

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЕФРЕМОВ

Дмитрий Олегович

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

3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Белобородов Владимир Борисович

доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Общие сведения и геномные эффектов глюкокортикоидов.....	14
1.2. Применение глюкокортикоидов лечению инфекций, близких к COVID-19.....	20
1.3. Применение глюкокортикоидов при COVID-19.....	24
1.3.1. Применение глюкокортикоидов у пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19.....	25
1.3.2. Применение глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Общая характеристика исследования.....	36
2.2. Общая характеристика медицинского вмешательства.....	37
2.3. Принципы формирования групп.....	42
2.4. Статистические методы.....	43
2.5. Построение прогностической модели.....	44
ГЛАВА 3. ПРИМЕНЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ У ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНЕТЯЖЁЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19.....	45
3.1. Демографические данные, сопутствующая патология и исход пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19.....	45
3.2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19.....	47
3.3. Сравнительная характеристика пациентов, получавших и не получавших терапию глюкокортикоидами.....	49
3.4. Динамика клинико-лабораторных изменений при применении глюкокортикоидов.....	52
ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ РИСКА НЕЭФФЕКТИВНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ	55

4.1. Демографические данные, сопутствующая патология, симптомы и исход пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19, получавших глюкокортикоиды.....	55
4.2. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика пациентов с эффективным и неэффективным применением глюкокортикоидов.....	58
4.3. Факторы риска неэффективного применения глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19.....	61
ГЛАВА 5. ПРОГНОЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ.....	66
5.1. Описание модели эффективности проведения терапии глюкокортикоидами.....	66
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	82
ВЫВОДЫ.....	84
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	86
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	87
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	90

ВВЕДЕНИЕ

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 [29, 75, 117].

У большинства инфицированных лиц заболевание протекало в асимптомной (без клинических признаков) форме, у значительной части пациентов – в виде нетяжелой острой респираторной инфекции. Однако, около 15% пациентов с манифестной инфекцией нуждались в госпитализации, а 5% – имели высокий риск развития неблагоприятных исходов: острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), шока, летального исхода [27, 29].

У лиц с бессимптомным или лёгким течением заболевания благодаря эффективному иммунному ответу происходила быстрая элиминация вируса и процесс воспаления не принимал генерализованного характера. Однако в случае неэффективного или чрезмерного иммунного ответа возникало 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 (ИЛ-1, ИЛ-6) и других маркеров острой фазы воспаления. При неблагоприятном течении инфекции развивается, так называемый, синдром цитокинового шторма [53, 77].

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 [5].

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 [9, 10, 17, 75].

Важным компонентом лечения COVID-19 является снижение активности генерализованного воспаления [12]. 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 [21, 51, 58]. Однако доказательств эффективности применения глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19, не нуждающихся в респираторной поддержке, в настоящее время недостаточно [30, 51, 98].

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 [19]. 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 [22, 34, 40, 63, 99].

Поэтому в начале пандемии системное применение глюкокортикоидов не рекомендовалось [88].

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) [1, 33, 94]. Рекомендация была основана на данных метаанализа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных применению глюкокортикоидов у больных с сепсисом и септическим шоком любой этиологии [62].

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 [50]. 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 этого исследования подверглись критике с точки зрения прозрачности и представления результатов в виде пресс-релиза, а не научной публикации [113]. Тем не менее, результаты этого исследования, были учтены в рекомендациях ВОЗ «Кортикостероиды при COVID-19» (ВОЗ, 2020) и обновлена редакция отечественных Временных методических рекомендаций [35, 2].

В дальнейшем применение глюкокортикоидов при COVID-19 в основном изучалось у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания [23, 43, 51, 83, 98]. 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 [56, 69, 89].

Несмотря на то, что в Российской Федерации допускается применение глюкокортикоидов при среднетяжелой форме COVID-19, систематические исследования по оценке эффективности глюкокортикоидов не проводились [4].

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 исследования

Установлена связь между применением глюкокортикоидов и динамикой лабораторных показателей генерализованного воспаления у пациентов со среднетяжёлым 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.

Положения, выносимые на защиту

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 °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 тяжести 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.).

Апробация работы состоялась 28.06.2023 года на расширенном заседании кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

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.

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.

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие сведения и геномные эффекты глюкокортикоидов

Кортикостероиды по активности относительно гидрокортизона условно разделяют на минералокортикоиды и глюкокортикоиды. Минералокортикоиды преимущественно влияют на солевой и водный баланс, а глюкокортикоиды – имеют широкий спектр активности и влияют на глюконеогенез и иммунный гомеостаз, обладают выраженным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием [26].

Глюкокортикоиды – общее название натуральных гормонов, синтезируемых и секретируемых корой надпочечников и их синтетических аналогов. Синтетическими аналогами глюкокортикоидов являются преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, бетаметазон, дексаметазон, триамцинолон и гидрокортизон. Глюкокортикоиды оказывают важное влияние и регулируют многие физиологические функции: воспаление, метаболизм, рост и развитие организма. Глюкокортикоиды обладают антипролиферативными и противовоспалительными свойствами благодаря которым на протяжении многих лет используются в лечении различных инфекционных, аллергических, воспалительных, аутоиммунных заболеваний и злокачественных новообразований [87, 93]. В наши дни около 1–3% взрослого населения получают глюкокортикоиды, однако помимо терапевтического эффекта, при их длительном применении, может развиваться ряд нежелательных явлений. При длительном приеме у пациентов наблюдается: ожирение, иммуносупрессия, замедленное заживление ран, задержкой роста у детей, гирсутизм, сахарный диабет, депрессивные расстройства, синдромом Кушинга и остеопороз. При применении глюкокортикоидов короткими курсами могут развиваться гипергликемия, возникать задержка жидкости и артериальная гипертензия, однако, они обычно быстро регрессируют после завершения терапии [82,91]. Именно нежелательные явления являются основной причиной ограничения

применения глюкокортикоидов, а вероятность развития иммуносупрессии ограничивает их применение при инфекционных заболеваниях [39, 92].

Противовоспалительное действие глюкокортикоидов реализуется за счет стимуляции синтеза противовоспалительных и подавления – провоспалительных цитокинов. Изучение терапевтических свойств глюкокортикоидов и побочных эффектов их применения (на молекулярном уровне) является актуальной целью исследований биомедицины. Глюкокортикоиды реализует свое действие через глюкокортикоидный рецептор (ГР), который экспрессирован, практически, во всех клетках/тканях и регулирует широкий спектр биологических реакций, отличающихся по выраженности и специфичности. Открытие и последующее изучение ГР привело к современным представлениям о молекулярных механизмах действия глюкокортикоидов [48].

Установлено, что ГР это белок из семейства ядерных рецепторов, лиганд-зависимых факторов транскрипции, кодируется одним геном NR3C1, расположенным на 5 хромосоме (5q31Y32) и состоит из 9 экзонов. ГР – модульный белок, состоящий из трех функциональных доменов: N-концевого регуляторного домена (NTD), центрального ДНК-связывающего домена (DBD), шарнирной области и C-концевого лиганд-связывающего домена (LBD) [26, 107].

N-концевой регуляторный домен содержит модуль, необходимый для взаимодействия ГР с различными регуляторными белками. ДНК-связывающий домен имеет два центра с ионами Zn^{2+} , обеспечивающих связывание ГР со специфическими последовательностями ДНК, которые индуцируют димеризацию рецептора и его перемещение в ядро клетки. Домены DBD и LBD соединены шарнирной областью, что определяет димерную структуру ГР. C-концевой лиганд-связывающий домен (LBD) участвует во взаимодействии гормона с рецептором и индуцирует активацию и перемещение ГР в ядро клетки [107]. Конечная часть состоит из двух экзонов (9- α и 9- β): они определяют наличие двух изоформ ГР. Изоформа с экзоном 9- α называется ГР- α , изоформа с экзоном 9- β – ГР- β . Изоформы ГР- α и ГР- β обладают высокой гомологией и имеют одинаковую последовательность

аминокислот до 727 нуклеотида и отличаются только строением С-концевого домена: у ГР- α он состоит из 50, а у ГР- β – из 15 аминокислот. Именно из-за укороченного лиганд-связывающего домена ГР- β не способен связывать глюкокортикоиды, что и определяет его функциональное отличие от ГР- α . ГР- α является наиболее распространенной изоформой и классическим цитоплазматическим рецептором. ГР- α функционирует как лиганд-зависимый фактор транскрипции, способен связываться с глюкокортикоидами и определять их эффекты. ГР- β располагается в ядре клетки, не способен связывать глюкокортикоиды и влиять на транскрипцию генов. Однако, ГР- β способен изменять активность ГР- α связываясь с ним, что приводит к уменьшению количества свободных молекул ГР- α . Кроме того, обнаружены еще три изоформы ГР: ГР- γ , ГР-А и ГР-Р, однако их функциональная роль не установлена. Экспериментально доказано, что процесс воспаления влияет на экспрессию той или иной изоформы ГР, однако высокая экспрессия ГР- β повышает устойчивость к глюкокортикоидам при некоторых патологических состояниях [14, 26, 45, 81, 86, 106, 109, 112].

Кортизол или его синтетические аналоги регулируют активность ГР. ГР- α в отсутствие лиганда (эндогенного или синтетического глюкокортикоида), располагается в цитоплазме клеток в составе белков шаперонного комплекса, включающего белки теплового шока (HSP 90, 70, 23) и иммунофиллины (FKBP51 и FKBP52, Сур44, РР5). В составе шаперонного комплекса ГР- α находится в цитоплазме в неактивном состоянии. Шаперонный комплекс обеспечивает стабильность ГР- α , а также участвует в связывании с лигандом. При связывании с лигандом, ГР- α изменяет свою форму, что приводит к его активации. После активации ГР- α , шаперонный комплекс распадается и лиганд-рецептор перемещается в ядро клетки. В ядре ГР- α взаимодействуют с ДНК и другими белками, что определяет биологическую реакцию. После отсоединения лиганда, ГР- α из ядра возвращается обратно в цитоплазму, где снова переходит в комплексную форму с возможностью последующего связывания с лигандом для запуска нового цикла [14, 109].

В ядре клетки ГР- α регулирует экспрессию генов несколькими основными механизмами. Первый механизм реализуется путем образования комплекса лиганд-рецептор с определенными участками ДНК – генами, обеспечивающими регуляцию глюкокортикоидов (GRE) и регулирует транскрипцию генов-мишеней глюкокортикоидов. Связывание комплекса лиганд-рецептор с GRE влечет за собой конформационные изменения рецептора и трансактивацию, при которой глюкокортикоиды индуцируют свои гены-мишени. Помимо трансактивации, связывание комплекса лиганд-рецептор с GRE может приводить и к супрессии генов (транспрессия). Второй механизм регуляции экспрессии генов реализуется путем опосредованной генной регуляции, через связывание ГР с другими факторами транскрипции (белок-белковые взаимодействия) без контакта с ДНК. Третий механизм реализуется через комплексное связывание ГР с GRE и факторами транскрипции [14, 26].

Глюкокортикоиды реализуют свое противовоспалительное и иммуносупрессивное действие в основном, через механизм опосредованной генной регуляции: комплекс лиганд-рецептор связывается с факторами транскрипции, такими как ядерный фактор κB (NF- κB) и активирующий белок 1 (AP-1), которые в свою очередь активируют широкий спектр противовоспалительных генов. Также эти факторы транскрипции регулируют экспрессию провоспалительных генов: их связывание с ГР приводит к угнетению синтеза провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, гранулоцит/макрофаг колониестимулирующий фактор, ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-3 и ИЛ-6). Возникновение нежелательных явлений при применении глюкокортикоидов объясняется активацией генов путем прямого связывания комплекса лиганд-рецептор с GRE. Трансактивация при прямом связывании ГР с ДНК вызывает экспрессию ферментов, участвующих в глюконеогенезе. Активация этих генов объясняет клинический эффект глюкокортикоидов, проявляющийся в виде развития гипергликемии и снижения толерантности к глюкозе, в отсутствии генетической предрасположенности, после

прекращения применения, активация генов прекращается и показатели уровня гликемии - нормализуются [14, 26, 45, 107, 108, 109].

Снижение клинического эффекта от приема глюкокортикоидов может возникнуть из-за подавления ГР глюкокортикоидами (при их длительном применении), нарушении связывания с участками ДНК (GRE), нарушении перемещения рецептора в ядро, а также усилении экспрессии изоформы ГР-β. Известно, что ряд генетических факторов может определять резистентность к глюкокортикоидам. Наличие полиморфизмов в гене ГР, приводит к нарушению образования комплекса лиганд-рецептор, что, в дальнейшем приводит к снижению транскрипции и усилению трансрепрессии генов, кодирующих белки ответственные за клеточный ответ на глюкокортикоиды, или уменьшает экспрессию ГР, снижая терапевтические эффекты глюкокортикоидов [76, 104].

Установлено, что экспрессия изоформы ГР-β, также, как и ГР-α, происходит в большинстве тканей, однако, - на более низком уровне. В отличие от ГР-α, который находится в цитоплазме, ГР-β в основном располагается в ядре клетки. ГР-β не может связывать глюкокортикоиды за счет прямого связывания, однако, способен подавлять транскрипционную активность ГР-α. ГР-β может перемещаться в ядро без связывания с лигандом. В ядре он либо конкурирует за связывание с общим рецептором (DBD) GRE ДНК, либо образует неактивные гетеродимеры с ГР-α. Недавно показано, что ГР-β может регулировать экспрессию большого числа генов независимо от антагонизма с ГР-α. Без связывания с лигандом ГР-β может проявлять транскрипционную активность в отношении нескольких генов, в том числе с промоторами в состав которых входит GRE. Такие эффекты ГР-β называются «внутренней» активностью. Предполагается, что уровень экспрессии ГР-β определяет чувствительность клеток к кортикостероидам и способность ингибировать действие глюкокортикоидов [80, 104]. Имеются данные о том, что экспрессия ГР-α, ГР-β и соотношение ГР-α к ГР-β определяет уровень чувствительности или рефрактерности к глюкокортикоидам [86]. Более высокие показатели коррелируют с чувствительностью, а более низкие – с устойчивостью к

глюкокортикоидам. При воспалительных заболеваниях экспрессия ГР- β заметно повышается, что снижает соотношение экспрессии ГР- α к ГР- β и способствует повышению устойчивости к глюкокортикоидам. ГР- β способствует появлению устойчивости к глюкокортикоидам через взаимодействие с ГР- α , в основном за счет образования нетрансактивирующего гетеродимера с ГР- α , тем самым нарушая активность ГР- α . Показана способность провоспалительных цитокинов (TNF- α и IFN- γ) избирательно повышать экспрессию ГР- β в клетках дыхательных путей, однако молекулярные механизмы этого процесса остаются недостаточно изученными. Сравнительно недавно был идентифицирован как еще один регулятор экспрессии ГР- β – альтернативный сплайсинг фактор-1 (ASF-1) [81]. Так как изоформы ГР образуются из одного участка пре-мРНК посредством альтернативного механизма сплайсинга, вновь открытый фактор, способен оказывать принципиальное влияние на активность глюкокортикоидов. При воспалительных заболеваниях отсутствие или низкая реакция на глюкокортикоиды часто ассоциируется с ГР- β и его способностью регулировать экспрессию генов в результате антагонизма с ГР- α [80].

Динамика экспрессии ГР- α и ГР- β была изучена у больных с сепсисом в экспериментальных условиях на модели полиморфно-ядерных клеток. Обнаружено постепенное снижение экспрессии ГР- α в 4 раза уже через 4 дня после госпитализации ($p < 0,0001$) и низкий уровень в течение 14 дней после выписки ($p < 0,001$). Экспрессия ГР- β сразу после госпитализации оставалась стабильной, а затем снижалась в 3 раза ($p < 0,01$) и сохранялась на этом уровне в течение 14 дней ($p < 0,001$). Таким образом, было доказано снижение экспрессии ГР- α и ГР- β в динамике наблюдения у пациентов с генерализованным воспалением в критическом состоянии. Эти данные объясняют различную чувствительность к глюкокортикоидам в динамике инфекционного процесса к эндогенным и синтетическим аналогам глюкокортикоидов и являются теоретическим обоснованием целесообразности раннего применения глюкокортикоидов в качестве упреждающей противовоспалительной терапии [110].

При инкубации *in vitro* с Т-клетками доказана способность цитокинов (интерлейкина-2, интерлейкина-4, интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-13) снижать аффинность ГР- α к кортизолу и его синтетическим аналогам и, таким образом, влиять на снижение эффектов глюкокортикоидов. На экспериментальных моделях сепсис-индуцированного ОРДС было показано непрерывное снижение максимальной связывающей способности ГР после введения эндотоксина. При этом одновременно повышалась концентрация кортизола, что можно объяснить не только избыточной выработкой, но и снижением связывания с ГР. Полученные данные могут объяснять возникновение резистентности к глюкокортикоидам при генерализованном воспалении [18, 59, 97].

Несмотря на 70-летнюю историю открытия, изучения и клинического применения глюкокортикоидов для лечения инфекционных заболеваний и более чем 30-летнюю историю изучения ГР, до настоящего времени проблема назначения глюкокортикоидов для лечения ОРДС различной этиологии остается недостаточно изученной и требует дальнейшего исследования [26, 48, 74].

1.2. Применение глюкокортикоидов при лечении инфекций, близких к COVID-19

В начальный период пандемии новой коронавирусной инфекции отсутствовали данные об эффективности глюкокортикоидов. Однако имелся предшествующий опыт применения при инфекциях, вызванных вирусами генетически близкими к SARS-CoV2: вирусами тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS), а также вирусом гриппа А (H1N1). Следует отметить, что предшественники COVID-19, то есть вспышки SARS (тяжелый острый респираторный синдром) и MERS (ближневосточный респираторный синдром), имели характер самоограничивающихся, что не позволяло клиницистам и исследователям разрабатывать конкретные терапевтические стратегии, основанные на достоверных

фактических данных [37]. Поэтому имеющиеся данные не позволяли однозначно положительно оценить результаты применения глюкокортикоидов на исход этих заболеваний. Более того, в отдельных клинических исследованиях указывалось на возможность развития нежелательных явлений: снижение клиренса вируса, развитие гипергликемии, развитие асептического некроза головки бедренной кости и психоза) [88].

В многоцентровом исследовании крайне тяжелых пациентов с MERS, с поздним назначением глюкокортикоидов (3 сутки после госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)), было показано, что им чаще требовалась инвазивная вентиляция легких и у них была более высокая госпитальная летальность по сравнению с не получавшими, однако показатель 90-дневной летальности в обеих группах не различался. Выявление РНК вируса у пациентов, получавших глюкокортикоиды было более продолжительным [22].

В проспективном плацебо-контролируемом исследовании была выявлена более высокая концентрация РНК SARS-CoV в плазме пациентов, получивших гидрокортизон ($p=0,023$) на второй и третьей неделе болезни по сравнению с группой контроля [66]. Необходимо отметить немногочисленность включенных в исследование пациентов ($n=16$): из них 9 – получали гидрокортизон, а 7 – плацебо. Средняя продолжительность клиренса РНК вируса в группах составила 12 и 8 дней, соответственно.

В нерандомизированном исследовании показана вероятность возникновения психоза у пациентов с SARS [64]. Все пациенты, включенные в исследование, получали глюкокортикоиды, однако пациенты с психозом, получали дозы на 30% выше, чем пациенты группы сравнения. Необходимо отметить, что в исследовании не представлены данные о тяжести состояния пациентов в сравниваемых группах и времени назначения им глюкокортикоидов.

Изучены распространенность и факторы риска развития гипергликемии (повышение уровня глюкозы в крови >7 ммоль/л два и более раз) после введения глюкокортикоидов у пациентов с SARS. Всего включено 133 пациента, из них 95

(71,9%) - получали глюкокортикоиды (метилпреднизолон), у 33 (36,3%) - выявлена гипергликемия [115]. Достоверные различия у пациентов с гипергликемией и без нее были обнаружены по показателям максимальной (275 мг/сут и 136 мг/сут) и средней суточной дозы (139 мг/сут и 91 мг/сут), длительности применения метилпреднизолона (24 дня и 16 дней). При применении метилпреднизолона в дозе менее 90 мг/сут и короче 15 дней гипергликемия возникла у 10,5%. После корректировки групп пациентов по возрасту и полу, фактором риска развития гипергликемии оказалась только максимальная суточная доза метилпреднизолона. Таким образом, для профилактики развития гипергликемии у пациентов с SARS необходимо применять глюкокортикоиды коротким курсом и в низких дозах.

В систематическом обзоре 15 исследований применения глюкокортикоидов у пациентов с SARS не было выявлено положительного влияния на исход заболевания [99]. Однако в отдельных исследованиях было показано позитивное влияние высоких доз глюкокортикоидов в периоде нарастания гипоксии, в среднем на 8 день болезни: 0,5–1 мг/кг в сутки метилпреднизолона в течение 3 дней с последующим переходом на применение 100 мг каждые 8 часов гидрокортизона, и пульс-терапия метилпреднизолоном 0,5 г внутривенно в течение 3 дней. Следует отметить, включенные в обзор исследования описывали опыт применения глюкокортикоидов у разных групп пациентов (в критическом и вне критического состояния), в различные временные промежутки, и, даже через 6 месяцев после перенесенного SARS. В 13 исследованиях отсутствовали данные о тяжести пациентов, сроках болезни и периоде применения глюкокортикоидов. Все включенные в обзор исследования проводились у пациентов монголоидной расы, включали небольшое число наблюдений и в основном, носили наблюдательный и описательный характер. Таким образом, данные исследований, включенных в систематический обзор, не могут быть отнесены к исследованиям высокого качества и уровня доказательности.

Таким образом, в период начала пандемии, когда еще не было получено данных об эффективности глюкокортикоидов при COVID-19, их применение основывалось на опыте лечения вирусных инфекций, схожих с COVID-19 (Таблица

1) и как правило, применение глюкокортикоидов не рекомендовалось [38, 94]. Имеющиеся данные свидетельствовали об отсутствии снижения летальности у пациентов в критическом состоянии и возможности появления нежелательных реакций. Однако, нужно обратить внимание на отсутствие характеристики степени тяжести изучаемых групп пациентов, дозировок и порядка назначения глюкокортикоидов. В нескольких исследованиях изучали применение глюкокортикоидов у пациентов в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, находящихся в ОРИТ, в остальных – не указана тяжесть течения инфекции, период применения и доза глюкокортикоидов – это затрудняет объективную оценку полученных результатов. Несмотря на это, обобщенный опыт лечения пациентов с гриппом, SARS и MERS был использован и отражен в первых рекомендациях ВОЗ по ведению пациентов с COVID-19. Применение глюкокортикоидов условно рекомендовалось только в случае крайне тяжелого состояния пациентов и не рекомендовалось при нетяжелом течении COVID-19 [34]. Поэтому чрезвычайно важно было получить данные по эффективности терапии глюкокортикоидами у пациентов с COVID-19, а также оценить безопасность их применения, особенно у пациентов со среднетяжелым течением заболевания.

Таблица 1 – Исследования терапии глюкокортикоидами при вирусных инфекциях

Ссылка	Инфекция	Тяжесть течения	Сроки назначения и доза	Результат
Arabi Y. M. et al. [22]	MERS	Тяжелая, крайне тяжелая (ОРИТ)	<ul style="list-style-type: none"> ○ 3 [1-7] суток после поступления в ОРИТ; ○ гидрокортизон 300 [200; 400] мг/сутки; ○ продолжительность - 7 [4; 14] дней 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Нет влияния на 90 дневную летальность; ○ Задержка клиренса РНК вируса
Lee N. et al. [66]	SARS	Среднетяжелое течение; Вне ОРИТ	<ul style="list-style-type: none"> ○ 8,6 дня от начала болезни; ○ гидрокортизон 100 мг через 8 часов; 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Увеличение концентрации РНК вируса в плазме

			○ продолжительность - 12 дней	
Lee D. T. S. et al. [64]	SARS	Тяжесть течения не указана	○ период назначения не указан; ○ гидрокортизон: 568 мг/сутки и 482 мг/сутки	○ Психоз у получавших более высокую дозу
Xiao J. Z. et al. [115]	SARS	Тяжесть течения не указана	○ период назначения не указан; ○ метилпреднизолон: 139 мг/сутки или 91 мг/сутки (в среднем) ○ метилпреднизолон: 275 мг/сутки и 136 мг/сутки (максимальные дозы)	○ Фактор риска гипергликемия при максимальной суточной дозе
Stockman L. J., Bellamy R., Garner P. [99] (систематический обзор)	SARS	Тяжесть течения не указана	○ период назначения не указан; ○ дозировка не указана	○ Нет влияния на исход

1.3. Применение глюкокортикоидов при COVID-19

В феврале 2021 года, спустя 7 месяцев публикации пресс-релиза, результаты крупного рандомизированного клинического исследования (RECOVERY) были представлены в виде научной публикации, причем отдельная часть исследования была посвящена оценке влияния терапии дексаметазоном на показатель 28-дневной летальности у пациентов, госпитализированных с COVID-19 [51]. Результаты этого исследования кардинально изменили точку зрения на применение глюкокортикоидов при COVID-19, так как до момента этой публикации данных об эффективности глюкокортикоидов отсутствовали, причем во многих руководствах

применение глюкокортикоидов было противопоказано, либо не рекомендовалось [38].

1.3.1. Применение глюкокортикоидов у пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19

Крайне тяжелое течение COVID-19, согласно ВМР, характеризуется:

1. Стойкая фебрильная лихорадка;
2. ОРДС;
3. Острая дыхательная недостаточность с необходимостью респираторной поддержки (ИВЛ);
4. Септический шок;
5. Полиорганная недостаточность;
6. Изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения критической степени или картина ОРДС [2, 3, 5].

Исследования этой группы пациентов, особенно интенсивно проводилось в начале пандемии. Одним из крупнейших исследований госпитализированных пациентов, получавших дексаметазон является исследование «RECOVERY», результаты которого были опубликованы в 2021 году. В исследование было включено 6425 пациентов, дексаметазон применяли у 2104, группа сравнения составила 4321 пациент [51]. Группы были одинаковыми по возрасту ($66,9 \pm 15,4$ и $65,8 \pm 15,8$ года, соответственно), большинство составили мужчины (64%). Сопутствующую патологию имели 56% пациентов: сахарный диабет (24%), заболевания сердечно-сосудистой системы (27%) и хронические заболевания легких (21%). Респираторная поддержка применялась у 76% пациентов: у 60% проводилась низкопоточная инсуффляция кислорода или неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ), у 16% – инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Рандомизация пациентов по группам проводилась в соотношении 2:1, дексаметазон применяли в дозе 6 мг в сутки (внутри или внутривенно) до 10 дней, при этом средняя продолжительность лечения составила 7 (3–10) дней. Применение дексаметазона

достоверно снижало 28-дневную летальность у пациентов, которым применяли: ИВЛ (29,3% против 41,4%; ОР 0,64, 95% ДИ (0,51–0,81)), кислород или НИВЛ (23,3% против 26,2%; ОР 0,82; 95% ДИ (0,72–0,94)). Однако, не было выявлено влияния от терапии дексаметазоном на показатель летальности у пациентов, не нуждавшихся в респираторной поддержке (17,8% против 14,0%; ОР 1,19, 95% ДИ (0,92–1,55)). Позитивным эффектом применения дексаметазона считалось снижение продолжительности госпитализации (12 против 13 суток) и повышение вероятности выздоровления и выписки на 28 сутки (ОР 1,10, 95% ДИ (1,03–1,17)). Нежелательные реакции на дексаметазон в виде гипергликемии, желудочно-кишечного кровотечения и психоза были зарегистрированы только у 4 пациентов. Таким образом, впервые были получены объективные данные об эффективности и безопасности применения глюкокортикоидов при COVID-19 у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением инфекции. Результаты исследования продемонстрировали, что применение дексаметазона коротким курсом и в низких дозах достоверно снижало показатель 28-дневной летальности, однако только у пациентов в критическом состоянии и нуждающихся в респираторной поддержке. Эффективность терапии дексаметазоном пациентов, не нуждающихся в респираторной поддержке, в исследовании не была доказана. Причиной этому мог быть дизайн исследования: адаптивное клиническое испытание с несколькими группами у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания. После достижения основной цели исследования – получения достоверных различий по летальности, набор пациентов в эту ветвь исследования был прекращен. Вероятно, мощность исследования могла оказаться недостаточной для окончательной оценки эффекта дексаметазона у госпитализированных пациентов без респираторной поддержки, так как исследование было прервано после достижения достоверных результатов у пациентов в критическом состоянии.

Проведенный метаанализ 7 исследований, включавший 1703 пациента с COVID-19 в крайне тяжелом состоянии, получающих различную респираторную поддержку (1459 пациентов - ИВЛ), также показал существенное снижение 28-

дневной летальности при применении глюкокортикоидов (ОР 0,66, 95% ДИ (0,53–0,82); $p < 0,001$) [98]. Вопрос о продолжительности применения глюкокортикоидов в метаанализе не изучался. При оценке безопасности терапии глюкокортикоидами достоверных данных о связи применения глюкокортикоидов с развитием тяжелых побочных эффектов не было выявлено.

Данные об эффективности раннего применения короткого курса глюкокортикоидов были получены при изучении 213 пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. [43]. Состояние оценивалось как тяжелое, если пациенты получали низкопоточную или высокопоточную инсuffляцию кислорода, и крайне тяжелое если пациенты нуждались в ИВЛ. Распределение пациентов в группы по тяжести состояния было сопоставимым, балл по шкале NEWS составил 7 [4; 10] в группе раннего назначения и 7 [4; 9] в группе сравнения. В группе раннего применения глюкокортикоиды, в среднем, назначались в первые 2 [1; 3] суток после поступления в стационар, в группе позднего применения – на 5 [3; 7] сутки. Метилпреднизолон в дозе 0,5-1 мг/кг/сутки в течение 3-х дней получали пациенты с тяжелым течением, а с крайне тяжелым – 3-7 дней. Раннее назначение глюкокортикоидов, достоверно снижало необходимость перевода в ОРИТ (34,9% против 54,3%, $p = 0,005$) и сокращало продолжительность госпитализации (5 против 8 дней, $p < 0,001$).

Метаанализ данных 52 исследований, включивший результаты изучения 15710 пациентов с COVID-19, большинство из которых получали глюкокортикоиды (64,49%), не выявил влияния терапии глюкокортикоидами на показатель летальности (35,9% против 64,1%, ОР 1,24, 95% ДИ (0,89–1,73), $p = 0,2$), при этом увеличилась продолжительность клиренса РНК SARS-CoV-2 [111]. Метаанализ включал исследования различных пациентов по тяжести течения инфекции. Установлено, что доля пациентов, получавших глюкокортикоиды у пациентов в ОРИТ была достоверно выше, чем у пациентов, не нуждавшихся в переводе в ОРИТ, однако не было достоверной разницы в доле пациентов с крайне тяжелым, тяжелым, среднетяжелым и легким течением заболевания, среди получавших

глюкокортикоиды Продолжительность назначения глюкокортикоидов при проведении метаанализа не учитывался.

При ретроспективном исследовании пациентов с COVID-19 в критическом состоянии (ОРДС или сепсис с полиорганной недостаточностью), показано, что применение глюкокортикоидов не оказывает влияния на риск неблагоприятного исхода (ОШ 1,05, 95% ДИ (0,15–7,46), $p > 0,03$) [72]. Однако летальность в группе пациентов, получавших глюкокортикоиды, была достоверно выше (52,3% против 5,4%), что объясняется тяжестью состояния пациентов. Доля пациентов с ОРДС среди получавших глюкокортикоиды составила 54%, а в группе сравнения – 7%, также у пациентов с ОРДС достоверно чаще диагностировали инфаркт миокарда (46% и 2%), острую почечную недостаточность (31% и 5%), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (26% и 2%), острую печеночную недостаточность (19 и 7%). Данные о сроках болезни, на которые назначались глюкокортикоиды в исследовании не представлены.

Проведено исследование влияния различных доз дексаметазона (12 мг и 6 мг) на количество дней без ИВЛ (22 против 20,5, $p = 0,07$) и показатель 28-дневной летальности (27,1% против 32,3%, ОР 0,86, 95% ДИ (0,68–1,08), $p > 0,05$) у пациентов тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, достоверного различия этих показателей не обнаружено [78]. На момент включения в исследование все пациенты получали респираторную поддержку (инсуффляция кислородом > 10 л в минуту, НИВЛ или ИВЛ), при этом большинство из них лечилось в ОРИТ (78% получили 12 мг и 81% – 6 мг дексаметазона). Госпитализация пациентов происходила, в среднем, на 7 день болезни, а включение в исследование и назначение глюкокортикоидов – на 2 сутки нахождения в стационаре.

Проведена оценка связи маркеров выраженности генерализованного воспаления (СРБ, ферритин, нейтрофилы, лимфоциты, тромбоциты) (NI5) и тяжести по шкале NEWS2 с эффективностью ранней (1-2 сутки госпитализации) терапии дексаметазоном [23]. Пациенты были разделены на 3 группы по суммарному значению NI5-NEWS2: высокий, средний и низкий балл и определено влияние

дексаметазона на 28-дневную летальность. Характеристика тяжести состояния пациентов каждой из изучаемых групп и порядок определения пациентов в группы в исследовании не представлены. Результаты показали, что ранняя терапия дексаметазоном достоверно приводит к снижению летальности на 50% (с 36% до 18%, $p=0,007$) в группе пациентов с высоким показателем HI5-NEWS2. В группе пациентов, со средним показателем HI5-NEWS2 наблюдалась только тенденция к снижению показателя летальности (с 17,8% до 10,3%, $p=0,46$), а у пациентов с низким – значимой разницы не выявлено (с 7,8% до 9,2%, $p=0,31$). Таким образом, установлено, что только у пациентов с выраженным генерализованным воспалением (высокий балл HI5-NEWS2) ранняя терапия дексаметазоном влияет на снижение летальности.

Ретроспективно изучено влияние глюкокортикоидов на клиренс РНК SARS-CoV-2 у пациентов с тяжелым течением заболевания [96]. Пациенты, получавшие в глюкокортикоиды госпитализированы в среднем на 7,5 [4,5; 10] день болезни, а терапия назначена через 1 [0; 2] день после госпитализации. Доказано отсутствие влияния глюкокортикоидов на клиренс РНК вируса, при этом установлено что возраст пациентов старше 70 лет и количество лимфоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ связаны с более длительным выделением вирусов (ОР 1,57, 95% ДИ (1,11–2,23), $p=0,011$ и ОР 1,55, 95% ДИ (1,12–2,15), $p=0,009$).

Изучено влияние раннего применения глюкокортикоидов на 60-дневную летальность у пациентов в ОРИТ с крайне тяжелым течением COVID-19 ($n=303$) [42]. Пациентов включали группу раннего применения глюкокортикоидов ($n=66$) при назначении в первые два дня после перевода в ОРИТ. Пациенты госпитализированы в ОРИТ в среднем на 10 [7; 12] день болезни. Достоверного различия в летальности сравниваемых групп не установлено: 34,8% и 28,3% ($p=0,28$). При анализе подгрупп по возрасту, установлено, что у пациентов старше 60 лет раннее применение глюкокортикоидов снижало риск летального исхода (ОР 0,53, 95% ДИ (0,3–0,93), $p=0,03$).

В ретроспективном исследовании 447 пациентов с COVID-19 тяжелого течения (153 получали метилпреднизолон), доказано, что применение глюкокортикоидов снижало потребность в ИВЛ [83]. Все исследуемые пациенты нуждались в различных видах респираторной поддержки (кроме ИВЛ). Метилпреднизолон 160 [120; 180] мг в сутки был назначен на 10 [7; 14] день болезни, продолжительность лечения – 10 [5; 14] дней. Терапия метилпреднизолоном на 37% снижала риск комбинированного неблагоприятного исхода (летальный исход или потребность в ИВЛ).

1.3.2. Применение глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19

В одном из первых исследований были определены факторы риска тяжелого течения и проведена оценка эффективности применения глюкокортикоидов в раннем периоде заболевания [69]. Выявлена умеренная прямая корреляционная связь ($r=0,338$; $p<0,001$) между уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и тяжестью заболевания. Риск развития критического состояния был выше у пациентов, в крови которых на момент поступления в стационар определялся повышенный более чем в 2 раза уровень ЛДГ (30% против 4,3%; $p=0,011$). Отдельно следует отметить, что повышение уровня ЛДГ выше верхнего порога нормальных значений определялось раньше, чем клиническое ухудшение состояния. Повышенный уровень ЛДГ выявлялся в среднем за 2,2 дня до развития тяжелого состояния и за 3,9 дней до критического. Пациентам с риском развития ОРДС назначали метилпреднизолон 40-80 мг в сутки в течение 3-х дней. Для оценки эффективности терапии глюкокортикоидами на разных стадиях воспаления выделили две группы пациентов. В первой группе глюкокортикоиды назначали до повышения уровня ЛДГ более чем в 2 раза, а в контрольной группе – после 2-кратного повышения уровня ЛДГ либо не назначали вообще. Раннее применение глюкокортикоидов снижало вероятность проведения ИВЛ (10,6% против 33,3%, $p=0,037$) и риск развития тяжелого состояния

(OR 0,201, 95% ДИ (0,048–0,846), $p=0,029$). Результаты этого исследования впервые продемонстрировали эффективность терапии глюкокортикоидами в низких дозах и коротким курсом у пациентов с COVID-19 именно на ранней стадии воспаления, а также впервые выявили факторы риска тяжелого течения заболевания.

Данные о увеличении длительности выявления РНК SARS-CoV-2 при приеме глюкокортикоидов получены и при исследовании 86 пациентов с COVID-19 вне критических состояний [103]. Распределение в группы проводилось в соотношении 1:1, таким образом группа пациентов, получавших глюкокортикоиды, и группа контроля включали по 43 пациента. Группы пациентов были сопоставимы и не различались по основным демографическим и клиническим показателям на момент включения в исследование. Глюкокортикоиды в среднем были назначены на 8 [6; 13] день болезни. Различий в частоте возникновения ухудшения состояния пациентов в группах не выявлено (4,8% против 4,8%, ОШ 1,0, 95% ДИ (0,134–7,442), $p=1,00$). В группе пациентов, получавших глюкокортикоиды продолжительность выделения вирусов была больше – 11 против 8 дней, соответственно (OR 1,782, 95% ДИ (1,057–3,003,) $p=0,03$).

В другом исследовании не было получено достоверных различий влияния терапии глюкокортикоидами на клиренс РНК вируса у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 (18 против 17 дней, $p=0,252$) [52]. В исследование было включено 72 пациента, из них 28 получали метилпреднизолон, в среднем на 9 [7; 10] день болезни, в дозе 140 [120; 200] мг в сутки в течение 4,5 [3; 5] дней. Следует отметить, что средний возраст пациентов, получавших глюкокортикоиды выше на 15 лет.

Изучено влияние высоких и низких доз дексаметазона у пациентов с дыхательной недостаточностью при COVID-19 [101]. В группу получавших низкую дозу дексаметазона (6 мг один раз в день в течение 10 дней) включили 102 пациента, а в группу высоких доз (20 мг один раз в день в течение 5 дней, затем 10 мг один раз в день в течение еще 5 дней) – 98. На момент включения в исследование 75% пациентов получали инсуффляцию кислородом через носовой катетер (79,2% в

группе низких доз и 73,7% в группе высоких), а 23% – через лицевую маску (20,8% в группе низких доз и 26,3% в группе высоких). Пациенты начали получать глюкокортикоиды на 8 [7; 10] день болезни в каждой из групп. Установлено, что применение высоких доз реже приводило к ухудшению состояния в течение 11 дней (16,3% против 31,4%, ОР 0,427, 95% ДИ (0,216–0,842), $p=0,014$). Влияния на показатель 28-дневной летальности не обнаружено (5,9% против 6,1%, $p=0,844$). В обеих группах в 48% случаев развивалась гипергликемия, достоверной разницы между группами не выявлено.

Рандомизированное клиническое исследование 450 пациентов с COVID-19 тяжелого течения показало сопоставимую эффективность терапии только дексаметазоном в сравнении с комбинированной терапией: дексаметазон и тоцилизумаб [49]. Комбинированный исход (потребность в проведении ИВЛ в течение 14 дней после рандомизации или летальный исход) в группах составил: 14% в группе дексаметазона и 12% в группе комбинированной терапии (ОР 0,85, 95% ДИ (0,55–1,31), $p>0,05$). Все пациенты, на момент включения в исследование получали инсуффляцию кислорода 5 [3; 6] л в минуту, не нуждались в НИВЛ или ИВЛ. Госпитализация и назначение терапии в среднем осуществлялась на 9 [7; 11] сутки в обеих группах.

Считается, что пульс-терапия глюкокортикоидами оказывает наиболее выраженный противовоспалительный эффект, поэтому может применяться для лечения генерализованного воспаления при COVID-19. Однако, при исследовании 301 пациента с тяжелым течением COVID-19 не было выявлено влияния на продолжительность госпитализации, необходимости в ИВЛ и летальность при проведении пульс-терапии метилпреднизолоном (1 г в течение 3-х дней) по сравнению с терапией дексаметазоном в низких дозах (6 мг в течение 10 дней) [89]. В исследование включались пациенты, нуждающиеся в респираторной поддержке (инсуффляция кислородом, НИВЛ), критерием исключения была необходимость лечения в ОРИТ и потребность в ИВЛ. Дексаметазон в среднем назначался на 8 [6; 10], метилпреднизолон - на 9 [6; 11] сутки болезни. Продолжительность

госпитализации, в среднем, составила 15 и 16 дней (ОР 0,92, 95% ДИ (0,71–1,20), $p=0,528$), потребность в ИВЛ - 20% и 16,1% (ОР 1,26, 95% ДИ (0,74–2,16), $p=0,176$), летальность 10% и 12% (ОР 0,83, 95% ДИ (0,42–1,64), $p=0,584$).

В исследовании 106 пациентов с легким и среднетяжелым ОРДС при COVID-19 изучалось влияние различных глюкокортикоидов (35 получали дексаметазон, 36 – метилпреднизолон, 35 – гидрокортизон) на динамику показателей клинической шкалы ВОЗ в течение 28 дней [102]. В исследование не включались пациенты с тяжелым ОРДС, нуждающиеся в лечении в ОРИТ и проведении ИВЛ. Глюкокортикоиды в среднем назначали на $8,3 \pm 3,2$ день болезни, продолжительность назначения в группах достоверно не различалась. Применение дексаметазона достоверно приводило к улучшению показателя клинического статуса ($3,74 \pm 2,04$ в группе дексаметазона против $4,89 \pm 2,21$ и $5,51 \pm 2,14$ в группах метилпреднизолона и гидрокортизона соответственно, $p=0,003$).

Изучена эффективность раннего назначения глюкокортикоидов у пациентов с COVID-19 вне критических состояний [100]. В исследование были включены пациенты, нуждавшиеся в респираторной поддержке (инсуффляция кислородом, НИВЛ), критерий исключения – нахождение в ОРИТ и потребность в ИВЛ. Всего изучено 935 пациента, 219 – составили группу раннего назначения глюкокортикоидов, группа сравнения составила 716 пациентов. Пациентов относили в группу раннего применения, в случае назначения глюкокортикоидов в первые 48 часов после госпитализации в стационар. Терапия глюкокортикоидами начиналась, в среднем, на 5 сутки заболевания (на 5 сутки от появления симптомов). Необычным в этом исследовании является раннее появления признаков дыхательной недостаточности. Ранняя терапия глюкокортикоидами не оказывала влияния на комбинированный исход (перевод в ОРИТ, ИВЛ или летальный исход), показатели в группе раннего применения глюкокортикоидов и группе сравнения составили 28% и 24% соответственно (ОШ 1,1, 95% ДИ (0,8–1,6)).

В наблюдательном ретроспективном исследовании 322 пациентов с COVID-19 получавших пульс-терапию метилпреднизолоном, проведена оценка эффективности

по показателю летальности [90]. Факторами риска неэффективности терапии глюкокортикоидами оказались: возраст пациентов (ОШ 0,933, 95% ДИ (0,902–0,965), $p < 0,001$), высокий уровень СРБ (ОШ 0,916 95% ДИ (0,886–0,948), $p < 0,001$) и наличие одышки (ОШ 0,383 95% ДИ (0,164–0,894), $p = 0,026$). Важным недостатком исследования было отсутствие данных о тяжести состояния пациентов, времени начала и продолжительности применения глюкокортикоидов.

В исследовании 754 пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19 было изучено влияние глюкокортикоидов на течение и исходы болезни [56]. В исследование не включали пациентов с тяжелым, крайне тяжелым течением заболевания или госпитализированных в ОРИТ. Глюкокортикоиды получили 377 пациентов: метилпреднизолон 30 мг в сутки 7 дней при среднетяжелом и 15 мг - при легком течении COVID-19. Данные о сроках и продолжительности назначения глюкокортикоидов не были представлены. Терапия метилпреднизолоном достоверно снижала необходимость респираторной поддержки (11,1% против 18,7%, $p = 0,004$), госпитализацию в стационар (6,4% против 13,6%, $p = 0,001$) и 28-дневную летальность (0,8% против 2,9%, $p = 0,03$). Вероятность лучшего комбинированного исхода также была ниже, чем в группе сравнения: 11,14% против 18,67%, $p = 0,004$ (ОШ 0,55, 95% ДИ (0,36–0,83)). Установлено, что на 10-й день наблюдения у 42 (11,1%) пациентов, получавших метилпреднизолон, регистрировалась тяжелое течение, по сравнению с 70 (18,7%) пациентами из группы сравнения ($p < 0,001$). Следует отметить, что исходно группы были сопоставимы и не отличались по показателям воспаления (СРБ, ферритин, ЛДГ, Д-димер) и тяжести состояния (67% и 65% среднетяжелого течения). Обнаружены нежелательные реакции при применении глюкокортикоидов: у 10 пациентов повысилось артериальное давление, у 8 – гипергликемия, которые контролировались симптоматической терапией и не потребовали отмены глюкокортикоидов.

Таким образом, несмотря на наличие убедительных доказательств эффективности глюкокортикоидов у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, эффективность у госпитализированных пациентов со

среднетяжелым течением на ранней стадии воспаления остается неопределенной. Вероятно, это связано с несколькими факторами: большинство исследований проводилось у пациентов в критическом и тяжелом состоянии, применением препаратов в поздние сроки болезни, применении разных молекул глюкокортикоидов, доз и способах введения; применении критериев эффективности терапии по показателю летальности и клиренсу вирусной РНК, что не характерно или не определено для пациентов со среднетяжелым течением [56].

Основными потенциальными проблемами глюкокортикоидов при COVID-19 являются замедление клиренса вирусной РНК и гипергликемия. Однако, у пациентов в критическом состоянии, доказанные преимущества существенно превышают риск развития нежелательных явлений [68].

Исследования последних 2 лет демонстрируют растущий интерес к изучению положительных эффектов раннего применения глюкокортикоидов у пациентов вне критических состояний, так как именно на этом этапе лечения глюкокортикоиды теоретически могут иметь наиболее выраженный противовоспалительный эффект, тем самым способствовать предотвращению трансформации течения заболевания в тяжелое и крайне-тяжелое. Оптимальный алгоритм применения глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 должен основываться на выявлении пациентов, с потенциально эффективным прогнозируемым ответом на планируемую терапию, для исключения случаев неэффективного использования глюкокортикоидов и исключения развития нежелательных явлений.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика исследования

Проведенное исследование является наблюдательным одноцентровым ретроспективным когортным. Исследование проведено на базе инфекционного центра филиала № 1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий А. А. Вишневого» Минобороны России.

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.

В целях получения научной информации в исследовании проанализированы материалы:

– электронные истории болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в период с 1 октября 2020 г. по 31 января 2021 г.

Исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации от 2013 года; выделение контрольной группы по этическим соображениям не проводилось.

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.).

2.2. Общая характеристика медицинского вмешательства

На основании данных, полученных из историй болезни, изучались демографические показатели, сопутствующая патология, симптомы, клинические показатели, результаты лабораторных и инструментальных исследований, лечение и исходы у пациентов с COVID-19.

У всех пациентов изучались показатели стандартного спектра клинических и биохимических анализов, которые выполняются на базе лабораторно-диагностического отделения филиала № 1 ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А. А. Вишневого» Минобороны России.

Всем пациентам при поступлении и в динамике выполняли общеклинический анализ крови с помощью автоматического гематологического анализатора «Sysmex ХЕ 2100» (Япония), биохимическое исследование крови (с определением уровня общего белка, альбумина, общего билирубина и его фракций, мочевины, креатинина, глюкозы, калия, натрия, хлоридов, общего кальция, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка) проводили с помощью биохимических анализаторов «Beckman Coulter AU 680» (США) и «Olympus AU 680» (Япония). Плазменные факторы гемостаза исследовали на автоматическом коагулометре «Sysmex CSI 2100» (Япония).

Исследование по выявлению РНК SARS-CoV-2 проводили стандартным набором зарегистрированных в Российской Федерации реагентов для выявления РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (приложение 4 ВМР) [2, 3].

Мультиспиральную компьютерную томография проводили на томографе «Optima™ CT 660» («General Electric Healthcare», США).

Оценку выраженности изменений в легких при КТ ОГК проводили с использованием «эмпирической» визуальной шкалы, основанной на визуальной оценке примерного объема уплотнения легочной ткани в обеих легких [2, 3]:

1. Отсутствие характерных проявления (КТ-0);

2. Минимальный объем <25% объема легких (КТ-1);
3. Средний объем 25 – 50% объема легких (КТ-2);
4. Значительный объем 50 – 75% объема легких (КТ-3);
5. Субтотальный объем >75% объема легких (КТ-4).

Дополнительно рассчитывались показатели шкал: NEWS2, 4C Mortality Score, индекс коморбидности Charlson [28, 60, 61], индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ).

Шкала 4C Mortality Score позволяет прогнозировать летальность госпитализированных пациентов с COVID-19 и предусматривает оценку 8 показателей: возраст, пол, количество сопутствующих заболеваний, частота дыхательных движений, SpO₂ без инсуффляции кислорода, балл по шкале комы Глазго, уровень мочевины, уровень СРБ (Таблица 2) [60]. Изучаемые показатели переводились в баллы и затем суммировались. Минимальное количество баллов (0-3) характеризовалось низким риском госпитальной летальности – 1,2% - 1,7%, а максимальное (>15) – очень высоким (61,5% - 66,2%).

Таблица 2 – Оценка по шкале 4C Mortality Score

Показатель		Баллы
Возраст (лет)	<50	0
	50-59	+2
	60-69	+4
	70-79	+6
	>80	+7
Пол при рождении	Мужской	0
	Женский	+1
Количество сопутствующих заболеваний	0	0
	1	+1
	>2	+2
Частота дыханий в минуту	<20	0
	20-29	+1
	>30	+2
Сатурация (SpO ₂) без инсуффляции кислорода	>92	0
	<92	+2
Шкала комы Глазго (баллы)	15	0

		<15	+2
Концентрация мочевины (ммоль/л)		<7	0
		7-14	+1
		>14	+3
С-реактивный белок (мг/дл)		<50	0
		50-99	+1
		>100	+2
Интерпретация результатов			
Сумма баллов	Риск	Госпитальная летальность, %	
0-3	Низкий	1,2-1,7	
4-8	Средний	9,1-9,9	
9-14	Высокий	31,4-34,9	
>15	Очень высокий	61,5-66,2	

Для оценки сопутствующей патологии использовали индекс коморбидности Charlson, который позволяет прогнозировать риск летальности на основании наличия сопутствующей патологии [28]. При вычислении индекса коморбидности сопутствующие соматические заболевания оцениваются в баллах, кроме того по 1 баллу добавляется за каждые 10 лет жизни после 40 лет (Таблица 3).

Таблица 3 – Оценка индекса коморбидности Charlson

Балл	Заболевание
1	Инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, заболевание периферических артерий, цереброваскулярное заболевание, деменция, хронические заболевания легких, болезни соединительной ткани, язвенная болезнь, легкое поражение печени, сахарный диабет
2	Гемиплегия, умеренная или тяжелая болезнь почек, сахарный диабет с поражением органов, злокачественные опухоли без метастазов, лейкемия, лимфомы
3	Умеренное или тяжелое поражение печени
6	Злокачественные опухоли с метастазами, СПИД
	+ добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40 лет (40-49 лет 1 балл, 50-59 лет- 2 балла и т.д.)
Интерпретация результатов	
Сумма баллов	10-летняя выживаемость %
0	99
1	96
2	90
3	77

4	53
5	21

По шкале Британского колледжа врачей (National Early Warning Score 2, NEWS2) оценивали тяжесть пациентов [61]. Суммировалось количество баллов, соответствующих показателям частоты дыхательных движений (ЧДД), сатурации кислорода (SpO_2), потребности в кислородной поддержке (O_2), систолического артериального давления (САД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), уровня нарушения сознания, температуры тела, наличия гиперкапнической дыхательной недостаточности (ГДН) (Таблица 4).

Таблица 4 – Оценка по шкале NEWS2 (НИ – не интерпретируется)

Показатель	Балл						
	3	2	1	0	1	2	3
ЧДД (в минуту)	≤8		9-11	11-20	НИ	21-24	≥25
SpO_2 (%)	≤91	92-93	94-95	≥96	НИ	НИ	НИ
ГДН	НИ	НИ	НИ	нет	НИ	НИ	НИ
SpO_2 при ГДН	≤83	84-85	86-87	88-93	93-94 + O_2	95-96 + O_2	≥97 + O_2
Потребность в O_2	НИ	да	НИ	Нет	НИ	НИ	НИ
САД (мм. рт. ст.)	≤90	91-100	101-110	111-219	НИ	НИ	≥220
ЧСС (в минуту)	≤40	НИ	41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
Нарушение сознания	НИ	НИ	НИ	Нет	НИ	НИ	да
Температура тела ($^{\circ}C$)	≤35,0	НИ	35,1-36,0	36,1-38,0	38,1-39,0	≥39,1	НИ
Результат оценки							
Сумма баллов				Риск		Маршрутизация	
0-4				Низкий		Лечение в отделении	
3 балла по одному из показателей				Низкий – средний		Консультация врача ОРИТ	
5-6				Средний		Оценка нуждаемости в переводе в ОРИТ	
≥7				Высокий		Лечение в ОРИТ	

В исследование включен 121 пациент со среднетяжелым течением COVID-19. Полнота выборки была обеспечена охватом всех пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, поступивших 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 среднетяжелого течения 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 [2, 3].

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 (SpO_2) <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 (нарастание уровня ферритина, СРБ сыворотки крови, развитие двух-трёхростковой цитопении). В этих случаях рекомендовалось применять метилпреднизолон в дозе 120–125 мг внутривенно каждые 6–8 ч или дексаметазон по 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.

Противовирусная терапия на амбулаторном этапе включала применение умифеновира по 200 мг 4 раза в сутки в течение 5–7 дней, а также рекомбинантного интерферона альфа по 3 капли в каждый носовой ход (3000 МЕ) 5 раз в сутки в течение 5 дней. В стационаре для лечения применяли гидроксихлорохин в дозе 400 мг в сутки в 1-й день и далее по 200 мг в сутки в течение 6–8 дней.

2.3. Принципы формирования групп

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 в период 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 положениям, изложенным во 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 1 (n=53) и 2 (n=18) подгруппы – изучен характер распределения показателей и определены пороговые значения достоверно различающихся показателей в исследуемых группах, на основании которых показатели 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.

2.4. Статистические методы

Формирование базы данных для исследования выполнялось на персональном компьютере в операционной системе Windows 7 (код продукта 55041-005-5725896-86675) и помощью пакета прикладных программ Microsoft Office 2013 (код продукта 00216-56841-61305-AA837).

Для статистического анализа применялся модуль «анализ» программы Statistica 10,0. Для решения поставленных в исследовании задач применяли основные методы описательной статистики, статистической оценки, проверки статистических гипотез и 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 (Q1; Q3). 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 непараметрический метод ранговой корреляции 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 $p < 0,05$.

2.5. Построение прогностической модели

Для прогнозирования эффективности терапии глюкокортикоидами использовали логистический регрессионный анализ. Для расчета вероятности успеха терапии глюкокортикоидами использовалась формула для расчёта уравнения логистической регрессии:

$$P = 1/(1+e^{-(b_0 + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + b_3 \times X_3)}),$$

где e – константа, основание натурального логарифма (2,72),

b_0, b_1, b_2, b_3 – рассчитанные регрессионные коэффициенты независимых признаков;

X_1, X_2, X_3 – значение независимых переменных.

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.

ГЛАВА 3. ПРИМЕНЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ У ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНЕТЯЖЁЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19

В данной главе представлены демографические данные, данные о сопутствующей патологии, обобщенные клинико-лабораторные данные всех пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19, включенных в исследование.

Из пациентов, госпитализированных с вероятным (клинически подтвержденным) и подтвержденным (лабораторно) случаем COVID-19 среднетяжелого течения, с целью проведения сравнительного анализа были сформированы 2 группы:

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

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

Представлены данные, отражающие клиническую значимость применения глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19, а также данные сравнительного анализа групп пациентов, не получивших и получивших глюкокортикоиды.

3.1. Демографические данные, сопутствующая патология и исход пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19

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%) (Рисунок 1).

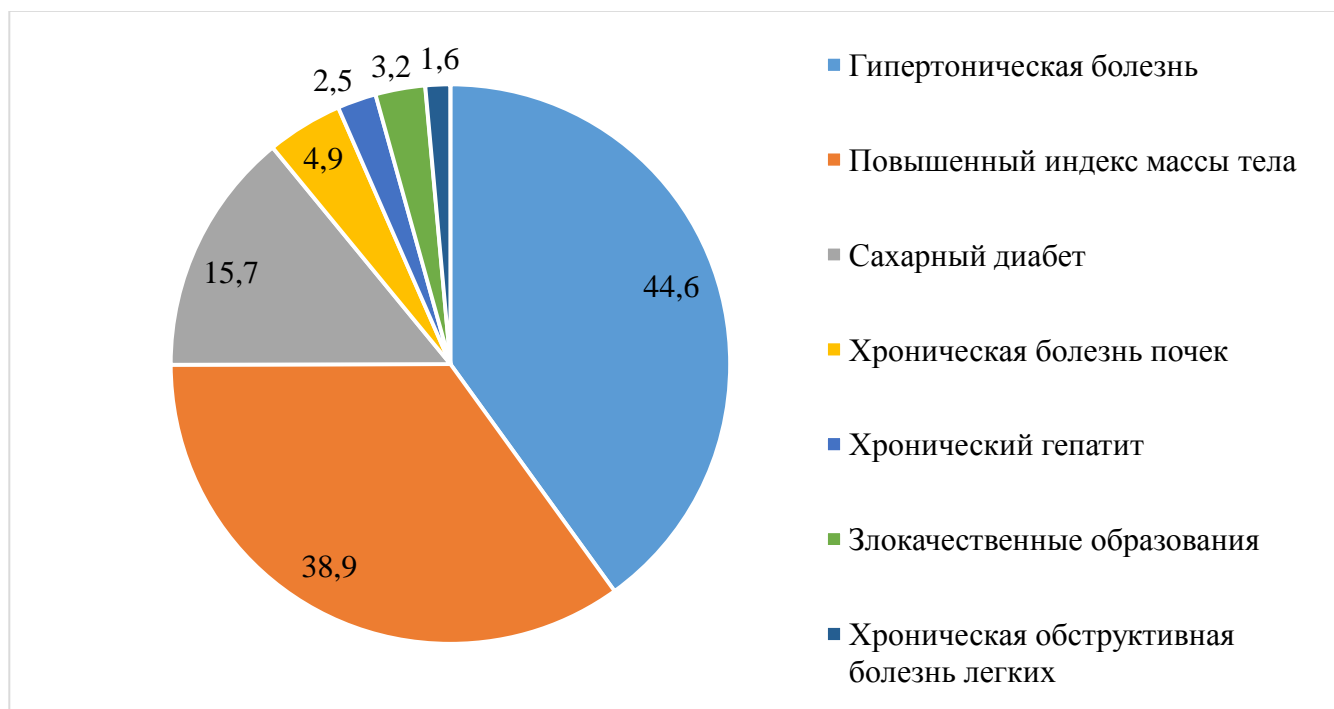


Рисунок 1 – Сопутствующая патология у пациентов, госпитализированных с COVID-19 (n=121)

Пациенты были госпитализированы в стационар в среднем на $7,5 \pm 3,2$ (6,9–8,1) день болезни. Продолжительность госпитализации составила в среднем $14,7 \pm 4,7$ (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. Исход и демографическая характеристика пациентов с COVID-19 приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Исход и демографическая характеристика пациентов с COVID-19, госпитализированных в стационар в период с 1 октября 2020 г. по 31 января 2021 г.

№ п/п	Характеристика	Показатель	
		Абс. (%)	Медиана; тяжесть
1.	Пол:		
1.1.	• мужской	92 (76,1)	–
1.2.	• женский	29 (23,9)	–
2.	Средний возраст, лет М +/-SD	–	53,1±13,3 (50,6–55,5)
3.	Курение	5 (4,1)	–
4.	Индекс коморбидности Charlson, балл Ме (Q1-Q3).	–	1 [0; 3]
5.	Хронические заболевания	73 (60,3)	–
5.1.	Гипертоническая болезнь	54 (44,6)	–
5.2.	Избыточная масса тела (индекс массы тела >26)	41 (38,9)	–
5.3.	Сахарный диабет	19 (15,7)	–
5.4.	Хроническая болезнь почек	6 (4,9)	–
5.5.	Хронический гепатит	3 (2,5)	–
5.6.	Злокачественные новообразования	4 (3,2)	–
5.7.	Хроническая обструктивная болезнь лёгких	2 (1,6)	–
6.	Исход:		
6.1.	• выздоровело	113 (93,4)	–
6.2.	• умерло	6 (5)	–
6.3.	• переведено	2 (1,6)	–
6.4.	• лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии	19 (15,7)	–

3.2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19

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 anosmia (23,9%). Другие симптомы включали головную боль, выделение мокроты, тошноту/рвоту, боль в горле, диарею. Данные сопутствующей патологии представлены на рисунке 2.



Рисунок 2 – Клинические симптомы у пациентов, госпитализированных с COVID-19 (n=121)

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 prone-позиция, медиана продолжительности составила 9 [5; 15] суток.

При поступлении в стационар медиана показателей клинического анализа крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула) соответствовала референсным значениям. Отмечалось повышение уровня С-реактивного белка до 25,2 [11,1; 68,0] мг/л, регистрировался субфебрильный характер лихорадки 37,4 [36,8; 38,2] °С. Респираторных нарушений не отмечалось,

показатели сатурации и частоты дыхательных движений соответствовали нормальным значениям: 97,0 [96; 98]% и 18,0 [18; 20] в минуту и соответственно. Так же у всех пациентов выявлены изменения в легких, которые соответствовали типичным для вирусного поражения и оценивались на уровне КТ-1 [1; 2]. Данные представлены в таблице 6. Выявленные изменения (КТ ОГК, уровень СРБ) являются критериями среднетяжелого течения COVID-19 согласно классификации COVID-19 по степени тяжести.

Таблица 6 – 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]

3.3. Сравнительная характеристика групп пациентов, получавших и не получавших терапию глюкокортикоидами

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. Сравнительные данные групп представлены в таблице 7.

Таблица 7 – 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	8,7±3,2 (7,7–9,6)	7,9±3,0 (7,2–8,6)	>0,05
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, °C	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

Пациенты из группы 2 были на 16 лет старше, чем пациенты из группы 1, медиана возраста составила 59,0 [47; 66] и 43,0 [40; 52] лет, соответственно, и имели индекс массы тела близкий по значению к ожирению 1 степени 29,4 [27,1; 32,7]. Индекс коморбидности Charlson в группе 2 составил 2 [1; 3] балла с соответствующим показателем расчётной 10 летней выживаемости 90 [77; 96]%. В группе пациентов, получавших терапию глюкокортикоидами, в клиническом анализе крови отмечалась абсолютная лимфопения 1,2 [0,9; 1,7] $\times 10^9/\text{л}$, тенденция к тромбоцитопении 159,0 [122; 197] $\times 10^9/\text{л}$, а также, повышение уровня C-реактивного белка до 59,3 [26,5; 75,7] мг/л. У пациентов группы 2 регистрировалась субфебрильная лихорадка 38,1 [37,5; 38,5] °C, тяжесть состояния по шкале NEWS2

составила 2 балла. Медиана поражения лёгочной ткани по данным КТ органов грудной клетки в группе 2, по эмпирической визуальной шкале – 2 [1; 2].

Индекс коморбидности Charlson в группе 1 составил 0 [0; 1] баллов, расчётный показатель 10 летней выживаемости - 98% [96; 98]. В группе 1 у пациентов, медиана показателей клинического анализа крови (лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты,) соответствовала референсным значениям. Уровень С-реактивного белка был несколько повышен – 11,5 [6,7; 19,8] мг/л. Регистрировалась нормальная температура тела 36,9 [36,7; 37,4] °С. Тяжесть состояния согласно оценке по шкале NEWS2 составила 0 баллов. Медиана поражения лёгочной ткани по данным КТ органов грудной клетки в группе 2, по эмпирической визуальной шкале – 1 [1; 2].

Медиана показателей, отражающих выраженность респираторных нарушений (сатурация, частота дыхательных движений) соответствовала нормальным значениям в обеих группах.

Согласно классификации COVID-19 по степени тяжести [2, 3], полученные данные позволяют отнести обе группы пациентов к категории среднетяжелого течения заболевания. Однако, при анализе клинических, лабораторных и рентгенологических данных установлено, что у пациентов группы 2 (n=71) имелись достоверно более выраженные изменения, которые при комплексной клинической оценке на момент госпитализации являлись основанием для назначения противовоспалительной терапии глюкокортикоидами в отличие от пациентов группы 1. Таким образом, можно сделать вывод о наличии адекватного подхода к назначению патогенетической терапии в изучаемых группах, несмотря на общую трактовку течения инфекции, как среднетяжелое.

Получены достоверные различия групп 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 наличием синдрома активации макрофагов.

3.4. Динамика клинико-лабораторных изменений при применении глюкокортикоидов

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 9 [7; 11] дней.

Начало лечения глюкокортикоидами в среднем пришлось на $7,9 \pm 3,0$ 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 8).

Таблица 8 – 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, коррекции синдрома активации макрофагов, 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 9).

Таблица 9 – 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
СРБ, 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, x10 ⁹ /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 4C Mortality, балл	5,5 [4,0; 9,0]	9,0 [6,0; 13,0]	<0,05

Неэффективность применения глюкокортикоидов подтверждалась достоверным повышением показателей в динамике: СРБ, ИСНЛ, оценке по шкале NEWS2 и 4C Mortality, нарастающую респираторных нарушений (SpO₂ и ЧДД).

ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ РИСКА НЕЭФФЕКТИВНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

В данной главе представлены демографические данные, данные о сопутствующей патологии, обобщенные клинико-лабораторные данные пациентов (n=71) со среднетяжёлым течением COVID-19, которым, учитывая особенность течения, назначены глюкокортикоиды в соответствии с актуальной версией ВМР.

Пациенты со среднетяжелым течением COVID-19, которым были назначены глюкокортикоиды согласно положениям, изложенным во ВМР (n=71), с целью проведения сравнительного анализа были разделены на 2 подгруппы:

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

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

Проведен анализ и выявлены факторы риска неэффективного применения глюкокортикоидов у пациентов среднетяжелым течением COVID-19, госпитализированных в специализированный стационар.

4.1. Демографические данные, сопутствующая патология, симптомы и исход пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19, получавших глюкокортикоиды

Средний возраст включённых в исследование пациентов (n=71) составил $57,4 \pm 11,8$ (54,6-60,2) лет, преобладали лица мужского пола – 71,8%.

Большинство пациентов (53 человека – 74,6%) имели сопутствующие хронические заболевания и их сочетания. Индекс коморбидности Charlson составил 2 [1; 3] балла, с расчетной 10-летней выживаемостью 90% [77; 96]. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были: повышение индекса массы тела у

58 (81,7%) пациентов, гипертоническая болезнь – 40 (56,3%), сахарный диабет – 16 (22,5%). Существенно реже наблюдались хроническая болезнь почек – у 4 (5,6%) пациентов, хронический гепатит – у 3 (4,2%), злокачественные новообразования - у 2 (2,8%), хроническая обструктивная болезнь легких – у 2 (2,8%) (Рисунок 3).

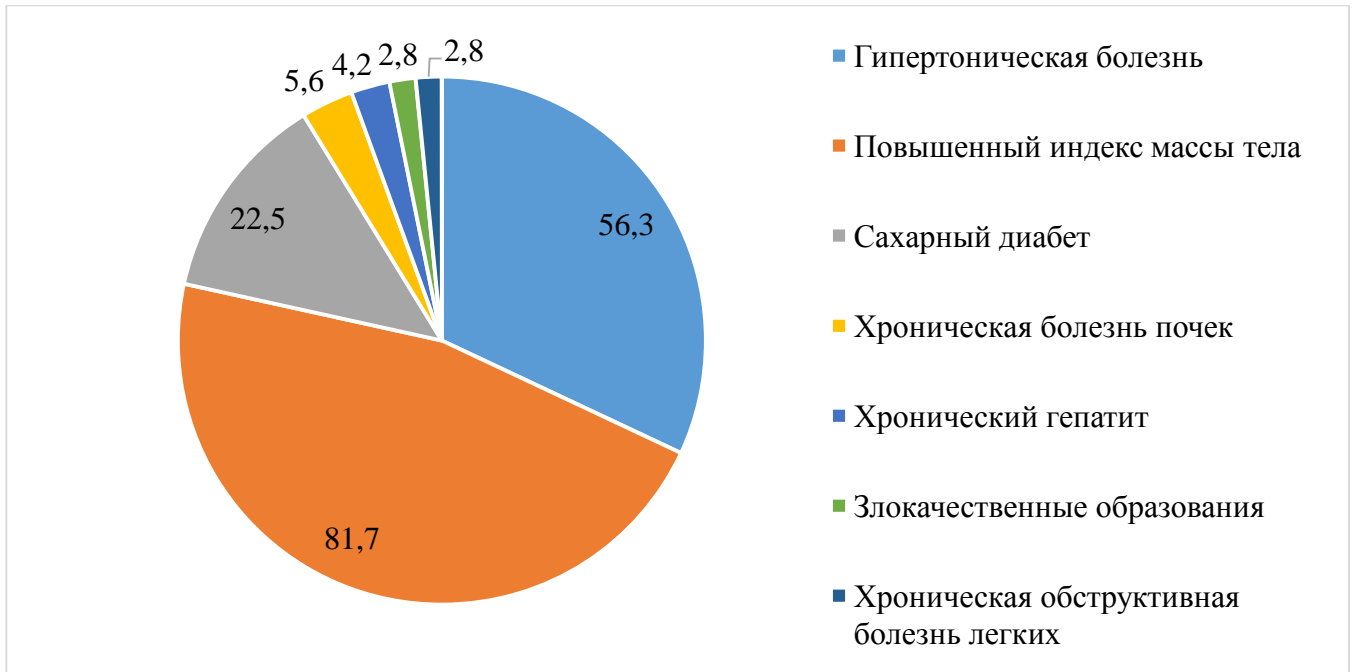


Рисунок 3 – Сопутствующая патология у пациентов, госпитализированных с COVID-19, получавших глюкокортикоиды (n=71)

Пациенты были госпитализированы в стационар в среднем на $7,1 \pm 3,0$ (6,4–7,8) день болезни. Продолжительность госпитализации составила в среднем $16,1 \pm 5,4$ (14,8–17,3) суток.

Выписаны с полным выздоровлением – 64 (63+1) пациента (90,1%), умерло 7 (6+1) (9,9%) пациента, причиной смерти была полиорганная недостаточность. Исход и демографическая характеристика пациентов с COVID-19 получавших глюкокортикоиды приведены в таблице 10.

Таблица 10 – Основные демографические показатели, сопутствующая патология и клинические исходы пациентов, получавших глюкокортикоиды (n=71)

№ п/п	Показатели	Абсолютное количество	%
1.	Пол:		
1.1.	Мужской	51	71,8%
2.	Средний возраст, М± SD, 95% ДИ	57,4±11,8 (54,6-60,2)	–
3.	Курение	3	4,2%
4.	Хронические заболевания	53	74,6%
4.1.	Избыточная масса тела (ИМТ>25)	58	81,7%
4.2.	Гипертоническая болезнь	40	56,3%
4.3.	Сахарный диабет	16	22,5%
4.4.	Хроническая болезнь почек	4	5,6%
4.5.	Хронический гепатит	3	4,2%
4.6.	Злокачественные новообразования	2	2,8%
4.7.	ХОБЛ	2	2,8%
5.	Исход заболевания:		
5.1.	Выздоровело	64	90,1%
5.2.	Умерло	7	9,9%
5.3.	Лечение в ОРИТ	19	26,7%
6.	Сутки госпитализации от начала болезни, М±SD, 95% ДИ	7,1±3,0 (6,4-7,8)	–
7.	Продолжительность госпитализации, М±SD, 95% ДИ	16,1±5,4 (14,8-17,3)	–
8.	Сутки болезни, на момент назначения глюкокортикоидов, М±SD, 95% ДИ	7,9±3,0 (7,2-8,6)	–
9.	Респираторная поддержка		
9.1.	Инсуфляция кислорода	35	–
9.2.	Высокопоточная оксигенотерапия	8	–
9.3.	Искусственная вентиляция легких	6	–

Наиболее частыми симптомами при поступлении были: общая слабость (98,5%), повышение температуры тела (91,5%), сухой кашель (88,7%) и одышка (40,8%) (Рисунок 4). Существенно реже наблюдались anosmia (22,5%) и выделение мокроты (22,5%). Еще более редко пациенты предъявляли жалоба на головную боль, боль в горле, диарею, которые обычно бывают первыми симптомами инфекции.

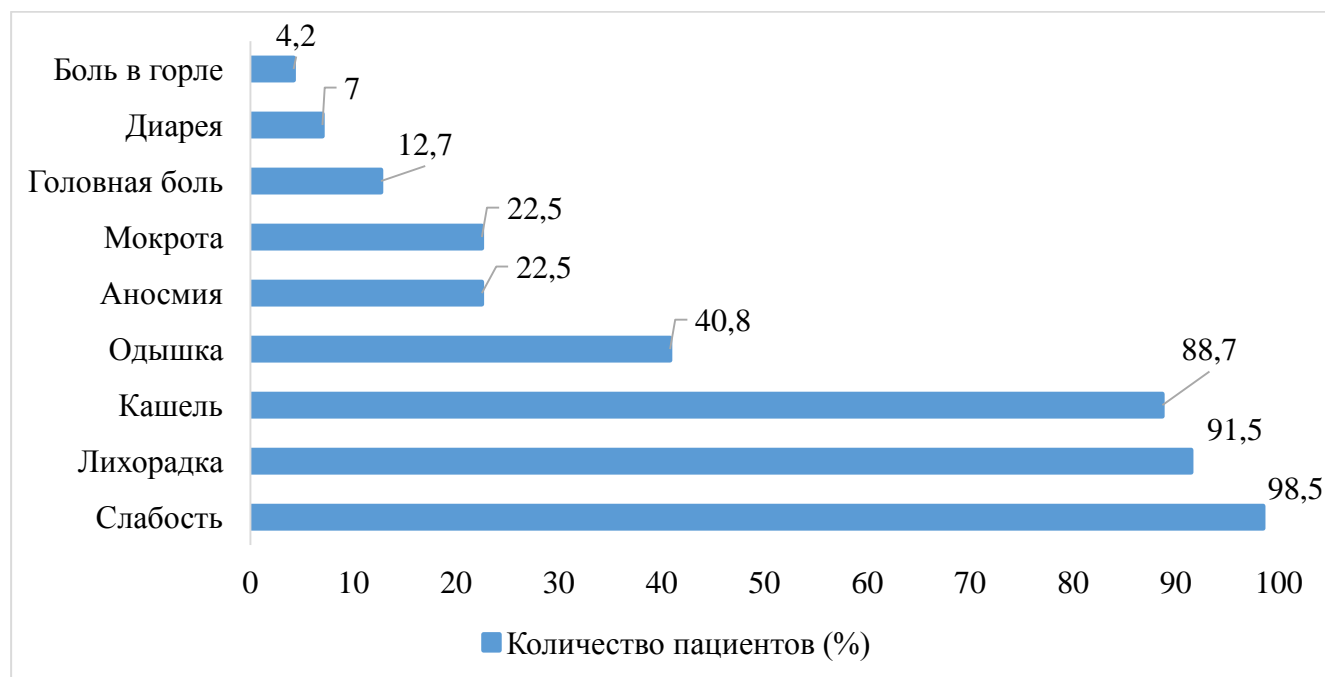


Рисунок 4 – Клинические симптомы у пациентов, госпитализированных с COVID-19, получавших глюкокортикоиды (n=71)

4.2. Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика пациентов с эффективным и неэффективным применением глюкокортикоидов

Проведено сравнение пациентов с эффективным (n=53, подгруппа 1) и неэффективным (n=18, подгруппа 2) применением глюкокортикоидов. Сравнительные данные представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Основные показатели у пациентов подгрупп 1 и 2

Показатели	Подгруппа 1 (n=53)	Подгруппа 2 (n=18)	p	<i>p</i>
Мужской пол, n (%)	38 (71,7)	13 (72,3)		
Избыточная масса тела (ИМТ>25 кг/м ²)	43 (81,1)	15 (83,3)		
Ожирение (ИМТ>30 кг/м ²)	18 (33,9)	10 (55,5)		
Хроническая патология все, n (%)	38 (71,7)	15 (83,3)		
Гипертоническая болезнь	29 (54,7)	11 (61,1)		
Сахарный диабет	10 (18,8)	6 (33,3)		
Хроническая болезнь почек	4 (7,5)	-		
Хронический гепатит	2 (3,7)	1 (5,5)		
Злокачественные новообразования	1 (1,9)	1 (5,5)		
ХОБЛ	1 (1,9)	1 (5,5)		
Госпитализация от начала болезни (дни)	8 [5-9]	6 [5-8]	p>0,05	
Назначение глюкокортикоидов от начала болезни (дни)	8 [6; 10]	7 [5; 8]	p>0,05	
Назначение МКА от начала болезни (дни)	-	11 [9; 13]		
Неэффективность лечения глюкокортикоидами (дни)	-	5,5 [3; 6]		
Средняя суточная доза глюкокортикоидов (дексаметазон, мг)	14,3 [12,7; 15,3]	14,7 [14; 16,7]	p>0,05	
Количество лейкоцитов, x10 ⁹ /л	6,3 [5; 7,7]	5,1 [4,2; 6,8]	p>0,05	
Количество лимфоцитов, x10 ⁹ /л	1,4 [0,9; 1,9]	1,0 [0,7; 1,3]	p<0,05	<i>p</i> =-0,27, p<0,05
Количество нейтрофилов, x10 ⁹ /л	4,3 [2,9; 5,2]	3,6 [2,9; 4,4]	p>0,05	
Количество тромбоцитов, x10 ⁹ /л	172 [127; 215]	138,5 [120; 160]	p<0,05	<i>p</i> =-0,28, p<0,05
СРБ, мг/л	59,3 [23,4; 74,2]	61,5 [33,9; 80,9]	p>0,05	
Температура тела, °С	37,9 [37,5; 38,5]	38,5 [38,5; 39,0]	p<0,05	<i>p</i> =0,39, p<0,01

Компьютерная томография органов грудной клетки, КТ 1–4	2 [1; 2]	1 [1; 2]	p>0,05	
Возраст, лет	57 [46; 63]	60 [50; 68]	p>0,05	
Оценка по шкале NEWS2, баллы	2 [2; 2]	2 [1; 2]	p>0,05	
SpO ₂ без инсуффляции кислорода	95 [93; 97]	95 [93; 96]	p>0,05	
Частота дыхательных движений/ мин	18 [18; 20]	18 [18; 20]	p>0,05	
Индекс массы тела, кг/м ²	28,4 [26,9; 31,9]	31,2 [29,4; 33,4]	p<0,05	
Индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ)	3,0 [1,8; 5,4]	3,1 [2,2; 6,3]	p>0,05	
Фибриноген, г/л	4,7 [3,2; 6,3]	4,8 [3,8; 5,5]	p>0,05	
Индекс коморбидности Charlson, балл	2 [1; 3]	2 [1; 3]	p>0,05	
Оценка по шкале 4C Mortality, балл	4,0 [3,0; 8,0]	5,5 [4,0; 9,0]	p>0,05	

До назначения глюкокортикоидов в группах выявлены достоверные различие ($p<0,05$) показателей абсолютного количества лимфоцитов, тромбоцитов и температуры тела. Указанные показатели достоверно чаще наблюдали в группе с отсутствием эффекта от терапии глюкокортикоидами. По остальным показателям достоверных различий в подгруппах выявлено не было.

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 ингибиторы интерлейкина были назначены 6 (33%) пациентам, остальные 12 (66%) получали ингибиторы интерлейкина после 5 суток (Рисунок 5).

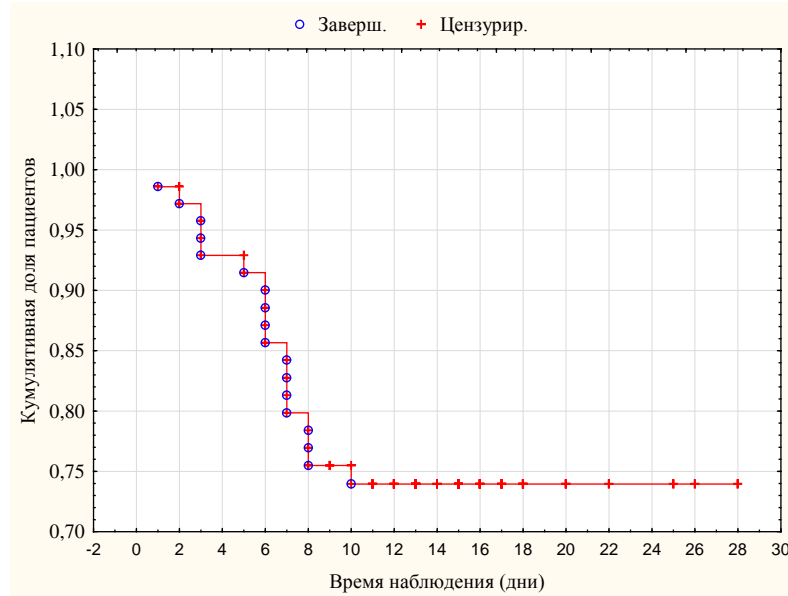


Рисунок 5 – Сроки назначения ингибиторов интерлейкина от начала применения глюкокортикоидов (обозначены синими точками, n=18)

4.3. Факторы риска неэффективного применения глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19

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 12).

Таблица 12 – 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)	<0,05
Лимфоциты N	да (22)	нет (13)	всего (35)	ОШ 0,273, 95% ДИ (0,085-0,877), p <0,05
Тромбоцитопения	да (31)	нет (5)	всего (36)	<0,05
Тромбоциты N	да (24)	нет (16)	всего (40)	ОШ 0,103, 95% ДИ (0,022-0,495), p <0,05
Фебрильная T °C	да (29)	нет (2)	всего (31)	<0,05
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 6);

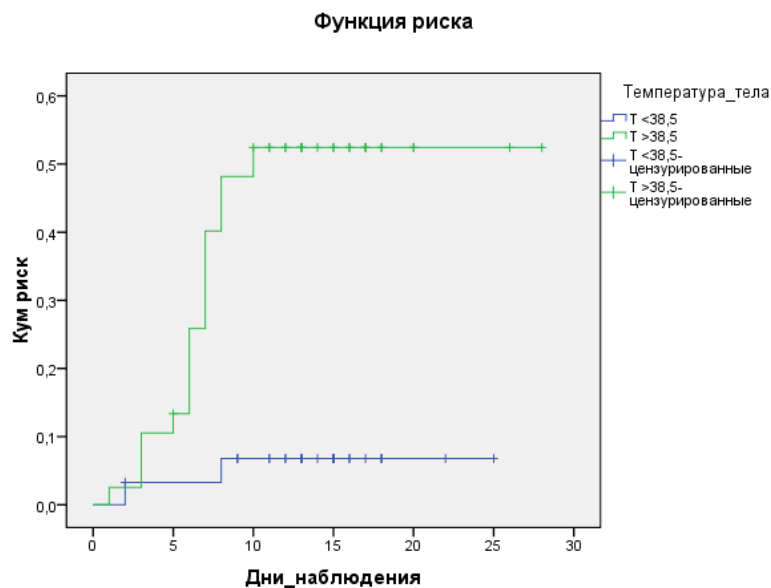


Рисунок 6 – Риск неэффективного применения глюкокортикоидов у пациентов с фебрильной и субфебрильной лихорадкой

2. Лимфопения повышает неэффективность глюкокортикоидов в 4,6 (Рисунок 7);

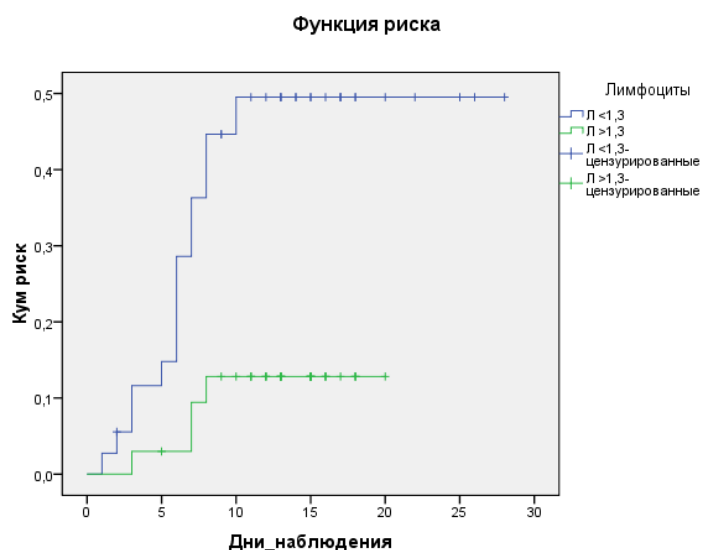


Рисунок 7 – Риск неэффективного применения глюкокортикоидов у пациентов с лимфопенией и нормальным количеством лимфоцитов

3. Тромбоцитопения повышает неэффективность глюкокортикоидов в 3,7 раз (Рисунок 8).

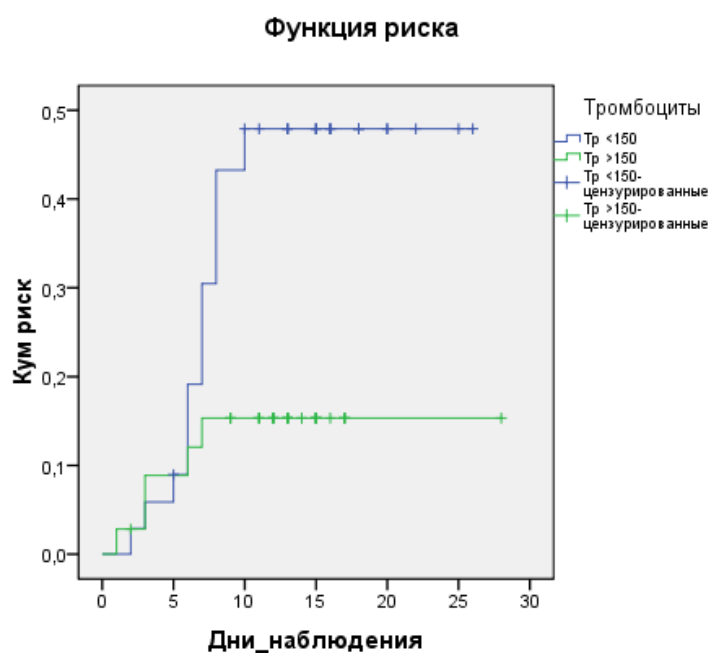


Рисунок 8 – Риск неэффективного применения глюкокортикоидов у пациентов с тромбоцитопенией и с нормальным количеством тромбоцитов

У госпитализированных пациентов, со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции, в клиническом анализе крови которых наблюдались изменения по клеточному составу крови (лимфопения и тромбоцитопения) и регистрировалась фебрильная лихорадка, – статистически значимо снижалась вероятность клиничко-лабораторного улучшения от применения глюкокортикоидов. Общим признаком для этой когорты больных было то, что в среднем через 5,5 [3; 6] дней от начала терапии глюкокортикоидов у всех больных (n=18) наблюдалось негативная динамика в виде нарастания уровня маркеров воспаления (СРБ) и усиления выраженности респираторных нарушений. При сравнении показателей этой группы до назначения глюкокортикоидов и до начала применения ингибиторов интерлейкина, выявлены достоверные различия по всем изученным параметрам, за исключением количества лимфоцитов (таблица 13).

Таблица 13 – Лабораторные показатели госпитализированных пациентов, получавших последовательно глюкокортикоиды и ИИЛ (группа 2) перед назначением глюкокортикоидов и перед назначением ИИЛ

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

ИСНЛ	3,1 [2,2; 6,3]	8,6 [5,3; 12,8]	p<0,05
Фибриноген, г/л	4,8 [3,8; 5,5]	5,2 [3,9; 6,4]	p>0,05
Оценка по шкале 4C Mortality, балл	5,5 [4,0; 9,0]	9,0 [6,0; 13,0]	p<0,05

Наличие достоверных различий и нарастание показателей СРБ, оценки по шкале NEWS2, шкале 4C Mortality, ИСНЛ, респираторных нарушений (снижение SpO₂ и ЧДД) являлись показаниями для эскалации противовоспалительной терапии с помощью ингибиторов интерлейкина и указывали на недостаточную эффективность глюкокортикоидов для стабилизации состояния пациентов.

ГЛАВА 5. ПРОГНОЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ

5.1. Описание модели эффективности терапии глюкокортикоидами

Для построения математической модели использованы данные 71 пациента с вероятным (клинически) и подтвержденным (лабораторно) случаем COVID-19 среднетяжелого течения, с характерными изменениями в легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, получавшие глюкокортикоиды (группа 1).

В качестве предикторов эффективности рассматривались показатели, по которым были выявлены достоверные различия в изучаемых группах на момент перед назначением глюкокортикоидов: абсолютное количество лимфоцитов, тромбоцитов и температура тела (данные представлены в таблице 14).

Таблица 14 – Клинические и лабораторные показатели для прогнозирования эффективности терапии глюкокортикоидами

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

Для прогнозирования эффективности терапии глюкокортикоидами по данным абсолютного количества лимфоцитов, тромбоцитов и температуры тела использовался метод логистического регрессионного анализа.

Для модели в целом, значение Хи-квадрата равно 19,176 при 3 степенях свободы и $P=0,00025$ указывает на существование связи между переменными

логистической модели, а именно: количеством лимфоцитов, тромбоцитов, температурой тела и результатом применения глюкокортикоидов

При этом, каждый из изученных факторов (Таблица 15) независимо ассоциирован ($p < 0,05$) с исходом изучаемого события – эффективностью применения глюкокортикоидов.

Таблица 15 – 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 для расчёта представляет собой уравнение логистической регрессии:

$$P = 1/(1+e^{-(b_0+b_1 \times X_1+b_2 \times X_2+b_3 \times X_3)}),$$

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 в данной группе имеет следующий вид:

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

При введении в уравнение значений количества лимфоцитов, тромбоцитов и температуры тела конкретного пациента, рассчитывается значение вероятности

эффективного применения глюкокортикоидов (P), при этом значение P может варьировать от 0 до 1. Расчетное значение $P \geq 0,5$ указывает на высокую вероятность эффективного применения глюкокортикоидов и, наоборот, при $P < 0,5$, прогнозируется низкая вероятность. Согласно уравнению регрессии – чем меньше количество лимфоцитов, тромбоцитов и выше температура тела, тем меньше будет значение рассчитанной величины P.

На основе обучающей выборки (исходной базы данных) получены прогностические данные вероятности эффективности/неэффективности терапии глюкокортикоидами для каждого пациента. Определены следующие характеристики случаев:

- True Positives (TP) – верно классифицированные положительные примеры (истинно положительные случаи);
- True Negatives (TN) – верно классифицированные отрицательные примеры (истинно отрицательные случаи);
- False Negatives (FN) – положительные примеры, классифицированные как отрицательные (ложноотрицательные случаи);
- False Positives (FP) – отрицательные примеры, классифицированные как положительные (ложноположительные случаи) [6].

После сравнения исходов и предсказанных значений для каждого пациента, сформирована четырехпольная таблица, на основе которой рассчитаны основные характеристики метода: точность, чувствительность и специфичность (Таблица 14).

Для расчета основных характеристик модели применяли следующие формулы:

$$\text{Чувствительность} = TP / (TP + FN) * 100\%$$

$$\text{Специфичность} = TN / (TN + FP) * 100\%$$

$$\text{Точность} = (TP + TN) / \text{размер выборки} * 100\%$$

Таким образом, с помощью логистического регрессионного анализа была получена математическая модель прогнозирования вероятности эффективного применения глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

Модель является статистически значимой ($P=0,00025$) и имеет точность – 77,5%. Чувствительность модели – 90,6%, а специфичность – 38,9% (таблица 16).

Таблица 16 – Классификационная таблица информации по модели

Результат исследования	Предсказанное значение		Итого	Процент совпадения
	Неэффективность глюкокортикоидов	Эффективность глюкокортикоидов		
Неэффективность глюкокортикоидов	7 (TN)	11 (FP)	18	38,9%
Эффективность глюкокортикоидов	5 (FN)	48 (TP)	53	90,6%
Точность			71	77,5%

Оценка качества математической модели проводилась с помощью ROC-кривую (Receiver operating characteristic). ROC-кривая математической модели представлена на рисунке 9.

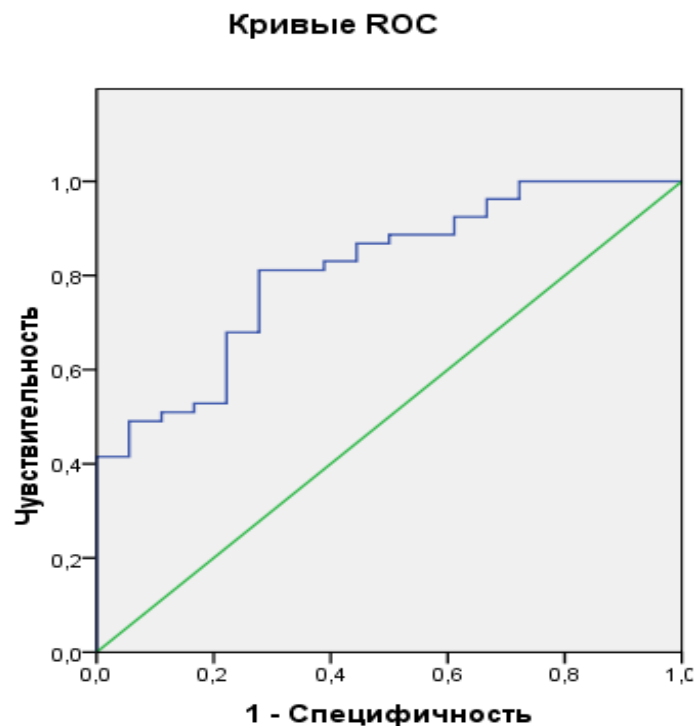


Рисунок 9 – ROC-кривая оценки качества математической модели

Качество построенной модели оценивалось по площади под кривой ROC AUC (Area under ROC). Расчетная площадь под ROC-кривой составила $0,81 \pm 0,05$ (95% ДИ 0,703 - 0,920). Качество моделей, имеющих площадь по ROC-кривой в диапазоне от 0,8-0,9 расценивается как «очень хорошее» [6, 16]. Таким образом, можно говорить об «очень хорошем» качестве построенной модели.

По данным ROC-анализа была определена оптимальная точка отсечения – 0,697. Этой точке отсечения соответствует показатель чувствительности – 81,1% и показатель специфичности – 72,2%. Таким образом, нижний порог вероятности успешного применения глюкокортикоидов составляет 0,697 (Таблица 17). Именно при этом показателе достигается максимально сбалансированная чувствительность и специфичность модели.

Таблица 17 – Результаты ROC-анализа

Характеристика модели		Показатель
Чувствительность, %		81,1
Специфичность, %		72,2
Площадь под кривой		0,811
Оптимальный порог отсечения		0,697
Стандартная ошибка		0,055
Асимптоматический 95% доверительный интервал	Нижняя граница	0,703
	Верхняя граница	0,920

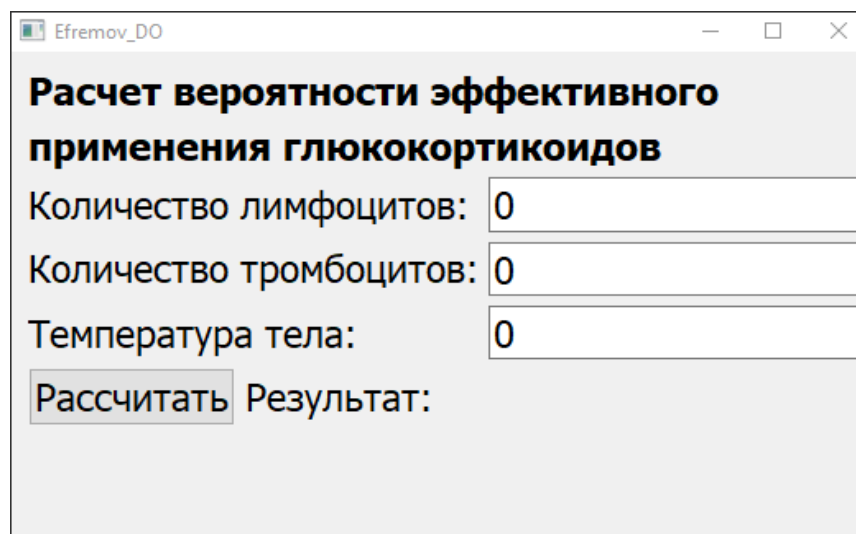
В клинической практике у пациента со среднетяжелым течением COVID-19, имеющим показания для назначения противовоспалительной терапии глюкокортикоидами, непосредственно перед их назначением проводится расчет прогностического значения P с помощью показателей абсолютного количества лимфоцитов, тромбоцитов и максимальной температуры тела, зарегистрированных в течение текущих суток. После чего вычисляют значение P по формуле:

$$P = 1/(1+e^{-(42,65+1,19 \times X1 + 0,014 \times X2 - 1,183 \times X3)}).$$

При показателе $P \geq 0,697$ вероятность эффективного применения глюкокортикоидов считается высокой, а при $P < 0,697$ - низкой.

На основании полученных данных можно сделать вывод об адекватности полученной математической модели и возможности ее практического применения для прогнозирования эффективности глюкокортикоидов у больных со среднетяжелым течением COVID-19.

Для практической работы разработано 2 варианта расчета вероятности эффективного применения глюкокортикоидов: с помощью специального программного приложения или построения прогностической номограммы [8]. При практическом применении в приложении указываются соответствующие показатели (факторы риска), затем с помощью команды «Рассчитать», автоматически рассчитывается значение P (Рисунок 10).



The image shows a screenshot of a software application window titled "Efremov_DO". The window contains a form for calculating the probability of effective glucocorticoid application. The form has the following elements:

- Title:** Расчет вероятности эффективного применения глюкокортикоидов
- Input fields:**
 - Количество лимфоцитов: 0
 - Количество тромбоцитов: 0
 - Температура тела: 0
- Buttons and Labels:** A button labeled "Рассчитать" and a label "Результат:" are located below the input fields.

Рисунок 10 – Приложение для вычисления эффективности терапии глюкокортикоидами

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 (Рисунок 11).

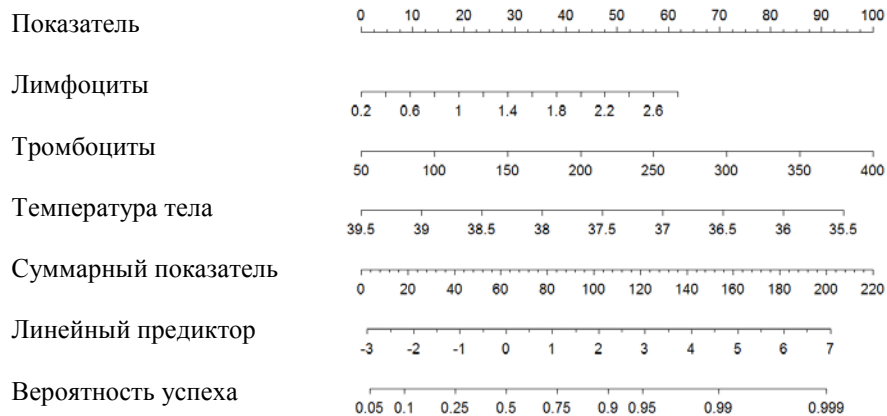


Рисунок 11 – Номограмма для вычисления эффективности терапии глюкокортикоидами

Представлены примеры для расчета вероятности успеха терапии глюкокортикоидами у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 с помощью решения уравнения логистической регрессии, использования приложения и прогностической номограммы.

Пример 1.

Пациент Г, 49 лет, поступил с на 5 день болезни с диагнозом: коронавирусная инфекция (подтвержденная), среднетяжелого течения. Осложнение: двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония, (КТ-1) ДН-0 ст.

По показаниям, пациенту был назначен дексаметазон 20 мг в сутки. Показатели, используемые для прогнозирования эффективности терапии глюкокортикоидами: абсолютное количество лимфоцитов $0,5 \times 10^9$ /л, количество тромбоцитов 160×10^9 /л, температура тела 39,3 °С. Вероятность эффективности терапии была рассчитана по формуле:

$$P = 1/1+e^{-(42,65+1,19 \times 0,5 + 0,014 \times 160 - 1,183 \times 39,3)}.$$

$P=0,268$ (Рисунок 12). Расчётное значение $<0,697$, что соответствует низкой вероятности эффективного применения глюкокортикоидов.

Efremov_DO

Расчет вероятности эффективного применения глюкокортикоидов

Количество лимфоцитов:

Количество тромбоцитов:

Температура тела:

Результат: P = 0.268

Вероятность эффективного применения глюкокортикоидов низкая.

Рисунок 12 – Пример расчета вероятности успеха терапии глюкокортикоидами с помощью приложения

При применении прогностической номограммы количеству лимфоцитов $0,5 \times 10^9$ /л соответствует 8,2 баллов, количеству тромбоцитов 160×10^9 /л – 31,5 балл и температуре тела $39,3 \text{ }^\circ\text{C}$ – 3,5 балла. Суммарный балл составляет 43,2, что соответствует вероятности успеха в 0,27% (Рисунок 13).

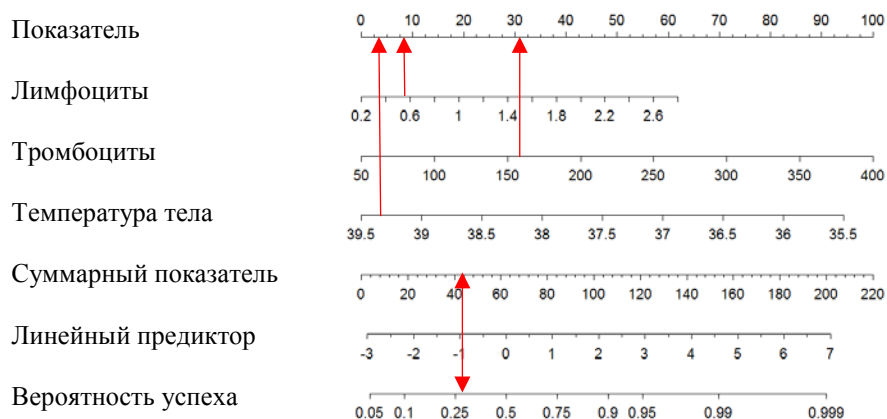


Рисунок 13 – Пример расчета вероятности успеха терапии глюкокортикоидами с помощью прогностической номограммы

На фоне проводимой терапии стабилизации состояния достигнуть не удалось, на 6-ые сутки от начала терапии зафиксировано ухудшение состояние, принято решение об эскалации противовоспалительной терапии с применением ингибиторов интерлейкина.

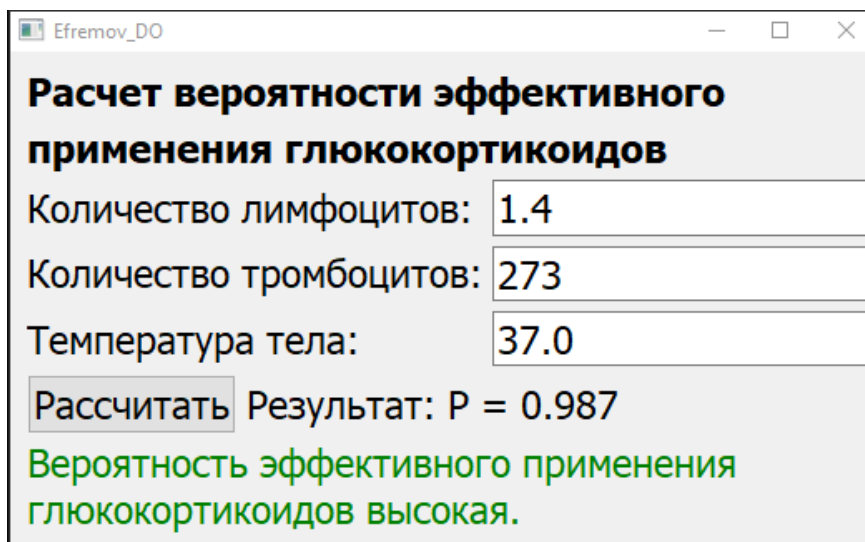
Пример 2.

Пациент Ж, 45 лет, поступил на 11 день болезни с диагнозом: коронавирусная инфекция (подтвержденная), среднетяжелого течения. Осложнение: двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония, (КТ-1) ДН-0 ст.

Имелись показания для назначения дексаметазона по 20 мг в сутки. Прогнозирование эффективности глюкокортикоидов перед назначением был построен на основании оценки абсолютного количества лимфоцитов $1,4 \times 10^9$ /л, количества тромбоцитов 273×10^9 /л и температуры тела $37,0$ °С. При расчете по формуле:

$$P = 1/1 + e^{-(42,65 + 1,19 \times 1,4 + 0,014 \times 273 - 1,183 \times 37,0)}$$

получено значение $P=0,988$ (Рисунок 14). Расчётное значение $P \geq 0,697$, что указывает на высокую вероятность эффективного применения глюкокортикоидов.



Расчет вероятности эффективного применения глюкокортикоидов

Количество лимфоцитов:

Количество тромбоцитов:

Температура тела:

Результат: P = 0.987

Вероятность эффективного применения глюкокортикоидов высокая.

Рисунок 14 – Пример расчета вероятности успеха терапии глюкокортикоидами с помощью приложения

При применении прогностической номограммы количеству лимфоцитов $1,4 \times 10^9$ /л соответствует 28 баллов, количеству тромбоцитов 273×10^9 /л – 64 балла и температуре тела $37,0$ °С – 59 балла. Суммарный балл составляет 151, что соответствует вероятности успеха в 0,98% (Рисунок 15).

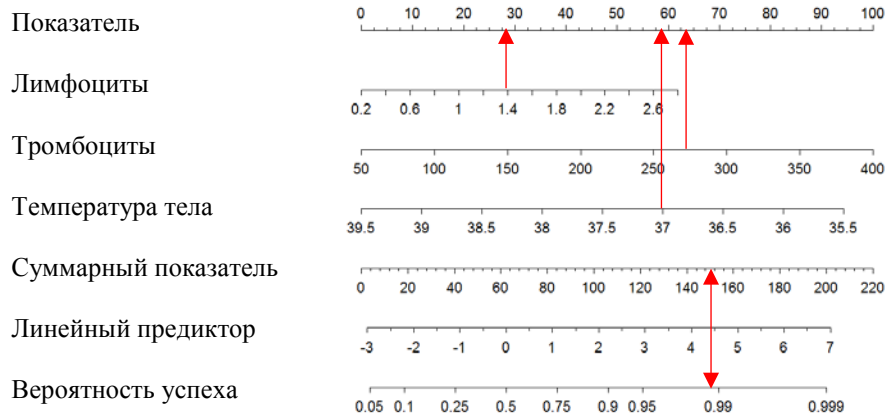


Рисунок 15 – Пример расчета вероятности успеха терапии глюкокортикоидами с помощью прогностической номограммы

На фоне проводимой терапии удалось достигнуть стабилизации состояния. Последующая эскалация противовоспалительной терапии пациенту не понадобилась.

Таким образом, разработанная модель показала высокую эффективность при прогнозировании эффективности терапии глюкокортикоидами у пациентов, госпитализированных со среднетяжелым течением COVID-19. Реализация модели в форме программного приложения и прогностической номограммы позволяет легко производить расчет вероятности успеха планируемой терапии глюкокортикоидами.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

На момент начала нашего исследования уже имелись данные высокого класса доказательности о положительных эффектах терапии глюкокортикоидами в виде снижения показателя летальности и длительности госпитализации пациентов с COVID-19 в критическом состоянии [20, 41, 51, 105]. Однако, данные об эффективности глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания были и до настоящего времени остаются немногочисленными и противоречивыми [56].

Теоретически, ранняя терапия глюкокортикоидами должна оказывать противовоспалительное действие за счет угнетения синтеза противовоспалительных цитокинов (ИЛ-6) и этим предотвращать прогрессирование COVID-19 [48, 56, 109]. Снижение экспрессии ГР на поздних стадиях развития генерализованного воспаления и, следовательно, снижение эффекта глюкокортикоидов, диктует необходимость их раннего назначения [110]. Эти патогенетические особенности взаимодействия глюкокортикоидов с их рецепторами указывают на то, что именно ранняя терапия глюкокортикоидами способна оказывать благоприятный противовоспалительный эффект, снизить потребность в кислородной поддержке, сократить продолжительность клинических проявлений и снизить летальность пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. Наше исследование было направлено на оценку эффективности терапии глюкокортикоидами на ранней стадии воспаления и возможность оптимизации назначения глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. Такие аспекты клинического изучения применения глюкокортикоидов ранее не изучались.

В нашем исследовании изучены данные всех пациентов, поступивших с октября 2020 года по январь 2021 года и пролеченных в соответствии с актуальными на тот момент ВМП по COVID-19. В исследовании преобладали лица мужского пола (76,1%), что совпадает с результатами аналогичных исследований, в которых, кроме того, показано, что COVID-19 у лиц мужского пола является фактором риска

неблагоприятного исхода [73]. Клинические симптомы у наблюдаемой когорты также не отличались от аналогичных описаний, триадой наиболее частых проявлений инфекции были: слабость (97,5%), лихорадка (83,5%) и кашель (77,7%) [118, 121].

Нами проведено сравнение демографических, клинических и лабораторных показателей, которое показало, что группы пациентов, получавших и не получавших глюкокортикоиды достоверно различались по степени супрессии костного мозга (лимфоциты, тромбоциты), показателям воспаления (температура тела, концентрация СРБ), объёмом поражения лёгочной ткани (КТ-2 и КТ-1), возрастом, степенью изменения респираторных показателей. Так как все эти показатели в изученных группах достоверно различались, это позволило трактовать группу пациентов, получивших глюкокортикоиды, как более тяжёлую. Наша трактовка была основана на данных опубликованного ранее систематического обзор 12 исследований и метаанализе данных 2445 пациентов с различной по тяжести течения COVID-19 [67]. Согласно результатам данного обзора и метаанализа, факторами риска более тяжелого течения инфекции считаются наличие: сопутствующей патологии, лихорадки и дыхательной недостаточности, сниженного количества лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов, повышенного уровня С-реактивного белка и ЛДГ – которые мы также наблюдали у пациентов изученных групп.

Период назначения глюкокортикоидов имеет важное значение. В процессе развития генерализованного воспаления, со временем, регистрируется снижение экспрессии ГР- α – рецептора, через который реализуются основные эффекты глюкокортикоидов, что клинически отражается в виде снижения эффекта от их позднего применения и определяет необходимость применения на ранних стадиях воспаления [18, 59, 97, 110]. В нашем исследовании терапия глюкокортикоидами была назначена на $7,9 \pm 3,0$ сутки болезни. Обычно, именно в эти сроки у пациентов проявляются респираторные нарушения [53]. В исследованиях, посвященных оценке эффективности ранней терапии глюкокортикоидами у пациентов с COVID-19, глюкокортикоиды в среднем назначались на 8-9 сутки болезни, что сопоставимо с

полученными нами результатами [49, 89, 101, 102]. Глюкокортикоиды назначались коротким курсом, продолжительность терапии составила 9 [7; 11] дней. Применение именно коротким курсом снижает вероятность развития сахарного диабета, депрессивных расстройств и иммуносупрессии, характерных для длительного применения. [39, 82, 91, 92]

По данным литературы, исходные показатели пациентов, которым были назначены глюкокортикоиды, позволяют отнести их к группе риска тяжелого течения заболевания и неблагоприятного исхода [32, 54, 61, 67, 84]. Результаты нашего исследования показали, что у пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19 после применения короткого курса глюкокортикоидов регистрируется значимое снижение факторов риска: повышение количества лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, снижение уровня С-реактивного белка, нормализация температуры тела, улучшение состояния по шкале тяжести NEWS2. Таким образом, раннее применение глюкокортикоидов позволило скорректировать и устранить основные факторы риска, снизить воспаление, стабилизировать состояние пациентов и этим предотвращать переход заболевания в тяжелое и крайне-тяжелое течение.

Отдельно следует отметить позитивную реакцию на применение глюкокортикоидов в виде повышения количества лимфоцитов. Показано, что при SARS-CoV-2, как и при других вирусных заболеваниях, ведущую роль в ограничении распространения инфекции играют механизмы врожденного иммунитета. При нарастании тяжести течения инфекции происходит истощение пула лимфоцитов, что является ранним признаком неблагоприятного течения заболевания, кроме того, лимфопения может быть причиной длительной персистенции и репликации вируса [36, 44, 55, 57, 65, 67, 85]. В нашем исследовании после курса глюкокортикоидов у пациентов отмечено значимое повышение количества лимфоцитов с $1,2 \times 10^9/\text{л}$ до $2,2 \times 10^9/\text{л}$. Подобные результаты при применении дексаметазона были получены при исследовании пациентов с COVID-19 у пациентов, госпитализированных в ОРИТ [15].

При сравнении данных пациентов, получавших терапию глюкокортикоидами, было установлено наличие достоверных различий по показателям количества тромбоцитов, лимфоцитов и выраженности лихорадки у пациентов с эффективным и неэффективным применением глюкокортикоидов. Доказано, что наличие лимфопении ($1,0 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопении ($138,5 \times 10^9/\text{л}$) и фебрильной лихорадки ($38,5 \text{ }^\circ\text{C}$) достоверно снижало вероятность позитивного эффекта глюкокортикоидов на течение заболевания и стабилизацию состояния пациентов. Данные большинства исследований также подтверждают, что снижение количества тромбоцитов, лимфоцитов и наличие лихорадки, а также степень выраженности изменений этих показателей связаны с тяжестью состояния и риском неблагоприятного исхода [31, 32, 55, 65, 67, 71, 84, 119, 122]. Однако два метаанализа, по оценке повышения температуры тела в качестве фактора риска прогрессирования инфекции и развития летального исхода показали разнонаправленные результаты [95, 120]. Анализируя эти данные и сопоставляя с целями и дизайном нашего исследования, следует выделить основные отличия: в опубликованных исследованиях отсутствовали данные о тяжести состояния пациентов либо изучались пациенты с крайне тяжелым течением заболевания, оценивалось влияние изучаемых факторов только на показатель летальности. Отдельно следует отметить, что в отличие от предшествующих исследований было показано, что исходный уровень С-реактивного белка, ИСНЛ, возраст изученной когорты, а также наличие сопутствующих заболеваний у пациентов достоверно не прогнозировали эффект применения глюкокортикоидов [32, 54, 67].

Таким образом, большинство опубликованных данных подтверждают наличие взаимосвязи между показателями уровня тромбоцитов, лимфоцитов и повышенным риском развития неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. Несмотря на то, что лихорадка была определена как один из самых распространенных симптомов при COVID-19, данные исследований не позволяют сделать однозначный вывод о наличии связи между лихорадкой и показателем летальности.

Полученные доказательства по достоверному различию количества лимфоцитов, тромбоцитов и уровню температуры тела в сравниваемых нами группах позволили использовать эти показатели в качестве независимых переменных в построении прогностической модели на основе логистического регрессионного анализа. Построенная нами модель имеет «очень хорошее» качество (ROC AUC $0,81\pm 0,05$), высокие показатели чувствительности (81,1%) и специфичности (72,2%) при оптимальной точке отсечения 0,697 и позволяет на основе простых клинических и лабораторных данных осуществлять ранее (в течение первых суток наблюдения) прогнозирование эффективности терапии глюкокортикоидами. В настоящее время уже опубликованы разнообразные модели прогноза тяжести течения и исхода COVID-19, на основе показателей, определенных в исследованиях, как факторы риска [7, 11, 24, 25, 47, 70, 79, 116]. Однако моделей, позволяющих давать прогностическую оценку эффективности терапии глюкокортикоидами – недостаточно.

В литературе представлены 3 модели прогноза эффективности терапии глюкокортикоидами [13, 46, 90]. Данные модели имеют высокие показатели чувствительности и специфичности, а независимые переменные основаны на показателях концентрации СРБ и количества лимфоцитов (в процентах) [46], концентрации Д-димера, сроках назначения противовоспалительной терапии от начала заболевания, концентрации СРБ и наличия респираторной поддержки [13], возраста, концентрации СРБ и наличия/отсутствия одышки [90]. В разработанную нами модель включены показатели количества лимфоцитов, тромбоцитов и уровень температуры тела. При построении нашей модели, был проведен анализ в группах, который не выявил достоверных различий по показателям: концентрации СРБ, срокам назначения глюкокортикоидов, показателям, отражающих наличие респираторных нарушений (ЧДД, SpO₂), что не позволило включить их в качестве факторов риска в нашу математическую модель. Мы не производили сравнение нашей модели с другими в связи с тем, что невозможно было получить исходные

показатели данных других моделей для проведения корректного сравнительного анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время уже получены убедительные доказательства эффективности терапии глюкокортикоидами у госпитализированных пациентов с COVID-19 с крайне тяжелым течением, нуждающихся в респираторной поддержке. Однако неоднозначным остается вопрос применения глюкокортикоидов у пациентов с COVID-19 вне критических состояний.

Патофизиологическим обоснованием при развитии тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 является процесс воспаления, который приобретает генерализованный характер в случае неэффективного или чрезмерного иммунного ответа на провоспалительные цитокины. Противовоспалительные свойства глюкокортикоидов позволяют снижать выраженность воспаления. Предполагается, что ранняя терапия глюкокортикоидами может предотвратить генерализацию воспаления и этим остановить переход заболевания в тяжелое и крайне тяжелое течения.

Проведенное исследование было направлено на получение доказательств позитивного влияния ранней терапии коротким курсом глюкокортикоидов на стагнацию воспаления у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, выявление пациентов с наилучшим ответом на проводимую терапию. В исследовании терапию глюкокортикоидами получали пациенты со среднетяжелым течением COVID-19, не нуждающиеся в респираторной поддержке, с умеренно выраженными маркерами воспаления с целью стабилизации состояния и предотвращения развития генерализованного воспаления. Именно эта категория пациентов является наиболее подходящей для эффективного применения глюкокортикоидов с точки зрения получения наиболее выраженного эффекта на течение заболевания.

На основании ретроспективного сравнительного анализа клинических и лабораторных данных госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 получены достоверные данные по снижению активности

генерализованного воспаления после применения короткого курса глюкокортикоидов. При оценке эффективности глюкокортикоидов, нами выявлены достоверные различия прогностически значимых показателей между больными, которым проведение стандартного курса глюкокортикоидов было достаточным для достижения клинического и лабораторного улучшения, и больными, кому терапия только глюкокортикоидами оказалась недостаточно неэффективной и потребовалось дополнительное назначение ингибиторов интерлейкина. По результатам проведенного исследования, можно сказать, что у больных со среднетяжелым течением COVID-19:

1) прогностическую оценку эффективности противовоспалительной терапии глюкокортикоидами целесообразно проводить непосредственно перед их назначением;

2) фебрильная лихорадка, абсолютная лимфопения, и тромбоцитопения в клиническом анализе крови являются предикторами низкой эффективности применения противовоспалительной терапии только глюкокортикоидов в виде короткого курса;

3) оценку эффективности терапии глюкокортикоидами следует проводить в среднем на 5 сутки от начала терапии.

4) Оценку прогноза эффективности противовоспалительной терапии глюкокортикоидами следует проводить с помощью разработанной математической модели, реализованной в виде приложения и номограммы.

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 $1,2$ °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%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки риска низкой эффективности терапии глюкокортикоидами у пациентов со среднетяжёлым 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 среднетяжёлым 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 4C 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.

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 молекулах глюкокортикоидов и способах их введения. Необходимо выявить наличие взаимосвязи между эффектом от терапии глюкокортикоидами и уровнем экспрессии глюкокортикоидного рецептора на различных стадиях воспаления.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ВМР – Временные методические рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГДН – гиперкапническая дыхательная недостаточность
- ГР – глюкокортикоидный рецептор
- ДИ – доверительный интервал
- ДН – дыхательная недостаточность
- ИВЛ – инвазивная вентиляция легких
- ИИЛ – ингибиторы интерлейкина
- ИЛ – интерлейкин
- ИСНЛ – индекс соотношения нейтрофилов и лейкоцитов
- КТ – компьютерная томография
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких
- ОГК – органы грудной клетки
- ОР – относительный риск
- ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ОШ – отношение шансов
- РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- САД – систолическое артериальное давление
- СРБ – С-реактивный белок
- ЧДД – частота дыхательных движений
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- AP1 – активирующий белок 1 (англ. «activator protein 1»)
- COVID-19 – новая коронавирусная инфекция (англ. «Coronavirus disease 2019»)

DBD – центральный ДНК-связывающий домен (англ. «central DNA-binding domain»)

GRE – генами, обеспечивающими регуляцию глюкокортикоидов (англ. «glucocorticoid response elements»)

HSP – белки теплового шока (англ. «heat shock proteins»)

LBD – С-концевой лиганд-связывающий домена (англ. «C-terminal ligand-binding domain»)

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

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

NFκB – ядерный фактор κB (англ. «nuclear factor-κB»)

NTD – N-концевой регуляторный домен (англ. «N-terminal domain»)

O₂ – кислород (англ. «Oxygen»)

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»)

SpO₂ – насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии (англ. «Oxygen saturation»)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV). Версия 1 (29.01.2020)» Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. – URL: https://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/302/original/Временные_МР_2019-nCov_%2829.01.2020_-_9%291-3.pdf?1580370334. (дата обращения: 06.04.2023).
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8 (03.09.2020) // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf (дата обращения 05.04.2023).
3. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020) // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/МР_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097 (дата обращения 05.04.2023).
4. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021)» Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/ВМР_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf (дата обращения: 06.04.2023).
5. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022)» Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/041/original/ВМР_COVID-19_V17_14-12-2022.pdf (дата обращения: 06.04.2023).

0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/BMP_COVID-19_V17.pdf?1671088207 (дата обращения: 06.04.2023).

6. Григорьев С. Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / С. Г. Григорьев, Ю. В. Лобзин, Н. В. Скрипченко // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 36-45.

7. Касьяненко, К. В. Прогнозирование тяжести SARS-CoV-2 у молодых людей с использованием искусственного интеллекта / К. В. Касьяненко, К. В. Козлов, К. В. Жданов [и др.] // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 5. – С. 14-25.

8. Корнеенков, А.А. Создание номограмм для оценки риска неблагоприятного клинического исхода / А. А. Корнеенков, С. Г. Кузьмин, В.Б. Дергачев [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – Т. 21, №2. – С. 114-121.

9. Кузнецова, О. Ю. Этиотропная терапия новой коронавирусной инфекции. Ожидания и реалии. Часть 2 / О. Ю. Кузнецова // Российский семейный врач. – 2022. – Т. 26, № 2. – С. 7-12.

10. Кузнецова, О. Ю. Этиотропная терапия новой коронавирусной инфекции: ожидания и реалии в начале 2022 года. Часть 1 / О. Ю. Кузнецова // Российский семейный врач. – 2022. – Т. 26, № 1. – С. 7-14.

11. Лизинфельд, И.А. Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 / И.А. Лизинфельд, Н.Ю. Пшеничная, О. В. Буняева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2022. – Т. 27, №1 – С. 5-14.

12. Селицкая, О. П. Современные представления о клинической и лабораторной характеристике цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 и возможности его интенсивной терапии / О. П. Селицкая, М. Л. Доценко, С. С. Грачев // Рецепт. – 2022. – Т. 25, № 6. – С. 821-834.

13. Сухомлинова, И. М. Противовоспалительная терапия при новой коронавирусной инфекции: эффективность и предикторы ответа / И.М.

Сухомлинова. И. Г. Бакулин, М. Ю. Кабанов // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 59-68.

14. Тодосенко Н. М., Геномные и негеномные эффекты глюкокортикоидов / Н. М. Тодосенко, Ю. А. Королева, О. Г. Хазиахматова [и др.] // Гены и Клетки. – 2017. – Т. 12, №1. – С. 27–33.

15. Толочко, М. В. Анализ клинической эффективности дексаметазона у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 / М. В. Толочко, И. Н. Лейдерман, О. А. Хохунов [и др.] // Общая реаниматология. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 11-16.

16. Трухачева, Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 384 с.

17. Харченко, Е. П. Вакцины против Covid-19: сравнения, ограничения, спад пандемии и перспектива ОРВИ / Е. П. Харченко // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 4-19.

18. Almawi, W. Y. Abrogation of glucocorticoid-mediated inhibition of T cell proliferation by the synergistic action of IL-1, IL-6, and IFN-gamma / W. Y. Almawi, M. L. Lipman, A. C. Stevens, [et al.] // Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950). – 1991. – Vol. 146, № 10. – P. 3523-3527.

19. Alsharif, W. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review / W. Alsharif, A. Qurashi // Radiography. – 2021. – Vol. 27, № 2. – P. 682-687.

20. Angus, D. C. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial / D. C. Angus, L. Derde, F. Al-Beidh // Jama. – 2020. – Vol. 324, № 13. – P. 1317-1329.

21. Annane D. Corticosteroids for COVID-19 / D. Annane // Journal of Intensive Medicine. – 2021. – Vol. 1, № 01. – P. 14-25.

22. Arabi, Y. M. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome / Y. M. Arabi, Y. Mandourah, F. Al-Hameed [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2018. – Vol. 197, № 6. – P. 757-767.
23. Ardern-Jones, M. R. A hyperinflammation clinical risk tool, HI5-NEWS2, stratifies hospitalised COVID-19 patients to associate risk of death and effect of early dexamethasone in an observational cohort / M. R. Ardern-Jones, H. T. Phan, F. Borca [et al.] // *PloS one*. – 2023. – Vol. 18, № 1. – P. 1-16.
24. Assaf, D. Utilization of machine-learning models to accurately predict the risk for critical COVID-19 / D. Assaf, Y. A. Gutman, Y. Neuman [et al.] // *Internal and emergency medicine*. – 2020. – Vol. 15. – P. 1435-1443.
25. Burian, E. Intensive care risk estimation in COVID-19 pneumonia based on clinical and imaging parameters: experiences from the Munich cohort / E. Burian, F. Jungmann, G. A. Kaissis [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2020. – Vol. 9, № 5. – P. 1514-1523.
26. Cain, D. W. Immune regulation by corticosteroids / D. W. Cain, J. A. Cidlowski // *Nat Rev Immunol*. – 2017. – Vol. 17. – P. 233-247.
27. Cao, J. Clinical features and short-term outcomes of 102 patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China / J. Cao, W. J. Tu, W. Cheng [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 71, № 15. – P. 748-755.
28. Charlson, M. E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales [et al.] // *Journal of chronic diseases*. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373-383.
29. Chen, N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 507-513.
30. Chen, Z. Effectiveness of systemic corticosteroids therapy for nonsevere patients with COVID-19: a multicenter, retrospective, longitudinal cohort study / Z. Chen, X. Yin, X. Tan [et al.] // *Value in Health*. – 2022. – Vol. 25, № 5. – P. 709-716.

31. Chew, N. W. Fever as a predictor of adverse outcomes in COVID-19 / N. W. Chew, J. N. Ngiam, S. M. Tham [et al.] // QJM: An International Journal of Medicine. – 2021. – Vol. 114, № 10. – P. 706-714.
32. Choron, R. L. Fever in the ICU: a predictor of mortality in mechanically ventilated COVID-19 patients / R. L. Choron, C. A. Butts, C. Bargoud [et al.] // Journal of intensive care medicine. – 2021. – Vol. 36, № 4. – P. 484-493.
33. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. // World Health Organization: Официальный сайт. – URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf> (дата обращения 06.05.2023).
34. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected // World Health Organization; Geneva: Jan 12, 2020: Официальный сайт. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-332299> (дата обращения 05.04.2023).
35. Corticosteroids for COVID-19: living guidance, 2 September 2020 // World Health Organization Официальный сайт. – URL: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1299344/retrieve> (дата обращения 06.05.2023).
36. Cui, W. Expression of lymphocytes and lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome / W. Cui, Y. Fan, W. Wu [et al.] // Clinical infectious diseases. – 2003. – Vol. 37, № 6. – P. 857-859.
37. da Costa, V. G. The emergence of SARS, MERS and novel SARS-2 coronaviruses in the 21st century / V. G. da Costa, M. L. Moreli, M. V. Saivish // Archives of virology. – 2020. – Vol. 165, № 7. – P. 1517-1526.
38. Dagens, A. Scope, quality, and inclusivity of clinical guidelines produced early in the covid-19 pandemic: rapid review / A. Dagens, L. Sigfrid, E. Cai // bmj. – 2020. – Vol. 369. – P. 1-10.
39. Dale, D. C. Corticosteroids and infectious diseases / D. C. Dale, R. G. Petersdorf // Medical Clinics of North America. – 1973. – Vol. 57, № 5. – P. 1277-1287.

40. Delaney, J. W. The influence of corticosteroid treatment on the outcome of influenza A (H1N1pdm09)-related critical illness / J. W. Delaney, R. Pinto, J. Long [et al.] // *Critical Care*. – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 1-11.
41. Dequin P. F. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial / P. F. Dequin, N. Heming, F. Meziani // *Jama*. – 2020. – Vol. 324, № 13. – P. 1298-1306.
42. Dupuis, C. Impact of early corticosteroids on 60-day mortality in critically ill patients with COVID-19: A multicenter cohort study of the OUTCOMEREA network / C. Dupuis, E. de Montmollin, N. Buetti [et al.] // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, № 8. – P. e0255644.
43. Fadel, R. Early short-course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19 / R. Fadel, A. R. Morrison, A. Vahia [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 71, № 16. – P. 2114-2120.
44. Fathi, N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities / N. Fathi, N. Rezaei // *Cell biology international*. – 2020. – Vol. 44, № 9. – P. 1792-1797.
45. Ferrara, G. Clinical use and molecular action of corticosteroids in the pediatric age / G. Ferrara, M. G. Petrillo, T. Giani [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 2. – P. 444-469.
46. Gao, Y. PRCTC: a machine learning model for prediction of response to corticosteroid therapy in COVID-19 patients / Y. Gao, X. Xiong, X. Jiao [et al.] // *Aging (Albany NY)*. – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. 54-72.
47. Guan, X. Clinical and inflammatory features based machine learning model for fatal risk prediction of hospitalized COVID-19 patients: results from a retrospective cohort study / X. Guan, B. Zhang, M. Fu [et al.] // *Annals of Medicine*. – 2021. – Vol. 53, № 1. – P. 257-266.
48. Heming, N. Immune effects of corticosteroids in sepsis / N. Heming, S. Sivanandamoorthy, P. Meng // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1-11.
49. Hermine, O. Tocilizumab plus dexamethasone versus dexamethasone in patients with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia: A randomised clinical trial from

the CORIMUNO-19 study group / O. Hermine, X. Mariette, R. Porcher [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2022. – Vol. 46 – P. 1-12.

50. Horby P. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19—preliminary report / P. Horby, W. S. Lim, J. R. Emberson [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2020.

51. Horby. P. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 / P. Horby, W. S. Lim, J. R. Emberson [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384, № 8. – P. 693-704.

52. Hu, Z. Clinical use of short-course and low-dose corticosteroids in patients with non-severe COVID-19 during pneumonia progression / Z. Hu, Y. Lv, C. Xu [et al.] // *Frontiers in public health*. – 2020. – Vol. 8. – P. 1-8.

53. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li // *The lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497-506.

54. Huang, I. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis / I. Huang, R. Pranata, M. A. Lim [et al.] // *Therapeutic advances in respiratory disease*. – 2020. – Vol. 14. – P. 1-14.

55. Huang, I. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis / I. Huang, R. Pranata // *Journal of intensive care*. – 2020. – Vol. 8. – P. 1-10.

56. Issak, E. R. Timing of corticosteroids in non-severe nonhospitalized COVID-19 patients: open-label, two-center, randomized controlled study (TICS-COV19 study) / E. R. Issak, M. M. Amin // *The Korean Journal of Internal Medicine*. – 2023. – Vol. 38. – P. 207-217.

57. Jafarzadeh, A. Lymphopenia an important immunological abnormality in patients with COVID-19: possible mechanisms / A. Jafarzadeh, S. Jafarzadeh, P. Nozari [et al.] // *Scandinavian Journal of Immunology*. – 2021. – Vol. 93, № 2. – P. 1-16.

58. Johns, M. A Review of the Evidence for Corticosteroids in COVID-19 / M. Johns, S. George, M. Taburyanskaya [et al.] // *Journal of pharmacy practice*. – 2022. – Vol. 35, № 4. – P. 626-637.
59. Kam, J. C. Combination IL-2 and IL-4 reduces glucocorticoid receptor-binding affinity and T cell response to glucocorticoids / J. C. Kam, S. J. Szeffler, W. Surs [et al.] // *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. – 1993. – Vol. 151, № 7. – P. 3460-3466.
60. Knight, S. R. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score / S. R. Knight, A. Ho, R. Pius [et al.] // *bmj*. – 2020. – Vol. 370. – P. 1-13.
61. Kostakis, I. The performance of the National Early Warning Score and National Early Warning Score 2 in hospitalised patients infected by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) / I. Kostakis, G. B. Smith, D. Prytherch [et al.] // *Resuscitation*. – 2021. – Vol. 159. – P. 150-157.
62. Lamontagne, F. Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline / F. Lamontagne, B. Rochweg, L. Lytvyn [et al.] // *bmj*. – 2018. – Vol. 362. – P. 1-8.
63. Lansbury L. et al. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza / L. Lansbury, C. Rodrigo, J. O. Leonardi-Bee [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2019. – №. 2.
64. Lee, D. T. S. Factors associated with psychosis among patients with severe acute respiratory syndrome: a case-control study / D. T. Lee, Y. K. Wing, H. C. Leung [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2004. – Vol. 39, № 8. – P. 1247-1249.
65. Lee, J. Lymphopenia as a biological predictor of outcomes in COVID-19 patients: a nationwide cohort study / J. Lee, S. S. Park, T. Y. Kim [et al.] // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13, № 3. – P. 471-486.
66. Lee, N. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients / N. Lee, K. A. Chan, D. S. Hui [et al.] // *Journal of clinical virology*. – 2004. – Vol. 31, № 4. – P. 304-309.

67. Li, J. Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia / J. Li, X. He, Y. Yuan [et al.] // American journal of infection control. – 2021. – Vol. 49, № 1. – P. 82-89.
68. Li, Q. Efficacy evaluation of early, low-dose, short-term corticosteroids in adults hospitalized with non-severe COVID-19 pneumonia: a retrospective cohort study / Q. Li, W. Li, Y. Jin // Infectious diseases and therapy. – 2020. – Vol. 9. – P. 823-836.
69. Li, Y. Corticosteroid prevents COVID-19 progression within its therapeutic window: a multicentre, proof-of-concept, observational study / Y. Li, X. Zhou, T. Li [et al.] // Emerging Microbes and Infections. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 1869-1877.
70. Liu, J. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage / J. Liu, Y. Liu, P. Xiang [et al.] // Journal of translational medicine. – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 1-12.
71. Lu, C. Prognostic value of lymphocyte count in severe COVID-19 patients with corticosteroid treatment / C. Lu, Y. Liu, B. Chen [et al.] // Signal transduction and targeted therapy. – 2021. – Vol. 6, № 1. – P. 106-108.
72. Lu, X. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19 / X. Lu, T. Chen, Y. Wang [et al.] // Critical Care. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 1-4.
73. Manjili, R. H. COVID-19 as an acute inflammatory disease / R. H. Manjili, M. Zarei, M. Habibi [et al.] // The Journal of Immunology. – 2020. – Vol. 205, № 1. – P. 12-19.
74. Meduri, G. U. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS / G. U. Meduri, D. Annane, M. Confalonieri [et al.] // Intensive care medicine. – 2020. – Vol. 46. – P. 2284-2296.
75. Mirtaleb, M. S. Potential therapeutic agents to COVID-19: An update review on antiviral therapy, immunotherapy, and cell therapy / M. S. Mirtaleb, A. H. Mirtaleb, H. Nosrati [et al.] // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2021. – Vol. 138. – P. 1-15.
76. Mohamed, N. A. Influence of glucocorticoid receptor gene NR3C1 646 C> G polymorphism on glucocorticoid resistance in asthmatics: a preliminary study / N. A.

Mohamed, A. S. Abdel-Rehim, M. N. Farres [et al.] // Central European Journal of Immunology. – 2015. – Vol. 40, № 3. – P. 325-330.

77. Moore, J. B. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 / J. B. Moore, C. H. June // Science. – 2020. – Vol. 368, № 6490. – P. 473-474.

78. Munch, M. W. Effect of 12 mg vs 6 mg of dexamethasone on the number of days alive without life support in adults with COVID-19 and severe hypoxemia: the COVID STEROID 2 randomized trial / M. W. Munch, S. N. Myatra, B. K. T. Vijayaraghavan [et al.] // Jama. – 2021. – Vol. 326, № 18. – P. 1-15.

79. Noy, O. A machine learning model for predicting deterioration of COVID-19 inpatients / O. Noy, D. Coster, M. Metzger [et al.] // Scientific reports. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 1-9.

80. Oakley, R. H. The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease / R. H. Oakley, J. A. Cidlowski [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2013. – Vol. 132, № 5. – P. 1033-1044.

81. Oakley, R. H. The dominant negative activity of the human glucocorticoid receptor β isoform: specificity and mechanisms of action / R. H. Oakley, C. M. Jewell, M. R. Yudt [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 1999. – Vol. 274, № 39. – P. 27857-27866.

82. Oray, M. Long-term side effects of glucocorticoids / M. Oray, K. Abu Samra, N. Ebrahimiadib [et al.] // Expert opinion on drug safety. – 2016. – Vol. 15, № 4. – P. 457-465.

83. Papamanoli, A. High-dose methylprednisolone in nonintubated patients with severe COVID-19 pneumonia / A. Papamanoli, J. Yoo, P. Grewal [et al.] // European journal of clinical investigation. – 2021. – Vol. 51, № 2. – P. e13458.

84. Pranata, R. Thrombocytopenia as a prognostic marker in COVID-19 patients: diagnostic test accuracy meta-analysis / R. Pranata, M. A. Lim, E. Yonas [et al.] // Epidemiology & Infection. – 2021. – Vol. 149. – P. 1-9.

85. Qin, C. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China / C. Qin, L. Zhou, Z. Hu [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2020. – Vol. 71, № 15. – P. 762-768.
86. Ramos-Ramírez, P. Glucocorticoid receptor β (GR β): beyond its dominant-negative function / P. Ramos-Ramírez, O. Tliba // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 7. – P. 3649-3666.
87. Rhen, T. Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs / T. Rhen, J. A. Cidlowski // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 353, № 16. – P. 1711-1723.
88. Russell, C. D. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury / C. D. Russell, J. E. Millar, J. K. Baillie // *The lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 473-475.
89. Salvarani, C. Intravenous methylprednisolone pulses in hospitalised patients with severe COVID-19 pneumonia: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial / C. Salvarani, M. Massari, M. Costantini [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2022. – T. 60, № 4. – P. 1-10.
90. Sarriá-Landete, A. J. Predicting the response to methylprednisolone pulses in patients with SARS-COV-2 infection / A. J. Sarriá-Landete, J. A. Crespo-Matas, I. Domínguez-Quesada [et al.] // *Medicina Clinica*. – 2022. – Vol. 159, № 12. – P. 557-562.
91. Schäcke, H. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids / H. Schäcke, W. D. Döcke, K. Asadullah // *Pharmacology & therapeutics*. – 2002. – Vol. 96, № 1. – P. 23-43.
92. Scherholz, M. L. Chronopharmacology of glucocorticoids / M. L. Scherholz, N. Schlesinger, I. P. Androulakis // *Advanced drug delivery reviews*. – 2019. – Vol. 151. – P. 245-261.
93. Schmidt, S. Glucocorticoid-induced apoptosis and glucocorticoid resistance: molecular mechanisms and clinical relevance / S. Schmidt, J. Rainer, C. Ploner [et al.] // *Cell Death & Differentiation*. – 2004. – Vol. 11, № 1. – P. 45-55.

94. Shang, L. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia / L. Shang, J. Zhao, Y. Hu [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10225. – P. 683-684.
95. Shi L. et al. Dyspnea rather than fever is a risk factor for predicting mortality in patients with COVID-19 / L. Shi, Y. Wang, Y. Wang [et al.] // *Journal of Infection*. – 2020. – Vol. 81, № 4. – P. 647-679.
96. Spagnuolo, V. Viral clearance after early corticosteroid treatment in patients with moderate or severe covid-19 / V. Spagnuolo, M. Guffanti, L. Galli [et al.] // *Scientific reports*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 1-7.
97. Spahn, J. D. A novel action of IL-13: induction of diminished monocyte glucocorticoid receptor-binding affinity / J. D. Spahn, S. J. Szeffler, W. Surs [et al.] // *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. – 1996. – Vol. 157, № 6. – P. 2654-2659.
98. Sterne, J. A. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis / J. A. Sterne, S. Murthy, J. V. Diaz // *Jama*. – 2020. – Vol. 324, № 13. – P. 1-7.
99. Stockman, L. J. SARS: systematic review of treatment effects / L. J. Stockman, R. Bellamy, P. Garner // *PLoS medicine*. – 2006. – Vol. 3, № 9. – P. 1525-1531.
100. Swaminathan, L. Impact of early corticosteroids on preventing clinical deterioration in non-critically ill patients hospitalized with COVID-19: a multi-hospital cohort study / L. Swaminathan, S. Kaatz, H. Chubb [et al.] // *Infectious diseases and therapy*. – 2022. – Vol. 11, № 2. – P. 887-898.
101. Taboada, M. Effect of high versus low dose of dexamethasone on clinical worsening in patients hospitalised with moderate or severe COVID-19 pneumonia: an open-label, randomised clinical trial / M. Taboada, N. Rodríguez, P. M. Varela [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2022. – Vol. 60, № 2. – P. 1-11.
102. Taher, A. Comparison of the efficacy of equivalent doses of dexamethasone, methylprednisolone, and hydrocortisone for treatment of COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: a prospective three-arm randomized clinical trial / A. Taher, M. Lashkari, F. Keramat [et al.] // *Wiener Medizinische Wochenschrift*. – 2023. – Vol. 173 – P. 140-151.

103. Tang, X. Early use of corticosteroid may prolong SARS-CoV-2 shedding in non-intensive care unit patients with COVID-19 pneumonia: a multicenter, single-blind, randomized control trial / X. Tang, Y. M. Feng, J. X. Ni [et al.] // *Respiration*. – 2021. – Vol. 100, № 2. – P. 116-126.
104. Timmermans, S. A general introduction to glucocorticoid biology / S. Timmermans, J. Souffriau, C. Libert // *Frontiers in immunology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1-17.
105. Tomazini, B. M. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial / B. M. Tomazini, I. S. Maia, A. B. Cavalcanti // *Jama*. – 2020. – Vol. 324, № 13. – P. 1307-1316.
106. Vandevyver, S. Comprehensive overview of the structure and regulation of the glucocorticoid receptor / S. Vandevyver, L. Dejager, C. Libert // *Endocrine reviews*. – 2014. – Vol. 35, № 4. – P. 671-693.
107. Vandevyver, S. New insights into the anti-inflammatory mechanisms of glucocorticoids: an emerging role for glucocorticoid-receptor-mediated transactivation / S. Vandevyver, L. Dejager, J. Tuckermann [et al.] // *Endocrinology*. – 2013. – Vol. 154, № 3. – P. 993-1007.
108. Vandewalle, J. Glucocorticoids in sepsis: to be or not to be / J. Vandewalle, C. Libert // *Frontiers in immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 1-14.
109. Vardas, K. Increased glucocorticoid receptor expression in sepsis is related to heat shock proteins, cytokines, and cortisol and is associated with increased mortality / K. Vardas, S. Ilija, A. Sertedaki [et al.] // *Intensive care medicine experimental*. – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 1-17.
110. Vassiliou A. G. et al. Decreased glucocorticoid receptor expression during critical illness / A. G. Vassiliou, G. Floros, E. Jahaj [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2019. – Vol. 49, № 4. – P. 13073-10387.

111. Wang, J. The proportion and effect of corticosteroid therapy in patients with COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis / J. Wang, W. Yang, Chen [et al.] // *PloS one*. – 2021. – Vol. 16, № 4. – P. 1-23.
112. Weikum, E. R. Glucocorticoid receptor control of transcription: precision and plasticity via allostery / E. R. Weikum, M. T. Knuesel, E. A. Ortlund [et al.] // *Nature reviews Molecular cell biology*. – 2017. – Vol. 18, № 3. – P. 159-174.
113. Wise, J. Covid-19: The inside story of the RECOVERY trial / J. Wise, R. Coombes // *bmj*. – 2020. – Vol. 370. – P. 1-4.
114. Wynants, L. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal / L. Wynants, B. Van Calster, G. S. Collins [et al.] // *bmj*. – 2020. – Vol. 369. – P. 1-22.
115. Xiao, J. Z. Glucocorticoid-induced diabetes in severe acute respiratory syndrome: the impact of high dosage and duration of methylprednisolone therapy / J. Z. Xiao, L. Ma, J. Gao [et al.] // *Zhonghua nei ke za zhi*. – 2004. – Vol. 43, № 3. – P. 179-182.
116. Xiong, Y. Comparing different machine learning techniques for predicting COVID-19 severity / Y. Xiong, Y. Ma, L. Ruan [et al.] // *Infectious diseases of poverty*. – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. 1-9.
117. Xu, P. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients / P. Xu, Q. Zhou, J. Xu // *Annals of hematology*. – 2020. – Vol. 99, № 6. – P. 1205-1208.
118. Xu, X. W. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series / X. W. Xu, X. X. Wu, X. G. Jiang // *bmj*. – 2020. – Vol. 368, № 8235. – P. 1330-1341.
119. Yang, X. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19 / X. Yang, Q. Yang, Y. Wang [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol. 18, № 6. – P. 1469-1472.
120. Zheng, Z. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis / Z. Zheng, F. Peng, B. Xu [et al.] // *Journal of infection*. – 2020. – Vol. 81, № 2. – P. 16-25.

121. Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *The lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1054-1062.

122. Zhu, Y. Association between thrombocytopenia and 180-day prognosis of COVID-19 patients in intensive care units: A two-center observational study / Y. Zhu, J. Zhang, Y. Li [et al.] // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, № 3. – P. 1-15.