 года.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для опубликования основных результатов диссертационного исследования, получен 1 патент.

Личный вклад соискателя

Автором определена актуальность и степень разработанности проблемы, сформулирована тема, цель и задачи диссертационного исследования; разработан дизайн и определена методология исследования, проанализированы данные историй болезни всех пациентов, включенных в исследование и сформирована база данных с последующим статистическим анализом и интерпретацией результатов, обоснована научная новизна и практическое применение, сформулированы основные положения и выводы диссертационного исследования.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 104 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав (обзора литературы, материалов и методов исследования и трех глав собственных исследований), обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки темы исследования. Список литературы включает 122 источника, в том числе 17 отечественных и 105 зарубежных авторов. В тексте диссертационного исследования содержится 17 таблиц и 15 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Проведенное исследование является обсервационным одноцентровым ретроспективным когортным. Исследование проведено на базе инфекционного центра филиала № 1 ФГБУ «НМИЦ ВМТ А. А. Вишневого» Минобороны России.

На основании данных, полученных из историй болезни, изучались демографические показатели, сопутствующая патология, симптомы, клинические показатели, результаты лабораторных и инструментальных исследований, лечение и исходы пациентов с COVID-19. Дополнительно рассчитывались показатели шкал: NEWS2, 4C Mortality Score, индекс коморбидности Charlson, индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ).

Объем выборки пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 составили данные 121 истории болезни. Полнота выборки была обеспечена охватом всех пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, поступавших последовательно в период с 1 октября 2020 г. по 31 января 2021 г.

Критерий включения в исследование: вероятный (клинически подтверждённый) и подтверждённый (лабораторно) случай COVID-19 в сочетании с характерными изменениями в лёгких по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) КТ-1-2.

Критерий не включения в исследование – наличие критериев тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19.

Обследование пациентов, диагностика основного заболевания, его осложнений, сопутствующих заболеваний, тяжесть состояния пациентов и порядок назначения глюкокортикоидов определялись согласно Временным методическим рекомендациям (ВМР) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версии 8 и 9.

Среднетяжёлое течение COVID-19 характеризовалось: (1) повышением температуры тела выше 38°C; (2) частотой дыхательных движений более 22 в минуту; (3) одышкой при физической нагрузке; (4) изменениями по данным КТ (рентгенографии), типичными для вирусного поражения (объём поражения лёгких - минимальный или средний; КТ 1–2); (5) насыщением крови кислородом (SpO₂) <95%; (6) СРБ сыворотки крови >10 мг/л.

Показанием к назначению глюкокортикоидов вне отделений реанимации и интенсивной терапии служили наличие признаков цитокинового шторма и нарастание синдрома активации макрофагов (уровня ферритина, СРБ сыворотки крови, развитие двух-трёхростковой цитопении). В этих случаях применяли метилпреднизолон 120–125 мг внутривенно через 6–8 ч или дексаметазон 20 мг в сутки внутривенно в два введения в течение не менее 3 дней с последующим постепенным снижением дозы на 20–25% на введение каждые 1–2 суток в течение 3–4 суток, далее на 50% каждые 1–2 суток до полной отмены.

Исходом эффективного применения глюкокортикоидов считалась стабилизация клинического состояния, нормализация лабораторных показателей и отсутствие показаний к эскалации противовоспалительной терапии.

На первом этапе проводилось изучение данных историй болезни всех (n=121) госпитализированных с вероятным (клинически подтвержденным) и подтвержденным (лабораторно) случаем COVID-19 среднетяжелого течения, поступившим последовательно с 1 октября 2020 г. по 31 января 2021 г.

Для проведения сравнительного анализа были сформированы 2 группы пациентов:

Группа 1 (n=71) – пациенты со среднетяжелым течением COVID-19, которым были назначены глюкокортикоиды согласно ВМР;

Группа 2 (n=50) – пациенты со среднетяжелым течением COVID-19, которым глюкокортикоиды не назначались согласно ВМР.

На втором этапе: пациенты со среднетяжелым течением COVID-19, которым были назначены глюкокортикоиды из группы 1 (n=71) были разделены на 2 подгруппы:

Подгруппа 1 (n=53) – пациенты, кому назначение глюкокортикоидов оказалось эффективным;

Подгруппа 2 (n=18) – пациенты, у которых курс глюкокортикоидов оказался недостаточно эффективным и потребовалась эскалация противовоспалительной терапии с использованием ингибиторов интерлейкина (ИИЛ).

На третьем этапе, после того, как были выявлены различия по показателям абсолютного количества лимфоцитов, тромбоцитов и температуры тела у пациентов из подгруппы 1 (n=53) и подгруппы 2 (n=18), количественные данные были переведены в бинарные. За абсолютную лимфопению принимали уровень лимфоцитов $\leq 1,3 \times 10^9/\text{л}$, за тромбоцитопению – уровень тромбоцитов $\leq 150 \times 10^{12}/\text{л}$. За фебрильный характер лихорадки принимали уровень температуры тела $\geq 38,5^\circ\text{C}$. (от $38,5^\circ\text{C}$ и выше). Далее пациенты были разделены на группы по бинарному значению показателей для составления таблиц сопряженности.

Для решения поставленных в исследовании задач применяли основные статистические методы: описательной статистики и статистической оценки; проверки статистических гипотез; статистического моделирования.

Проверку принадлежности выборок к нормальному распределению, осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка для разных объемов выборок. Категориальные переменные выражались в виде частоты и процентов. Количественные данные с нормальным распределением выражались в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для сравнения количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, применяли медианы значений (Me) и межквартильные интервалы [Q25; Q75]. Анализ достоверных различий между двумя независимыми группами проводили с помощью U-критерия Манна – Уитни. Анализ различий между двумя зависимыми группами проводили с помощью W-критерия Вилкоксона. Для выявления наличия взаимосвязи между показателями применяли следующие непараметрические методы корреляционного анализа: ранговая корреляция по Спирмену. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали отношение шансов (ОШ), рассчитывались значения 95% доверительного интервала (ДИ), значимость взаимосвязи исхода и фактора считались доказанной, в случае нахождения ДИ за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1. Достоверно статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Для прогнозирования эффективности терапии глюкокортикоидами использовали логистический регрессионный анализ. Прогностическую оценку модели оценивали с помощью ROC-анализа, по данным которого определяли значения чувствительности и специфичности прогноза в оптимальной точке разделения. Качество построенной модели оценивалась по площади под кривой ROC AUC (Area under ROC). ROC-анализ и построение ROC-кривых проводили с применением программы SPSS Statistics версия 26.0.0.

Построение прогностических номограмм проводилось в среде R Software version 4.2.2.

Результаты исследования и их обсуждение

Основные результаты обследования всех пациентов. Средний возраст включённых в исследование пациентов составил $53,1 \pm 13,3$ (50,6–55,5) года, преобладали лица мужского пола – 76,1%.

У 76 пациентов (60,3%) имелись сопутствующие хронические заболевания и их сочетания. Индекс коморбидности Charlson составил 1 [0; 3] балл, с расчетной 10-летней выживаемостью 96 [77; 98]%. Среди сопутствующей патологии наиболее часто регистрировались гипертоническая болезнь (44,6%), повышенный индекс массы тела (38,9%) и сахарный диабет (15,7%). Существенно реже наблюдались хроническая болезнь почек (4,9%), хронический гепатит (2,5%), злокачественные новообразования (3,2%), хроническая обструктивная болезнь лёгких (1,6%).

Пациенты были госпитализированы в стационар в среднем на $7,5 \pm 3,2$ (6,9–8,1) день болезни. Продолжительность госпитализации составила в среднем

14,7±4,7 (13,9–15,6) суток. Выписаны с полным выздоровлением 113 (93,4%) человек; 2 (1,6%) пациента переведены в другие учреждения для проведения высокотехнологичных методов лечения: экстракорпоральной мембранной оксигенации крови и заместительной почечной терапии, из них один пациент погиб, второй выписан с выздоровлением на 16-е сутки. Всего умерло 6 (5%) пациентов: причиной смерти были острая дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность.

Наиболее частыми клиническими симптомами при поступлении у больных были: общая слабость (97,5%), повышение температуры тела (83,5%), сухой кашель (77,7%). У 1/4 пациентов отмечались одышка (28,9%) и аносмия (23,9%). Другие симптомы включали головную боль, выделение мокроты, тошноту/рвоту, боль в горле, диарею.

Респираторная поддержка с применением кислорода потребовалась 38 (31,4%) пациентам, 10 (8,3%) – неинвазивная и 8 (6,6%) – инвазивная вентиляция лёгких. С целью повышения оксигенации крови у 37 (30,6%) пациентов применялась прон-позиция, медиана продолжительности составила 9 [5; 15] суток.

При поступлении у пациентов выявлены изменения в легких, которые соответствовали типичным для вирусного поражения и оценивались на уровне КТ 1 [1; 2]. Также отмечалось повышение уровня СРБ до 25,2 [11,1; 68,0] мг/л (Таблица 1).

Таблица 1 – Показатели всех пациентов при поступлении в стационар

Показатели	n=121
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	5,5 [4,6; 7,0]
Количество лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	1,5 [1,0; 1,9]
Количество нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$	3,5 [2,4; 4,7]
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	170 [134; 202]
Количество эритроцитов, $\times 10^9/\text{л}$	4,8 [4,5; 5,1]
Гемоглобин, г/л	144 [134; 154]
С-реактивный белок, мг/л	25,2 [11,1; 68,0]
Температура тела, °С	37,4 [36,8; 38,2]
Компьютерная томография органов грудной клетки, КТ 1–4	1 [1; 2]
SpO ₂ без инсуффляции кислорода	97,0 [96; 98]
Частота дыхательных движений в минуту	18,0 [18; 20]
Индекс массы тела	28,6 [26,4; 31,1]

Выявленные изменения (КТ ОГК, уровень СРБ) являются критериями среднетяжелого течения COVID-19 согласно классификации COVID-19 по степени тяжести (Авдеев С.Н. и соавт., 2022).

При сравнении групп пациентов, не получивших (группа 1) и получивших глюкокортикоиды (группа 2) до назначения глюкокортикоидов выявлены достоверные различия по всем изученным показателям ($p < 0,05$), за исключением количества лейкоцитов (Таблица 2).

Таблица 2 – Показатели пациентов на момент определения назначения (группа 1) или не назначения (группа 2) глюкокортикоидов

Показатели	Группа 1 (n=50)	Группа 2 (n=71)	p
Длительность болезни, сутки	–	7,9±3,0 (7,2–8,6)	–
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	5,1 [4,2; 6,9]	6,0 [4,8; 7,7]	>0,05
Количество лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	1,7 [1,4; 2,0]	1,2 [0,9; 1,7]	<0,05
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	184,0 [148; 211]	159,0 [122; 197]	<0,05
C-реактивный белок, мг/л	11,5 [6,7; 19,8]	59,3 [26,5; 75,7]	<0,05
Температура тела, °С	36,9 [36,7; 37,4]	38,1 [37,5; 38,5]	<0,05
Компьютерная томография органов грудной клетки, КТ 1–4	1 [1; 2]	2 [1; 2]	<0,05
Средний возраст, лет	43,0 [40; 52]	59,0 [47; 66]	<0,05
Оценка по шкале NEWS2, балл	0 [0; 1]	2,0 [1; 4]	<0,05
SpO ₂ без инсуффляции кислорода	97,0 [97; 98]	95,0 [93; 97]	<0,05
Частота дыхательных движений в минуту	18 [17; 18]	18,0 [18; 20]	<0,05
Индекс массы тела	27,7 [24,2; 29,6]	29,4 [27,1; 32,7]	<0,05
Индекс коморбидности Charlson, балл	0 [0; 1]	2 [1; 3]	<0,05
10 - летняя выживаемость, %	98 [96; 98]	90 [77; 96]	<0,05

Полученные данные, демонстрируют наличие достоверных различий в группах по клеточному составу крови (лимфопения, тромбоцитопения), по уровню СРБ (превышение в 6 раз), оценке по шкале NEWS2, объёму поражения лёгочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (превышение в 2 раза) у пациентов, получивших курс глюкокортикоидов, что позволяет рассматривать данную группу как пациентов с прогрессированием синдрома активации макрофагов.

При анализе полученных данных установлено, что пациенты группы 2 (n=71) имели показания для назначения противовоспалительной терапии глюкокортикоидами, а пациентам группы 1 терапия глюкокортикоидами не была показана. Таким образом, можно сделать вывод об адекватном подходе к назначению патогенетической терапии в изучаемых группах.

Противовоспалительная терапия глюкокортикоидами была назначена 71 (58,7%) пациенту. Дексаметазон получили 70 пациентов в средней курсовой дозе 120,0 [100,0; 156,0] мг. Пульс-терапия метилпреднизолоном в курсовой дозе 3 г в течение 3 дней была назначена одному больному. Средняя суточная доза глюкокортикоидов (в перерасчете на эквивалентную дозу дексаметазона) составила 14,3 [13,3; 16,0] мг в сутки, продолжительность лечения составила 9 [7-11] дней.

Начало лечения глюкокортикоидами в среднем пришлось на 7,9±3,0 сутки (7,2–8,6) болезни или на 1,0 сутки [1,0; 2,0] госпитализации.

После завершения курса глюкокортикоидов наблюдалось достоверное изменение ($p < 0,05$) всех изученных показателей, за исключением сатурации кислорода (SpO_2) (Таблица 3).

Таблица 3 – Показатели пациентов до и после курса глюкокортикоидов (n=71)

Показатель	До лечения	После лечения	p
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,0 [4,8; 7,7]	10,3 [8,3; 12,3]	<0,01
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,2 [0,9; 1,7]	2,2 [1,3; 2,8]	<0,01
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	159,0 [127,0; 197,0]	252,0 [200,0; 340,0]	<0,01
С-реактивный белок, мг/л	59,3 [26,5; 75,7]	5,1 [1,2; 12,8]	<0,01
Температура тела, °С	38,1 [37,5; 38,5]	36,6 [36,6; 36,6]	<0,01
Оценка по шкале NEWS2, балл	2,0 [1; 4]	0 [0; 2]	<0,01
SpO_2 без инсуффляции кислорода	95 [93; 97]	97 [93; 98]	>0,05
Частота дыхательных движений в минуту	18 [18; 20]	18 [17; 19]	<0,05

У пациентов наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) повышение количества лейкоцитов (71,6%), лимфоцитов (83,3%) и тромбоцитов (58,4%). После применения глюкокортикоидов концентрация С-реактивного белка, температура тела и оценка по шкале NEWS2 снизились до уровня нормальных значений ($p < 0,05$).

Таким образом, достоверные позитивные изменения изученных показателей свидетельствуют о снижении интенсивности воспалительной реакции, активации ростков костного мозга и позитивной клинической и лабораторной динамике признаков COVID-19.

У 18 (25%) пациентов применение глюкокортикоидов не привело к снижению воспаления и стабилизации состояния, им потребовалось дополнительное назначение ингибиторов интерлейкина. У этих пациентов в среднем через 5,5 [3; 6] дней от начала терапии глюкокортикоидами зарегистрирована негативная динамика: нарастание выраженности респираторных нарушений (снижение показателя SpO_2 и увеличение ЧДД) и уровня СРБ.

При сравнении показатели этой группы (n=18) до применения глюкокортикоидов и перед назначением ингибиторов интерлейкина, выявлены достоверные различия по всем изученным параметрам ($p < 0,05$), за исключением количества лимфоцитов и концентрации фибриногена (Таблица 4).

Таблица 4 – Показатели пациентов, получивших последовательно глюкокортикоиды и ингибиторы интерлейкина

Показатель	Перед назначением глюкокортикоидов (n=18)	Перед назначением ИИЛ (n=18)	p
Сутки болезни, на которые назначен глюкокортикоиды/ИИЛ	7 [5; 8]	11 [9; 13]	<0,05
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,1 [4,2; 6,8]	10,1 [7,9; 12,0]	<0,05
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,0 [0,7; 1,3]	1,0 [0,7; 1,2]	>0,05
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	138,5 [120; 160]	200 [149; 245]	<0,05
С-реактивный белок, мг/л	61,5 [33,9; 80,9]	83 [44,5; 121,9]	<0,05
Температура тела, °С	38,5 [38,5; 39,0]	37,7 [37,1; 38,1]	<0,05
Оценка по шкале NEWS2, балл	2 [1; 2]	5 [3; 5]	<0,05
SpO ₂ без инсуффляции кислорода	95 [93; 96]	90 [88; 93]	<0,05
Частота дыхательных движений/ мин	18 [18; 20]	24 [20; 24]	<0,05
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	3,4 [3,9; 4,4]	7,6 [6,4; 10,2]	<0,05
ИСНЛ	3,1 [2,2; 6,3]	8,6 [5,3; 12,8]	<0,05
Фибриноген, г/л	4,8 [3,8; 5,5]	5,2 [3,9; 6,4]	>0,05
Оценка по шкале 4С Mortality, балл	5,5 [4,0; 9,0]	9,0 [6,0; 13,0]	<0,05

Низкая эффективность применения глюкокортикоидов подтверждалась достоверным повышением показателей в динамике: СРБ, ИСНЛ, оценке по шкале NEWS2 и 4С Mortality, нарастанию респираторных нарушений (SpO₂ и ЧДД).

Определение факторов риска неэффективного применения глюкокортикоидов. Проведено сравнение пациентов с эффективным (n=53, подгруппа 1) и неэффективным (n=18, подгруппа 2) применением глюкокортикоидов. До назначения глюкокортикоидов выявлены достоверные различия показателей абсолютного количества лимфоцитов, тромбоцитов и температуры тела (Таблица 5). Указанные показатели достоверно чаще наблюдали в группе с отсутствием эффекта от терапии глюкокортикоидами. По остальным показателям достоверных различий в подгруппах выявлено не было. Таблица 5 – Показатели, достоверно различавшиеся у пациентов подгрупп 1 и 2

Показатели	Подгруппа 1 (n=53)	Подгруппа 2 (n=18)	p
Количество лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	1,4 [0,9; 1,9]	1,0 [0,7; 1,3]	<0,05
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	172 [127; 215]	138,5 [120; 160]	<0,05
Температура тела, °С	37,9 [37,5; 38,5]	38,5 [38,5; 39,0]	<0,05

Наличие абсолютной лимфопении ($p=-0,27$, $p<0,05$), тромбоцитопении ($p=-0,28$, $p<0,05$) и фебрильной лихорадки ($p=0,39$, $p<0,01$) умеренно коррелировали с низким ответом на применение глюкокортикоидов и указывали на необходимость ранней эскалации противовоспалительной терапии. Низкая эффективность ответа на терапию глюкокортикоидами и необходимость эскалации противовоспалительной терапии ингибиторами интерлейкина

наблюдалась в среднем на 5,5 [3; 6] сутки от начала применения глюкокортикоидов. В первые 5 суток лечения ИИЛ были назначены 6 (33%) пациентам, остальные 12 (66%) получали ИИЛ после 5 суток.

Для определения вероятности эффективного применения глюкокортикоидов были сформулированы 3 статистические гипотезы: (1) при нормальном количестве лимфоцитов по сравнению с лимфопенией – выше вероятность успешного применения глюкокортикоидов, (2) при нормальном количестве тромбоцитов по сравнению с тромбоцитопенией – выше вероятность успешного применения глюкокортикоидов, (3) при субфебрильной температуре тела по сравнению с фебрильной температурой – выше вероятность успешного применения глюкокортикоидов. Для определения количественной оценки взаимосвязи фактора риска и исхода были сформированы таблицы сопряженности и произведен расчёт ОШ и 95% ДИ (Таблица 5).

Таблица 5 – Эффективность (да) или неэффективность (нет) применения глюкокортикоидов у пациентов с лимфопенией, тромбоцитопенией и фебрильной лихорадкой по сравнению с их отсутствием

Показатель	Эффективность применения глюкокортикоидов			ОШ 0,219, 95% ДИ (0,064-0,755), p <0,05
	да (23)	нет (14)	всего (37)	
Лимфопения	да (30)	нет (4)	всего (34)	ОШ 0,273, 95% ДИ (0,085-0,877), p <0,05
Лимфоциты N	да (22)	нет (13)	всего (35)	
Тромбоцитопения	да (31)	нет (5)	всего (36)	ОШ 0,103, 95% ДИ (0,022-0,495), p <0,05
Тромбоциты N	да (24)	нет (16)	всего (40)	
Фебрильная T °C	да (29)	нет (2)	всего (31)	
Субфебрильная T °C				

Значимость факторов риска расположена в порядке убывания: фебрильная лихорадка, лимфопения, тромбоцитопения. Для всех 3-х гипотез был получен коэффициент ОШ <1 с верхними и нижними границами 95% ДИ <1. Все 3 гипотезы являются верными, у пациентов 2 группы по сравнению группой 1:

1. Фебрильная лихорадка повышает неэффективность глюкокортикоидов в 9,7 раз (Рисунок 1);

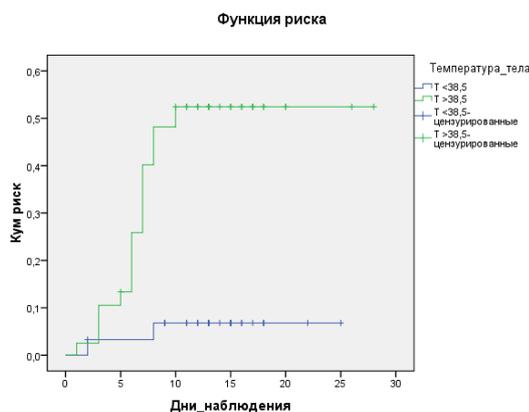


Рисунок 1 – Риск неэффективного применения глюкокортикоидов у пациентов с фебрильной и субфебрильной лихорадкой

2. Лимфопения повышает неэффективность глюкокортикоидов в 4,6 (Рисунок 2);

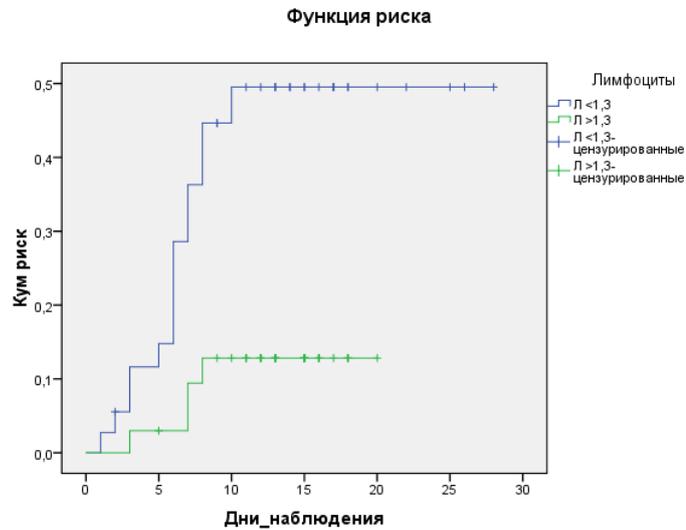


Рисунок 2 – Риск неэффективного применения глюкокортикоидов у пациентов с лимфопенией и нормальным количеством лимфоцитов

3. Тромбоцитопения повышает неэффективность глюкокортикоидов в 3,7 раз (Рисунок 3).

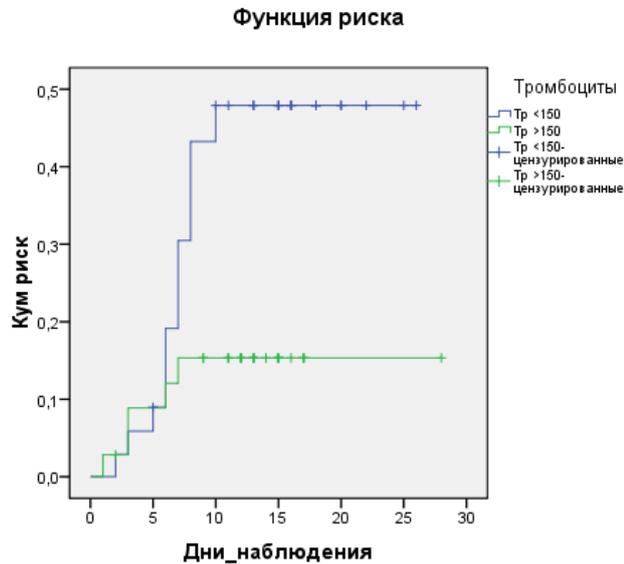


Рисунок 3 – Риск неэффективного применения глюкокортикоидов у пациентов с тромбоцитопенией и с нормальным количеством тромбоцитов

Прогноз эффективности терапии глюкокортикоидами. Для прогнозирования эффективности терапии глюкокортикоидами по данным абсолютного количества лимфоцитов, тромбоцитов и температуры тела использовался логистический регрессионный анализ.

Для модели в целом: Хи-квадрат равен 19,176 при 3 степенях свободы, $p=0,00025$ означает, что существует связь между переменными логистической модели, а именно: количеством лимфоцитов, тромбоцитов, температурой тела и результатом применения глюкокортикоидов.

Каждый из изученных факторов (Таблица 6) независимо ассоциирован ($p<0,05$) с исходом изучаемого события – эффективностью применения глюкокортикоидов.

Таблица 6 – Взаимосвязь факторов риска и эффективности терапии глюкокортикоидами

Факторы риска	Регрессионный коэффициент В	SD	χ^2 Вальда	p	ОШ
Количество лимфоцитов	1,195	0,595	4,031	0,045	3,303
Количество тромбоцитов	0,014	0,007	4,030	0,045	1,014
Температура тела	-1,183	0,512	5,346	0,021	0,306
В0	42,650	19,591	4,739	0,029	3,331

Формула расчёта уравнения логистической регрессии:

$$P = 1/(1+e^{-(b_0+b_1X_1+b_2X_2+b_3X_3)}),$$

где e – константа, основание натурального логарифма (2,72); b_0, b_1, b_2, b_3 – рассчитанные регрессионные коэффициенты независимых признаков; X_1 – абсолютное количество лимфоцитов; X_2 , – количество тромбоцитов; X_3 – температура тела.

Таким образом, уравнение логистической регрессии для вычисления вероятности эффективности терапии глюкокортикоидами является следующим:

$$P = 1/1+2,72^{-(42,65+1,19 \times X_1 + 0,014 \times X_2 - 1,183 \times X_3)}.$$

При введении в уравнение значений количества лимфоцитов, тромбоцитов и температуры тела, рассчитывается значение вероятности эффективного применения глюкокортикоидов (P), при этом P может быть от 0 до 1. Если расчетное значение $P \geq 0,5$ – высока вероятность эффективного применения глюкокортикоидов, при $P < 0,5$, – низкая. Модель является статистически значимой ($p=0,00025$) и имеет точность – 77,46 %. Чувствительность модели – 90,6%, специфичность – 38,9%.

Оценка качества математической модели проводилась с помощью ROC-кривую (Receiver operating characteristic). Качество модели оценивалась по площади под кривой ROC AUC (Area under ROC), которая составила $0,81 \pm 0,05$ (95% 0,703 - 0,920), что расценивается как «очень хорошее» (Трухачева Н. В., 2013; Григорьев С.Г. и соавт., 2016). Определена оптимальная точка отсечения ROC AUC модели (0,697), этой точке соответствует показатель чувствительности – 81,1%, специфичности – 72,2%. Таким образом, нижний порог вероятности успешного применения глюкокортикоидов составляет 0,697, именно при этом показателе достигается максимально сбалансированная чувствительность и специфичность модели.

Для практической работы разработано 2 варианта расчета вероятности эффективного применения глюкокортикоидов: с помощью специального приложения или построения прогностической номограммы (Рисунок 4).

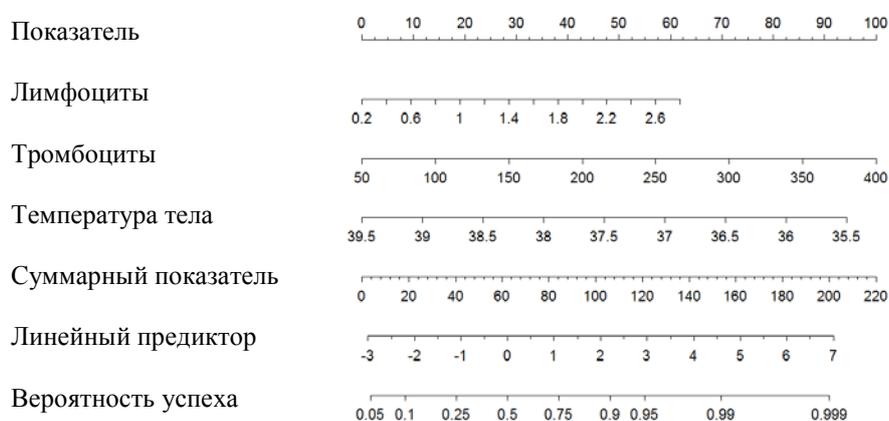


Рисунок 4 – Номограмма для вычисления эффективности терапии глюкокортикоидами

ВЫВОДЫ

1. Изученная популяция госпитализированных пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19 характеризовалась средним возрастом ($53,1 \pm 13,3$), преобладали лица мужского пола (76,1%); хроническая патология выявлена у 60,3%; все пациенты имели характерные симптомы инфекции в момент госпитализации ($7,1 \pm 3,0$ день болезни), признаки воспаления и поражения лёгочной ткани (КТ-1). Пациенты, получившие глюкокортикоиды, достоверно отличалась от группы не получавших по показателям клеточного состава крови (лимфопения, тромбоцитопения), уровню СРБ (превышение в 6 раз), оценке по шкале NEWS2 (выше в 2 раза), объёму поражения лёгочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (выше в 2 раза), температуре тела (выше на $1,2^{\circ}\text{C}$), были старше (на 16 лет), имели более высокий индекс коморбидности Charlson (выше в 2 раза).

2. После завершения короткого курса глюкокортикоидов наблюдалась позитивная динамика, которая характеризовалась нормализацией количества лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, СРБ, температуры тела ($p < 0,05$), что свидетельствовало о снижении интенсивности воспалительной реакции, активации ростков костного мозга и позитивной клинической и лабораторной динамике COVID-19.

3. Сниженное количество лимфоцитов ($\leq 1,3 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитов ($\leq 150 \times 10^{12}/\text{л}$) в анализе крови, фебрильная лихорадка ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) у пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19 на момент госпитализации являются

предикторами низкой эффективности применения глюкокортикоидов в стандартной дозе коротким курсом и свидетельствуют о необходимости на раннем этапе лечения проводить комбинированную противовоспалительную терапию с использованием ингибиторов интерлейкина.

4. Разработанная прогностическая модель для оценки эффективности терапии глюкокортикоидами на основе показателей количества лимфоцитов, тромбоцитов и уровня температуры тела, характеризуется «очень хорошим» качеством и при оптимальной точке отсечения (0,697) обладает высокими показателями чувствительности (81,1%) и специфичности (72,2%).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшее изучение применения глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 целесообразно продолжить в формате крупного проспективного рандомизированного клинического исследования, с определением оптимального режима дозирования, наиболее эффективных молекул глюкокортикоидов и способах их введения. Необходимо выявить наличие взаимосвязи между эффектом от терапии глюкокортикоидами и уровнем экспрессии глюкокортикоидного рецептора на различных стадиях воспаления.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки риска низкой эффективности терапии глюкокортикоидами у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 необходимо учитывать наличие сниженного количества лимфоцитов менее $1,3 \times 10^9/\text{л}$ (повышается риск низкой эффективности в 4,6 раза), сниженного количества тромбоцитов менее $150 \times 10^{12}/\text{л}$ (повышается риск низкой эффективности в 3,7 раза), температура тела выше $38,5^{\circ}\text{C}$ (повышается риск низкой эффективности в 9,7 раза).

2. Алгоритм применения математической модели прогноза эффективности терапии глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 необходимо использовать следующим образом: в формулу

$$P = 1/1 + 2,72^{-(42,65 + 1,19 \times X_1 + 0,014 \times X_2 - 1,183 \times X_3)},$$

где X_1 – количество лимфоцитов; X_2 , – количество тромбоцитов; X_3 – температура тела, вносятся показатели и вычисляются значения P . При $P \geq 0,697$ вероятность эффективного применения глюкокортикоидов определяют, как высокую, а при $P < 0,697$ – как низкую.

3. Эффективность терапии глюкокортикоидами оценивать по показателям: уровня СРБ, тяжесть по шкале NEWS2 и по шкале 4С Mortality, ИСЛН, показателям сатурации и количества дыхательных движений в минуту. Снижение уровня одышки, маркеров воспаления и бальной оценки по указанным шкалам свидетельствует об эффективности применения глюкокортикоидов.

4. При практическом применении прогностической номограммы для каждого фактора риска определяются соответствующие значения баллов на шкале «Показатель» (0-100), которые затем суммируются, результат считывается

по шкале «Суммарный показатель», а затем по шкале «Вероятность успеха» определяется прогноз терапии глюкокортикоидами.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ефремов, Д. О. Эффективность применения кортикостероидов в лечении госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) / Д. О. Ефремов, В. Б. Белобородов, И. А. Ковалев, А. В. Мешков // Терапия. – 2021. – Т. 7, № 4 (46). – С. 25-33. 9 с/2,25 с. ИФ – 0,319.

2. **Ефремов, Д. О. Применение кортикостероидных гормонов у пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19: какие цели могут быть достигнуты / Д. О. Ефремов, В. Б. Белобородов, А. В. Мешков // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 23-36. 14 с/4,66 с. ИФ – 0,311.**

3. **Ефремов, Д. О. Роль и место патогенетической терапии глюкокортикостероидными гормонами в лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) / Д. О. Ефремов, В. Б. Белобородов // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 11. – С. 1395-1400. 6 с/3 с. ИФ – 1,678.**

4. Ефремов, Д. О. Факторы риска недостаточной эффективности применения глюкокортикостероидов у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 / Д. О. Ефремов, В. Б. Белобородов // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 2 S1. – С. 42. 1 с/0,5 с. ИФ – 1,581.

5. **Ефремов, Д. О. Способ прогнозирования эффективности глюкокортикоидной терапии у пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19 на основе простых клинических и лабораторных данных / Д. О. Ефремов, В. Б. Белобородов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2022. – Т. 27, № 2. – С. 75-88. 14 с/7 с. ИФ – 0,311.**

6. Ефремов, Д. О. Прогноз эффективности монотерапии глюкокортикостероидами у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 / Д. О. Ефремов, В. Б. Белобородов // Дни вирусологии 2022: Сборник тезисов, Санкт-Петербург, 03–05 октября 2022 года / Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева, ... – Санкт-Петербург: ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, 2022. – С. 46-47. 2 с/1 с.

7. Пат. № 2780933 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/48, A61B 5/01. Способ прогнозирования эффективности проведения противовоспалительной терапии глюкокортикостероидными гормонами у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 / Д. О. Ефремов, В. Б. Белобородов; опубл. 04.10.2022, БИ № 28.

8. Ефремов, Д. О. Факторы риска и прогноз эффективности монотерапии глюкокортикостероидами у пациентов со среднетяжелым течением

COVID-19 / Д. О. Ефремов, В. Б. Белобородов // Материалы II интернет-конференции по инфекционным болезням "Покровские чтения": Сборник тезисов конференции, Москва, 01–03 ноября 2022 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Медицинское Маркетинговое Агентство", 2022. – С. 19. 1 с/0,5 с.

9. Ефремов, Д. О. Результаты применения противовоспалительной терапии глюкокортикостероидами в лечении госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 / Д. О. Ефремов, В. Б. Белобородов // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: Сборник трудов XV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, Москва, 27–29 марта 2023 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Медицинское Маркетинговое Агентство", 2023. – С. 83. 1 с/0,5 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВМР – Временные методические рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИИЛ – ингибиторы интерлейкина

ИСНЛ – индекс соотношения нейтрофилов и лейкоцитов

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

СРБ – С-реактивный белок

COVID-19 – новая коронавирусная инфекция (англ. «Coronavirus disease 2019»)

MERS – ближневосточный респираторный синдромом (англ. «Middle East respiratory syndrome»)

NEWS2 – (англ. «National Early Warning Score 2»)

SARS – тяжелый острый респираторный синдром (англ. «Sever acute respiratory syndrome»)

SARS-CoV-2 – коронавирус 2 типа, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (англ. «Sever acute respiratory syndrome-related coronavirus 2»)