

Анализ клинической эффективности дексаметазона у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19

М. В. Толочко¹, И. Н. Лейдерман^{1*}, О. А. Хохунов²,
В. А. Мазурок¹, Р. Е. Ржеутская¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккурадова, д. 2

² Городская больница № 38 им. Н. А. Семашко, Россия, 196602, Санкт-Петербург (Пушкин), ул. Госпитальная, д. 7/2 А

Assessment of Clinical Efficacy of Dexamethasone in Patients with Moderate COVID-19

Mariya V. Tolochko¹, Iliya N. Leyderman^{1*}, Oleg A. Khokhunov²,
Vadim A. Mazurok¹, Rita E. Rzheutskaya¹

¹ V. A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, 2 Akkuratova Str., 197341 Saint Petersburg, Russia

² Semashko City Hospital № 38, 7/2 A Gospitalnaya Str., 196602 St. Petersburg (Pushkin), Russia

Для цитирования: М. В. Толочко, И. Н. Лейдерман, О. А. Хохунов, В. А. Мазурок, Р. Е. Ржеутская. Анализ клинической эффективности дексаметазона у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (1): 11–16. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-1-11-16> [На русск. и англ.]

Резюме

Очевидно, что ключевая роль в тяжелом течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) принадлежит иммунному ответу хозяина, который, прежде всего, проявляется гиперцитокинемией. В настоящее время изучается большое количество методов лечения, направленных на подавление гипервоспалительной реакции («цитокинового шторма»). Одним из таких методов является использование в лечении пациентов с COVID-19 кортикостероидов, в частности, дексаметазона.

Цель. Определение клинической эффективности дексаметазона у пациентов с двухсторонней полисегментарной пневмонией средней степени тяжести, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Материалы и методы. На базе ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова МЗ РФ» и ГБУЗ «Городская больница №38 им. Н. А. Семашко» провели ретроспективное исследование у 69 пациентов в возрасте от 31 до 88 лет с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, осложненной развитием внебольничной двухсторонней полисегментарной пневмонии среднетяжелой степени (КТ2–КТ3). В 1-ю группу включили 39 пациентов со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции, получавших терапию в соответствии с актуальной версией временных методических рекомендаций МЗ РФ (ВМР), включая дексаметазон. Дексаметазон вводили парентерально дважды в сутки в дозировке 12 мг утром и 8 мг вечером в течение первых трех суток, затем постепенно снижали дозу в течение 5–7 суток. Ингибиторы интерлейкина-6 пациентам этой группы не вводили. Во 2-ю группу вошли 30 пациентов, получавших терапию в соответствии с актуальной версией ВМР, включая парентеральное введение одного из ингибиторов интерлейкина-6 (толицизумаб, олокизумаб, сарилумаб) по стандартной схеме. Дексаметазон пациентам этой группы не вводили.

Результаты. КТ картину, соответствующую 3-й и 4-й степени поражения легких на 7-е сутки выявили у 35,89% пациентов 1-й группы, в то время как при применении ингибиторов интерлейкина-6 аналогичную КТ картину обнаружили у 50% пациентов ($p=0,33$). На 14-е сутки статистически значимых отличий по данному показателю также не выявили. Длительность лихорадки в группе дексаметазона составила 3,69 (0,62; 6,76) суток, а в контрольной группе — 3,95 (0,61; 7,29) суток ($p=0,98$). Определенное значение имеет также выявленная тенденция к более низким показателям С-реактивного белка (СРБ) крови на 5-е и 7-е сутки в группе дексаметазона. Частота переводов пациентов в ОРИТ и койко-день в стационаре в группах статистически не различались.

Заключение. Дексаметазон имеет сопоставимую с антагонистами ИЛ-6 клиническую эффективность в комплексном лечении пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, о чем свидетель-

Адрес для корреспонденции:

* Лейдерман Илья Наумович
E-mail: inl230970@gmail.com

Correspondence to:

* Iliya N. Leyderman
E-mail: inl230970@gmail.com

ствует динамика КТ органов грудной клетки, длительности лихорадки, а также динамика СРБ сыворотки крови.

Ключевые слова: COVID-19; глюкокортикоиды; ингибиторы интерлейкина 6

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary

The host immune response, primarily manifested by hypercytokinemia, obviously plays a key role in the development of severe novel coronavirus disease, COVID-19. Currently, numerous therapies aimed at suppressing the hyperinflammatory response and the «cytokine storm» are being investigated. One of these methods is the use of corticosteroids, particularly dexamethasone.

The aim was to assess the clinical efficacy of dexamethasone in patients with moderate bilateral multifocal pneumonia caused by SARS-CoV-2 virus.

Material and methods. Sixty-nine patients aged from 31 to 88 years hospitalized in Almazov National Research Center and the Semashko City Hospital No 38 with SARS-CoV-2 coronavirus infection complicated by moderate (semiquantitative visual pulmonary lesion grading system CT 2–3 corresponding to 25–50% and 50–75% parenchymal involvement, respectively) community-acquired bilateral multifocal pneumonia were retrospectively studied. Group 1 included 39 patients with moderate coronavirus infection who received therapy according to the current version of the temporary guidelines (TG) of the Ministry of Health of the Russian Federation, including dexamethasone. The drug was administered parenterally twice daily in a dosage of 12 mg in the morning and 8 mg in the evening for the first three days, then the dose was gradually reduced over 5–7 days. No Interleukin-6 inhibitors were administered to patients in this group. Group 2 was composed of 30 patients who received therapy according to the current version of TG, including a parenteral interleukin-6 inhibitor (tocilizumab, olokizumab, or sarilumab) following the standard regimen. Patients in this group were not administered with dexamethasone.

Results. CT scans corresponding to severity grade 3 and 4 (50–75% and >75% involvement, respectively) lung lesions on Day 7 were found in 35.89% of group 1 patients, while similar CT scans were found in 50% of patients who received interleukin-6 inhibitors ($P=0.33$). On Day 14 no significant differences in this parameter were revealed as well. Duration of fever in the dexamethasone group was 3.69 (0.62; 6.76) days, while in the control group it was 3.95 (0.61; 7.29) days ($P=0.98$). There was a tendency to decreased blood C-reactive protein (CRP) values in the dexamethasone group on days 5 and 7. The frequency of transfer of patients to the ICU and hospital stay duration did not differ significantly between the groups.

Conclusion. Dexamethasone has comparable clinical efficacy with IL-6 antagonists in the comprehensive treatment of patients with moderate COVID-19 disease, which is confirmed by the chest CT evolution, duration of fever, and changes in serum CRP.

Keywords: COVID-19; glucocorticoids; interleukin-6 inhibitors

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

DOI:10.15360/1813-9779-2022-1-11-16

Введение

В 2019 году в Китае, в городе Ухань провинции Хубэй, впервые был выявлен вирус SARS-CoV2, вызывающий новую коронавирусную инфекцию. [1] За короткий период времени вспышка этого заболевания приобрела масштабы пандемии. Согласно статистическим данным, по состоянию на 12 марта 2021 года в мире выявлено 119 748 246 случаев заболевания. Россия по числу заболевших занимает четвертое место среди всех стран (4 341 381) [2, 3]

Коронавирусная инфекция является серьезной проблемой для ученых и клиницистов всего мира и по сей день. Клиническая картина COVID-19 имеет обширный спектр проявлений, начиная с бессимптомного и малосимптомного течения, заканчивая тяжелой пневмонией с обширной площадью поражения легких и гипервоспалительным синдромом [4, 5].

Некоторые авторы выделяют три степени тяжести коронавирусной инфекции: легкое течение, имеющее неспецифические симптомы, такие как недомогание, сухой кашель, лихорадка; среднетяжелое течение — в форме вирусной пневмонии с кашлем, фебрильной лихорадкой и, возможно, гипоксией; тяжелое течение, проявляющееся внелегочным системным гипервоспалительным синдромом. Очевидно, что основная роль в тяжелом течении COVID-19 принадлежит иммунному ответу хозяина, который, прежде всего, проявляется гиперцитокинемией [6, 7].

В настоящее время изучается большое количество методов лечения, направленных на подавление гипервоспалительной реакции, но ни один из них не имеет убедительных доказательств эффективности. Одним из таковых является использование кортикостероидов, в частности, дексаметазона. В настоящее время

проведено немало исследований, оценивающих эффективность и безопасность применения дексаметазона для лечения пациентов со средней и тяжелой степенью коронавирусной инфекции [8,9].

В марте 2020 года Jamaati H. et al. провели исследование, включавшее в себя 50 пациентов, 25 из которых получали дексаметазон в дозировке 20 мг в течение первых пяти дней с момента госпитализации, а затем 10 мг с шестого по десятые дни. Согласно результатам данного исследования, 92% пациентов в группе дексаметазона и 96% в контрольной группе ($p=0,500$) нуждались в неинвазивной вентиляции легких среди них 44% в группе дексаметазона и 52% в контрольной группе нуждались в ИВЛ ($p=0,389$). Авторы исследования обратили внимание на результаты МСКТ легких — в группе дексаметазона улучшения наблюдались у 40% пациентов, в то время как в контрольной группе лишь у 12% больных [10].

По результатам контролируемого открытого рандомизированного исследования (RECOVERY) выявлено снижение 28-дневной смертности среди пациентов, нуждавшихся в кислородотерапии или искусственной вентиляции легких, при применении дексаметазона в течение десяти дней. Отмечено также снижение 28-дневной летальности при применении дексаметазона, спустя семь дней после начала заболевания. Среди пациентов, получавших кислородотерапию, применение дексаметазона было связано с более низким риском перевода на инвазивную искусственную вентиляцию легких, а для тех, кто уже находился на инвазивной ИВЛ, с большими шансами на успешное отлучение от ИВЛ [12].

В то же время, согласно результатам метаанализа, проведенного в марте 2020 года, применение кортикостероидов может снижать клиренс вируса и увеличивать сроки госпитализации пациентов [7]. В декабре 2020 года были опубликованы результаты другого метаанализа [9], включавшего рандомизированные клинические исследования и наблюдательные когортные исследования, оценивавшие эффект кортикостероидов при COVID-19. Авторы указали на невозможность достоверной оценки влияния дексаметазона на клиренс вируса и развитие вторичных инфекций у пациентов ввиду недостаточности данных. Напротив, вновь было выявлено достоверное снижение 28-дневной летальности при использовании в терапии COVID-19 кортикостероидов, в частности, дексаметазона. Ряд медицинских сообществ приняли решение включить дексаметазон в протокол лечения пациентов с COVID-19 [11].

Суммируя вышеизложенное, кортикостероиды, с одной стороны, действительно способ-

ны подавить гипериммунный ответ, а с другой — увеличивают риск оппортунистических или внутригоспитальных инфекций, способны подавить работу гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, вызвать гипергликемию у пациентов с повышенным риском развития сахарного диабета, либо при его наличии, а также снижают клиренс вируса [8, 13].

В связи с противоречивостью имеющихся данных о целесообразности применения глюкокортикоидов при COVID-19, провели ретроспективное исследование, направленное на оценку эффективности дексаметазона у пациентов с двухсторонней полисегментарной вирусной пневмонией средней степени тяжести, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Цель — определение клинической эффективности дексаметазона у пациентов с двухсторонней полисегментарной вирусной пневмонией средней степени тяжести, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Материал и методы

На базе ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова МЗ РФ» и СПб ГБУЗ «Городская больница №38 им. Н. А. Семашко» провели когортное ретроспективное клиническое исследование у 69 пациентов в возрасте от 31 до 88 лет (средний возраст 60 лет) с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, осложненной развитием внебольничной двухсторонней полисегментарной вирусной пневмонии среднетяжелой степени. Все пациенты находились в палатах интенсивной терапии инфекционных отделений и нуждались в проведении низкопоточной кислородотерапии через носовые катетеры или маску в связи с клиническими проявлениями дыхательной недостаточности.

Критерии включения: возраст пациента от 18 до 90 лет; клинические проявления COVID-19, соответствующие средней тяжести заболевания, а именно: лихорадка выше 38,0°C, частота дыханий >22 мин⁻¹, одышка при физических нагрузках, SpO₂ <95%, С-реактивный белок (СРБ) сыворотки крови >10 мг/л., изменения на компьютерной томограмме (КТ) органов грудной клетки (рентгенографии), типичные для вирусного поражения (объем средний, соответствующий КТ 2–3).

Критерии исключения: аутоиммунное заболевание, онкологическое заболевание, плановый прием глюкокортикоидов, перенесенные в анамнезе курсы химиотерапии, хроническая болезнь почек (ХБП).

В 1-ю группу включили 39 пациентов со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции, получавших терапию в соответствии с актуальной версией Временных методических рекомендаций (ВМР) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Версия 8.1 (01.10.2020), включая дексаметазон. Дексаметазон назначали по следующим показаниям: сочетание данных КТ (нарастающий объем поражения в течение 3–5 суток с двумя и более следующими призна-

ками: снижение SpO₂ <93% при дыхании воздухом; СРБ >40 мг/л; лихорадка >38°C в течение 5 дней. Лечение дексаметазоном начинали, в среднем, на 10-е сутки от момента начала заболевания. Препарат вводили парентерально дважды в сутки в дозировке 12 мг утром и 8 мг вечером в течение первых трех суток, затем постепенно снижали дозу в течение 5–7 суток. Ингибиторы интерлейкина-6 пациентам этой группы не вводили.

Во 2-ю группу включили 30 пациентов, получавших терапию в соответствии с актуальной версией ВМР МЗ РФ, в том числе — парентеральное введение одного из ингибиторов интерлейкина-6 (толицизумаб, олокизумаб, сарилумаб) по стандартным схемам. Показаниями к назначению ингибиторов интерлейкина-6 в соответствие с ВМР МЗ РФ были: прогрессирование интерстициального поражения легких по данным КТ органов грудной клетки в сочетании с любыми двумя признаками: прогрессирующее снижение SpO₂; СРБ >60 мг/л или рост СРБ в 3 и более раза по сравнению его значением при поступлении пациента; лихорадка >38°C в течение 5 дней; число лейкоцитов <3,0×10⁹/л; абсолютное число лимфоцитов <1×10⁹/л; концентрация ферритина крови >500 нг/мл; ИЛ 6 — >40 пк/мл. Дексаметазон и другие глюкокортикоиды пациенты этой группы не получали.

В качестве критериев оценки эффективности терапии использовали: данные КТ органов грудной клетки на 1-е, 7-е и 14-е сутки от момента поступления в стационар, наличие/отсутствие гипертермии (>37,2°C), содержание С-реактивного белка, ферритина, лейкоцитов и лимфоцитов крови на 1-е, 2-е, 3-и, 5-е, 7-е и 10-е сутки.

Сравнительный анализ количественных признаков выполняли с помощью критерия Манна–Уитни, качественных — с помощью точного теста Фишера. Для количественных признаков данные привели в виде медианы и границ межквартильного интервала Me (Q1; Q3). Для всех статистических критериев ошибку первого рода устанавливали равной 0,05. Нулевую гипотезу (отсутствие различий) отвергали, если вероятность (*p*) не превышала ошибку первого рода.

Результаты

Значимых различий между группами по полу, возрасту, частоте дыхания и использования различных способов неинвазивной респираторной терапии, структуре сопутствующей

патологии в начале обследования не выявили (табл. 1).

Согласно представленным в табл. 2 данным, КТ картину, соответствующую 3-й и 4-й степени поражения легких на 7-е сутки выявили у 35,89% пациентов 1-й группы, в то время как при применении ингибиторов интерлейкина-6 сопоставимую КТ картину обнаружили у 50% пациентов (*p*=0,33). На 14-е сутки статистически значимых различий по данному показателю также не выявили.

Длительность лихорадки в группе дексаметазона составила 3,69 (0,62; 6,76) суток, а в контрольной группе — 3,95 (0,61; 7,29) суток (*p*=0,98). Статистически значимых различий между сравниваемыми группами по динамике лимфоцитов периферической крови и С-реактивного белка сыворотки крови в течение первых 10 суток от момента включения в исследование не фиксировали.

Следует отметить тенденцию к более низким значениям СРБ на 5-е и 7-е сутки в группе дексаметазона. Частота переводов пациентов в ОРИТ и койко-день в стационаре значимо не различались.

Обсуждение

Глюкокортикоиды ранее уже применялись при вызванных коронавирусами синдромах, включая тяжелый острый респираторный синдром (SARS) и ближневосточный респираторный синдром (MERS). Однако доказательная база по эффективности их использования при данных инфекциях была достаточно слабая (уровень доказательности — 3) из-за отсутствия результатов рандомизированных контролируемых исследований [13–15, 17].

Исследование RECOVERY было организовано с целью провести быструю и надежную оценку влияния доступных методов лечения COVID-19 на показатель 28-суточной летальности. Данный показатель является, безусловно, ключевой, но не единственной точкой, определяющей эффективность лечебного метода. В

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп по полу, возрасту и структуре сопутствующей патологии.

Параметры	Значения параметров в группах		<i>p</i>
	1, <i>n</i> =39	2, <i>n</i> =30	
Возраст, лет	60,02 (56,24; 63,8)	61,20 (55,54; 72,53)	0,87
Пол, ж/м	24 / 15	17 / 13	0,81
Тахипноэ более 22 в минуту при поступлении, <i>n</i>	39	30	1,00
Оксигенотерапия через лицевую маску с потоком до 15 л/мин, <i>n</i>	39	29	1,00
Неинвазивная вентиляция легких, <i>n</i>	0	1	1,00
Сопутствующая патология, <i>n</i> (%)			
Сахарный диабет	9 (23,08)	3 (10)	0,21
Ожирение	7 (17,95)	6 (20)	1,00
Артериальная гипертензия	25 (64,10)	13 (43,33)	0,10
Ишемическая болезнь сердца	11 (28,21)	4 (13,33)	0,16
Онкологическое заболевание в анамнезе	0	1 (3,33)	0,44

Таблица 2. Сравнительная характеристика групп по основным показателям клинического исхода и некоторым лабораторным маркерам.

Параметры	Значения параметров в группах		p
	1, n=39	2, n=30	
КТ картина 3-й и 4-й степени поражения легких, n (%)			
7-е сутки	14 (35,90)	15 (50,00)	0,33
14-е сутки	4 (10,26)	3 (10,00)	1,00
Длительность гипертермии, сутки	3,69 (0,62; 6,76)	3,95 (0,61; 7,29)	0,98
C-реактивный белок, мг/л			
1-е сутки	29,26 (22,3; 36,25)	59,32 (32,99; 85,65)	0,14
3-и сутки	28,02 (10,76; 45,28)	49,96 (39,35; 66,12)	0,15
5-е сутки	28,32 (15,04; 41,61)	57,38 (40,43; 74,33)	0,14
7-е сутки	17,41 (11,67; 23,15)	24,36 (20,59; 28,13)	0,10
10-е сутки	22,98 (4,1; 41,86)	18,22 (9,49; 26,95)	0,17
Лимфоциты периферической крови, абсолютное количество в мм³			
1-е сутки	1542 (1360; 1724)	1180 (994; 1366)	0,02
5-е сутки	1080 (760; 1400)	1350 (1135; 1565)	0,09
7-е сутки	1757 (1450; 2064)	1460 (742; 2178)	0,15
10-е сутки	1897 (1290; 2504)	1280 (777; 1783)	0,07
Перевод в ОРИТ, n	0	1	1,00
Неблагоприятный исход, n	0	1	1,00
Пребывание в стационаре, сутки	15,17 (12,82; 17,52)	12,00 (8,18; 15,82)	0,08

рандомизированном клиническом исследовании с участием 299 взрослых с ОРДС средней и тяжелой степени, вызванным COVID-19, дексаметазон значительно увеличивал количество дней в ОРИТ без ИВЛ в течение первых 28 суток заболевания (RR — 0,84; 95% ДИ 0,54–1,32) [12].

Однако некоторые исследователи высказывают опасения, что высокие дозы кортикостероидов (эквивалентные 30 мг дексаметазона в сутки) при вирусной пневмонии могут быть связаны с неблагоприятными исходами [18].

Открытое рандомизированное многоцентровое исследование, проведенное в Испании с участием 277 пациентов с ОРДС, не связанным с COVID-19, показало снижение 60-дневной летальности на 15% (с 36 до 21%) у пациентов, получавших дексаметазон [20].

Не так давно опубликованный мета-анализ, включающий данные семи исследований по применению глюкокортикоидов у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии, включая RECOVERY, показал, что среди пациентов, получавших кислород, использование дексаметазона было ассоциировано с меньшим риском перевода пациентов на инвазивную искусственную вентиляцию легких или, для тех, кто уже находился на инвазивной ИВЛ, с большим шансом на успешное отлучение. Более того, использование дексаметазона увеличивало вероятность развития благоприятного исхода заболевания и выписки из стационара в течение 28-и суток (RR — 0,64; 95% ДИ, 0,50–0,82; $p < 0,001$) [19].

Тем не менее, следует отметить неоднородность сравниваемых в различных РКИ и мета-анализах групп как по тяжести заболевания, так и по дозировкам и режимам введения глюкокортикоидов. Более медленный клиренс вирусной РНК наблюдался у пациентов с SARS,

MERS и гриппом, которые лечились системными глюкокортикоидами, но клиническое значение этого факта неизвестно [21]. В отличие от SARS, при котором вирусная репликация достигает пика на второй неделе болезни [22], выделение вируса SARS-CoV-2, по-видимому, существенно выше на ранних этапах заболевания и резко снижается на 2–3-й неделе [23].

Полученные нами данные выявили клиническую эффективность дексаметазона, сравнимую с антагонистами ИЛ-6 в группе пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. Влияние дексаметазона на показатель 28-суточной летальности у пациентов с COVID-19, получающих респираторную поддержку, позволяет предположить, что уже на второй неделе заболевания могут преобладать иммунопатологические процессы, а активная вирусная репликация играет второстепенную роль. Эта гипотеза предостерегает от экстраполяции клинического эффекта дексаметазона у пациентов с COVID-19 на пациентов с другими вирусными респираторными заболеваниями [16, 24, 25].

Следует отметить определенные ограничения и недостатки выполненного исследования. В связи с тем, что в ретроспективный анализ включили только пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, оценку пациентов по шкалам, объективизирующим тяжесть состояния, таким как SOFA, SAPS или APACHE-II не использовали.

Безусловно, на пациента с дыхательной недостаточностью воздействует целый ряд факторов, которые могут влиять на течение основного заболевания, а именно: объем и качество противовирусной и антибактериальной терапии, режим применения антикоагулянтов, седация и анальгезия, методы респираторной под-

держки, инфекционные осложнения и другие. Поскольку зачастую выделить влияние какого-либо фактора в практических условиях бывает крайне сложно, мы исходили из посыла о равносильном воздействии этих факторов на пациентов в сравниваемых группах. Также нужно иметь в виду факт проведения лишь однофакторного анализа.

Таким образом, очевидно, что для подтверждения полученных результатов необходимо продолжение научно-исследовательской работы по данной тематике в режиме проспектив-

ного рандомизированного контролируемого исследования.

Заклучение

Дексаметазон имеет сопоставимую с антагонистами ИЛ-6 клиническую эффективность в комплексном лечении пациентов со средне-тяжелым течением COVID-19, о чем свидетельствует динамика КТ органов грудной клетки, длительность гипертермии, а также динамика СРБ сыворотки крови.

Литература

- Huang Ch., Wang Y., Li X., Lili Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Zh., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao L., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Zh., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 15; (95): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30183-5.
- Dong E., Du H., Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20 (5): 533–534. DOI: 10.1016/S1473-3099 (20)30120-1.
- COVID-19 Research Learnings — Efforts to Combat COVID-19. <https://catalyst.phrma.org/>.
- Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P., Zhan F., Ma X., Wang D., Xu W., Wu G., Gao G.F., Tan W., China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382: 727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395: 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30211-7.
- Shang L., Zhao J., Hu Y., Du R., Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. 2020; 395: 683–684. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30317-2.
- Russell C.D., Millar J.E., Baillie J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020; 15 (395): 473–475. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30317-2.
- Siddiqi H.K., Mehra M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39 (5): 405–407. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
- van Paassen J., Vos J.S., Hoekstra E.M., Neumann K.M.I., Boot P.C., Arabou S.M. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care*. 2020; 24 (1): 696. DOI: 10.1186/s13054-020-03400-9.
- Jamaati H., Hashemian S.M., Farzanegan B., Malekmohammad M., Tabarsi P., Marjani M., Moniri A., Abtahian Z., Haseli S., Mortaz E., Dastan A., Mohamadnia A., Vahedi A., Monjazebi F., Yassari F., Fadaeizadeh L., Saffaei A., Dastan F. No clinical benefit of high dose corticosteroid administration in patients with COVID-19: A preliminary report of a randomized clinical trial. *Eur J Pharmacol*. 2021; 15: 897–1739. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.173947.
- COVID-19 treatment guidelines: corticosteroids. Bethesda, MD. National Institutes of Health, 2020 (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/dexamethasone/>. opens in new tab).
- The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 25; 384 (8): 693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
- Li H., Chen Ch., Hu F., Wang J., Zhao Q., Gale R.P., Liang Y. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2020; 34 (6): 1503–1511. DOI: 10.1038/s41375-020-0848-3.
- Lansbury L.E., Rodrigo C., Leonardi-Bee J., Nguyen-Van-Tam J., Shen Lim W. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2020; 48 (2): 98–106. DOI: 10.1002/14651858.CD010406.pub3.
- Stockman L.J., Bellamy R., Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006; 3 (9): 343–343. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030343.
- Singh A.K., Majumdar S., Singh R., Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systematic review and a Clinician's

perspective. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14 (5): 971–978. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.054.

- Arabi Y.M., Mandourah Y., Al-Hameed F., Sindi A.A., Almekhlafi G.A., Hussein M.A., Jose J., Pinto R., Al-Omari A., Kharaba A., Almotairi A., Al Khatib K., Alraddadi B., Shalhoub S., Abdullmomen A., Qushmaq I., Mady A., Solaiman O., Al-Aithan A.M., Al-Raddadi R., Ragab A., Balkhy H.H., Al Harthy A., Deeb A.M., Mutairi H., Al-Dawood A., Merison L., Hayden F.G., Fowler R.A., Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197: 757–767. DOI: 10.1164/rccm.201706-1172OC.
- Cao B., Gao H., Zhou B., Deng X., Hu Ch., Deng Ch., Lu H., Li Y., Gan J., Liu J., Li H., Zhang Y., Yang Y., Fang Q., Shen Y., Gu Q., Zhou X., Zhao W., Pu Z., Chen L., Sun B., Liu X., Hamilton C.D., Li L. Adjuvant corticosteroid treatment in adults with influenza A (H7N9) viral pneumonia. *Crit Care Med*. 2016; 44 (6): 318–328. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001616.
- WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Jonathan Sterne A.C., Murthy S., Diaz J.V., Slutsky A.S., Villar J., Angus D.C., Annane D., Pontes Azevedo L.C., Berwanger O., Alexandre B. Cavalcanti A.B., Dequin P-F, Bin Du B., Emberson J., Fisher D., Giraudeau B., Gordon A.C., Granholm A., Green C., Haynes R., Heming N., Higgins J.P.T., Horby P., Jüni P., Landray M.J., Le Gouge A., Leclerc M., Shen Lim W., Machado E.R., McArthur C., Meziani F., Hylander Møller M., Perner A., Petersen M., Savovic J., Tomazini B., Veiga V.C., Webb S., Marshall J.C. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020; 324: 1330–1341. DOI: 10.1001/jama.2020.17023.
- Villar J., Ferrando C., Martínez D., Ambrós A., Muñoz T., Soler J.S., Aguilar G., Alba F., González-Higueras E., Conesa L.A., Martín-Rodríguez C., Díaz-Domínguez F.J., Serna-Grande P., Rivas R., Ferreres J., Belda J., Capilla L., Tallet A., Añón J.M., Rosa L. Fernández R., González-Martín J.M., dexamethasone in ARDS network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020; 8: 267–276. DOI: 10.1016/S2213-2600 (19)30417-5.
- Lee N., Chan P.K.S., Hui D.S.C., Rainer T.H., Wong E., Choi K-W, Lui G.C.Y., Wong B.C.K., Wong R.Y.K., Lam W-Y, Chu I.M.T., Lai R.W.M., Cockram C.S., Sung J.J.Y. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis*. 2009; 200: 492–500. DOI: 10.1086/600383.
- Cheng P.K.C., Wong D.A., Tong L.K.L., Ip S-M., Lo A.C.T., Lau C-S., Yeung E.Y.H., Lim W.W.L. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2004; 363: 1699–1700. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16255-7.
- Zhou R., Li F., Chen F., Liu H., Zheng J., Lei Ch., Wu X. Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020; 96: 288–290. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.030.
- To K.K-W, Tsang O.T-T, Leung W-S., Tam A.R., Wu T-Ch., Lung D.Ch., Yip C.C-Y, Cai Y-P, J.M-Ch., Chik T.S-H., Lau D. P-L., Choi Ch.Y-Ch., Chen L-L., Chan W-M., Chan K-H., Ip J.D., Ng A.Ch-K., Poon R.W-S., Luo C-T, Cheng V.Ch-Ch., Chan J.F-W, Hung I.F-N., Chen Zh., Chen H., Yuen K-Y. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20: 565–574. DOI: 10.1016/S1473-3099 (20)30196-1.
- He X., Lau E.H.Y., Wu P., Deng X., Wang J., Hao X., Lau Y.Ch., Wong J.Y., Guan Y., Tan X., Mo X., Chen Y., Liao B., Chen W., Hu F., Zhang Q., Zhong M., Wu Y., Zhao L., Zhang F., Cowling B.J., Li F., Leung G.M. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020; 26: 672–675. DOI: 10.1038/s41591-020-0869-5.

Поступила 21.06.2021, принято в печать 20.01.2022