

УДК 616-022:364.046.22

https://doi.org/10.33619/2414-2948/100/38

## ВЛИЯНИЕ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНА НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ - 2019 ОСЛОЖНЕННОЙ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

©**Муркамилов И. Т.**, ORCID: 0000-0001-8513-9279, SPIN-код: 4650-1168, д-р мед. наук,  
Киргизская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,  
г. Бишкек, Кыргызстан, [murkamilov.i@mail.ru](mailto:murkamilov.i@mail.ru)

©**Юсупов Ф. А.**, ORCID: 0000-0003-0632-6653, SPIN-код: 7415-1629, д-р мед. наук,  
Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызстан, [furcat\\_y@mail.ru](mailto:furcat_y@mail.ru)

©**Райимжанов З. Р.**, ORCID: 0000-0001-5746-6731, SPIN-код: 6061-6463, Главный военный  
клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, г. Москва, Россия, [rzrtat@mail.ru](mailto:rzrtat@mail.ru)

©**Дуйшеева Г. К.**, ORCID: 0000-0002-8847-5937, SPIN-код: 5890-4963, Киргизская  
государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,  
г. Бишкек, Кыргызстан, [guzyu\\_88@mail.ru](mailto:guzyu_88@mail.ru)

©**Хакимов Ш. Ш.**, ORCID: 0009-0004-0437-0188, Многопрофильный медицинский центр  
Лайф Хоспитал, г. Бишкек, Кыргызстан, [hakimovshaki13@gmail.com](mailto:hakimovshaki13@gmail.com)

©**Ыманкулов Д. С.**, ORCID: 0009-0000-4975-1196, Киргизская государственная медицинская  
академия им. И.К. Ахунбаева, Green Clinic, г. Бишкек, Кыргызстан, [ymankulov9595@mail.ru](mailto:ymankulov9595@mail.ru)

©**Юсупова Т. Ф.**, ORCID: 0000-0002-8502-2203, Ошский государственный университет,  
г. Ош, Кыргызстан, [yusupova\\_tursunoy\\_f@mail.ru](mailto:yusupova_tursunoy_f@mail.ru)

©**Юсупова З. Ф.**, ORCID: 0000-0001-7621-1128, Ошский государственный университет,  
г. Ош, Кыргызстан, [zulkhumor.yusupova.f\\_05@mail.ru](mailto:zulkhumor.yusupova.f_05@mail.ru)

## THE EFFECT OF METHYLPREDNISOLONE ON THE CLINICAL AND LABORATORY MANIFESTATIONS OF A NEW CORONAVIRUS DISEASE - 2019 COMPLICATED BY SEVERE PNEUMONIA

©**Murkamilov I.**, ORCID: 0000-0001-8513-9279, SPIN-code: 4650-1168, Dr. habil., Kyrgyz State  
Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan, [murkamilov.i@mail.ru](mailto:murkamilov.i@mail.ru)

©**Yusupov F.**, ORCID: 0000-0003-0632-6653, SPIN-code: 7415-1629, Dr. habil.,  
Osh State University, Osh, Kyrgyzstan, [furcat\\_y@mail.ru](mailto:furcat_y@mail.ru)

©**Raimzhanov Z.**, ORCID: 0000-0001-5746-6731, SPIN-code: 6061-6463, Main Military Clinical  
Hospital named after academical N.N.Burdenko, Moscow, Russia, [rzrtat@mail.ru](mailto:rzrtat@mail.ru)

©**Duisheeva G.**, ORCID: 0000-0002-8847-5937, SPIN-code: 5890-4963, Kyrgyz State Medical  
Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan, [guzyu\\_88@mail.ru](mailto:guzyu_88@mail.ru)

©**Hakimov Sh.**, ORCID: 0009-0004-0437-0188, Multidisciplinary medical center Life Hospital,  
Bishkek, Kyrgyzstan, [hakimovshaki13@gmail.com](mailto:hakimovshaki13@gmail.com)

©**Ymankulov D.**, ORCID: 0009-0000-4975-1196, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K.  
Akhunbaev, Green Clinic, Bishkek, Kyrgyzstan, [ymankulov9595@mail.ru](mailto:ymankulov9595@mail.ru)

©**Yusupova T.**, ORCID: 0000-0002-8502-2203, Osh State University,  
Osh, Kyrgyzstan, [yusupova\\_tursunoy\\_f@mail.ru](mailto:yusupova_tursunoy_f@mail.ru)

©**Yusupova Z.**, ORCID: 0000-0001-7621-1128, Osh State University,  
Osh, Kyrgyzstan, [zulkhumor.yusupova.f\\_05@mail.ru](mailto:zulkhumor.yusupova.f_05@mail.ru)

**Аннотация.** Представлены современные данные по применению метилпреднизолонa у пациентов с COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) и тяжелой пневмонией. Приводится собственное наблюдение пациентов с COVID-19 осложненной тяжелой пневмонией, где были использованы разные режимы «пульс-терапии» метилпреднизолоном. Показано, что терапия высокими дозами метилпреднизолонa оказывала позитивное влияние на течение

COVID-19, осложненной тяжелой пневмонией. На фоне терапии метилпреднизолоном в виде пульса существенно снизились уровни интерлейкина-6, С-реактивного белка крови и скорость оседания эритроцитов. Во время лечения метилпреднизолоном уровень артериального давления оставались стабильными, нормализовались показатели термометрии и степени сатурации крови кислородом. В процессе наблюдения пациентов с COVID-19 осложненной тяжелой пневмонией получавших метилпреднизолон в виде «пульс-терапии» каких-либо нежелательных эффектов отмечено не было. Гипергликемия имела преходящий характер и не потребовалось проведение гипогликемической терапии.

*Abstract.* The article presents current data on the use of methylprednisolone in patients with COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) and severe pneumonia. The author presents his own observation of patients with COVID-19 complicated by severe pneumonia, where different modes of “pulse therapy” with methylprednisolone were used. It was shown that therapy with high doses of methylprednisolone had a positive effect on the course of COVID-19 complicated by severe pneumonia. On the background of therapy with methylprednisolone in the form of a pulse, the levels of interleukin-6, C-reactive protein in the blood and the erythrocyte sedimentation rate significantly decreased. During treatment with methylprednisolone, the blood pressure level remained stable, the thermometry and the degree of blood oxygen saturation normalized. During the observation of patients with COVID-19 complicated by severe pneumonia who received methylprednisolone in the form of “pulse therapy”, no undesirable effects were noted. Hyperglycemia was transient and did not require hypoglycemic therapy.

*Ключевые слова:* COVID-19, пневмония, С-реактивный белок, интерлейкин-6, цитокины, метилпреднизолон, пульс-терапия, прогноз.

*Keyword:* COVID-19, pneumonia, C-reactive protein, interleukin-6, cytokines, methylprednisolone, pulse therapy, prognosis.

Продолжающиеся пандемия коронавирусной инфекции практически охватила весь мир. Только в течение одного года от COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) умерли более 1,94 млн человек. Прошло более трех лет с момента, когда в Ухане (Китай) была впервые зарегистрирована вспышка коронавируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2), но последствия пандемии продолжает оставаться проблемой мирового значения. По данным университета Johns Hopkins, по состоянию на 17 февраля 2023 года общее число случаев заболевания подошло к 674 млн, а количество смертей — к 7 млн.

Непосредственной причиной смерти больных от COVID-19 является поражение легких и развитие дыхательной недостаточности различной степени. В страницах российских и зарубежных периодических изданиях активно обсуждается вопросы патогенеза и фармакотерапии COVID-19 [1, 2–5].

Несмотря на усилия исследователей, и медицинских сообществ, специфическая терапия COVID-19 все еще не разработана. В связи с чем повсеместно используются клинические протоколы (временные) по ведению пациентов с COVID-19. Известно, что в тяжелых клинических случаях пациента с COVID-19 используется глюкокортикоиды (ГК). Как отмечено в публикации А. А. Зайцева и соавторов [6], необходимость применения ГК должна быть рассмотрена при сохраняющейся лихорадке выше 38–39°C в течение 5–7 дней при наличии как минимум одного из следующих критериев:

- наличие признаков дыхательной недостаточности, то есть, при снижении насыщение крови кислородом ( $SpO_2$ )  $<92\%$  при дыхании атмосферным воздухом;
- массивное (прогрессирующее) поражение легких по результатам компьютерной томографии (КТ, поражение более трех сегментов в каждом легком, субтотальное поражение одного легкого, значимое прогрессирование — более  $50\%$  объема легочной ткани);
- повышение уровня С-реактивного белка (СРБ)  $>50$  мг/л.

Важно отметить, что в клинике внутренних болезней наибольший опыт использование различных режимов «пульс-терапии» ГК принадлежит именно школе Е. М. Тареева [7, 8].

В настоящее время «пульс-терапию» ГК проводят при тяжелом течении иммуновоспалительных заболеваний. При этом назначают метилпреднизолон в дозе 1000 мг, 500 мг или 250 мг в/в капельно. Инфузию необходимо проводить в первой половине дня, что обусловлено суточным ритмом секреции ГК корой надпочечников. Наиболее важным ГК является кортизол (кортизол  $95\%$  глюкокортикоидов человека и  $5\%$  кортикостерон). Здесь стоит подчеркнуть, что суточное выделение кортизола составляет  $10\text{--}20$  мг, достигая максимума между  $7\text{--}9$  часами утра, а минимальная концентрация кортизола в крови наблюдается к  $16:00\text{--}20:00$  часам. Очевидно, что утром концентрация кортизола в крови значительно выше, чем вечером. В передней доле гипофиза секретируется адренокортикотропный гормон (АКТГ), состоящий всего из 39 аминокислотных остатков, который попадая в кровь, достигает коры надпочечников и стимулирует образование ГК. Небольшие выбросы АКТГ складываются в характерные суточные колебания с более высокой амплитудой. В норме уровень АКТГ достигает пика ранним утром ( $6:00$  и  $8:00$  утра), затем к концу дня АКТГ снижается и становится минимальным в полночь, в начальном периоде сна.

Стоит отметить, что при «пульс-терапии» метилпреднизолоном не рекомендуется (совместный) прием петлевых диуретиков (риск тяжелой гипокалиемии и транзиторной гиперурикемии). Если такое необходимо, то диуретики вводятся не ранее чем  $6\text{--}8$  часов после инфузии метилпреднизолона. В настоящей работе приводим клинический пример применения метилпреднизолона в виде «пульс-терапии» у двоих пациентов с COVID-19 осложненной тяжелой пневмонией.

#### *Клинический случай №1*

Пациент О., 41 лет заболел в конце октября: повышение температуры тела до  $38\text{--}39^\circ\text{C}$ , редкий кашель, чувство дискомфорта в груди, головные боли, боли в костях и суставах. Из анамнеза — холецистэктомия по поводу желчнокаменной болезни. Повышение артериального давления (АД) не отмечает, не курит. Объективно: состояние средней степени тяжести, стабильное. Рост  $165$  см, вес  $97$  кг, индекс массы тела (ИМТ) по А. Кетле  $35,6$  кг/м<sup>2</sup>, гиперстенического телосложения. Периферических (видимых) отеков нет, значения  $SpO_2$   $77\%$  в атмосфере комнатного воздуха. Дыхание над легкими жесткое, ослаблено в нижних отделах, частота дыхательных движений (ЧДД) —  $24$  в мин, хрипов нет. Сердечно-сосудистая система: АД  $120/80$  мм рт. ст., тоны сердца сохранены, ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС)  $110$  уд/мин.

Живот увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки, при пальпации мягкий, безболезненный. Край печени мягкоэластической консистенции, пальпируется по краю реберной дуги по правой срединно-ключичной линии, селезенка не пальпируется.

При проведении КТ грудной полости по всем легочным полям определяются симметричного характера множественные, отдельные и сливные участки уплотнения типа «матового стекла», расположенные перибронховаскулярно. Сливные очаги поражения

наблюдаются также в задне-базальных сегментах обоих легких. На их фоне определяется ретикулярный компонент и линейная тяжистость.

При лабораторном обследовании: гемоглобин (Hb) 152 г/л, эритроциты  $4,89 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $4,61 \times 10^9$ /л, нейтрофилы  $2,96 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $175,6 \times 10^9$ /л, лимфоциты 16,8%, моноциты 4,09%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 5 мм/час. Клинический анализ мочи без особенностей. Результаты биохимического исследования: глюкоза 7,17 ммоль/л, через 2 часа после еды 10,2 ммоль/л. Учитывая ИМТ и высокие уровни глюкозы венозной крови натощак, было решено исследовать уровень гликированного гемоглобина (HbA1c, показатель среднего уровня глюкозы в крови за последние три месяца, т. е. время жизни эритроцитов). У нашего пациента показатель HbA1c составил 6,2% (до 6,5%). Примечательно, что содержание мочевой кислоты не превышало референсного значения — 6,5 мг/дл (3,5–7,2). Результаты исследования электролитов крови: магний 0,86 ммоль/л (0,73–1,06), натрий 141 ммоль/л (136–145), кальций крови 2,20 ммоль/л (2,11–2,55), калий 4,7 ммоль/л (3,4–5,5), неорганический фосфор 1,32 ммоль/л (0,87–1,45). СРБ 37,9 мг/л (до 5). Учитывая связь СРБ с характером воспаления, а также наличие у пациента COVID-19 и пневмонии, были дополнительно исследованы цитокиновый статус. Так, концентрация интерлейкина-6 (IL-6) составила 107,720 пг/мл (до 10) и фактор некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ) 5,000 пг/мл (до 6).

Принимая во внимание уровень SpO<sub>2</sub> (77% на воздухе и 86% при вентилиации кислородом) были оценены маркеры активации ангиогенеза — фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF). Где у нашего пациента концентрация VEGF равнялась 421,20 пг/мл (10–700) а содержание прокальцитонина крови 0,119 нг/мл (0–0,1).

Исследование функциональных проб печени, поджелудочной железы и почек дало следующие результаты: общий билирубин 21,8 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АлТ) — 28 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АсТ) — 22 Ед/л, гамма глутамин транспептидаза (ГГТ) — 85 Ед/л (12–64), щелочная фосфатаза — 48 Ед/л (40–150), фибриноген — 4,1 г/л, фолиевая кислота — 5,5 нг/мл (3,1–20,5), альфа-амилаза крови — 32 Ед/л (25–125), остаточный азот — 17,9 ммоль/л, мочевины — 4,8 ммоль/л, креатинин крови — 81,6 мкмоль/л, цистатин С — 1,35 мг/л (0,31–0,79). Расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [9], составила 102 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта [10] = 144 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что указывало феномен гиперфильтрации. Показатель СКФ рассчитанное по методике F. J. Ноек [11] составило 55,1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. У нашего пациента концентрация гомоцистеина крови оказалось 6,57 мкмоль/л (5,46–16,2). Исследование тиреоидного профиля показало следующее: концентрация тиреотропного гормона 0,3189 мМЕ/л (0,35–4,94 мМЕ/л), тироксина 119,06 нмоль/л (62,67–150,8) и трийодтиронина 0,74 нмоль/л (0,89–2,44 нмоль/л). D-димер 0,20 мг FEU/л (0–0,55). Компоненты системы комплемента: комплемент C<sub>3</sub> 1,62 г/л (0,82–1,85), комплемент C<sub>4</sub> 0,514 г/л (0,150–0,530). Ревматоидный фактор количественный менее 20 МЕ/мл (до 30). Антитела класса иммуноглобулина G к chlamydia trachomatis = 0,093 (>1,1 положительный результат). Антитела к коронавирусу SARS-CoV-2, Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus (иммуноглобулин M) = 0,46 (>1,1 положительный результат) а иммуноглобулин G = 1,97 (>1,1 положительный результат).

На основании клинико-эпидемиологических (контакт с COVID-19, ПЦР + лицами) и лабораторных данных был установлен диагноз.: U07.2 COVID-19. Двухсторонняя полисегментарная пневмония, ДН 3 ст. Нарушенная толерантность к глюкозе. Ожирение II степени (ИМТ 36,5 кг/м<sup>2</sup>).

Преклиническая дисфункция почек. Проведена кислородотерапия 5–7 л/мин, терапия антибактериальными препаратами (цефалоспорины IV поколения + фторхинолоны III поколения), антикоагулянты (эноксапарин натрия), муколитики (бромгексин) и корректоры метаболизма (мельдоний).

Несмотря на проводимую терапию, состояние пациента прогрессивно ухудшалось: появилась в покое одышка, кашель с отделением густой мокроты желтого цвета, температура тела повысилась до 40°C. SpO<sub>2</sub> начала стремительно снижаться до 40% на фоне 10 л/мин оксигенотерапии. Дыхание над легкими ослабленное, на фоне чего выслушивается влажные хрипы, ЧДД — 39–41 в мин, АД 120/90 мм рт. ст., тоны сердца ритмичные, ЧСС 120 уд/мин. В биохимическом анализе крови выросли содержание ГГТ (122 Ед/л, 379 Ед/л против 85 Ед/л) и АлТ (54 Ед/л против 28 Ед/л) крови. Учитывая нарастание ЧСС и одышки, исследовали маркеры повреждения миокарда, где тропонин I в крови <0,20 нг/мл (0,4–3,0) а уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) 242 МЕ/л (125–220). Принимая во внимание ухудшение состояние пациента и отсутствие эффекта от проводимой терапии к лечению добавлены фторхинолоны IV поколения а также принято решение провести «пульс-терапию» метилпреднизолоном 500 мг в/в капельно в течение 3 дней с последующей пероральным приемом 20 мг преднизолона на протяжении 10 дней.

В дни инфузии метилпреднизолона (до и после ведение препарата) мониторировали показатели центральной гемодинамики, термометрии, аускультативной симптоматики со стороны легких, глюкозы венозной крови и электрокардиографию. В связи с появлением болей в животе и предшествующий прием антикоагулянтов к терапии добавляли ингибиторы протонной помпы (омепразол 40 мг в сутки) и средство понижающее секрецию желез желудка блокаторы — H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов (квamatел 40 мг в сутки). На четвертый день, т. е. после завершения «пульс-терапии» метилпреднизолоном общее состояние пациента улучшилось: одышка в покое не отмечает, кашлевой синдром не беспокоит, нормализовалась температура тела и сон, появился аппетит. SpO<sub>2</sub> начало подниматься до 90% на фоне 5 л/мин оксигенотерапии. Дыхание над легкими проводится, хрипов стало намного меньше, ЧДД — 20–22 в мин. АД 120/80, 120/70, 120/80 мм рт. ст.; тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 83 удара в минуту.

Повторное клинико-биохимическое обследование показало следующее: Hb 142 г/л, эритроциты  $4,64 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $9,28 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $367,4 \times 10^9$ /л, лимфоциты 12,9%, моноциты 9,39%, СОЭ 40 мм/ч.

В анализе утренней мочи белок 0,15 г/л. Глюкоза венозной крови натощак 10,2 ммоль/л, через 2 часа после еды 8,09 ммоль/л, натрий 138 ммоль/л, калий 4,0 ммоль/л, кальций 1,98 ммоль/л, СРБ 4,2 мг/л. Примечательно, что ощутимо снизилось концентрация IL-6, что составила 0,4 пг/мл, а уровень TNF $\alpha$  0,444 пг/мл, общий билирубин 13,7 мкмоль/л. Исследование функции почек показало, что содержание креатинина крови 66,8 мкмоль/л, величина расчетной СКФ по СКД-ЕРІ составила 113 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта = 176 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Повторный осмотр в динамике наблюдения (через один месяц) у пациента на фоне гипогликемической диеты глюкоза венозной крови натощак составило 7,0 ммоль/л. Одышка и кашель не отмечает, ведет активный образ жизни.

#### *Клинический случай №2*

Пациентка Н., 50 лет заболела в начале декабря: повышение температуры тела до 38° С, слабость, кашель с трудноотделяемой мокротой, чувство дискомфорта в груди, головные боли, боли в костях и суставах. Из анамнеза: повышение АД не отмечает. Объективно:

состояние средней степени тяжести, стабильное. Рост 155 см, вес 68 кг, ИМТ по А. Кетле 28,3 кг/м<sup>2</sup>. Нормостенического телосложения. Периферических (видимых) отеков нет, SpO<sub>2</sub> 75% в атмосфере комнатного воздуха. Дыхание над легкими ослаблено, влажные хрипы с обеих сторон, ЧДД — 29 в мин. Гемодинамика: АД 120/80 мм рт. ст., тоны сердца сохранены, ясные, ритмичные. ЧСС 118 ударов в минуту.

Живот мягкий, безболезненный. Край печени мягкоэластической консистенции, пальпируется по краю реберной дуги по правой срединно-ключичной линии, селезенка не пальпируется. При проведении КТ грудной полости по всем легочным полям определяются симметричного характера множественные, отдельные и сливные участки уплотнения типа «матового стекла», расположенные перибронховаскулярно. Сливные очаги поражения наблюдаются также в задне-базальных сегментах обоих легких и определяется линейная тяжистость.

При лабораторном обследовании: Hb 143 г/л, эритроциты 4,90×10<sup>12</sup>/л, лейкоциты 7,92×10<sup>9</sup>/л, нейтрофилы 5,59×10<sup>9</sup>/л, тромбоциты 216,5×10<sup>9</sup>/л, лимфоциты 20,2%, моноциты 8,25%, СОЭ 65 мм/ч. Клинический анализ мочи показал протеинурию (0,31 г/л) и гематурию (неизмененные эритроциты 8–10 в поле зрения). Результаты биохимического исследования: глюкоза 4,9 ммоль/л, HbA1c = 6,0%. Электролитный состав крови: магний 0,91 ммоль/л, неорганический фосфор 0,70 ммоль/л, натрий 136 ммоль/л, кальций 2,08 ммоль/л, калий 4,6 ммоль/л, мочевая кислота 3,3 мг/дл. Маркеры вирусных гепатитов В, С и Д результат отрицательные. Маркеры воспаления и цитокины: СРБ 136,9 мг/л, концентрация IL-6 = 7,275 пг/мл. TNFα 2,875 пг/мл, ГГТ 28 Ед/л, цинк крови 19,7 мкмоль/л (10,7–22,9). Учитывая мышечную слабость и мышечных болей были исследованы маркеры миопатии: уровни ЛДГ составило 382 МЕ/л, креатинкиназа 230 Ед/л (29–168), VEGF = 797,92 пг/мл.

Функциональное состояние щитовидной железы показало следующие данные: концентрация тиреотропного гормона 1,2589 мМЕ/л (при норме 0,35–4,94 мМЕ/л), тироксина 90,73 нмоль/л (при норме 62,67–150,8 нмоль/л) и трийодтиронина 0,45 нмоль/л (при норме 0,89–2,44 нмоль/л). Липидный спектр крови: общий холестерин 2,47 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности 0,78 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности 1,36 ммоль/л, триглицериды 0,40 ммоль/л. Общий билирубин 17,1 мкмоль/л, АлТ — 30 Ед/л, АсТ — 33 Ед/л, антитела класса иммуноглобулина G к *Helicobacter pylori* 0,414 Ед/мл (до 1,1), фолиевая кислота 12,5 нг/мл (3,1–20,5), фибриноген 3,9 г/л, креатинин крови 72,9 мкмоль/л. Расчетная СКФ по СКД-ЕРІ составила 83 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта = 87 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, уровень гомоцистеина крови — 2,62 мкмоль/л (5,46–16,2), Антитела класса иммуноглобулина G к *chlamydia trachomatis* = 0,07 (>1,1 положительный результат). На основании клинико-эпидемиологических (контакт с COVID-19, ПЦР + лицами) и лабораторных данных был установлен диагноз: U07.2 COVID-19. Двухсторонняя полисегментарная пневмония, ДН 3 ст.

Избыточная масса тела (ИМТ 28,3 кг/м<sup>2</sup>). Преклиническая дисфункция почек. Нужно подчеркнуть, что пациентка в амбулаторных условиях принимала аминогликазиды и макролиды без клинического эффекта. Начата кислородотерапия 7–10 л/мин, терапия антибактериальными препаратами (цефалоспорины IV поколения + фторхинолоны III поколения), антикоагулянты (эноксапарин натрия), муколитики (бромгексин), ингибиторы протонной помпы (омепразол 40 мг сутки) и корректоры метаболизма (мельдоний). В связи с усилением одышки и падением SpO<sub>2</sub> 45% в атмосфере комнатного воздуха было вновь исследованы показатели цитокинового профиля, где концентрация IL-6 выросли до 57,540 пг/мл. Показатели гемореологии крови: фибриноген 7,9 г/л, D-димер 1,642 мг FEU/л (0–0,55), протромбиновое время 12,2 сек, протромбиновый индекс 79,3%. Расчетная СКФ по СКД-ЕРІ

составила 92 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта = 95 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Цистатин С 1,51 мг/л (0,31–0,79), величина СКФ рассчитанное по методике F. J. Ноек [11] равнялось 48,8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Были проведены дополнительные исследования: b2 микроглобулин 1,836 мг/л (0,97–2,64), прокальцитонин 0,107 нг/мл, ферритин 142 нг/мл (5–148), тропонин I <0,20 нг/мл, иммуноглобулин E (общий) 61,3 МЕ/мл (<87), иммуноглобулин M 1,77 г/л (0,33–2,93). Принимая во внимание развитие гипериммунного воспаления и нарастания респираторных симптомов начата «пульс-терапия» метилпреднизолоном 250 мг в/в капельно в течение 3-х дней с последующей пероральным приемом 20 мг преднизолона 10 дней. В течение всего периода инфузии метилпреднизолона (до и после ведение препарата) мониторировали показатели термометрии, центральной гемодинамики, глюкозы венозной крови и электрокардиографии. На фоне «пульс-терапии» метилпреднизолоном общее состояние пациента улучшилось: одышку в покое не отмечает, кашлевой синдром не беспокоит, нормализовалась температура тела, появился аппетит, улучшился сон. Сатурация кислорода начало подниматься до 95% на фоне 5 л/мин оксигенотерапии. Дыхание над легкими проводится, хрипов нет, ЧДД — 20 в мин. АД 120/80, 120/70, 120/80 мм рт. ст.; тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 75 уд/мин.

Забор крови из локтевой вены для повторного биохимического исследования проведено после окончания «пульс-терапии», т. е. на четвертый день. Где получены следующие данные: Hb 143 г/л, эритроциты 4,97x10<sup>12</sup>/л, лейкоциты 10,29x10<sup>9</sup>/л, нейтрофилы 5,65x10<sup>9</sup>/л, тромбоциты 450,5x10<sup>9</sup>/л, лимфоциты 28,8%, моноциты 5,68%, СОЭ 45 мм/ч. Примечательно, что наличие протеинурии и гематурии в анализах мочи отмечено не было. При биохимическом исследовании: концентрация фибриногена 3,9 г/л, СРБ 10,7 мг/л, IL-6 = 30,460 пг/мл, TNFα = 1,250 пг/мл, АлТ — 49 Ед/л, АсТ — 33 Ед/л натрий 143 ммоль/л, кальций 2,10 ммоль/л, калий 4,7 ммоль/л. Отдельно следует отметить, что у нашей пациентки также существенно снизилось содержание ЛДГ (292 МЕ/л против 382 МЕ/л; p<0,05) и креатинкиназы (67 Ед/л против 230 Ед/л; p<0,05). В момент подготовки рукописи мы связались по мобильной сети с нашими пациентами (О., 41 лет, Н., 50 лет), где оба подтвердили об улучшение общего состояние: одышку и кашель не отмечают, двигательная активность сохранена. Продолжают наблюдаться у участкового терапевта по месту жительства.

### Обсуждение

В настоящее время существующие лечебные алгоритмы COVID-19 не предусматривает рутинное использование «пульс-терапии» ГК у пациентов для терапии вирусной пневмонии или острого респираторного дистресс-синдрома. Надо признать, что ГК является одними из самых популярных противовоспалительных агентов, с длительной историей использования [12, 13].

Метилпреднизолон впервые синтезирован и изготовлен компанией Upjohn (Pfizer/Пфайзер) и был одобрен Food and Drug Administration (FDA) в США 2 октября 1957 года [14].

В 2021 году метилпреднизолон занимает 153 место среди наиболее часто назначаемых лекарств в США, имея > 4 млн рецептов [15].

Многочисленными исследователями установлено, что COVID-19 протекает не только с тяжелым поражением легочной ткани, но и с гипериммунным системным воспалением, стремительной активацией провоспалительных цитокинов и хемокинов, получивших

название «цитокиновый шторм» и одновременно с высоким риском тромбозов и тромбоэмболий [16, 17-20].

Эти данные полностью нашли отражение и в нашем наблюдении. Так, у обоих обследованных пациентов COVID-19 содержание IL были значительно повышенными (107,720 пг/мл и 57,540 пг/мл). К тому же у пациента О., 41 лет и Н., 50 лет отмечались признаки дисфункции почек — подъем уровня цистатина С, 1,35 мг/л и 1,51 мг/л, соответственно, сопровождалась замедлением СКФ по методике F. J. Hoek (55,1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и 48,8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, соответственно) [11].

Многими исследователями в том числе и ранее проведенных нами работ установлено, что цистатин С самый точный лабораторный маркер ухудшения функции почек, значительно превосходящий креатинин крови [21].

Рядом исследований показано, что в норме уровни цистатина С крови обусловлены постоянной скоростью его синтеза, практически не зависящей от возраста, пола и массы тела человека [22].

Выведения цистатина С из организма постоянной скоростью определяется преимущественно функциями почек. Следовательно, при патологии почек уровень цистатина С в крови повышается [22, 23].

Безусловно, чем тяжелее поражение клубочков и/или канальцев почек, тем хуже цистатин С фильтруется в клубочках и тем выше его уровень в крови. Цистатин С как маркер поражение почек имеет двойного клинического значение. Так, повышенные уровни цистатина С в крови свидетельствуют о поражении клубочков, а повышенные содержание в моче указывает на канальцевую дисфункцию [21, 23].

Показано, что острое повреждение почек является независимым фактором риска плохого прогноза у лиц COVID-19 [24]. Цистатин С в сыворотке считается более чувствительным биомаркером ранней стадии почечной недостаточности, чем креатинин крови. Заслуживают результаты исследований Y. Li et al. (2020), где ретроспективно были проанализированы клинические и лабораторные данные 101 тяжелого пациента с COVID-19 (в специализированной больнице в Ухане, провинция Хубэй, Китай). Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что сывороточные уровни цистатина С является независимым фактором риска смерти у пациентов с COVID-19 (отношение шансов = 1,812, 95% доверительный интервал (ДИ) = 1,300–2,527, p<0,001). В этом исследовании можно заметить, что пороговое значение цистатина С составляло 0,80 мг/л, то есть, пациенты с уровнем цистатина С  $\geq 0,80$  мг/л имеют высокий риск смерти (специфичность = 0,562, а чувствительность составляла 0,865) [24].

В другом исследовании [25], у пациентов COVID-19 уровень цистатина С  $\geq 0,93$  мг/дл были значительно связаны с риском сердечной недостаточности (отношение шансов = 2,401, 95% ДИ = 1,118–5,156), смерти (отношение шансов = 2,734, 95% ДИ = 1,098–6,811). Причем повышенные уровни цистатина С в крови более сильно связаны с риском сердечной недостаточности и смерти у пациентов COVID-19 и сахарным диабетом 2-го типа [25].

Высокие уровни СРБ и СОЭ у наших пациентов сочеталось с лихорадкой. Установлено, что IL индуцируют синтез СРБ, повышение уровня которого, в свою очередь, ведет к прогрессированию цитокинового шторма [12, 18].

Общеизвестно, что в ответ на воспаление быстро возрастает концентрация СРБ, и она играет важную роль в клиренсе организма от бактерий, погибших и поврежденных клеток. Так, СРБ связывается с фосфатидилхолином мембран микроорганизмов и соответственно принимает непосредственное участие в защите хозяина. В моноцитах и макрофагах СРБ



увеличивает высвобождение радикалов кислорода и провоспалительных цитокинов, стимулирует хемотаксис и адгезию моноцитов [26].

Имеется подтверждение о том, что сильная корреляция между уровнями СРБ и IL-6 наблюдается даже у здоровых лиц [13].

Как отмечают исследователи, изменение уровня СРБ отражает изменение тяжести воспалительного процесса [27].

В наших наблюдениях повышенные уровни СРБ на фоне терапии метилпреднизолоном ощутимо снизились. Отметим, что измерение уровней СРБ — более надежный метод оценки тяжести воспалительного процесса, чем измерение СОЭ [28].

Это факт полностью подтвержден и в проведенном нами работ, т. е. у пациентки Н., на фоне «пульс-терапии» метилпреднизолоном отмечалось более быстрое снижение уровня СРБ (136,9 мг/л в динамике 10,7 мг/л), чем СОЭ (65 мм/час в динамике 45 мм/час). Более выраженное снижение уровня СРБ в подгруппе пациентов леченных метилпреднизолоном сообщают и другие исследователи [29].

При воспалительных процессах содержание СРБ возрастает быстро в первые 6–8 часов. Концентрация СРБ быстро изменяется при усилении или при уменьшении тяжести воспаления. Именно поэтому измерение уровней СРБ широко применяется для мониторинга и контроля эффективности терапии бактериальных и вирусных инфекций [27].

Клинический эффект от «пульс-терапии» у наших пациентов заключалось в изменении самочувствия за счет увеличения  $SpO_2$ , снижения одышки и нормализации показателей термометрии. Известно, что ГК могут вызывать лейкоцитоз. В нашем наблюдении у пациентки Н., количество лейкоцитов в периферической крови на фоне «пульс-терапии» метилпреднизолоном выросла ( $10,29 \times 10^9/\text{л}$  против  $7,92 \times 10^9/\text{л}$ ).

С 2017 года метилпреднизолон поднялся на четыре позиции в рейтинге и в настоящее время назначается при COVID-19. Механизм действия метилпреднизолона COVID-19 осложненной пневмонией заключается в том, что препарат уменьшает числа циркулирующих базофилов, снижает циркулирующих Т- и В-лимфоцитов а также тормозит продукцию антител. Кроме того, метилпреднизолон подавляет активность воспалительных процессов, угнетает развития или предупреждает отека бронхов, торможение эозинофильной инфильтрации подслизистого слоя эпителия бронхов, отложении в слизистой оболочке бронхов циркулирующих иммунных комплексов, а также торможении эрозирования и десквамации слизистой оболочки. Не менее важно отметить, что метилпреднизолон снижает проницаемость сосудистой стенки и уменьшает высвобождения провоспалительных цитокинов из лимфоцитов и макрофагов [30, 31].

Обращает на себя внимание тот факт, что метилпреднизолон подавляет активность фибробластов и образование коллагена, снижает возможность образования рубцовой ткани, что может оказаться весьма эффективным при тяжелом течении пневмонии у пациентов с COVID-19. У пациента О., на фоне «пульс-терапии» метилпреднизолоном уровень лимфоцитов в периферической крови стали уменьшаться (исходно 16,8% и 12,9% в динамике). Наоборот, у пациентки Н., на фоне лечения ГК отмечалось увеличение уровня лимфоцитов (28,8% против 20,2%). У пациентов на фоне «пульс-терапии» метилпреднизолоном изменения функции почек: уровень креатинина и СКФ не выявлено. Изменения уровня глюкозы носил транзиторный характер и не потребовал проведения гипогликемической терапии. Проведенное исследование подтвердило возможную эффективность и безопасность «пульс-терапии» метилпреднизолоном в лечении COVID-19 ассоциированной пневмонией с «цитокиновым штормом». В исследовании L. Corral et al.

(2020) использование метилпреднизолона снижало общий риск смертности: (относительный риск = 0,55, 95% ДИ = 0,33–0,91;  $p = 0,024$ ) [29].

Негативное влияние ГК на состояние углеводного обмена известен давно. Как отмечено выше, у нашего пациента О., гипергликемия регистрировалась до инициации «пульс-терапии». К тому же были весомые факторы риска сахарного диабета 2-го типа (показатель ИМТ и мужской пол). На фоне проводимой терапии метилпреднизолоном уровень глюкозы крови выросли, но не потребовалось дополнительного назначения гипогликемических средств. Эпизоды гипергликемии у пациентов COVID-19 леченные метилпреднизолоном отмечают и другие исследователи [29].

ГК в первую очередь увеличивают постпрандиальную гликемию, тогда как уровень глюкозы натощак остается в норме или повышается незначительно [32].

Вместе с тем терапия ГК может спровоцировать развитие сахарного диабета и увеличить уровень гипергликемии у пациентов с ранее установленным диабетом. К факторам риска развития сахарного диабета вызванного приемом ГК относятся пожилой возраст, повышенный ИМТ и уровень  $HbA1c >6\%$  [33].

В целенаправленных аналитических исследованиях установлено, что прием преднизолона более 20 мг, гидрокортизона более 50 мг, дексаметазона более 4 мг в сутки сопровождаются увеличением риска развития сахарного диабета [32].

Согласно литературным данным, механизмы развития гипергликемии при терапии ГК включают: воздействие на клетки гипоталамуса, активация нейропептида Y, увеличение аппетита; рост уровня свободных жирных кислот в плазме, гипер- и дислипидемия, липотоксичность; инсулинорезистентность; замедление метаболизма инсулина в печени; усиление катаболических процессов в периферических тканях, увеличение количества субстрата для глюконеогенеза; увеличение скорости глюконеогенеза в печени и повышение выработки глюкагона и снижение синтеза инсулина клетками поджелудочной железы (снижение чувствительности к высокому уровню глюкозы плазмы из-за повреждения  $\beta$ -клеток) [32, 33].

Кроме того, ГК подавляя секреции инсулина, уменьшают связывающую способность инсулиновых рецепторов. Нарушение функции  $\beta$ -клеток также связано с усилением липолиза, обусловленного влиянием ГК. Жирные кислоты, образующиеся в значительном количестве, уменьшают синтез инсулина [33].

В целом, после введения ГК наблюдается подавление периферического поглощения глюкозы скелетными мышцами [33].

Имеется указание, что метилпреднизолон в качестве иммуносупрессивного лечения может уменьшить воспаление дыхательной системы у пациентов с COVID-19 и следовательно снижает риск искусственной вентиляции лёгких [34].

Нормализация клинико-функционального статуса пациентов с COVID-19 было достоверно выше в группе леченных метилпреднизолоном, чем в группе стандартного лечения (94,1% против 57,1%;  $p < 0,001$ ). Примечательно, что в данном исследовании уровень смертности был значительно ниже в группе метилпреднизолона (5,9% против 42,9%;  $p < 0,001$ ). Как подчеркивают исследователи, среди пациентов получавшие метилпреднизолон регистрировалось значительное увеличенное время выживания по сравнению с лицами находящиеся в стандартном лечении (отношение рисков = 0,293, 95% ДИ = 0,154–0,556;  $p < 0,001$ ) [34].

ГК оказывает многогранный дозозависимый эффект. Наиболее важными с клинической точки зрения являются иммуносупрессивные и противовоспалительные эффекты ГК.

### Заключение

Таким образом, представлен случай наблюдения пациентов с COVID-19 осложненной тяжелой пневмонией, успешно леченных метилпреднизолоном в режиме «пульс-терапии». В результате указанного лечения существенно снизились концентрации IL-6, СРБ, СОЭ а также повысилась сатурация крови кислородом. Подытоживая изложенное нами данные, следует отметить, что при COVID-19 ассоциированной тяжелой пневмонией терапия метилпреднизолоном безопасна, дает выраженный клинический эффект, сокращает пребывание пациента в стационаре и улучшает общий прогноз.

*Представленная исследовательская работа была проведена коллективом авторов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (2021 г).*

*Источник финансирования.* Исследование не имело спонсорской поддержки.

*Конфликт интересов.* Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

*Вклад авторов.* И. Т. Муркамилов — написание текста статьи, курация пациентов; Ф. А. Юсупов — исправление текста рукописи; З. Р. Райимжанов, Г. К., Дуйшеева, Ш. Ш. Хакимов, Т. Ф. Юсупова, Д. С. Ыманкулов, З. Ф. Юсупова — обзор литературы, курация пациентов; утверждение окончательного варианта статьи — все авторы.

### Список литературы:

1. Бубнова М. Г., Аронов Д. М. COVID-19 and cardiovascular diseases: from epidemiology to rehabilitation // Пульмонология. 2020. Т. 30. №5. С. 688-699. EDN: НКGFMO. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699>
2. Барбараш О. Л., Каретникова В. Н., Кашталап В. В., Зверева Т. Н., Кочергина А. М. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020. Т. 9. №2. С. 17-28. EDN: LJYBE. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28>
3. Свистунов А. А., Хоробрых Т. В., Махнач Г. К., Крылов А. Ю., Бунина Д. В., Волгин М. В., Гандыбина Е. Г. Опыт применения иммуномодуляторов для профилактики коронавирусной инфекции (COVID-19) у медицинского персонала и осложнений пневмонии у больных COVID-19 // Терапия. 2020. Т. 6. №7. С. 156-164. EDN: OKZYKL. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.7.156-164>
4. Верткин А. Л., Зайратьянц О. В., Кебина А. Л., Сычева А. С., Куандыкова М. В., Носова А. В., Завьялов Г. В. Клинические маски COVID-19: кликоморфологические сопоставления // Терапия. 2020. Т. 6. №7. С. 102-112. EDN: ZPFEIX. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.7.102-112>
5. Kosaka M., Yamazaki Y., Maruno T., Sakaguchi K., Sawaki S. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of coronavirus disease 2019: A report of two cases and literature review // Journal of Infection and Chemotherapy. 2021. V. 27. №1. P. 94-98. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.09.007>
6. Зайцев А. А., Чернов С. А., Крюков Е. В., Голухова Е. З., Рыбка М. М. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации) // Лечащий врач. 2020. №6. С. 74-79. EDN: SVXAJC. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.41.94.014>

7. Тареева И. Е. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита // Нефрология. Руководство для врачей. М.: Медицина. 2000. С. 224-239.
8. Мухин Н. А. Нефрология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-МЕД. 2020. 608 с.
9. Levey A. S., Stevens L. A., Schmid C. H., Zhang Y., Castro III A. F., Feldman H. I. A new equation to estimate glomerular filtration rate // *Annals of internal medicine*. 2009. V. 150. №9. P. 604-612. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
10. Cockcroft D. W., Gault H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine // *Nephron*. 1976. V. 16. №1. P. 31-41. <https://doi.org/10.1159/000180580>
11. Hoek F. J., Kemperman F. A. W., Krediet R. T. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003. V. 18. №10. P. 2024-2031. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg349>
12. Мареев В. Ю., Орлова Я. А., Павликова Е. П., Мацкеплишвили С. Т., Краснова Т. Н., Малахов П. С., Камалов А. А. Пульс-терапия стероидными гормонами больных с коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоэмболий (исследование ПУТНИК) // *Кардиология*. 2020. Т. 60. №6. С. 15-29. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n1226>
13. Williams R. C. et al. Studies of serum C-reactive protein in systemic lupus erythematosus // *The Journal of rheumatology*. 2005. V. 32. №3. P. 454-461.
14. Dabrowska A., Thaul S. How FDA approves drugs and regulates their safety and effectiveness // Washington: Congressional Research Service. 2018. P. 1-25.
15. The Top 300 of 2021. <https://clincalc.com/DrugStats/Top300Drugs.aspx>
16. Сабилов И. С., Муркамилов И. Т., Фомин В. В. Функциональное состояние печени и поджелудочной железы при COVID-19: взгляд терапевта // *The scientific heritage*. 2020. №50-2. С. 35-41. EDN: GGIRMH.
17. Гриневиц В. Б., Губонина И. В., Дощицин В. Л., Котовская Ю. В., Кравчук Ю. А., Педь В. И., Трухан Д. И. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020 // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020. Т. 19. №4. С. 135-172. EDN: YFTNJR. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>
18. Глыбочко П. В., Фомин В. В., Авдеев С. Н., Моисеев С. В., Яворовский А. Г., Бровко, М. Ю., Яковлева А. А. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке // *Клиническая фармакология и терапия*. 2020. Т. 29. №2. С. 21-29. EDN: ZWGGBS.
19. Сабилов И. С., Муркамилов И. Т., Фомин В. В. Клинико-патогенетические аспекты поражения сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *The scientific heritage*. 2020. №53-1. С. 10-20. EDN: FAYYQX.
20. Муркамилов И. Т. Функциональное состояние почек, уровни Д-димера и прокальцитонина крови при COVID-19 // *Клиническая нефрология*. 2020. Т. 12. №4. С. 43-50. EDN: ATIFZM. <https://doi.org/10.18565/nephrology.2020.4.43-50>
21. Iacomelli I., Giordano A., Rivasi G., Rafanelli M., Tortù V., Cartei A., Ungar A. Low creatinine potentially overestimates glomerular filtration rate in older fracture patients: a plea for an extensive use of cystatin C? // *European Journal of Internal Medicine*. 2021. V. 84. P. 74-79. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.06.016>
22. Benoit S. W., Ciccia E. A., Devarajan P. Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: latest developments // *Expert review of molecular diagnostics*. 2020. V. 20. №10. P. 1019-1026. <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1768849>

23. Zou L. X., Sun L., Nicholas S. B., Lu Y., Sinha S., Hua R. Comparison of bias and accuracy using cystatin C and creatinine in CKD-EPI equations for GFR estimation // *European journal of internal medicine*. 2020. V. 80. P. 29-34. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.044>
24. Li Y., Yang S., Peng D., Zhu H. M., Li B. Y., Yang X., Zhang M. Predictive value of serum cystatin C for risk of mortality in severe and critically ill patients with COVID-19 // *World Journal of Clinical Cases*. 2020. V. 8. №20. P. 4726. <https://doi.org/10.12998%2Fwjcc.v8.i20.4726>
25. Yang L., Xu D., Tan Y., Li B., Zhu D., Wang J., Li Z. Association Between Cystatin C, Cystatin C Rangeability and Mortality of COVID-19 Patients With or Without Type 2 Diabetes Mellitus: An Opportunistic Retrospective Analysis. 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-112220/v1>
26. Носков С. М., Василевская О. А., Носкова Т. С., Арзиманова Н. А. Значение с-реактивного белка при системной красной волчанке // *Клиницист*. 2012. №1. С. 10-15. EDN: OXBMLD.
27. Вельков В. В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. М.; 2015. 117 с.
28. Первушин Ю. В., Вельков В. В., Путренко Л. С. СОЭ и СРБ: что предпочтительней? // *Лаборатория*. 2007. Т. 1. С. 14. EDN: PJMXTD.
29. Corral-Gudino L., Bahamonde A., Arnaiz-Revillas F., Gómez-Barquero J., Abadía-Otero J., García-Ibarbia C., Nieto L. GLUCOCOVID: A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia // *MedRxiv*. 2020. P. 2020.06. 17.20133579. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01805-8>
30. Lennox J. L. Methylprednisolone for coronavirus disease 2019 (COVID-19): was benjamin rush prescient? // *Clinical Infectious Diseases*. 2021. V. 72. №9. P. e382-e383. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1262>
31. Budhathoki P., Shrestha D. B., Rawal E., Khadka S. Corticosteroids in COVID-19: is it rational? A systematic review and meta-analysis // *SN comprehensive clinical medicine*. 2020. V. 2. №12. P. 2600-2620. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00515-6>
32. Остроумова О. Д., Акимова Е. С., Кочетков А. И. Лекарственно-индуцированная гипергликемия // *Клиническая фармакология и терапия*. 2019. Т. 28. №2. С. 65-69. EDN: LROLHG
33. Щаднева С. И. Нарушения углеводного обмена на фоне глюкокортикоидной терапии // *Забайкальский медицинский журнал*. 2019. №4. С. 42-46. EDN: PFTMHT.
34. Edalatifard M., Akhtari M., Salehi M., Naderi Z., Jamshidi A., Mostafaei S., Rostamian A. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial // *European Respiratory Journal*. 2020. V. 56. №6. <https://doi.org/10.1183/13993003.02808-2020>

#### References:

1. Bubnova, M. G., & Aronov, D. M. (2020). COVID-19 and sardiovascular diseases: from epidemiology to rehabilitation. *Pul'monologiya*, 30(S5), 688-699. (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699>
2. Barbarash, O. L., Karetnikova, V. N., Kashtalap, V. V., Zvereva, T. N., & Kochergina, A. M. (2020). Novaya koronavirusnaya bolezn' (COVID-19) i serdechno-sosudistye zabolevaniya. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyykh zabolevanii*, 9(2), 17-28. (in Russian). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28>
3. Svistunov, A. A., Khorobrykh, T. V., Makhnach, G. K., Krylov, A. Yu., Bunina, D. V., Volgin, M. V., ... & Gandybina, E. G. (2020). Opyt primeneniya immunomodulyatorov dlya

profilaktiki koronavirusnoi infektsii (COVID-19) u meditsinskogo personala i oslozhnenii pnevmonii u bol'nykh COVID-19. *Terapiya*, 6(7), 156-164. (in Russian). <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.7.156-164>

4. Vertkin, A. L., Zairat'yants, O. V., Kebina, A. L., Sycheva, A. S., Kuandykova, M. V., Nosova, A. V., ... & Zav'yalov, G. V. (2020). Klinicheskie maski COVID-19: klinikomorfologicheskie sopostavleniya. *Terapiya*, 6(7), 102-112. (in Russian). <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.7.102-112>

5. Kosaka, M., Yamazaki, Y., Maruno, T., Sakaguchi, K., & Sawaki, S. (2021). Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of coronavirus disease 2019: A report of two cases and literature review. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 27(1), 94-98. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.09.007>

6. Zaitsev, A. A., Chernov, S. A., Kryukov, E. V., Golukhova, E. Z., & Rybka, M. M. (2020). Prakticheskii opyt vedeniya patsientov s novoi koronavirusnoi infektsiei COVID-19 v statsionare (predvaritel'nye itogi i rekomendatsii). *Lechashchii vrach*, (6), 74-79. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.41.94.014>

7. Tareeva, I. E., Bobkova, I. N., & Kozlovskaya, L. V. (2000). Mekhanizmy progressirovaniya glomerulonefrita. In *Nefrologiya, Moscow*, 224-239. (in Russian).

8. Mukhin, N. A. (2020). *Nefrologiya. Natsional'noe rukovodstvo*. Moscow. (in Russian).

9. Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y., Castro III, A. F., Feldman, H. I., ... & CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)\*. (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*, 150(9), 604-612. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>

10. Cockcroft, D. W., & Gault, H. (1976). Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16(1), 31-41. <https://doi.org/10.1159/000180580>

11. Hoek, F. J., Kemperman, F. A., & Krediet, R. T. (2003). A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 18(10), 2024-2031. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg349>

12. Mareev, V. Yu., Orlova, Ya. A., Pavlikova, E. P., Matskeplishvili, S. T., Krasnova, T. N., Malakhov, P. S., ... & Kamalov, A. A. (2020). Pul's-terapiya steroidnymi gormonami bol'nykh s koronavirusnoi pnevmoniei (COVID-19), sistemnym vospaleniem i riskom venoznykh trombozov i tromboembolii (issledovanie PUTNIK). *Kardiologiya*, 60(6), 15-29. (in Russian). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n1226>

13. Williams, R. C., Harmon, M. E., Burlingame, R., & Du Clos, T. W. (2005). Studies of serum C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, 32(3), 454-461.

14. Dabrowska, A., & Thaul, S. (2018). How FDA approves drugs and regulates their safety and effectiveness. *Washington: Congressional Research Service*, 1-25.

15. The Top 300 of 2021. <https://clincalc.com/DrugStats/Top300Drugs.aspx>

16. Sabirov, I. S., Murkamilov, I. T., & Fomin, V. V. (2020). Funktsional'noe sostoyanie pecheni i podzheludochnoi zhelezy pri COVID-19: vzglyad terapevta. *The scientific heritage*, (50-2), 35-41. (in Russian).

17. Grinevich, V. B., Gubonina, I. V., Doshchitsin, V. L., Kotovskaya, Yu. V., Kravchuk, Yu. A., Ped', V. I., ... & Trukhan, D. I. (2020). Osobennosti vedeniya komorbidnykh patsientov v period pandemii novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Natsional'nyi Konsensus 2020. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 19(4), 135-172. (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>

18. Glybochko, P. V., Fomin, V. V., Avdeev, S. N., Moiseev, S. V., Yavorovskii, A. G., Brovko, M. Yu., ... & Yakovleva, A. A. (2020). Klinicheskaya kharakteristika 1007 bol'nykh tyazheloi SARS-CoV-2 pnevmoniei, nuzhdavshikhsya v respiratornoi podderzhke. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*, 29(2), 21-29. (in Russian).
19. Sabirov, I. S., Murkamilov, I. T., & Fomin, V. V. (2020). Kliniko-patogeneticheskie aspekty porazheniya serdechno-sosudistoi sistemy pri novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). *The scientific heritage*, (53-1), 10-20. (in Russian).
20. Murkamilov, I. T., Aitbaev, K. A., Fomin, V. V., Kudaibergenova, I. O., Maanaev, T. I., Murkamilova, Zh. A., & Yusupov, F. A. (2020). Funktsional'noe sostoyanie pochek, urovni D-dimera i prokal'tsitonina krovi pri COVID-19. *Klinicheskaya nefrologiya*, 12(4), 43-50. (in Russian). <https://doi.org/10.18565/nephrology.2020.4.43-50>
21. Iacomelli, I., Giordano, A., Rivasi, G., Rafanelli, M., Tortù, V., Carlei, A., ... & Ungar, A. (2021). Low creatinine potentially overestimates glomerular filtration rate in older fracture patients: a plea for an extensive use of cystatin C?. *European Journal of Internal Medicine*, 84, 74-79. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.06.016>
22. Benoit, S. W., Ciccia, E. A., & Devarajan, P. (2020). Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: latest developments. *Expert review of molecular diagnostics*, 20(10), 1019-1026. <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1768849>
23. Zou, L. X., Sun, L., Nicholas, S. B., Lu, Y., Sinha, S., & Hua, R. (2020). Comparison of bias and accuracy using cystatin C and creatinine in CKD-EPI equations for GFR estimation. *European journal of internal medicine*, 80, 29-34. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.044>
24. Li, Y., Yang, S., Peng, D., Zhu, H. M., Li, B. Y., Yang, X., ... & Zhang, M. (2020). Predictive value of serum cystatin C for risk of mortality in severe and critically ill patients with COVID-19. *World Journal of Clinical Cases*, 8(20), 4726. <https://doi.org/10.12998%2Fwjcc.v8.i20.4726>
25. Yang, L., Xu, D., Tan, Y., Li, B., Zhu, D., Wang, J., ... & Li, Z. (2020). Association Between Cystatin C, Cystatin C Rangeability and Mortality of COVID-19 Patients With or Without Type 2 Diabetes Mellitus: An Opportunistic Retrospective Analysis. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-112220/v1>
26. Noskov, S. M., Vasilevskaya, O. A., Noskova, T. S., & Arzimanova, N. A. (2012). Znachenie c reaktivnogo belka pri sistemnoi krasnoi volchanke. *Klinitsist*, (1), 10-15. (in Russian).
27. Vel'kov, V. V. (2015). Kompleksnaya laboratornaya diagnostika sistemnykh infektsii i sepsisa: S-reaktivnyĭ belok, prokal'tsitonin, presepsin. Moscow. (in Russian).
28. Pervushin, Yu. V., Vel'kov, V. V., & Putrenok, L. S. (2007). SOE i SRB: chto predpochtitel'nei?. *Laboratoriya*, 1, 14. (in Russian).
29. Corral-Gudino, L., Bahamonde, A., Arnaiz-Revillas, F., Gómez-Barquero, J., Abadía-Otero, J., García-Ibarbia, C., ... & Nieto, L. (2020). GLUCOCOVID: A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. *MedRxiv*, 2020-06. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01805-8>
30. Lennox, J. L. (2021). Methylprednisolone for coronavirus disease 2019 (COVID-19): was benjamin rush prescient?. *Clinical Infectious Diseases*, 72(9), e382-e383. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1262>
31. Budhathoki, P., Shrestha, D. B., Rawal, E., & Khadka, S. (2020). Corticosteroids in COVID-19: is it rational? A systematic review and meta-analysis. *SN comprehensive clinical medicine*, 2(12), 2600-2620. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00515-6>

32. Ostroumova, O. D., Akimova, E. S., & Kochetkov, A. I. (2019). Lekarstvenno-indutsirovannaya giperglikemiya. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*, 28(2), 65-69. (in Russian).

33. Shchadneva, S. I. (2019). Narusheniya uglevodnogo obmena na fone glyukokortikoidnoi terapii. *Zabaikal'skii meditsinskii zhurnal*, (4), 42-46. (in Russian).

34. Edalatifard, M., Akhtari, M., Salehi, M., Naderi, Z., Jamshidi, A., Mostafaei, S., ... & Rostamian, A. (2020). Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *European Respiratory Journal*, 56(6). <https://doi.org/10.1183/13993003.02808-2020>

Работа поступила  
в редакцию 19.02.2024 г.

Принята к публикации  
24.02.2024 г.

*Ссылка для цитирования:*

Муркамилов И. Т., Юсупов Ф. А., Райимжанов З. Р., Дуйшеева Г. К., Хакимов Ш. Ш., Ыманкулов Д. С., Юсупова Т. Ф., Юсупова З. Ф. Влияние метилпреднизолона на клинико-лабораторные проявления новой коронавирусной болезни - 2019 осложненной тяжелой пневмонией // Бюллетень науки и практики. 2024. Т. 10. №3. С. 287-302. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/100/38>

*Cite as (APA):*

Murkamilov, I., Yusupov, F., Raimzhanov, Z., Duisheeva, G., Hakimov, Sh., Ymankulov, D., Yusupova, T., & Yusupova, Z. (2024). The Effect of Methylprednisolone on the Clinical and Laboratory Manifestations of a New Coronavirus Disease - 2019 Complicated by Severe Pneumonia. *Bulletin of Science and Practice*, 10(3), 287-302. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/100/38>