

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

УДК 616.24-002-085.357:57.089:616.98:578.834.1(045)

DOI 10.52575/2687-0940-2022-45-2-129-140

Оригинальное исследование

Влияние преднизолона на биомаркеры воспаления при интерстициальной пневмонии, сопряженной с коронавирусной инфекцией

Рута А.В.¹, Лучинина Е.В.¹, Шелехова Т.В.¹, Зайцева М.Р.¹,
Лучинин Е.А.², Бонцевич Р.А.³

- ¹⁾ Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112;
- ²⁾ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, Россия, 115088, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, 9;
- ³⁾ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85
E-mail: Artem_ruta@mail.ru

Аннотация. Согласно временным методическим рекомендациям по лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 14.0), при среднетяжелом и тяжелом течении показано назначение глюкокортикостероидов. Задачей нашего исследования было показать влияние преднизолона на биомаркеры воспаления. С этой целью мы провели плацебо-контролируемое исследование двух групп пациентов, госпитализированных с диагнозом «Коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19, вирус идентифицирован (ПЦР положительный), среднетяжелое течение. Двусторонняя интерстициальная пневмония, КТ 2 (поражение легочной ткани до 30–50 %), ДН 0–1». Одной из групп был парентерально назначен преднизолон в дозе 180 мг/сут, другой группе – плацебо. В ходе исследования мы сравнили уровни С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ), общее количество лейкоцитов, процент нейтрофилов в этих двух группах исходно и на 3, 5, 7-й дни, а также при выписке. Для статистической обработки применялись тесты Уилкоксона и дисперсионный анализ. В общей сложности в группу исследования вошли 356 пациентов, принимавших преднизолон, и в группу плацебо – 355 пациентов. По сравнению с плацебо, применение преднизолона показало достоверное снижение уровня СРБ на 3, 5 и 7-й дни (в среднем разница составила 46 %, $P < 0,001$). В случае с ПКТ такого различия не наблюдалось. Количество лейкоцитов и процент нейтрофилов были выше в группе принимавших преднизолон во всех контрольных точках времени (средняя разница составила 27 % для лейкоцитов и 33 % для нейтрофилов, $P < 0,001$). Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что в группе пациентов с интерстициальной пневмонией, ассоциированной с COVID-19, получавших глюкокортикоиды, наблюдалось достоверное снижение уровня СРБ и увеличение количества лейкоцитов и нейтрофилов по сравнению с группой, принимавшей плацебо. При этом уровни ПКТ достоверно не различались между этими двумя группами. Было выявлено, что на уровень прокальцитонина в некоторой степени влияет тяжесть самого заболевания, но он не является надежным маркером у больных COVID-19, получающих гормональную терапию.

Ключевые слова: биомаркеры воспаления, С-реактивный белок, глюкокортикоиды, преднизолон, прокальцитонин, пневмония, респираторные инфекции, COVID-19

Для цитирования: Рута А.В., Лучинина Е.В., Шелехова Т.В., Зайцева М.Р., Лучинин Е.А., Бонцевич Р.А. 2022. Влияние преднизолона на биомаркеры воспаления при интерстициальной пневмонии, сопряженной с коронавирусной инфекцией. Актуальные проблемы медицины. 45 (2): 129–140. DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-2-129-140



Effect of prednisolone on inflammatory biomarkers in interstitial pneumonia associated with coronavirus infection

Artem V. Ruta¹, Elena V. Luchinina¹, Tatiana V. Shelekchova¹, Marina R. Zaitseva¹,
Evgeniy A. Luchinin², Roman A. Bontsevich³

¹ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky,
112 St. Bolshaya Cozachia, Saratov 410012, Russia;

² Research Institute of Health Organization and Medical Management of the Moscow City Health Department,
9 St. Sharikopodshipnikovskaya, Moscow 115088, Russia;

³ Belgorod National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod 308015, Russia

E-mail: Artem_ruta@mail.ru

Abstract. Glucocorticoids are often prescribed for inflammatory conditions and have recently become very commonly used in the treatment of pneumonia associated with COVID-19. Some studies have shown an effect of glucocorticoids on levels of inflammatory markers, but there is no definitive evidence. We have studied in our research the effect of prednisolone on inflammatory biomarkers in a placebo-controlled trial of two groups of patients hospitalized with a diagnosis of COVID-19 coronavirus infection, virus identified (polymerase chain reaction – positive), moderate course with bilateral interstitial pneumonia, lung tissue damage up to 30–50 %, respiratory failure 1–2 degree. Prednisolone at a dose of 180 mg/day was parenterally prescribed one of the groups; the other group received a placebo. We compared the levels of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), leukocyte and neutrophil counts in these two groups at baseline, days 3, 5, 7 and at discharge using Wilcoxon tests and analysis of variance. 356 patients in the prednisolone group and 355 patients in the placebo group were included in the analysis totally. Prednisone showed a reduction in CRP on days 3, 5, and 7 (mean difference 46 %, $P < 0.001$ for each time point) in comparison with placebo. Such difference was not observed in case of PTC. The number of leukocytes and neutrophils was higher in the prednisolone group at all time points (mean difference 27 % for leukocytes and 33 % for neutrophils, $P < 0.001$ for all time points). We concluded that patients with COVID-19-associated interstitial pneumonia had lower CRP levels and increased white blood cell as well as neutrophil counts after glucocorticoid administration compared to the placebo group. PCT levels did not differ between the two groups. The level of procalcitonin has been found to be somewhat affected by the severity of the disease itself, but it is not a reliable marker in patients with COVID-19 receiving hormone therapy.

Keywords: inflammation biomarkers, C-reactive protein, glucocorticoids, prednisolone, procalcitonin, pneumonia, respiratory infections, COVID-19

For citation: Ruta A.V., Luchinina E.V., Shelekchova T.V., Zaitseva M.R., Luchinin E.A., Bontsevich R.A. 2022. Effect of prednisolone on inflammatory biomarkers in interstitial pneumonia associated with coronavirus infection. Challenges in Modern Medicine. 45 (2): 129–140 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-2-129-140

Введение

Биомаркеры воспалительного процесса являются основными параметрами, которые могут отражать тяжесть самого воспаления и его разрешение на фоне проводимой терапии. Они обычно используются для мониторинга за больными с системными инфекционными заболеваниями в условиях стационара. Традиционно эти маркеры включают количество лейкоцитов и уровень С-реактивного белка (СРБ), которые не только отражают степень выраженности воспалительного процесса, но и эффективность проводимой терапии, например, гормональной [Казанцев и др., 2021; Визель и др., 2022; Müller et al., 2002]. Глюкокортикоиды часто назначают при воспалительных заболеваниях [Rhen et al., 2005], и в настоящее время их применение переживает бум в лечении COVID-19 [Singh et al., 2020; Group et al. 2021]. Глюкокортикоид-индуцированный лейкоцитоз был описан еще в 1964 году, и то-

гда некоторые исследователи указывали на повышение количества нейтрофилов под влиянием глюкокортикоидов [Bartko et al., 2016; Olnes et al., 2016; Sasson et al., 2020]. В то же время другие авторы сообщали, что этот процесс скорее всего вызван основным заболеванием [Шперлинг и др., 2021]. Кроме того, в большинстве исследований [Казанцев и др., 2021; Соколов и др., 2021; Bartko et al., 2016; Petrovic et al., 2020] было показано, что уровень СРБ снижался при лечении глюкокортикоидами по сравнению с плацебо. В настоящее время некоторые авторы считают, что этот эффект опосредован ингибированием синтеза интерлейкина IL-6, который является сильным стимулятором СРБ [Швед и др., 2018; Garbers et al. 2012; Li et al., 2016; Del Giudice et al., 2018; Adorisio et al., 2021].

Другой маркер воспаления – прокальцитонин (ПКТ), является более специфичным в отношении бактериальной инфекции. Поэтому определение его уровня в крови более предпочтительно для оценки эффективности использования антибиотикотерапии [Schuetz et al., 2011]. Некоторые авторы указывают на то, что глюкокортикоиды оказывают незначительный эффект на уровень прокальцитонина, в отличие от уровня СРБ и лейкоцитов [Багненко и др., 2020; Казанцев и др., 2021; Müller et al., 2002; Ito et al., 2019]. Но эти исследования были очень ограниченными, проводились на небольших группах пациентов и характеризовались отсутствием систематического контроля различных маркеров воспаления во время пребывания в стационаре. Поэтому для лучшего понимания влияния глюкокортикоидов на уровни биомаркеров воспаления необходим более масштабный анализ.

В нашей работе мы провели плацебо-контролируемое исследование больных с интерстициальной пневмонией, ассоциированной с вирусом COVID-19, где исследовали группу пациентов, получавших терапию преднизолоном (356 человек) и группу пациентов, получавших плацебо (355 пациентов). В данной работе мы стремились определить влияние преднизолона на биомаркеры воспаления СРБ, количество лейкоцитов и нейтрофилов, а также биомаркера бактериального воспаления ПКТ у стационарных больных в сравнении с плацебо.

Целью исследования было определение влияния преднизолона на уровни биомаркеров воспаления СРБ, количество лейкоцитов и процент нейтрофилов, а также на биомаркер бактериального воспаления прокальцитонин на протяжении всего периода госпитализации в сравнении с плацебо у больных с диагнозом «Коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19, вирус идентифицирован (ПЦР положительный), среднетяжелое течение. Двусторонняя интерстициальная пневмония, КТ 2 (поражение легочной ткани до 30–50 %), ДН 0–1».

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Энгельсской городской клинической больницы № 1 в период с 01.06.2021 по 11.01.2022. Диагноз при поступлении «Коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19, вирус идентифицирован (ПЦР положительный), среднетяжелое течение. Двусторонняя интерстициальная пневмония, КТ 2 (поражение легочной ткани до 30–50 %), ДН 0–1». Критерии включения: возраст > 18, подтвержденная интерстициальная пневмония (КТ 2), SpO₂ не выше 95 %, наличие не менее 1 из следующих симптомов – кашель, одышка, температура тела (однократно или периодически) 38 °С и выше, патологические дыхательные шумы или хрипы при аускультации, ослабление дыхания, количество лейкоцитов > 10 или < 4 × 10³/мкл (г/л). Критерии исключения: ранее назначенная гормональная терапия в дозе более чем 0,5 мг/кг в день преднизолона или его эквивалента, желудочно-кишечное кровотечение в течение последних 3 месяцев, ранее диагностированная недостаточность надпочечников, беременность или грудное вскармливание, тяжелая иммуносупрессия (ВИЧ-инфекция или количество клеток CD4 < 350 × 10³/мкл г/л, иммуносупрессивная терапия после трансплантации органов, нейтропения < 500 × 10³/мкл г/л или количество нейтрофилов от 500 до 1000 × 10³/мкл г/л на фоне прохождения химиотерапии со снижением показателей до < 500 × 10³/мкл г/л, активный туберкулез или муковисцидоз).



Рандомизация. Все пациенты были разделены на 2 группы случайным образом: группа, которая получала в дополнение к основной терапии преднизолон 180 мг/сут в/в и группа плацебо. У пациентов были взяты исходные образцы крови. Больным в течение 7 дней вводился либо преднизолон 180 мг/сут, либо плацебо. Терапия противовирусными средствами, прямыми антикоагулянтами, а также назначение препаратов для лечения сопутствующих заболеваний проводилось лечащими врачами в соответствии с рекомендациями Минздрава по лечению COVID-19 (версия 14.0). Определение биомаркеров воспаления проводилось исходно в 1-й день госпитализации, на 3, 5, 7-й дни и при выписке.

При статистической обработке материалов были проанализированы данные в соответствии с принципом «по протоколу», то есть пациенты, не соблюдающие протокол исследования, были исключены из анализа. Вначале был проведен тест ранговой суммы Уилкоксона, в котором у пациентов из 2-х групп (преднизолон и плацебо) сравнивали средние значения исследуемых параметров на 1, 3, 5 и 7-й дни и при выписке. После этого был проведен дисперсионный анализ смешанной модели, которая учитывала повторяющиеся измерения. Для сравнения количественных признаков использовали *t*-критерий Стьюдента. Разницу считали статистически достоверной при $p < 0.05$.

Результаты

Терапию по протоколу получали 711 пациентов. В общей сложности 356 пациентов были в группе преднизолона и 355 в группе плацебо. В таблице 1 приведена краткая характеристика пациентов, участвующих в исследовании. Средние значения биомаркеров воспаления на исходном уровне в общей выборке и в каждой группе рандомизации показаны в таблице 1. Согласно приведенным данным, в первый день госпитализации не было выявлено никаких существенных различий в уровнях биомаркеров воспаления.

Таблица 1
Table 1

Базовые характеристики пациентов
Basic Patient Characteristics

Базовые характеристики ¹	Общее количество (N=711)	Преднизолон (n=356)	Плацебо (n=355)	P
Женщины	272	138	134	0,84
Возраст	69,5 ± 17,3	70,0 ± 17,5	69,0 ± 17,1	0,368
ИМТ	26,7 ± 6,5	26,1 ± 5,5	27,2 ± 7,2	0,044
Курильщик	185	98	87	0,405
Биомаркеры воспаления в 1 день				
С – реактивный белок (mg/L)	159	159	160	0,815
Лейкоциты 10 ³ (G/L)	12,8	13	12,6	0,814
Нейтрофилы 10 ³ (G/L)	12,2	11,5	13,0	0,492
Прокальцитонин (µg/L)	4,6	4,3	4,8	0,670
Сопутствующие заболевания, n (%)				
Количество сопутствующих заболеваний	1	1	1	0,402
ХОБЛ	120	68	52	0,147
Бронхиальная астма	41	19	22	0,741
Сердечная недостаточность	127	71	56	0,176
Цереброваскулярные расстройства	60	31	29	0,902
Атеросклероз сосудов	45	22	23	0,992
Почечная недостаточность	224	110	114	0,789

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ¹ – данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, медиана или n (%).

С-реактивный белок. Как показано на рисунке 1, уровни СРБ не различались между группами в 1-й день ($P = 0,815$). Выявлены более низкие показатели СРБ в группе преднизолона на 3, 5 и 7-й дни (общая средняя разница – 46 %, все $P < 0,001$). При выписке уровни СРБ не различались ($P = 0,548$) (табл. 2, рис. 1).

Лейкоциты. Как показано на рисунке 2, количество лейкоцитов в 1-й день госпитализации было одинаковым в обеих группах ($P = 0,814$). Было выявлено более высокое количество лейкоцитов в группе, принимающих преднизолон, по сравнению с группой плацебо на 3, 5 и 7-й дни и при выписке (общее среднее различие +27 %; все $P < 0,001$). (табл. 2, рис. 2).

Нейтрофилы. Как показано на рисунке 3, в 1-й день не выявлено отличий между группами ($P = 0,491$). Было обнаружено значительно более высокое количество нейтрофилов в группе пациентов, принимающих преднизолон на 3, 5 и 7-й дни и при выписке (общая средняя разница +33 %; все $P < 0,001$) (табл. 2, рис. 3).

Прокальцитонин. Как показано на рисунке 4, уровни прокальцитонина существенно не различались между группами по анализу Уилкоксона на 1-й день ($P = 0,670$), 3-й день ($P = 0,374$), 5-й день ($P = 0,135$) и при выписке ($P = 0,929$). Незначительный эффект на 7-й день ($P = 0,049$) не был подтвержден в результате дисперсионного анализа. Согласно дисперсионному анализу преднизолон (все $P > 0,1$) не оказывал существенного влияния на уровень прокальцитонина.

 Таблица 2
Table 2

 Основные результаты
Main results

	Группа плацебо (n = 355); среднее геометрическое (SD)	Группа преднизолона (n = 356); среднее геомет- рическое (SD)	Средняя раз- ница между группами, %	P (Уил- коксон)	P (Дисперсион- ный анализ) ¹
СРБ					
День 1	124,58 (2,70)	121,57 (2,77)	- 2,67	0,815	0,701
День 3	97,08 (2,25)	70,84 (2,31)	- 27,24	< 0,001	< 0,001
День 5	55,53 (2,65)	26,38 (2,40)	- 52,73	< 0,001	< 0,001
День 7	34,84 (2,98)	14,71 (2,47)	- 58,11	< 0,001	< 0,001
Выписка	17,50 (3,13)	19,17 (3,48)	10,07	0,548	
Лейкоциты					
День 1	11,33 (1,63)	11,64 (1,62)	2,55	0,814	0,440
День 3	8,31 (1,52)	10,93 (1,48)	31,25	< 0,001	< 0,001
День 5	8,21 (1,50)	10,11 (1,52)	22,55	< 0,001	< 0,001
День 7	8,77 (1,60)	11,22 (1,42)	27,21	< 0,001	< 0,001
Выписка	7,71 (1,52)	9,94 (1,47)	29,54	< 0,001	
Нейтрофилы					
День 1	9,29 (1,80)	9,63 (1,77)	3,27	0,491	0,407
День 3	5,91 (1,69)	8,08 (1,55)	35,72	< 0,001	< 0,001
День 5	5,45 (1,61)	6,88 (1,52)	25,11	< 0,001	< 0,001
День 7	5,66 (1,61)	7,96 (1,43)	39,14	< 0,001	< 0,001
Выписка	4,68 (1,61)	6,76 (1,60)	44,94	< 0,001	
ПКТ					
День 1	0,085 (0,059)	0,087 (0,062)	- 0,002	0,870	0,622
День 3	0,081 (0,055)	0,077 (0,063)	0,004	0,374	0,281
День 5	0,077 (0,047)	0,072 (0,049)	0,005	0,135	0,188
День 7	0,077 (0,049)	0,073 (0,068)	0,004	0,429	0,170
Выписка	0,073 (0,055)	0,089 (0,072)	- 0,016	0,049	

Примечание: СРБ – С-реактивный белок, ПКТ – прокальцитонин, SD – стандартные отклонения. 1 – методом дисперсионного анализа исследовалось влияние преднизолона на тяжесть пневмонии (с 1-го по 7-й дни) и для группы преднизолона на каждый день отдельно.

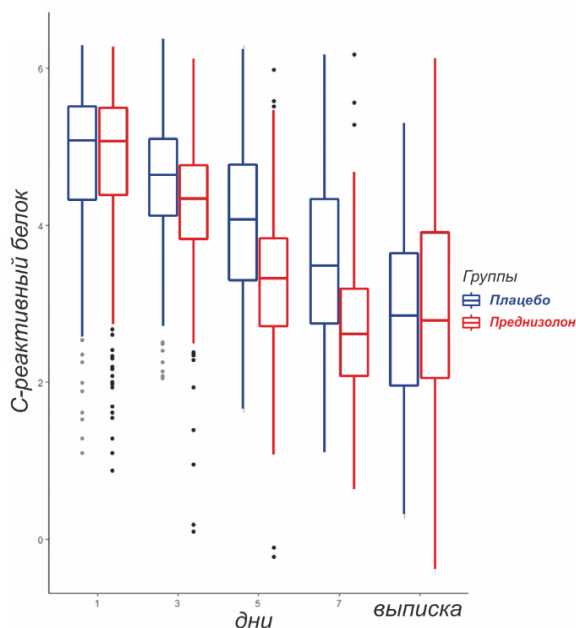


Рис. 1. Уровень С-реактивного белка в группах плацебо и преднизолона с первого дня до выписки. Значения приведены в виде натурального логарифма (\ln) СРБ. Уровни СРБ не отличались между группами в 1-й день ($P = 0,815$), но были ниже в группе преднизолона на 3-й, 5-й и 7-й дни (общая средняя разница – 46 %; все $P < 0,001$). При выписке через 7 дней уровни СРБ больше не различались ($P = 0,548$)

Fig. 1. Level of C reactive protein in the placebo and prednisolone groups from day 1 to discharge. Values are given as the natural logarithm (\ln) of CRP. CRP levels did not differ between groups on day 1 ($P = 0.815$), but were lower in the prednisone group on days 3, 5, and 7 (overall mean difference, –46 %; all $P < 0.001$). At discharge 7 days later, CRP levels no longer differed ($P = 0.548$).

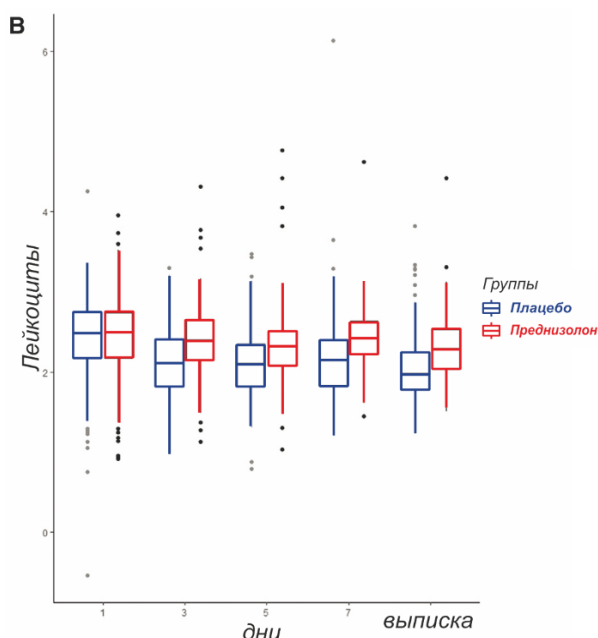


Рис. 2. Количество лейкоцитов в группах плацебо и преднизолона с первого дня до выписки. Значения даны как число лейкоцитов. Количество лейкоцитов не отличалось между группами в 1-й день ($P = 0,814$), но выше в группе преднизолона на 3, 5 и 7 дни и при выписке (общая средняя разница +27 %; все $P < 0,001$)

Fig. 2. White blood cell count in the placebo and prednisolone groups from day 1 to discharge. Values are given as leukocyte count. The WBC count did not differ between groups on day 1 ($P = 0.814$), but was higher in the prednisone group on days 3, 5, and 7 and at discharge (overall mean difference +27 %; all $P < 0.001$)

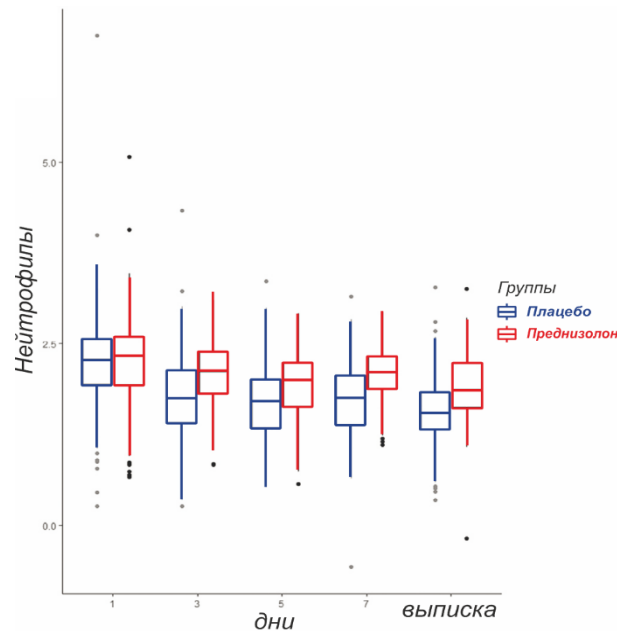


Рис. 3. Количество нейтрофилов в группах плацебо и преднизолон с первого дня до выписки. Значения приведены как число нейтрофилов. Количество нейтрофилов в 1-й день не отличалось между группами ($P = 0,491$), но значительно выше в группе преднизолон на 3, 5 и 7 дни и при выписке (общая средняя разница +33 %; все $P < 0,001$)

Fig. 3. The level of procalcitonin in the placebo and prednisolone groups from the first day to discharge. Values are given as the natural logarithm (ln) of procalcitonin. Procalcitonin levels did not differ significantly between the main and control groups from days 1 to 7, but there was a weak statistical significance of the differences on the day of discharge ($P = 0.049$)

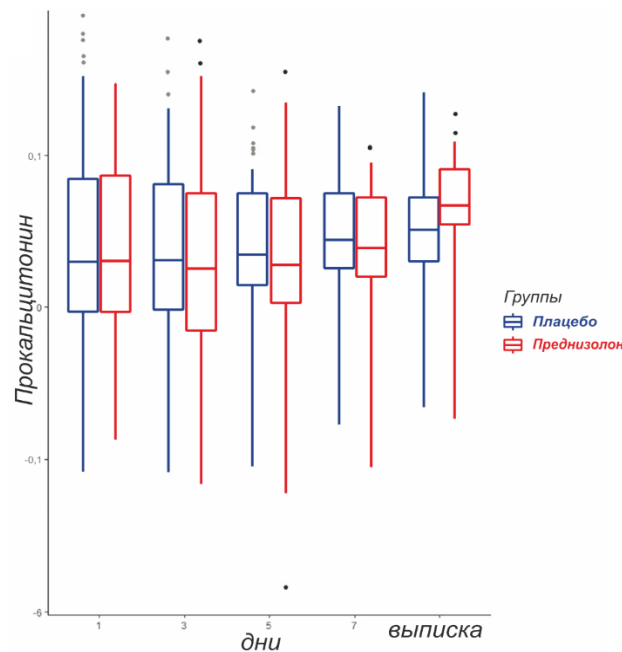


Рис. 4. Уровень прокальцитонина в группах плацебо и преднизолон с первого дня до выписки.

Значения приведены в виде натурального логарифма (ln) прокальцитонина. Уровни прокальцитонина существенно не отличались между основной и контрольной группами с 1-го по 7-й дни, но была выявлена слабая статистическая значимость различий в день выписки ($P = 0,049$)

Fig. 2. The number of neutrophils in the placebo and prednisolone groups from the first day to discharge. Values are given as neutrophil count. Neutrophil counts on day 1 did not differ between groups ($P = 0.491$), but were significantly higher in the prednisolone group on days 3, 5, and 7 and at discharge (overall mean difference, +33 %; all $P < 0.001$)



Обсуждение

У пациентов, госпитализированных с диагнозом «Коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19, вирус идентифицирован (ПЦР положительный), среднетяжелое течение. Двусторонняя интерстициальная пневмония, КТ 2 (поражение легочной ткани до 30–50 %), ДН 0–1», было выявлено, что лечение преднизолоном в дозе 180 мг/сутки по сравнению с плацебо значительно снизило уровень СРБ, увеличило количество лейкоцитов и процент нейтрофилов и не повлияло на уровень прокальцитонина. Нужно отметить, что у тех пациентов, которые были госпитализированы после амбулаторного лечения преднизолоном и не получали глюкокортикоиды в стационаре, уровень СРБ при выписке не отличался от уровня СРБ у пациентов в группе плацебо, что указывает на эффект восстановления СРБ после прекращения лечения преднизолоном. Это подтверждается результатами нескольких других небольших исследований [Соколов и др., 2021; Bartko et al., 2016]. Например, по данным Bartko et al., исследование здоровых добровольцев показало ослабленную реакцию снижения СРБ после дексаметазона. В другом исследовании введение глюкокортикоидов в группе пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в виде ингаляционных форм не показало различий в снижении уровня СРБ между группами преднизолона и плацебо у 10 пациентов с ХОБЛ и 10 пациентов без ХОБЛ с внебольничной пневмонией [Petrovic et al., 2020]. Поскольку глюкокортикоиды влияют на синтез цитокинов и конкретно ингибируют синтез IL-6 [Garbers et al., 2012; Del Giudice et al., 2018; Mei et al., 2020; Adorisio et al., 2021], вполне вероятно, что их введение также снижает уровень СРБ. Вопрос о возможном повышении уровня СРБ после прекращения приема глюкокортикоидов широко обсуждался в результатах другого исследования с участием 213 пациентов. Как показало данное исследование, часто наблюдался рецидив внебольничной пневмонии в среднем через 72 часа после выписки в группе пациентов, принимавших преднизолон [Briel et al., 2018; Rombauts et al., 2021]. Поэтому врачи должны учитывать возможное расхождение уровня СРБ и клинической картины у пациентов, получающих преднизолон.

В ходе проведенного исследования было отмечено повышение уровня лейкоцитов на 3, 5 и 7-й дни и при выписке в группе пациентов, принимавших преднизолон. Глюкокортикоиды способны индуцировать лейкоцитоз, что было показано еще в 1964 году на небольшой выборке из 11 пациентов [Biörck et al., 1964]. Этот эффект обусловлен в основном повышением уровня нейтрофилов [Bartko et al., 2016]. Нейтрофилы были повышены на 3, 5 и 7-й дни и при выписке в группе преднизолона. Peretti et al. показали, что глюкокортикоиды повышают уровень аннексина A1 и тем самым приводят к большему выбросу нейтрофилов. Это коррелирует с данными, полученными в ходе настоящего исследования, где наблюдалось увеличение количества нейтрофилов после введения глюкокортикоидов [Peretti et al., 2009].

Мы не обнаружили существенного влияния преднизолона на прокальцитонин, что подтверждает результаты, полученные в 2-х небольших исследованиях, отечественном и зарубежном [Казанцев и др., 2021; Ito et al., 2019]. Противовоспалительное действие глюкокортикоидов частично проявляется за счет индукции рецептора-приманки IL-1, 2, который экспрессируется в моноцитах и нейтрофилах [Müller et al., 2002]. Большая часть секреции прокальцитонина, индуцированной бактериальной инфекцией, связана с тканями и в значительной степени не зависит от лейкоцитов [Багненко и др., 2020], но опосредуется цитокинами через фактор некроза опухоли-альфа, IL-2 и IL-6 [Schuetz et al., 2018]. По-видимому, влияние IL-6 на стимуляцию прокальцитонина намного меньше, чем на СРБ, и не имеет клинического значения. В ходе исследования было выявлено, что на уровень прокальцитонина в значительной степени влияла тяжесть заболевания [Waljee et al., 2017; Dvorin et al., 2018].

Выводы

1. В исследовании выявлено статистически значимое влияние терапии преднизолоном на снижение уровня СРБ, повышение уровней лейкоцитов и нейтрофилов у пациентов с диа-

гнозом «Коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19, вирус идентифицирован (ПЦР положительный), среднетяжелое течение. Двусторонняя интерстициальная пневмония, КТ 2 (поражение легочной ткани до 30–50 %), ДН 0–1». Эти данные могут легко ввести врача-клинициста в заблуждение, полагающего, что лечение дает положительный результат, но на самом деле это снижение обусловлено влиянием глюкокортикоидов на уровень СРБ.

2. В ходе исследования не выявлено существенного влияния таковой терапии на уровень прокальцитонина, что подтверждает его роль как маркера именно бактериальной инфекции независимо от назначения системных стероидов. Прокальцитонин, который, по нашим данным, не изменился под действием преднизолона, может быть менее подходящим и надежным маркером для лечения пациентов, получающих глюкокортикоиды на фоне COVID-19.

3. Было выявлено, что уровень прокальцитонина в группах исследования и плацебо не различался.

4. В ходе исследования было установлено, что на уровень прокальцитонина в значительной степени влияет тяжесть самого заболевания.

5. Рационально продолжить поиск информативных лабораторных и инструментальных параметров с оценкой их риска прогностической значимости при коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19.

Список литературы

- Багненко С.Ф., Рассохин В.В., Беляков Н.А., Боева Е.В., Ястребова Е.Б. 2020. Коронавирусная инфекция COVID-19. Лечение и профилактика. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 12 (2): 31–55.
- Визель А.А., Визель И.Ю., Сагдиева М.К., Яркая Ф.Ф. 2022. Применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) во время пандемии COVID-19. Туберкулез и болезни легких. 100 (1): 7–18.
- Казанцев А.Н., Черных К.П., Хахимов К.А., Багдавадзе Г.Ш. 2021. Накопленный опыт лечения COVID-19. Собственные наблюдения и мировые данные. Обзор литературы. Медицина в Кузбассе. 20. (2): 20–28.
- Соколов Д.А., Шичкин М.Ф., Шаповал Д.С. 2021. Характеристика биохимического статуса у больных COVID-19. В сборнике: IX Лужские научные чтения. Современное научное знание: теория и практика. Материалы международной научной конференции. Отв. редактор Т.В. Седлецкая. Санкт-Петербург. С. 130–133.
- Швед Ж.З., Пронько Т.П. 2018. Диагностическая ценность с-реактивного белка при заболеваниях легких. Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. 6 (64): 34–38.
- Шперлинг М.И., Ковалев А.В., Сукачев В.С., Власов А.А., Поляков А.С., Носков Я.А., Морозов А.Д., Мерзляков В.С., Звягинцев Д.П., Козлов К.В., Жданов К.В. 2021. Моноцитоз у больных коронавирусной пневмонией, на фоне лечения глюкокортикоидами. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 23 (4): 105–112.
- Adorisio S., Cannarile L., Delfino D.V., Ayroldi E. 2021. Glucocorticoid and pd-1 cross-talk: does the immune system become confused? Cells. 10: 9.
- Bartko J., Stiebellehner L., Derhaschnig U. 2016. Dissociation between systemic and pulmonary anti-inflammatory effects of dexamethasone in humans. Br. J. Clin. Pharmacol. 81 (5): 865–877.
- Björck G., Böttiger L.E., Orinius E. 1964. Leukocytosis during corticosteroid therapy. Acta. Med. Scand. 176 (1): 127–128.
- Briel M., Spoorenberg S.M.C., Sniijders D. 2018. Corticosteroids in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: systematic review and individual patient data metaanalysis. Clin. Infect. Dis. 66 (3): 346–354.
- Del Giudice M., Gangestad S.W. 2018. Rethinking IL-6 and CRP: why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. Brain Behav Immun. 70: 61–75.
- Dvorin E.L., Lamb M.C., Monlezun D.J., Boese A.C., Bazzano L.A., Price-Haywood E.G. 2018. High frequency of systemic corticosteroid use for acute respiratory tract illnesses in ambulatory settings. JAMA Intern Med. 178 (6): 852–854.
- Garbers C., Hermanns H.M., Schaper F., Müller-Newen G., Grötzinger J., Rose-John S., Scheller J. 2012. Plasticity and cross-talk of interleukin 6-type cytokines. Cytokine Growth Factor Rev. 23 (3): 85–97.



- Group R.C., Horby P., Lim W.S., Jonathan R.E., Marion Mafham, Louise L., Natalie S. 2021. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 384 (8): 693–704.
- Ito A., Ishida T., Arita M., Tachibana H., Yamazaki A., Washio Y. 2019. Utility of procalcitonin for differentiating cryptogenic organising pneumonia from community-acquired pneumonia *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*.
- Li S., Wu Z., Li L., Liu X. 2016. Interleukin-6 (IL-6) receptor antagonist protects against rheumatoid arthritis. *Med. Sci. Monit.* 22: 2113–2118.
- Mei F., Fan J., Yuan J., Wang K., Sun J., Guan W., Huang M., Li Y., Liang Z., Zhang W.W. 2020. Comparison of venous thromboembolism risks between covid-19 pneumonia and community-acquired pneumonia patients *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. C.* 2332–2337.
- Müller B., Peri G., Doni A. 2002. High circulating levels of the IL-1 type II decoy receptor in critically ill patients with sepsis: association of high decoy receptor levels with glucocorticoid administration. *J. Leukoc. Biol.* 72 (4): 643–649.
- Olnes M.J., Kotliarov Y., Biancotto A., Cheung F., Chen J., Shi R., Zhou H., Wang E., John S. Tsang, Nussenblatt R. 2016. Effects of systemically administered hydrocortisone on the human immunome. *Sci Rep.* 6: 23002.
- Perretti M., D'Acquisto F. 2009. Annexin A1 and glucocorticoids as effectors of the resolution of inflammation. *Nature Rev Immunol.* 9: 62–70.
- Petrovic J., Turnic T.N., Andjic M., Draginic N., Stojanovic A., Zivkovic V., Milinkovic I., Bolevich S., Jakovljevic V., Jevdjic J. 2020. Correlation of redox status with procalcitonin and c-reactive protein in septic patients *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2020: 47–64.
- Rhen T., Cidlowski J.A. 2005. Antiinflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs. *N. Engl. J. Med.* 353 (16): 1711–1723.
- Rombauts A., Abelenda-Alonso G., Cuervo G., Gudiol C., Carratalà J. 2021. Role of the inflammatory response in community-acquired pneumonia: clinical implications *Expert Review of Anti-Infective Therapy. № 6/Н. С. 1.*
- Sasson A., Aijaz A., Chernyavsky S., Salomon N. 2020. A coronavirus disease 2019 (covid-19) mystery: persistent fevers and leukocytosis in a patient with severe COVID-19 *Open Forum Infectious Diseases.* 7 (12): 1–5.
- Schuetz P., Albrich W, Mueller B. 2011. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.* 9 (1): 107.
- Schuetz P., Wirz Y., Sager R., Christ-Crain M., Stolz D., Tamm M., Bouadma L., Wolff M. 2018. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 18 (1): 95–107.
- Singh A.K., Majumdar S., Singh R., Misra A. 2020. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: a systemic review and a clinician's perspective. *Diabetes Metab Syndr.* 14 (5): 971–978.
- Waljee A.K., Rogers M.A., Lin P. 2017. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ.* 357: j1415.

References

- Bagnenko S.F., Rassohin V.V., Beliakov N.A., Boeva E.V., Yastrebova E.B. 2020. Coronavirusnaya infekcia COVID-19. Lechenie i profilaktika. [Coronavirus infection COVID-19. Treatment and prevention]. *VICH-infekcia i immunosupressia.* 12 (6): 31–55.
- Vizel A.A. Vizel I.Y., Sagdieva M.K., Yarkaeva F.F. 2022. Primenenie ingaliacionnih glukokortikosteroidov (IGKS) vo vremia pandemii COVID-19 [Use of inhaled glucocorticosteroids (IGCS) during the COVID-19 pandemic]. *Tuberculez I bolezni legkih.* 100 (1): 7–18.
- Kazancev A.N., Chernih K.P., Hacimov K.A., Bagdavadze G. 2021. Nakopitel'nii opit lecheniya COVID-19. Sobstvennye nabludeniya I mirovie dannie. Obzor literature [Accumulated experience in the treatment of covid-19. Own observations and world data. Literature review]. *Medicina v Kuzbasse.* 20 (2): 20–28.
- Sokolov D.A., Shichkin M.F., Schapoval D.S. 2021. Characteristica biochimicheskogo statusa u bolnih COVID-19. [Characteristics of the biochemical status in patients with COVID-19] V sbornike IX Lugskie nauchnie chteniya. *Sovremennoe nauchnoe znanie: teoria I practica. Materiali megdunarodnoi konferencii.* Redactor T.V. Sedleckaya. Sankt-Peterburg, 130–133.

- Shved Z.Z., Pronko T.P. 2018. Diagnosticheskaya cennost c-reactivnogo belka pri zabolevaniyah legkih [Diagnostic value of c-reactive protein in lung diseases] *Lechebnoe delo: nauchno-practicheskii terapevticheskii journal*. 6 (64): 34–38.
- Shperling M.I., Kovalev A.V., Sukachev V.S., Vlasov A.A., Poliakov A.S., Nosov Y.A., Morozov A.D., Merzliakov V.S., Zviagencev D.P., Kozlov K.V., Gdanov K.V. 2021. Monocitoz u bolnih koronavirusnoi pnevmoniey na fone lechenia glukokortikoidami [Monocytosis in patients with coronavirus pneumonia during treatment with glucocorticoids] *Vestnic Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii*. 23 (4): 105–112.
- Bartko J., Stiebellehner L., Derhaschnig U. 2016. Dissociation between systemic and pulmonary anti-inflammatory effects of dexamethasone in humans. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 81 (5): 865–877.
- Biörck G., Böttiger L.E., Orinius E. 1964. Leukocytosis during corticosteroid therapy. *Acta. Med. Scand.* 176 (1): 127–128.
- Briel M., Spoorenberg S.M.C., Snijders D. 2018. Corticosteroids in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: systematic review and individual patient data metaanalysis. *Clin. Infect. Dis.* 66 (3): 346–354.
- Del Giudice M., Gangestad S.W. 2018. Rethinking IL-6 and CRP: why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. *Brain Behav Immun.* 70: 61–75.
- Dvorin E.L., Lamb M.C., Monlezun D.J., Boese A.C., Bazzano L.A., Price-Haywood E.G. 2018. High frequency of systemic corticosteroid use for acute respiratory tract illnesses in ambulatory settings. *JAMA Intern Med.* 178 (6): 852–854.
- Garbers C., Hermanns H.M., Schaper F., Müller-Newen G., Grötzinger J., Rose-John S., Scheller J. 2012. Plasticity and cross-talk of interleukin 6-type cytokines. *Cytokine Growth Factor Rev.* 23 (3): 85–97.
- Group R.C., Horby P., Lim W.S., Jonathan R.E., Marion Mafham, Louise L., Natalie S. 2021. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 384 (8): 693–704.
- Ito A., Ishida T., Arita M., Tachibana H., Yamazaki A., Washio Y. 2019. Utility of procalcitonin for differentiating cryptogenic organising pneumonia from community-acquired pneumonia *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*.
- Li S., Wu Z., Li L., Liu X. 2016. Interleukin-6 (IL-6) receptor antagonist protects against rheumatoid arthritis. *Med. Sci. Monit.* 22: 2113–2118.
- Mei F., Fan J., Yuan J., Wang K., Sun J., Guan W., Huang M., Li Y., Liang Z., Zhang W.W. 2020. Comparison of venous thromboembolism risks between covid-19 pneumonia and community-acquired pneumonia patients *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. C. 2332–2337.
- Müller B., Peri G., Doni A. 2002. High circulating levels of the IL-1 type II decoy receptor in critically ill patients with sepsis: association of high decoy receptor levels with glucocorticoid administration. *J. Leukoc. Biol.* 72 (4): 643–649.
- Olnes M.J., Kotliarov Y., Biancotto A., Cheung F., Chen J., Shi R., Zhou H., Wang E., John S. Tsang, Nussenblatt R. 2016. Effects of systemically administered hydrocortisone on the human immunome. *Sci Rep.* 6: 23002.
- Perretti M, D'Acquisto F. 2009. Annexin A1 and glucocorticoids as effectors of the resolution of inflammation. *Nature Rev Immunol.* 9: 62–70.
- Petrovic J., Turnic T.N., Andjic M., Draginic N., Stojanovic A., Zivkovic V., Milinkovic I., Bolevich S., Jakovljevic V., Jevdjic J. 2020. Correlation of redox status with procalcitonin and c-reactive protein in septic patients *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020: 47–64.
- Rhen T., Cidlowski J.A. 2005. Antiinflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs. *N. Engl. J. Med.* 353 (16): 1711–1723.
- Rombauts A., Abelenda-Alonso G., Cuervo G., Gudiol C., Carratalà J. 2021. Role of the inflammatory response in community-acquired pneumonia: clinical implications *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. № 6/II. C. 1.
- Sasson A., Aijaz A., Chernyavsky S., Salomon N. 2020. A coronavirus disease 2019 (covid-19) mystery: persistent fevers and leukocytosis in a patient with severe COVID-19 *Open Forum Infectious Diseases*. 7 (12): 1–5.
- Schuetz P, Albrich W, Mueller B. 2011. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.* 9 (1): 107.
- Schuetz P., Wirz Y., Sager R., Christ-Crain M., Stolz D., Tamm M., Bouadma L., Wolff M. 2018. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 18 (1): 95–107.



- Singh A.K., Majumdar S., Singh R., Misra A. 2020. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: a systemic review and a clinician's perspective. *Diabetes Metab Syndr.* 14 (5): 971–978.
- Waljee A.K., Rogers M.A., Lin P. 2017. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ.* 357: j1415.

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

Conflict of interest: no potential conflict of interest related to this article was reported.

Поступила в редакцию 17.04.2022

Received 17.04.2022

Поступила после рецензирования 27.05.2022

Revised 27.05.2022

Принята к публикации 27.05.2022

Accepted 27.05.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Рута Артем Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры профпатологии, гематологии и клинической фармакологии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, г. Саратов, Россия

Artem V. Ruta, PHD, Associate Professor of the Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology, Saratov State Medical University named after I.I. V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia

Лучинина Елена Валентиновна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры профпатологии, гематологии и клинической фармакологии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, г. Саратов, Россия

Elena V. Luchinina, PHD, Associate Professor of the Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology, Saratov State Medical University named after I.I. V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia

Шелехова Татьяна Владимировна доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой профпатологии, гематологии и клинической фармакологии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, г. Саратов, Россия

Tatyana V. Shelekhova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology, Saratov State Medical University named after I.I. V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia

Лучинин Евгений Алексеевич, специалист отдела оценки медицинских технологий, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Россия

Evgeny A. Luchinin, Specialist of the Medical Technology Assessment Department of the State Budgetary Institution "NII OZMM DZM" Moscow, Russia

Зайцева Марина Рудольфовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры профпатологии, гематологии и клинической фармакологии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, г. Саратов, Россия

Marina R. Zaitseva, PHD Associate Professor of the Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology, Saratov State Medical University named after I.I. V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia

Бонцевич Роман Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, Россия

Roman A. Bontsevich, PHD, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia