

Роль и место патогенетической терапии глюкокортикостероидными гормонами в лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)

Д.О. Ефремов¹, В.Б. Белобородов²

¹ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В декабре 2019 г. в г. Ухань (КНР), произошла вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом 2-го типа (SARS-CoV-2), имеющим зоонозное происхождение. Всемирная организация здравоохранения 11.03.2020 объявила пандемию COVID-19. В большинстве случаев заболевание протекает в бессимптомной либо легкой форме. Однако до 15% пациентов нуждаются в госпитализации, у 5% развивается критическое состояние. В настоящее время не обнаружено эффективного противовирусного препарата от COVID-19, способного снизить летальность. Патологические изменения в легких свидетельствуют о диффузном альвеолярном повреждении, которое клинически проявляется нарастающей дыхательной недостаточностью со снижением сатурации и концентрации кислорода в артериальной крови. Предполагается, что аутоиммунные реакции играют важную роль в развитии поражения легких и полиорганной недостаточности. Генерализованное воспаление характеризуется повышением концентрации С-реактивного белка, ферритина, интерлейкина-1 и 6 и других маркеров. На этапе развития инфекции в виде цитокинового шторма провоспалительные цитокины могут сами становиться патогенетическими факторами развития критического состояния, полиорганной недостаточности и летальных исходов. Поэтому ключевой задачей лечения госпитализированных пациентов с COVID-19 является контроль генерализованного воспаления. Глюкокортикостероидные гормоны широко применяют в качестве противовоспалительных средств в клинике инфекционных болезней. Однако до недавнего времени не имелось убедительных данных об их эффективности у пациентов с COVID-19. Результаты крупного рандомизированного клинического исследования (RECOVERY) подтвердили эффективность глюкокортикостероидных гормонов (дексаметазона) в лечении больных COVID-19 в критическом состоянии. При этом недостаточно изученными остаются целесообразность и эффективность данных гормонов у пациентов с COVID-19 вне критических состояний, патогенетические механизмы, определяющие эффективность/неэффективность этих препаратов и обоснованность их применения.

Ключевые слова: COVID-19, кортикостероидные гормоны, дексаметазон, эффективность лечения, воспаление, глюкокортикоидный рецептор, изоформы

Для цитирования: Ефремов Д.О., Белобородов В.Б. Роль и место патогенетической терапии глюкокортикостероидными гормонами в лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Терапевтический архив. 2021;93(11):1395–1400.

DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201184

REVIEW

The role and place of pathogenetic therapy with glucocorticosteroid hormones in the treatment of patients with novel coronavirus infection (COVID-19)

Dmitrii O. Efremov¹, Vladimir B. Beloborodov²

¹3rd Vishnevsky Central Military Hospital, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

In December 2019, in Wuhan (PRC), there was an outbreak of a new coronavirus infection (COVID-19) caused by coronavirus type 2 (SARS-CoV-2), which has a zoonotic origin. The World Health Organization announced the COVID-19 pandemic on March 11, 2020. In most cases, the disease is asymptomatic or mild. However, up to 15% of patients require hospitalization, and 5% develop a critical condition. To date, no effective antiviral drug COVID-19 has been found that can reduce mortality. Pathological changes in the lungs are manifested by diffuse alveolar damage, which is clinically manifested by increasing respiratory failure, accompanied by a decrease in saturation and oxygen concentration in arterial blood. It is assumed that autoimmune reactions play an important role in the development of multiple organ failure. Generalized inflammation is characterized by an increase in the concentration of C-reactive protein, ferritin, interleukin-1 and interleukin-6, and other markers. At the stage of development of infection in the form of a cytokine storm, proinflammatory cytokines can themselves become pathogenetic factors in the development of critical conditions, multiple organ failure and deaths. Therefore, a key challenge in treating hospitalized patients with COVID-19 is to control generalized inflammation. Glucocorticosteroid hormones (GCS) are widely used as anti-inflammatory drugs in the clinic of infectious diseases. However, until recently, there was no convincing data on the effectiveness of GCS in patients with COVID-19. Recently published results of a large randomized clinical trial (RECOVERY) showing the efficacy of GCS (dexamethasone) in the treatment of critically ill patients with COVID-19. At the same time, the feasibility and effectiveness of GCS in patients with COVID-19 outside critical conditions, the pathogenetic mechanisms that determine the effectiveness/ineffectiveness of these drugs and the validity of their use remain insufficiently studied.

Keywords: COVID-19, corticosteroid hormones, dexamethasone, treatment efficacy, inflammation, glucocorticoid receptor, isoforms

For citation: Efremov DO, Beloborodov VB. The role and place of pathogenetic therapy with glucocorticosteroid hormones in the treatment of patients with novel coronavirus infection (COVID-19). *Tерапевтический Архив* (Ter. Arkh.). 2021;93(11):1395–1400.

DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201184

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Белобородов Владимир Борисович – проф., зав. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО. Тел.+7(925)891-35-30; e-mail: belvb1070@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0544-4167

✉ Vladimir B. Beloborodov. E-mail: belvb1070@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0544-4167

Ефремов Дмитрий Олегович – нач. инфекционного центра филиала №1 ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского». E-mail: efremov-d24@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7889-6052

Dmitrii O. Efremov. ORCID: 0000-0001-7889-6052

К глюкокортикостероидам (ГКС) относятся гормоны, образующиеся в коре надпочечников, и их синтетические аналоги: преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, бетаметазон, дексаметазон, триамцинолон и гидрокортизон. ГКС являются регуляторами многих физиологических функций: воспаления, роста, метаболизма и развития организма. Благодаря антипролиферативным и противовоспалительным свойствам ГКС используются для лечения инфекционно-аллергических, воспалительных, аутоиммунных заболеваний и злокачественных новообразований [1, 2]. В настоящее время 1–3% взрослого населения получают ГКС, однако позитивный результат продолжительного применения данных гормонов может сопровождаться развитием нежелательных явлений: ожирения, иммуносупрессии, замедленного заживления ран, задержки роста у детей, гирсутизма, сахарного диабета (СД), депрессивных расстройств, синдрома Кушинга и остеопороза. При непродолжительном применении ГКС возможно развитие гипергликемии, задержки жидкости и артериальной гипертензии, обычно носящих временный и обратимый характер [3, 4]. Вероятность возникновения побочных эффектов является одной из причин ограничения применения ГКС в медицинской практике, а вероятность иммуносупрессии расширяет эти ограничения у пациентов с инфекционными заболеваниями [5].

Опыт применения ГКС при «атипичной» пневмонии, вызванной SARS-CoV, MERS-CoV, респираторно-синцитиальным вирусом, вирусом гриппа

В начале текущей пандемии не было данных по эффективности кортикостероидов в лечении новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Опыт применения ГКС при инфекциях, вызванных вирусами, близкими к SARS-CoV-2, а именно тяжелом остром респираторном синдроме (Severe acute respiratory syndrome – SARS), ближневосточном респираторном синдроме (Middle East respiratory syndrome – MERS), высокопатогенном птичьим гриппе, не позволял однозначно оценить положительное влияние ГКС на исход заболевания; имелись данные о развитии тяжелых побочных эффектов (снижения клиренса вирусов, появления гипергликемии, асептического некроза головки бедренной кости, психозов) [6].

Многоцентровое исследование назначения ГКС пациентам с MERS в критическом состоянии показало более частую необходимость инвазивной вентиляции легких – 141/151 (93,4%) vs 121/158 (76,6%); $p < 0,0001$, задержку клиренса РНК MERS (отношение шансов – ОШ 0,35, $p = 0,005$) и отсутствие негативного влияния ГКС на 90-дневную летальность [7].

Результаты проспективного рандомизированного двойного слепого (ГКС/плацебо) исследования показали более высокую концентрацию РНК SARS-CoV в плазме крови пациентов, получавших гидрокортизон ($p = 0,023$), на 2 и 3-й неделе болезни [8]. Нужно отметить, что в исследовании были включены 9 пациентов, получивших гидрокортизон, и 7 пациентов, получивших плацебо. Средняя продолжительность клиренса РНК SARS-CoV составила 12 (11–20) и 8 (8–15) дней соответственно.

В исследовании «случай-контроль» показано, что применение ГКС у больных с инфекцией, вызванной SARS-CoV, могло приводить к развитию психоза [9]. Все пациенты основной и контрольной группы получали ГКС, однако пациенты с психозом получали более высокие кумулятивные дозы ГКС, чем пациенты группы сравнения (средняя

доза эквивалента гидрокортизона – 10 975 мг vs 6780 мг, $p = 0,017$). Средняя суточная доза ГКС у пациентов с психозом также была выше, однако различия не были достоверными.

Изучены распространенность и факторы риска СД, индуцированного ГКС у пациентов с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV [10]. По результатам ретроспективного исследования 133 пациентов, из которых ГКС получали 95 (71,9%), у 33 (36,3%) диагностирован СД, ассоциированный с применением ГКС. Достоверные различия были обнаружены при изучении максимальной и средней суточной дозировки, продолжительности назначения метилпреднизолона у пациентов с индуцированным СД и без него (275 мг/сут vs 136 мг/сут, 139 мг/сут vs 91 мг/сут, 24 дня vs 16 дней соответственно). При назначении средней дозы менее 90 мг/сут и продолжительности лечения менее 15 дней распространенность СД составила 10,5%. После коррективы по возрасту и полу максимальная суточная доза метилпреднизолона была единственным фактором риска развития СД. Таким образом, непродолжительное применение невысоких доз метилпреднизолона было условием, ограничивающим появление СД у пациентов с SARS.

В метаанализе исследований применения ГКС при SARS не было обнаружено их положительного влияния [11]. Однако в одном из исследований высокие дозы метилпреднизолона (0,5–1 мг/кг) в течение 3 дней с переходом на применение гидрокортизона 100 мг каждые 8 ч и пульс-терапия метилпреднизолоном 0,5 г внутривенно в течение 3 дней приводили к клиническому улучшению.

В метаанализе, посвященном изучению применения ГКС у пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа, риск летального исхода и вторичных инфекций был достоверно выше у получавших ГКС (относительный риск – ОР 1,75, $p = 0,0002$ и ОР 1,98, $p = 0,04$ соответственно) [12]. Продолжительность лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии также была выше у пациентов, получавших ГКС [MD (mean difference) 2,14, $p < 0,0001$].

Имеются данные ретроспективного многоцентрового исследования применения ГКС у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом при гриппе [13]. Обнаружена более высокая летальность у пациентов, получавших ГКС, – 43,5% (37/85) vs 19,2% (30/156), $p < 0,001$. Ранее применение ГКС было связано с увеличением риска летального исхода у всех пациентов (ОШ 5,02, 95% доверительный интервал – ДИ 2,39–10,54, $p < 0,001$) и во всех подгруппах. Более раннее назначение и более высокие дозы ассоциировались с более высокой госпитальной летальностью. Кроме того, ранее назначение ГКС было связано со значительным увеличением вероятности последующей бактериемии (ОШ 2,37, 95% ДИ 1,01–5,56).

В другом исследовании изучалась связь назначения ГКС и летальности у пациентов в критическом состоянии с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом гриппа [14]. Всего включены 1846 пациентов, ГКС были назначены 604 (32,7%), наиболее часто использовали метилпреднизолон [578 (95,7%) из 604]. Средняя суточная доза была эквивалентна 80 мг метилпреднизолона (интерквартильный размах – ИКР 60–120) в среднем – 7 дней (ИКР 5–10). Летальность оказалась выше у пациентов, получавших кортикостероиды (27,5% vs 18,8%, $p < 0,001$), и применение кортикостероидов достоверно повышало вероятность неблагоприятного исхода (ОШ 1,32, 95% ДИ 1,08–1,60, $p < 0,006$).

Имеются данные исследования эффективности короткого курса ГКС у пациентов с инфекцией, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом [15]. При сравнении

пациентов, получавших и не получавших ГКС, не выявлено различий в неблагоприятных клинических исходах, пиковой вирусной нагрузке и продолжительности выделения респираторно-синцитиального вируса. Ни во время госпитализации, ни в процессе последующего наблюдения не выявлено эпизодов тяжелой гипергликемии, асептического некроза головки бедренной кости или психоза.

Таким образом, в начальный период пандемии не было и не могло быть данных по эффективности применения ГКС при COVID-19, а показания и противопоказания к применению кортикостероидов определялись на основе клинического опыта, приобретенного при лечении внебольничной пневмонии вирусной и другой этиологии [16, 17]. В первых рекомендациях Всемирной организации здравоохранения по ведению пациентов с COVID-19, опубликованных в январе 2020 г., был обобщен предшествующий опыт лечения гриппа, SARS и MERS. В разделе, посвященном применению кортикостероидов, указаны сильные рекомендации в пользу применения системных кортикостероидов у пациентов с тяжелым течением и в критическом состоянии и условные рекомендации против их применения у пациентов с нетяжелым COVID-19 [18]. Поэтому чрезвычайно актуальной была задача оценки эффективности и безопасности КСГ в реальной клинической практике у пациентов с COVID-19.

Применение ГКС при COVID-19

В феврале 2021 г. опубликованы результаты крупного рандомизированного клинического исследования RECOVERY, посвященного применению дексаметазона у госпитализированных пациентов с COVID-19 [19]. Важность результатов этого исследования было трудно переоценить, так как во многих руководствах по лечению пациентов с COVID-19, основанных на результатах исследований SARS, гриппа и MERS, применение ГКС либо было противопоказано, либо не рекомендовалось [16]. В исследовании RECOVERY изучено применение дексаметазона у 2104 пациентов, группа сравнения – 4321 пациент. Группы не различались по среднему возрасту (66,9±15,4 года и 65,8±15,8 года соответственно), преобладали мужчины (64%), сопутствующая хроническая патология выявлена у 56% пациентов и включала заболевания сердечно-сосудистой, эндокринной и дыхательной системы, печени и почек, злокачественные новообразования. Респираторную поддержку (низкопоточная инсуффляция кислорода, неинвазивная вентиляция легких) получали 60% больных, 16% нуждались в проведении инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Дексаметазон назначали в суточной дозе 6 мг (внутрь или внутривенно), средняя продолжительность лечения составила 7 дней. У получавших дексаметазон показатель 28-дневной летальности был ниже в группе пациентов, которым проводили ИВЛ (29,3% vs 41,4%; ОР 0,64, 95% ДИ 0,51–0,81) или применяли кислород без ИВЛ (23,3% vs 26,2%; ОР 0,82, 95% ДИ 0,72–0,94), и не изменилась в группе не получавших респираторную поддержку (17,8% vs 14,0%, ОР 1,19, 95% ДИ 0,92–1,55). Пациенты, получавшие дексаметазон, имели более короткую продолжительность госпитализации (12 сут vs 13 сут) и большую вероятность выписки с выздоровлением в течение 28 дней (ОР 1,10, 95% ДИ 1,03–1,17). Среди пациентов без ИВЛ на момент рандомизации количество комбинированных исходов (перевод на ИВЛ или смерть) было ниже у получавших дексаметазон (ОР 0,93, 95% ДИ 0,85–1,01). Среди пациентов, нуждавшихся в ИВЛ, вероятность успешного прекращения ИВЛ в группе полу-

чивших дексаметазон была выше, чем в группе контроля (ОР 1,47, 95% ДИ 1,20–1,78). Таким образом, были получены доказательства высокого уровня достоверности, что у пациентов в критическом состоянии с COVID-19 применение дексаметазона в течение менее 10 дней привело к достоверному снижению уровня 28-дневной летальности. При этом тяжелых нежелательных реакций при применении ГКС не было. Однако доказательств эффективности применения дексаметазона у пациентов в тяжелом или среднетяжелом состоянии, не нуждающихся в респираторной поддержке, не получено.

Данные RECOVERY совпадают с результатами метаанализа 7 рандомизированных исследований применения ГКС и 28-дневной летальности у пациентов с COVID-19 в крайне тяжелом состоянии, опубликованного в сентябре 2020 г. и показавшего, что у пациентов в критическом состоянии применение ГКС приводило к существенному снижению показателя 28-дневной летальности (ОР 0,66, 95% ДИ 0,53–0,82, $p < 0,001$) [20]. Данные о развитии тяжелых нежелательных явлений также не получено.

Определенный интерес представляют результаты исследования маркеров нарастания тяжести заболевания и оценки эффективности применения ГКС на ранней стадии генерализованного воспаления [21]. Они свидетельствуют о наличии умеренной корреляционной связи между повышением уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) крови и тяжестью заболевания ($r = 0,338$; $p < 0,001$): у пациентов с 2-кратным повышением по сравнению с более низким уровнем вероятность развития критического состояния оказалась выше (30% vs 4,3%, $p = 0,011$). Уровень ЛДГ превышал верхнюю границу нормальных показателей раньше, чем нарастала клиническая симптоматика. В среднем он повышался за 2,2 дня ($p < 0,001$) до достижения тяжелого состояния и за 3,9 дня ($p < 0,001$) – до критического. Ухудшение рентгенологической картины наблюдалось в среднем на 0,7 дня ($p = 0,021$) раньше достижения тяжелого и на 3,5 дня ($p = 0,002$) раньше критического состояния. ГКС назначали в дозе 0,75–1,5 мг/кг в сутки не более 7 дней. Пациенты были разделены на 2 группы: раннего применения ГКС (до 2-кратного повышения уровня ЛДГ) и сравнения (после 2-кратного повышения уровня ЛДГ). При раннем назначении ГКС меньшему количеству пациентов потребовалась ИВЛ (10,6% vs 33,3%, $p = 0,037$). Многомерный регрессионный анализ подтвердил, что раннее применение ГКС снижало риск развития тяжелого состояния (ОР 0,201, $p = 0,029$). Важность результатов этого исследования заключалась в появлении данных, свидетельствующих о необходимости назначения ГКС при COVID-19 на ранней стадии генерализованного воспаления и высокой эффективности коротких курсов ГКС в низких дозах.

Изучена эффективность короткого курса ГКС у госпитализированных пациентов с COVID-19 [22]. Исследованы 213 пациентов, метилпреднизолон был назначен 132 (62%) из них. Средняя суточная доза составила 0,5–1 мг/кг 1-кратно или в 2 введениях в течение 3 дней. У получавших ГКС необходимость перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии возникла реже, чем в контрольной группе (34,9% vs 54,3%, $p = 0,005$), а раннее назначение ГКС сокращало продолжительность госпитализации (5 дней vs 8 дней, $p < 0,001$).

В обзоре 52 исследований и метаанализе данных 15 710 пациентов, посвященных оценке эффективности ГКС при COVID-19, летальности и клиренсу ПНК SARS-CoV-2, пациентов, получавших ГКС, было меньше, чем не получавших (35,19% vs 64,49%; ОР 0,35, $p < 0,01$). Приме-

нение ГКС приводило к снижению клиренса РНК SARS-CoV-2 (взвешенная разность средних 3,98, $p < 0,05$), однако достоверной разницы в показателях летальности не получено (35,9% vs 64,1%; ОР 1,24, $p = 0,2$) [23].

В исследовании 86 пациентов (43 получали метилпреднизолон, остальные – плацебо) продолжительность выявления РНК SARS-CoV-2 у получавших метилпреднизолон была достоверно выше ($p = 0,023$) [24]. Средняя продолжительность клиренса РНК SARS-CoV-2 составила 11 (6–16) и 8 (2–12) дней соответственно (ОР 1,782–7,02, $p < 0,05$). Однако клинического ухудшения в течение 14 дней лечения в сравниваемых группах не было (4,8% vs 4,8%, $p = 1,00$).

В исследовании 72 пациентов (28 получали ГКС) не выявлено достоверных различий в клиренсе РНК вируса между получавшими и не получавшими ГКС (18 дней vs 17 дней, $p = 0,252$) [25]. Средняя суточная доза метилпреднизолона составила 140 мг, максимальная продолжительность лечения – 10 дней.

В исследовании 244 пациентов в критическом состоянии с COVID-19 ГКС были назначены 151 (62%), средняя суточная доза была эквивалентна 200 мг гидрокортизона (ИКР 100–800) [диапазон доз], средняя продолжительность применения – 8 дней (ИКР 4–12) [средняя продолжительность приема кортикостероидов (IQR)] [26]. У пациентов, получавших кортикостероиды, летальность оказалась выше (52,3% vs 5,4%), однако применение кортикостероидов не повлияло на риск неблагоприятного исхода (ОШ 1,05, 95% ДИ 0,15–7,46, $p > 0,03$), так как тяжесть состояния пациентов этой группы была выше.

В апреле 2021 г. были опубликованы рекомендации Европейского респираторного общества по ведению пациентов, госпитализированных с COVID-19 [27]. В разделе, посвященном применению ГКС, даны сильные рекомендации в пользу применения системных кортикостероидов у пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке (низкопоточная инсуффляция кислорода, неинвазивная или инвазивная вентиляция легких). Пациентам, не нуждающимся в респираторной поддержке, назначение ГКС не показано. Рекомендуемая доза составляет 6 мг дексаметазона в сутки, продолжительность – 10 дней.

Таким образом, до настоящего времени не решены противоречия по применению ГКС у госпитализированных пациентов вне отделений реанимации и интенсивной терапии. Эти противоречия связаны с интерпретацией результатов, полученных у разных по тяжести групп пациентов, с разными периодами применения ГКС, недостатком данных по физиологической продолжительности клиренса вирусной РНК и сложности ее клинической интерпретации. Очень важно, что в исследованиях последнего года появилась тенденция к оценке влияния ГКС не только на летальность, но и на риск неблагоприятного исхода.

Механизмы регуляции активности кортикостероидных гормонов

Кортикостероидные гормоны (ГКС) по критерию активности гидрокортизона условно делятся на минералокортикостероиды и ГКС: первые преимущественно влияют на солевой и водный баланс, вторые обладают широким спектром активности и оказывают влияние на метаболизм глюкозы, иммунный гомеостаз, обладают противовоспалительным и иммуносупрессивным действием [28].

ГКС оказывают противовоспалительный эффект за счет выработки противовоспалительных и подавления выработки провоспалительных белков. Оценка терапевтических свойств ГКС и их побочных эффектов на молекуляр-

ном уровне является актуальной целью биомедицинских исследований. Механизм действия ГКС реализуется через глюкокортикоидный рецептор (ГР), экспрессия которого регулирует широкий спектр реакций, различающихся по величине и специфичности у разных типов клеток и тканей. С момента открытия ГР прошло более 30 лет, и исследования в этой области существенно расширили представление об основных молекулярных механизмах действия ГКС [29].

ГР – белок, относящийся к семейству ядерных рецепторов, лигандзависимых факторов транскрипции, кодируется геном *NR3C1*, расположенным на коротком плече хромосомы 5 (5q31Y32), и содержит 9 экзонов. ГР представляет модульный белок, состоящий из 3 доменов: N-концевого регуляторного (NTD), центрального ДНК-связывающего (DBD), шарнирной области и C-концевого лигандсвязывающего домена (LBD) [28].

Активность ГР регулируется эндогенным кортизолом или его синтетическими аналогами. В отсутствие лиганда (эндогенного или синтетического ГКС) ГР-α преимущественно располагается в цитоплазме клеток в составе мультипротеинового комплекса, включающего белки теплового шока (HSP) 90, 70 и иммунофилины FKBP52 и FKBP51. HSP90 удерживает ГР-α в цитоплазме в неактивном состоянии, а также регулирует активность лиганда. При связывании с лигандом ГР-α претерпевает конформационные изменения, которые приводят к его активации. В итоге белковый комплекс распадается, и рецептор транслоцируется в ядро клетки. В ядре он взаимодействует с ДНК и другими белками, что определяет биологическую реакцию. После отсоединения лиганда ГР-α из ядра возвращается в цитоплазму, где снова переходит в комплексную форму и приобретает способность к связыванию с лигандом для запуска следующего цикла [30].

В ядре комплекс ГКС+ГР-α связывается с определенными областями ДНК – генами, обеспечивающими регуляцию глюкокортикоидов (GRE), регулирует транскрипцию множества генов-мишеней ГКС посредством 2 основных механизмов, трансактивации и транрепрессии. Варианты действия ГКС на геном определяются 3 основными механизмами [28]:

- 1) прямым связыванием комплекса ГКС+ГР с GRE;
- 2) связыванием ГР с другими факторами транскрипции без контакта с ДНК;
- 3) комплексным связыванием ГР с GRE ДНК и факторами транскрипции.

Противовоспалительное и иммуносупрессивное действие ГКС реализуется в основном через механизм опосредованной геной регуляции, когда комплекс ГКС+ГР связывается с такими факторами транскрипции, как ядерный фактор κВ и активирующий белок-1, физиологическая роль которых – активация широкого спектра провоспалительных генов. Поскольку эти факторы транскрипции регулируют экспрессию воспалительных генов, их связывание ГР в конечном итоге приводит к репрессии большого количества провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор, интерлейкины-1β, 2, 3 и 6 [30]).

Снижение эффекта ГКС может возникнуть в результате подавления ГР кортикостероидами (длительное применение ГКС), нарушения связывания с ДНК, транслокации рецептора или усиления экспрессии изоформы ГР-β – антагониста ГР-α. Имеется ряд генетических факторов устойчивости к ГКС: наличие полиморфизмов в гене ГР, приводящих к нарушению образования комплексов ГКС+ГР, что, в свою очередь, снижает транскрипцию и усиливает тран-

супрессию генов, кодирующих белки, ответственные за клеточный ответ на ГКС, или уменьшает экспрессию ГР, снижая ответ на ГКС [31, 32].

При изучении динамики экспрессии ГР- α /ГР- β на полиморфно-ядерных клетках крови у больных с сепсисом было обнаружено постепенное снижение во времени экспрессии ГР- α и β . Экспрессия ГР- α снижалась в 4 раза через 4 дня после госпитализации ($p < 0,0001$) и оставалась низкой в течение 2 нед после выписки ($p < 0,001$). Уровень экспрессии ГР- β оставался стабильным сразу после госпитализации, но через 1 нед снижался в 3 раза ($p < 0,01$) и оставался таковым в течение последующих 2 нед ($p < 0,001$). Полученные результаты показывают, что у пациентов в критическом состоянии экспрессия ГР- α и β снижается. Этим можно объяснить разную чувствительность пациентов к введению экзогенных ГКС или к эндогенной секреции кортизола [33]. Кроме того, эти данные являются теоретическим обоснованием раннего применения кортикостероидов для снижения генерализованного воспаления, когда их физиологические эффекты существенно не отличаются от пациентов в некротических состояниях.

В исследованиях *in vitro* доказана способность цитокинов вызывать резистентность к ГКС за счет снижения аффинности связывания ГР- α с кортизолом или его синтетическими производными. Такие нарушения функции ГР- α были обнаружены на Т-клетках, инкубированных с комбинацией интерлейкинов-2 и 4, 1, 6 и 13. В экспериментальных моделях сепсиса и сепсисиндуцированного острого респираторного дистресс-синдрома показано, что максимальная связывающая способность ГР непрерывно снижалась после введения эндотоксина. Одновременно с этим наблюдалось заметное повышение концентрации кортизола, что можно объяснить не только его избыточной выработкой, но и снижением связывания с эффекторными системами. Эти данные свидетельствуют о возможности появления резистентности к глюкокортикоидам в процессе развития генерализованного воспаления [34–36].

Заключение

В настоящее время нет противовирусных препаратов, способных снизить летальность пациентов с COVID-19, поэтому совершенствование патогенетической терапии, в том числе ГКС, является актуальной задачей. Получены убедительные доказательства положительного влияния ГКС на летальность пациентов с COVID-19 в критическом состоянии, но эффективность у пациентов в тяжелом или среднетяжелом состоянии изучена недостаточно, результаты клинических исследований – противоречивы. Однако именно эта группа пациентов является наиболее подходящей для применения ГКС с точки зрения получения наиболее высокого эффекта на воспаление и течение инфекции в целом. Остаются неясными молекулярные механизмы, ответственные за чувствительность к ГКС, практически не изучены генетические аспекты неэффективности глюкокортикоидной терапии у инфекционных больных. Все эти проблемы требуют дальнейшего изучения и систематизации, так как пандемия COVID-19 доказала ограниченность представлений об эффективности ГКС в качестве противовоспалительной терапии при вирусных инфекциях. Необходимо отметить, что критические состояния при COVID-19 развиваются примерно у 5% пациентов, и существенно более значительная часть больных (15%) госпитализируются в тяжелом состоянии и требуют оказания немедленной помощи с целью профилактики развития критического состояния. По-видимому, именно эта многочисленная группа теоретически и практически должна получать максимально эффективную противовоспалительную терапию, и роль КСГ в этой терапии должна быть значительной.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ГКС – глюкокортикостероиды

ГР – глюкокортикоидный рецептор

ДИ – доверительный интервал

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИКР – интерквартильный размах

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

СД – сахарный диабет

MERS (Middle East respiratory syndrome) – ближневосточный респираторный синдром

SARS (Severe acute respiratory syndrome) – тяжелый острый респираторный синдром

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Schmidt S, Rainer J, Ploner C, et al. Glucocorticoid-induced apoptosis and glucocorticoid resistance: molecular mechanisms and clinical relevance. *Cell Death Differ*. 2004;11(Suppl. 1):45-55. DOI:10.1038/sj.cdd.4401456
- Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1711-23. DOI:10.1056/NEJMr050541
- Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, et al. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(4):457-65. DOI:10.1517/14740338.2016.1140743
- Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther*. 2002;96(1):23-43. DOI:10.1016/S0163-7258(02)00297-8
- Dale DC, Petersdorf RG. Corticosteroids and infectious diseases. *Med Clin North Am*. 1973;57(5):1277-87. DOI:10.1016/S0025-7125(16)32228-3
- Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473-5. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30317-2
- Arabi YM, Mandourah Y, AlHameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-67. DOI:10.1164/rccm.201706-1172OC
- Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol*. 2004;31(4):304-9. DOI:10.1016/j.jcv.2004.07.006
- Lee DT, Wing YK, Leung HC, et al. Factors associated with psychosis among patients with severe acute respiratory syndrome: A case-control study. *Clin Infect Dis*. 2004;39(8):1247-9. DOI:10.1086/424016
- Xiao JZ, Ma L, Gao J, Yang ZJ, et al. Glucocorticoid-induced diabetes in severe acute respiratory syndrome: the impact of high dosage and duration of methylprednisolone therapy. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2004;43(3):179-82.
- Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9):e343. DOI:10.1371/journal.pmed.0030343

12. Ni YN, Chen G, Sun J, et al. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23(1):99. DOI:10.1186/s13054-019-2395-8
13. Tsai MJ, Yang KY, Chan MC, et al. Impact of corticosteroid treatment on clinical outcomes of influenza-associated ARDS: A nationwide multicenter study. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):26. DOI:10.1186/s13613-020-0642-4
14. Moreno G, Rodríguez A, Reyes LF, et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with severe influenza pneumonia: A propensity score matching study. *Intensive Care Med*. 2018;44(9):1470-82. DOI:10.1007/s00134-018-5332-4
15. Lee FE, Walsh EE, Falsey AR. The effect of steroid use in hospitalized adults with respiratory syncytial virus-related illness. *Chest*. 2011;140(5):1155-61. DOI:10.1378/chest.11-0047
16. Dagens A, Sigfrid L, Cai E, et al. Scope, quality, and inclusivity of clinical guidelines produced early in the covid-19 pandemic: rapid review. *BMJ*. 2020;369:m1936. DOI:10.1136/bmj.m1936
17. Zhao JP, Hu Y, Du RH, et al. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43:183-4. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30361-5
18. WHO. World Health Organization; Geneva: Jan 28, 2020. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratoryinfectionwhen-novelcoronavirus\(ncov\)infectionissuspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratoryinfectionwhen-novelcoronavirus(ncov)infectionissuspected). Accessed: 15.08.2021.
19. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. February 25, 2021. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704 DOI:10.1056/NEJMoa2021436
20. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330-41. DOI:10.1001/jama.2020.17023
21. Li Y, Zhou X, Li T, et al. Corticosteroid prevents COVID-19 progression within its therapeutic window: A multicentre, proof-of-concept, observational study. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):1869-77. DOI:10.1080/22221751.2020.1807885
22. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, et al.; Henry Ford COVID-19 Management Task Force. Early short-course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2114-20. DOI:10.1093/cid/ciaa601
23. Wang J, Yang W, Chen P, et al. The proportion and effect of corticosteroid therapy in patients with COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249481. DOI:10.1371/journal.pone.0249481
24. Tang X, Feng YM, Ni JX, et al. Early Use of Corticosteroid May Prolong SARS-CoV-2 Shedding in Non-Intensive Care Unit Patients with COVID-19 Pneumonia: A Multicenter, Single-Blind, Randomized Control Trial. *Respiration*. 2021;100(2):116-26. DOI:10.1159/000512063
25. Hu Z, Lv Y, Xu C, et al. Clinical Use of Short-Course and Low-Dose Corticosteroids in Patients With Non-severe COVID-19 During Pneumonia Progression. *Front Public Health*. 2020;8:355. DOI:10.3389/fpubh.2020.00355
26. Lu X, Chen T, Wang Y, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):241. DOI:10.1186/s13054-020-02964-w
27. Chalmers JD, Crichton ML, Goeminne PC, et al. Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir J*. 2021;57(4):2100048. DOI:10.1183/13993003.00048-2021
28. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):233-47. DOI:10.1038/nri.2017.1
29. Heming N, Sivanandamoorthy S, Meng P, et al. Immune Effects of Corticosteroids in Sepsis. *Front Immunol*. 2018;9:1736. DOI:10.3389/fimmu.2018.01736
30. Vardas K, Iliia S, Sertedaki A, et al. Increased glucocorticoid receptor expression in sepsis is related to heat shock proteins, cytokines, and cortisol and is associated with increased mortality. *Intensive Care Med Exp*. 2017;5(1):10. DOI:10.1186/s40635-017-0123-8
31. Mohamed NA, Abdel-Rehim AS, Farres MN, et al. Influence of glucocorticoid receptor gene NR3C1 646 C>G polymorphism on glucocorticoid resistance in asthmatics: a preliminary study. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40(3):325-30. DOI:10.5114/ceji.2015.54594
32. Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Front Immunol*. 2019;10:1545. DOI:10.3389/fimmu.2019.01545
33. Vassiliou AG, Floros G, Jahaj E, et al. Decreased glucocorticoid receptor expression during critical illness. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(4):e13073. DOI:10.1111/eci.13073
34. Almawi WY, Lipman ML, Stevens AC, et al. Abrogation of glucocorticoid-mediated inhibition of T cell proliferation by the synergistic action of IL-1, IL-6, and IFN-gamma. *J Immunol*. 1991;146(10):3523-7.
35. Kam JC, Szeffler SJ, Surs W, et al. Combination IL-2 and IL-4 reduces glucocorticoid receptor-binding affinity and T cell response to glucocorticoids. *J Immunol*. 1993;151(7):3460-6.
36. Spahn JD, Szeffler SJ, Surs W, et al. A novel action of IL-13: induction of diminished monocyte glucocorticoid receptor-binding affinity. *J Immunol*. 1996;157(6):2654-9.

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.08.2021



OMNIDOCTOR.RU