

## Лечение пациентов с коронавирусной болезнью 2019 (COVID - 19) кортикостероидами

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.5694/mja2.50577>

В декабре 2019 года группа пациентов с первичной пневмонией, вызванной новым коронавирусом, была зарегистрирована в Ухане, Китай. Впоследствии вирус быстро распространился по всей стране и по всему миру. 1-3 Новый коронавирус был позже идентифицирован как тяжелый острый респираторный синдром коронавирус 2 (SARS-CoV-2); он проявляет 79,5% идентичности с SARS-CoV, вызвавшим эпидемию SARS 2003 года. Болезнь, вызванная новым вирусом, коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19), имеет клинические проявления, начиная от бессимптомной легкой пневмонии и заканчивая тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом. (ОРДС), септический шок и синдром полиорганной дисфункции (ПОД) .

Цитокиновый шторм и воспаление, вызванные неконтролируемым иммунологическим ответом на вирус, лежат в основе фатальной пневмонии, которая может следовать за инфекцией человеческими коронавирусами. Ингибирование воспаления улучшает исходы у животных, инфицированных вирусами SARS и MERS. Кортикостероиды обычно используются для лечения тяжелых острых респираторных инфекций вирусной этиологии из-за их противовоспалительного эффекта. Однако сообщалось, что кортикостероиды не улучшали исходы во время вспышек SARS и MERS, но задерживали вирусный клиренс и увеличивали частоту вторичных инфекций. Большинство пациентов в соответствующих исследованиях были в критическом состоянии с ОРДС и, возможно, прошли точку, когда неблагоприятные результаты могут быть изменены стероидной терапией.

Всемирная организация здравоохранения не рекомендовала регулярно вводить системные кортикостероиды пациентам с COVID-19. Тем не менее, консенсусное заявление Китайского торакального общества рекомендует использовать кортикостероиды, хотя и разумно, в идеале, в контексте рандомизированного контролируемого исследования. Проведение такого испытания во время продолжающейся эпидемии является сложной задачей.

В исследование было включено тридцать один пациент. Их средний возраст составлял 39 лет (IQR, 32–54 года); 20 были мужчины (64%). Двадцать один пациент (68%) вернулся из Ухани, центра эпидемии COVID-19 в Китае, где, как предполагалось, он заразился вирусом.

Коморбидные состояния встречались не часто: у семи пациентов была гипертония, у двух - хронические инфекции вирусом гепатита В (HBV) (вирусная нагрузка 2950 и 3040 копий/мл; оба пациента получали энтекавир), у одного был диабет, у одного - ишемическая болезнь сердца. У двух пациентов была история курения. Ни один из пациентов не сообщил о хронических респираторных заболеваниях, раке или других хронических заболеваниях.

При поступлении пациенты предъявляли признаки и симптомы системной инфекции; чаще всего сообщается о лихорадке, кашле, миалгии или усталости (вставка 1). Пять пациентов сообщили о диарее. Все пациенты в исследовании были классифицированы как имеющие легкое заболевание: только четыре сообщили о одышке, и ни у одного не развился ОРДС. Среднее время от начала болезни до поступления составляло четыре дня (IQR, 2–6 дней).

Вставка 1. Исходные характеристики 31 пациента с коронавирусной болезнью 2019 г. (COVID - 19)

Characteristics	All patients	Therapy		P
		Non-corticosteroid	Corticosteroid	
Number of patients	31	20	11	
Age (years), median (IQR)	39 (32–54)	37 (27–52)	53 (36–57)	0.18
Sex				0.75
Men	20 (64%)	12 (60%)	8 (73%)	
Women	11 (36%)	8 (40%)	3 (27%)	
Comorbid conditions				
Hypertension	7 (23%)	5 (25%)	2 (18%)	1.0
Diabetes	1 (3%)	0	1 (9%)	0.76
Coronary heart disease	1 (3%)	1 (5%)	0	1.0
Chronic hepatitis B virus infection	2 (6%)	2 (10%)	0	0.75
Current smoker	2 (6%)	1 (5%)	1 (9%)	1.0
Exposure to Wuhan	21 (68%)	11 (55%)	10 (91%)	0.10
Signs and symptoms				
Fever	25 (81%)	14 (70%)	11 (100%)	0.12
Highest temperature (°C)	38.0 (37.6–38.8)	37.8 (37.0–38.1)	38.8 (38.2–39.0)	0.002
Cough	19 (61%)	8 (40%)	11 (100%)	0.004
Myalgia or fatigue	18 (58%)	8 (40%)	10 (91%)	0.018
Headache	4 (13%)	1 (5%)	3 (27%)	0.23
Diarrhea	5 (16%)	5 (25%)	0	0.19
Dyspnoea	4 (13%)	1 (5%)	3 (27%)	0.23
Respiratory rate (per minute)	20 (18.5–20)	19 (18–20)	20 (19–21)	0.18
Heart rate (per minute)	84 (75–95)	82.5 (73.5–94)	84 (79–98.5)	0.32
Systolic pressure (mmHg)	127 (122–137)	125.5 (117–137)	128 (125–135)	0.28
Diastolic pressure (mmHg)	73 (69.5–78.5)	72.5 (70–86)	73 (68.5–75)	0.37
Peripheral oxygen saturation (%)	98 (96–98.5)	98 (97–99)	97 (95–98)	0.11
Time from illness onset to hospital admission (days), median (IQR)	4 (2–6)	4 (2–5.25)	4 (2–7.5)	0.53

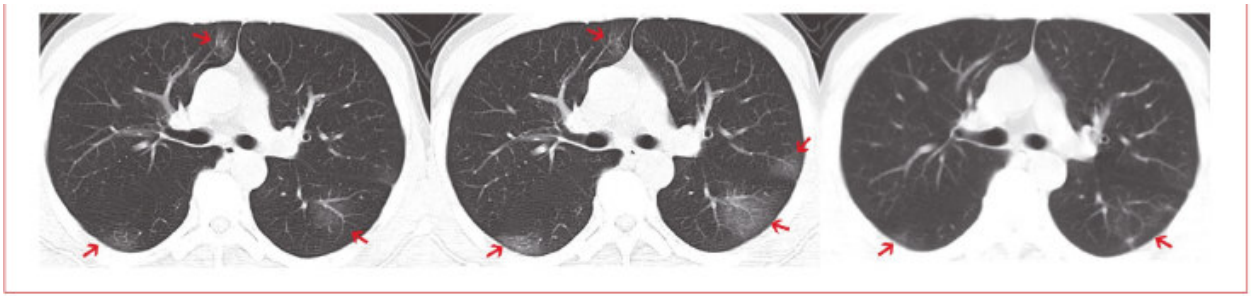
IQR = interquartile range. ♦

## Лабораторные и радиологические данные

Пять пациентов имели лейкопению (количество ниже  $4 \times 10^9 / \text{л}$ ), девять имели лимфопению ( $<1,0 \times 10^9 / \text{л}$ ), и два имели количество тромбоцитов ниже  $100 \times 10^9 / \text{л}$ . Концентрация С-реактивного белка (СРБ) превышала 10 мг / л у 20 пациентов (референтный диапазон  $<3,0$  мг / л), в то время как уровни прокальцитонина были в пределах нормы (0,1–0,5 нг / мл) у 29 пациентов. У шести пациентов были повышены уровни аланинаминотрансферазы ( $\geq 40$  ед / л), так же как и у лактатдегидрогеназы у пяти пациентов ( $\geq 225$  ед / л). Уровень креатинкиназы был повышен у двух пациентов ( $\geq 175$  Ед / л); в то время как уровни сердечного тропонина были нормальными у всех пациентов (референтный диапазон  $<0,5$  нг / мл) (подтверждающая информация).

У 29 из 31 пациента пневмония была очевидна при компьютерной томографии грудной клетки, включая 20 с двусторонним вовлечением; у двух пациентов не было выявлено каких-либо отклонений на КТ грудной клетки. Типичными рентгенологическими изменениями был двусторонний или двухлобулярный симптом «матового стекла», который обычно прогрессировал в течение одной недели (вставка 2).

Вставка 2. Компьютерная томография грудной клетки (КТ): типичные результаты, включая двустороннее вовлечение и помутнение матового стекла (стрелки), которые разрешились в течение одной недели



Все пациенты получали ингаляции лопинавир/ритонавир (ингибиторы протеазы) и интерферон альфа (противовирусный агент); эта комбинация ранее использовалась для лечения пациентов с MERS. Пять пациентов также получали умифеновир, который блокирует вирусный эндоцитоз и репликацию большой группы вирусов; он лицензирован в России и Китае для лечения и профилактики гриппа. 21 Монотерапия моксифлоксацином использовалась в качестве профилактического противомикробного лечения у 14 пациентов в среднем в течение 6,5 дней (IQR, 3,5–7,0 дней).

Кортикостероид (40 мг метилпреднизолона один или два раза в день) вводили 11 пациентам в течение 24 часов после поступления в среднем в течение 5 дней (IQR, 4,5–5,0 дней) (вставка 3). Пациенты, которые получали лечение кортикостероидами, имели более высокую максимальную температуру при поступлении, чем пациенты, которые не получали лечение кортикостероидами ( $38,8^{\circ}\text{C}$  [IQR,  $38,2\text{--}39,0^{\circ}\text{C}$ ] v  $37,8^{\circ}\text{C}$  [IQR,  $37,0\text{--}38,1^{\circ}\text{C}$ ];  $P = 0,002$ ) и чаще сообщалось о клинических симптомах при поступлении, включая миалгию или усталость (11 из 11 [100%] v 8 из 20 [40%];  $P = 0,004$ ) и кашель (10 из 11 [91%] v 8 из 20 [40%];  $P = 0,018$ ) (вставка 1). Кроме того, пациенты, получавшие лечение кортикостероидами, имели более высокие медианные уровни СРБ ( $84,0\text{ мг/л}$  [IQR,  $18,6\text{--}150\text{ мг/л}$  против  $18,7\text{ мг/л}$  [IQR,  $4,77\text{--}29,6\text{ мг/л}$ ;  $P = 0,026$ ) и более низкое медианное количество лимфоцитов ( $0,99 \times 10^9/\text{л}$  [IQR,  $0,88\text{--}1,29 \times 10^9/\text{л}$ ] v  $1,54 \times 10^9/\text{л}$  [IQR,  $1,25\text{--}1,77 \times 10^9/\text{л}$ ];  $P = 0,012$ ), чем у пациентов, которые не получали кортикостероид. двустороннее вовлечение было более очевидным на КТ грудной клетки у этих пациентов (11 из 11 [100%] против 9 из 20 [45%];  $P = 0,009$ ).

Среднее время освобождения от вируса составляло 14 дней (IQR, 12–16 дней; диапазон 7–26 дней). Медиана продолжительности симптомов составила 7 дней (IQR, 5–10 дней); средняя продолжительность пребывания в больнице составила 18,5 дня (IQR, 16–21 день). Не было статистически значимых различий в вирусологических или клинических исходах между пациентами, которые получали, и теми, кто не получал лечение кортикостероидами (вставка 3). Интересно, что в незапланированных анализах была обнаружена связь между существующей инфекцией HBV и длительным клиренсом вируса (средняя разница 10,6 дня; 95% ДИ 6,2–15,1 дня;  $P < 0,001$ ).

Результаты исследования показали, что лечение кортикостероидами не влияло на время выведения вируса, длительность пребывания в стационаре или продолжительность симптомов у пациентов с легкой формой COVID-19. Результаты патологии показывают, что ОРДС играет решающую роль в COVID-19 случаях со смертельным исходом, и раннее применение кортикостероидов может снизить риск ОРДС при вирусных инфекциях. Однако, не удалось оценить эффективность ранней терапии кортикостероидами для предотвращения ОРДС.

В одномерном анализе была обнаружена связь между наличием хронической инфекции HBV и более длительным временем избавления от вируса. Небольшое число пациентов с инфекцией (два) не позволяет сделать какие-либо четкие выводы, но ранее сообщалось о сходной связи для пациентов, инфицированных SARS-CoV25. Дисфункция Т-клеток в ответ на другие

вирусы у пациентов с хронической инфекцией HBV26 может объяснить более длительное время очистки от вируса у пациентов с COVID-19, и эта связь заслуживает дальнейшего изучения.

Вставка 3. Лечение и клинические результаты для 31 пациента с коронавирусной болезнью 2019 г. (COVID - 19)

### 3 Treatments and clinical outcomes for 31 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)

Treatments and outcomes	All patients	Therapy		P
		Non-corticosteroid	Corticosteroid	
Number of patients	31	20	11	
Treatments				
Antibiotics (all)	15 (48%)	7 (35%)	8 (73%)	0.10
Moxifloxacin	14 (45%)	6 (30%)	8 (73%)	0.06
Duration of moxifloxacin (days), median (IQR)	6.5 (3.5–7.0)	7 (5.5–7)	7 (6–8.75)	0.31
Lopinavir/ritonavir and interferon alfa	26 (84%)	16 (80%)	10 (91%)	0.78
Umifenovir and lopinavir/ritonavir and interferon alfa	5 (16%)	4 (20%)	1 (9%)	
Duration of interferon alfa (days), median (IQR)	15 (10–17)	14.5 (10.5–17)	16 (10.5–17.5)	0.79
Duration of antiviral drug (days), median (IQR)	10 (8–11.5)	10 (7.75–13)	9 (8–10)	0.48
Outcomes				
Recovered	26 (84%)	15 (75%)	11 (100%)	0.19
Died	0	0	0	NA
Virus clearance time (days), median (IQR)	14 (11.5–16)	14 (11–17)	15 (14–16)	0.87
Duration of symptoms (days), median (IQR)	7 (5–10.5)	6.5 (4–9.25)	8 (5–12)	0.47
Length of hospital stay (days), median (IQR)	18.5 (16–21)	17 (15.5–19.5)	20 (18–21)	0.14
Kidney injury	0	0	0	—
Liver injury	12 (39%)	7 (35%)	5 (46%)	0.85

IQR = interquartile range; NA = not applicable. ♦