

ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

ТАНИН ИВАН ЮРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-8883-3899; ассистент кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7(989)280-50-76, e-mail: Tanin2012ivan@mail.ru

ИВАНОВА ЛЮДМИЛА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-5302-3802; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7(988)242-13-90, e-mail: endocrinkgmu@mail.ru

КОРОЛЬ ИННА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-3909-9007; канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7(918)414-44-19, e-mail: innakorol1@mail.ru

КОВАЛЕНКО ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-7236-7341; канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7(952)813-17-96, e-mail: julendo@mail.ru

РУЖИЦКАЯ ЛИДИЯ ВАЛЕРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-8809-7008; ассистент кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7(918)671-56-05, e-mail: lida_ruz-7@mail.ru

КОНДРАТЕНКО АНЖЕЛИКА СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-3045-7952; ординатор второго года обучения кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7(964)911-95-79, e-mail: Anzhelikakondra@mail.ru

БАНДУРА КАПИТОЛИНА АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-8979-2571; ординатор второго года обучения кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7(918)663-08-08, e-mail: kapitolina_b_a@mail.ru

Реферат. Введение. В данной статье рассматривается лечение коронавирусной инфекции (COVID-19) глюкокортикостероидными препаратами, побочные действия препаратов и их профилактика, перевод с внутривенного введения на внутримышечное, а затем на пероральный прием, развитие синдрома «отмены». В статье описаны условия, при которых назначается антибактериальная терапия, а также условия, при которых необходимо совместное применение глюкокортикостероидных препаратов и антибиотиков. **Цель исследования** – проанализировать основные принципы назначения глюкокортикостероидных препаратов при лечении COVID-19: показания назначения глюкокортикостероидных препаратов, схемы введения и необходимые дозировки, побочные эффекты назначения глюкокортикостероидных препаратов. **Материал и методы.** В статье использованы данные Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), Федеральных клинических рекомендаций по специальности «Ревматология», а также с использованием литературы по базисной и клинической эндокринологии, кардиологии и фармакологии. Работа написана с использованием системного подхода, методов анализа, индукции и наблюдения. **Результаты и их обсуждение.** Системные кортикостероиды применяются в случаях тяжелого и критического течения заболевания COVID-19 (подтверждением могут являться увеличение ферритина, прокальцитонина, С-реактивного белка, снижение когнитивных функций, развитие сопора). Их назначение оправдано и тогда, когда изначально течение заболевания не диагностировалось как тяжелое, но вдруг наступало ухудшение состояния пациента. Применение антибактериальной терапии целесообразно при присоединении бактериальной инфекции - (прокальцитонин более 0,5 нг/мл, гнойная мокрота, лейкоцитоз более $12 \times 10^9/\text{л}$ (при отсутствии предшествующего применения глюкокортикоидов), повышении палочкоядерных нейтрофилов более 10%). При наличии хронических инфекционных заболеваний у больных COVID-19 (например, ХОБЛ, хронического пиелонефрита и т.д.) антибиотики назначаются с целью профилактики обострений этих заболеваний. **Выводы.** В ходе исследования авторы статьи сформулировали следующие принципы глюкокортикоидной терапии: препараты необходимо назначать по строгим показаниям; максимальные дозы применяются коротким курсом; при стабилизации состояния пациента необходимо своевременно и постепенно уменьшать дозу до полной отмены для предупреждения развития синдрома «отмены», надпочечниковой недостаточности центрального генеза, симпатоадреналовых кризов; во время и после лечения рекомендована профилактика осложнений глюкокортикоидной терапии (гипергликемии, гипокальциемии, остеопении, воспалительных заболеваний мочевыделительной системы); обязательным является коллегиальное ведение пациентов врачами инфекционистами и эндокринологами.

Ключевые слова: глюкокортикостероиды, антибиотики, коронавирусная инфекция (COVID-19), синдром «отмены».

Для ссылки: Принципы назначения глюкокортикостероидов у пациентов с COVID-19 / И.Ю. Танин, Л.А. Иванова, И.В. Король [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2022. — Т. 15, вып. 2. — С.103—109.

DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).103-109

PRINCIPLES OF GLUCOCORTICOSTEROID ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH COVID-19

TANIN IVAN YU., ORCID ID: 0000-0001-8883-3899; assistant professor of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7(989)280-50-76, e-mail: Tanin2012ivan@mail.ru

IVANOVA LIUDMILA A., ORCID ID: 0000-0001-5302-3802; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7(988)242-13-90, e-mail: endocrinkgmu@mail.ru

KOROL' INNA V., ORCID ID: 0000-0002-3909-9007; C. Med. Sci., associate professor of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7(918)414-44-19, e-mail: innakorol1@mail.ru

KOVALENKO YULIYA S., ORCID ID: 0000-0002-7236-7341; C. Med. Sci., associate professor of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7(952)813-17-96, e-mail: julendo@mail.ru

RUZHITSKAYA LIDIYA V., ORCID ID: 0000-0002-8809-7008; assistant of professor of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7(918)671-56-05, e-mail: lida_ruz-7@mail.ru

KONDRATENKO ANZHELIKA S., ORCID ID: 0000-0003-3045-7952; Second year clinical resident of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7(964)911-95-79, e-mail: Anzhelikakondra@mail.ru

BANDURA KAPITOLINA A., ORCID ID: 0000-0002-8979-2571; Second year clinical resident of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7(918)663-08-08, e-mail: kapitolina_b_a@mail.ru

Abstract. Introduction. This article discusses the treatment of coronavirus infection (COVID-19) with glucocorticosteroid drugs (GCS), side effects of drugs and their prevention, transfer from intravenous to intramuscular and then to oral administration, and the development of withdrawal syndrome. The article describes the conditions under which antibiotic therapy is prescribed, as well as the conditions under which the combined use of corticosteroids and antibiotics is necessary. **Aim.** The aim to analyze the basic principles of corticosteroids prescribing in the treatment of COVID-19: indications for corticosteroids administration, administration regimens and required dosages, side effects of corticosteroids administration. **Material and methods.** The article uses data from the Interim Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19), the Federal Clinical Guidelines for the Specialty "Rheumatology", as well as using the literature on basic and clinical endocrinology, cardiology and pharmacology. The work was written using a systems approach, methods of analysis, induction and observation. **Results and discussion.** Systemic corticosteroids are used in cases of severe and critical course of the disease COVID-19 (confirmation may be an increase in ferritin, procalcitonin, C-reactive protein (CRP), decreased cognitive functions, development of sopor). Their appointment is also justified when the initial course of the disease was not diagnosed as severe, but suddenly the patient's condition deteriorated. The use of antibiotic therapy is advisable when a bacterial infection is attached - (procalcitonin (PCT) > 0.5 ng / ml, purulent sputum, leukocytosis > $12 \times 10^9 / L$ (in the absence of previous use of glucocorticoids), an increase in band neutrophils of more than 10%). In the presence of chronic infectious diseases in patients with COVID-19 (for example, chronic obstructive pulmonary disease-COPD, chronic pyelonephritis, etc.), antibiotics are prescribed to prevent exacerbations of these diseases. **Conclusion.** In the course of the study, the authors of the article formulated the following principles of glucocorticoid therapy: drugs should be prescribed according to strict indications; maximum doses are applied in a short course; when the patient's condition is stabilized, it is necessary to reduce the dose in a timely manner and gradually to complete withdrawal to prevent the development of "withdrawal" syndrome, adrenal insufficiency of central genesis, sympathoadrenal crises; during and after treatment, prevention of complications of glucocorticoid therapy (hyperglycemia, hypocalcemia, osteopenia, inflammatory diseases of the urinary system) is recommended; collegial management of patients by infectious diseases and endocrinologists is mandatory.

Key words: glucocorticosteroids, antibiotics, coronavirus infection (COVID-19), withdrawal syndrome.

For reference: Tanin IY, Ivanova LA, Korol IV, Kovalenko YuS, Ruzhitskaya LV, Kondratenko AS, Bandura KA. Principles of glucocorticosteroid administration in patients with COVID-19. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (2): 103—109. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).103-109

Введение. Вирус SARS-CoV-2 вызывает коронавирусную инфекцию (COVID-19), которая передается между людьми воздушно-капельным и контактным путем [1]. От COVID-19 скончалось более 5 млн. человек мира, более 266 тыс. в России, из них более 8 тыс. человек в Краснодарском крае. Ученые и врачи разных стран столкнулись с острой необходимостью разработки эффективного лечения и профилактики COVID-19 [2].

Согласно рекомендациям ВОЗ и временным методическим рекомендациям по (COVID-19) Министерства здравоохранения РФ (версия 13. - 14.10.2021), при лечении коронавирусной инфекции в основном применяются противовирусные, антигематогенные, глюкокортикостероидные

препараты (ГКС), антибактериальная терапия. Антагонисты рецепторов интерлейкина-6 (тоцилизумаб) назначаются вместе с ГКС для остановки «цитокинового шторма» пациентам в тяжелом состоянии [3].

Цель. Проанализировать основные принципы назначения глюкокортикостероидных препаратов при лечении COVID-19: показания назначения глюкокортикостероидных препаратов, схемы введения, необходимые дозировки и побочные эффекты.

Материал и методы. В случаях тяжелого и критического течения заболевания COVID-19 (подтверждением могут являться увеличение ферритина, прокальцитонина, СРБ) применяются системные кортикостероиды [4, 5]. Их назначение оправдано

и тогда, когда изначально течение заболевания не диагностировалось как тяжелое, но вдруг наступило ухудшение состояния пациента [6].

При COVID-19 используются несколько основных групп препаратов: иммунодепрессивные, противоаллергические, противовоспалительные и противошоковые. Всеми этими свойствами обладают ГКС [7, 8].

В числе побочных эффектов применения ГКС можно отметить следующие:

Артериальная гипертензия, отеки, гипокалиемия
Психотические реакции (эйфория, психозы, депрессия)

Подавление реакции на инфекцию

Угнетение синтеза ГКС

Медикаментозный гиперкортицизм

Атрофия мышц

Остеопороз

Гипергликемия

Повышение внутричерепного давления

Повышение свертываемости крови

Лихорадка

Нарушение менструального цикла

Грибковые поражения полости рта

Атрофия кожи, угри, кровоизлияния.

Тяжелое течение заболевания определяется наличием хотя бы одного из нижеперечисленных критериев:

сатурация крови при $\leq 93\%$;

частота дыхания составляет > 30 в минуту у взрослых;

есть симптомы дыхательной недостаточности [3].

Критическое течение при COVID-19 определяется в следующих случаях: развитие сепсиса и септического шока, применение механической вентиляции или инфузии катехоламинов, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [3]. Цитокиновый шторм при COVID-19 значительно ухудшает прогноз и ассоциируется с риском развития ОРДС и сепсиса [3, 9, 10]. В таких случаях оправдано и показано применение ГКС, которые угнетают все фазы воспаления, а также синтез практически всех провоспалительных медиаторов [11]. После применения ГКС терапевтический эффект наступает через несколько часов. При этом основная активность ГКС развивается уже после снижения их концентрации в крови [12].

Результаты и их обсуждение. Для лечения пневмонии с дыхательной недостаточностью или ОРДС [13, 14], «цитокинового шторма» рекомендовано применение разных схем введения ГКС. Назначаются дексаметазон (стартовая доза 16 и более мг/сутки внутривенно с кратностью введения 1-2 раза/сутки), метилпреднизолон (125 мг внутривенно каждые 6-12 ч или 250 мг внутривенно одномоментно). Синдром активации макрофагов характеризуется повышением уровней ферритина и СРБ крови, а также развитием двух-трехкратковой цитопении. В этом случае применяются следующие схемы назначения ГКС: метилпреднизолон 125 мг или дексаметазон 20 мг внутривенно каждые 6-12 ч. Доза титруется ежедневно.

Максимальная начальная доза ГКС вводится до стабилизации состояния. Критерии стабилизации состояния больного: исчезновение лихорадки, стабильное снижение ферритина (не менее чем на 15%), СРБ, активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы сыворотки крови [3, 15]. Затем начинается снижение дозы: каждые 2-3 суток доза ГКС снижается на 10-15% при условии стабильно снижающегося уровня СРБ и/или ферритина. В случае повышения уровней этих показателей после очередного снижения, необходимо вернуться к прежней дозе ГКС и задержаться на ней до тренда к снижению СРБ и/или ферритина.

Снижение дозы ГКС рекомендовано проводить по нижеследующей схеме [3, 16]:

Пациентам, которые изначально получали высокие и очень высокие дозы дексазона (16-32 мг в сутки) вначале рекомендован перевод с внутривенного введения на внутримышечное. Затем уменьшают дозу на 10-15% каждые 4 дня.

Когда пациент в течение нескольких месяцев получал высокие дозы дексазона в сутки, уменьшение дозировки осуществляется на 10-15% с интервалом в 3 недели.

Пациентам, получавшим среднюю дозировку (8-12 мг дексазона), снижают ГКС на 10% 1 раз в две недели.

При достижении дозы таблетированного преднизолонa 5 мг пациентам, получавшим средние, высокие и очень высокие дозы ГКС, дальнейшее снижение дозы производится на 1 мг в месяц, так как период восстановления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой функции может затягиваться до одного года [15, 16].

Известно, что у пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции с высокой частотой развивается постковидный синдром, который является серьезной проблемой для здоровья во всем мире. Правильная клиническая оценка данного синдрома помогает выявить его причину и разработать план лечения [17]. Неправильные прием или отмена глюкокортикостероидов могут усугубить проявления постковидного синдрома.

При приеме высоких доз ГКС и резкой отмене может развиваться синдром «отмены» (не обусловленный гипокортицизмом). Он характеризуется следующими клиническими проявлениями: тошнотой, заторможенностью, снижением аппетита, астенией, генерализованными мышечно-скелетными болями [18, 19].

Выделяют четыре типа синдрома «отмены» у пациентов, получавших ГКС на протяжении длительного времени:

I тип. Присутствуют как лабораторные, так и клинические признаки нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой функции. Уровни адренкортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола находятся на низконормальном уровне и ниже. В данном случае необходима заместительная терапия ГКС.

II тип. Наблюдаются чаще всего следующие симптомы: артралгия, недомогание, утомляемость, депрессия, лихорадка и другие, которые вызваны слишком быстрым снижением дозы ГКС. В таких случаях необходимо снизить скорость снижения дозы этих препаратов.

III тип. Характеризуется развитием зависимости к глюкокортикоидам. Клиническая картина в этом случае не обусловлена активностью заболевания. Функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в норме. Тем не менее, для купирования клинической симптоматики необходимо применение физиологических доз глюкокортикоидов (примерно, 5 мг преднизолона или 4 мг метилпреднизолона, или 0,5 мг дексазона в сутки).

IV тип. У пациентов присутствуют лабораторные признаки подавления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси: уровни АКТГ и кортизола находятся на низконормальном уровне и ниже. При этом назначается кратковременная заместительная терапия ГКС. Также возможно возникновение острой надпочечниковой недостаточности, симпатоадреналовых кризов [15, 16, 18, 19].

Своевременный возврат к приему ГКС предотвратит риск гибели пациента от сердечно-сосудистой недостаточности, тяжелых нарушений ритма вплоть до политопной экстрасистолии, трепетания и фибрилляции предсердий. Это обусловлено, как правило, и сопутствующей тяжелой гипокалиемией, гипомагниемией, возникающих при лечении ГКС [20, 21]. Все состояния развиваются, как правило, в диапазоне от полуночи – до 4-5 часов утра, когда указанные нарушения усугубляются низким уровнем кортизола согласно его циркадианному ритму. Необходимо срочно вернуться к приему ГКС. Рекомендуется исследовать электролиты и рассчитать дозу и метод введения калия и магния в зависимости от тяжести гипокалиемии и гипомагниемии [22, 23]. В биохимическом анализе крови калий менее <4 ммоль/л считается гипокалиемией (целевые значения калия сыворотки крови 4 - 5,1 ммоль/л). Гипомагниемией считается уровень менее $<0,85$ ммоль/л (целевые значения магния сыворотки 0,85 – 1,07 ммоль/л) [22, 23, 24, 25, 26]. При уровнях калия крови менее 4 ммоль/л на фоне развившихся синдромов отмены ГКС, симпатоадреналовых кризах, нарушениях ритма, возникает необходимость в парентеральном (внутривенном) введении препаратов калия и, как правило, магния. После снятия кризов рекомендован переход на пероральные формы этих препаратов – калия и магния аспарагината [24, 25, 26].

Пример перехода от парентерального введения ГКС к пероральному: 4 мг дексазона в 1 ампуле = 30 мг преднизолона в 1 ампуле; 30 мг ампульного преднизолона = 5 мг преднизолона в 1 таблетке. Такая дозировка преднизолона в таблетках должна быть назначена на следующий день после отмены 4 мг ампульного дексазона. Схемы приема могут быть разными. Например, 5 мг в 7:00 и 2,5 мг в 12:00 или 5 мг в 7-8:00 и 2,5 мг в 18:00, или 5 мг в 7-8:00 и 1,25 мг в 13-14:00, 1,25 мг в 19-20:00.

Снижение дозы необходимо проводить по 1 мг в 2-4 недели [15, 16, 18].

Не рекомендуется введение ГКС пациентам с COVID-19, не соответствующим по критериям тяжелому или критическому течению заболевания [3]. В случаях, когда терапия ГКС была начата в результате обострения хронических аутоиммунных заболеваний, хронической обструктивной болезни легких, лечение этими препаратами не прекращается [15, 16, 18, 27].

COVID-19 относится к вирусным инфекциям, поэтому назначение антибиотиков не целесообразно [3, 28]. При COVID-19 поражение легких происходит вследствие действия иммунных механизмов – синдрома активации макрофагов с развитием «цитокинового шторма» [3, 29, 30]. Антибактериальные препараты не обладают непосредственным влиянием на данный механизм. При развитии «цитокинового шторма» поможет дополнительное введение тоцилизумаба. Кратность введения этого препарата будет зависеть от тяжести состояния пациента [3, 31]. Применение антибактериальной терапии целесообразно при присоединении бактериальной инфекции: прокальцитонин (ПКТ) $>0,5$ нг/мл, лейкоцитоз $>12 \times 10^9$ /л (при отсутствии применения глюкокортикоидов), гнойная мокрота, повышение палочкоядерных нейтрофилов более 10%. [3, 32, 33]. При приеме высоких доз ГКС и/или длительности приема более 7 дней происходит подавление иммунной системы, что может привести к обострению хронических инфекций в организме пациентов с COVID-19. Для профилактики таких осложнений антибактериальная терапия будет обоснованной. Во избежание развития дисбактериоза, системного кандидоза больным показаны пробиотики и пребиотики, антимикотическая терапия уже с первых дней приема антибиотиков. К сожалению, зачастую и она не гарантирует развитие этих побочных заболеваний.

Применение глюкокортикоидов у больных сахарным диабетом неизбежно приводит к ухудшению показателей углеводного обмена [34, 35]. Наибольший пик гипергликемии (до 20,0 ммоль/л и выше) развивается в первые 5-10 часов после внутривенного введения дексаметазона и 3-6 часов после введения преднизолона. В случае отсутствия патологии углеводного обмена в анамнезе при длительном приеме ГК могут развиваться стероидный СД или предиабет, а также ожирение или увеличение массы тела. На фоне приема ГК происходит увеличение как базальной, так и постпрандиальной гликемии. Повышение гликемии после приема пищи связано с увеличением всасываемости углеводов из желудочно-кишечного тракта, а базальной гликемии – за счет усиления глюконеогенеза и гликогенолиза. Поэтому пациентам, получающим глюкокортикоидную терапию, необходим тщательный контроль глюкозы крови натощак и через 2 часа после еды. Необходимо рекомендовать больным соблюдение диеты с исключением легкоусваиваемых углеводов, а трудноусваиваемые должны составлять около 50% суточного калоража. Употребление клетчатки снижает гликемический индекс углево-

дов, поэтому пациенты должны обязательно включать ее в ежедневный рацион. При присоединении стероидного диабета небольшие дозы инсулина короткого действия (4–6 ЕД) перед завтраком, обедом и ужином нормализуют уровень глюкозы крови, повышают аппетит больного, оказывают анаболическое действие.

ГКС уменьшают всасывание кальция из желудочно-кишечного тракта [40]. Длительный прием глюкокортикоидов повышает риск развития гипокальциемии, что может привести к компенсаторному повышению уровня паратиреоидного гормона и развитию вторичного гиперпаратиреоза [41]. Поэтому больным необходим контроль уровня альбумин-корректированного кальция крови, а в случае снижения данного показателя назначаются препараты кальция. Профилактикой стероидной гипокальциемии являются употребление достаточного количества пищевого кальция и назначение препаратов холекальциферола. В менопаузе или в андропаузе для увеличения абсорбции кальция в тонком кишечнике препаратом выбора будет альфакальцидол. Проводятся контроль общего анализа мочи и мокроты, посев на флору и чувствительность к антибиотикам.

Выводы. Таким образом, можно сформулировать следующие принципы назначения глюкокортикоидов у пациентов с COVID-19:

1. Строгое соблюдение показаний для назначения ГКС (развитие синдрома активации макрофагов и гемофагоцитарного лимфогистоцитоза у больных с тяжелым и критическим состоянием).

2. Вопрос о длительности применения высоких доз глюкокортикоидов регулируется лечащим врачом.

3. Своевременное начало снижения дозы ГКС при стабилизации состояния больного.

4. Постепенное снижение дозы ГКС во избежание развития синдрома «отмены», надпочечниковой недостаточности центрального генеза, симпатоадреналовых кризов.

5. Профилактика и лечение осложнений глюкокортикоидной терапии: питание с исключением легкоусваиваемых углеводов, употреблением пищевого кальция не менее 1000 мг/сутки; прием препаратов кальция и холекальциферола/альфакальцидола; контроль базального и постпрандиального уровня гликемии, альбумин-корректированного кальция крови, общего анализа мочи; прием препаратов кальция и холекальциферола необходимо продолжить и после выписки больного из стационара под контролем.

6. Коллегиальное ведение пациентов как в стационаре, так и в поликлинике инфекционистами, эндокринологами и врачами других специальностей.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была

одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Литература / References

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020; 395: 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
2. Verity R, Okell L, Dorigatti I. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020; 20 (6): 669–677. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30243-7
3. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13 (14.10.21) // М-во здравоохранения Российской Федерации. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 237 с. [Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. Vremennyye metodicheskie rekomendacii po profilaktike, diagnostike i lecheniyu novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19); Versiya 13 (14.10.21) [Interim guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus disease (COVID-19); Version 13 (14.10.21)]. Moskva: Geotar-Media [Moscow: Geotar-Media]. 2021; 237 p. (In Russ.)].
4. Павлов Р.Е., Царенко С.В., Секинаева А.В., и др. Опыт применения глюкокортикоидов и нетакимаба при лечении больных с COVID-19 в амбулаторных условиях // Клиническая медицина. – 2020. – Т.98 (6). – С. 449–455. [Pavlov RE, Carenko SV, Sekinaeva AV, et al. Opyt primeneniya glyukokortikoidov i netakimaba pri lechenii bol'nyh s COVID-19 v ambulatornykh usloviyakh [Experience with the use of glucocorticoids and netakimab in the treatment of patients with COVID-19 in outpatient settings]. *Klinicheskaya medicina [Clinical Medicine]*. 2020; 98 (6): 449–455. (In Russ.)]. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-6-449-455
5. Adler KB, Fischer BM, Wright DT, et al. Interactions between respiratory epithelial cells and cytokines: relationships to lung inflammation. *Ann N Y Acad Sci*. 1994; 725: 128–145. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb00275.x
6. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68 (7): 1119–1124. DOI: 10.1136/ard.2008.092163
7. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с. [Nasonov EL. Rossijskie klinicheskie rekomendacii. *Revmatologiya [Russian clinical guidelines. Rheumatology]*. Moskva: Geotar-Media [Moscow: Geotar-Media]. 2017; 464 p. (In Russ.)].
8. Zhang YK, Yang H, Zhang JY, et al. Comparison of intramuscular compound betamethasone and oral diclofenac sodium in the treatment of acute attacks of gout. *Int J Clin Pract*. 2014; 68 (5): 633–638. DOI: 10.1111/ijcp.12359
9. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
10. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020; 395: 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7

11. *Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамылыга М.Л., и др.* Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2020. - №2 (22). - С. 85-89. [Zajcev AA, Goluhova EZ, Mamalyga ML, et al. Effektivnost' pul's-terapii metilprednizolonom u pacientov s COVID-19 [Efficacy of pulse therapy with methylprednisolone in patients with COVID-19]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]. 2020; 2 (22): 85-89. (In Russ.)]. DOI: 10.36488/стас.2020.2.88-91
12. *Павлов Р.Е., Царенко Е.С., Секина А.В., и др.* Опыт применения глюкокортикоидов и нетакимаба при лечении больных с COVID-19 в амбулаторных условиях // Клиническая медицина. - 2020. - №98 (6). - С.451-454. [Pavlov RE, Carenko SV, Sekina AV, et al. Opyt primeneniya glyukokortikoidov i netakimaba pri lechenii bol'nyh s COVID-19 v ambulatornyh usloviyah [Experience with glucocorticoids and netakimab in the treatment of patients with COVID-19 in the outpatient setting]. Klinicheskaya medicina [Clinical Medicine]. 2020; 98 (6): 451-454. (In Russ.)]. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-6-449-455
13. *Багешева Н.В., Нестерова К.И., Мордык А.В., и др.* Значение отдельных показателей клеточного состава слизистой бронхов для диагностики инфекционных заболеваний бронхолегочной системы // Медицинский альманах. - 2018. - № 2(53). - С. 33-37. [Bagisheva NV, Nesterova KI, Mordyk AV, et al. Znachenie otdel'nyh pokazatelej kletochного sostava slizistoj bronhov dlya diagnostiki infekcionnyh zabolevanij bronholegochnoj sistemy [The value of individual indicators of the cellular composition of the bronchial mucosa for the diagnosis of infectious diseases of the bronchopulmonary system]. Medicinskij al'manah [Medical almanac]. 2018; 2 (53): 33-37. (In Russ.)]. DOI: 616.235-018.7-076.5
14. *Christ-Crain M.* Clinical review: The role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. J Crit Care. 2010; 14 (1): 203. DOI: 10.1186/cc8155
15. *Тодосенко Н.М.* Геномные и негеномные эффекты глюкокортикоидов // Гены и клетки. - 2017. - Т. 12., № 1. - С.29-30. [Todosenko NM. Genomnye i negenomnye efekty glyukokortikoidov [Genomic and non-genomic effects of glucocorticoids]. Geny i kletki [Genes and Cells]. 2017; 12 (1): 29-30. (In Russ.)]. DOI: 10.23868/201703003
16. *Борисова Е.О.* Клиническая фармакология парентеральных форм глюкокортикостероидов // Лечебное дело. - 2007. - № 3. - С.20-23. [Borisova EO. Klinicheskaya farmakologiya parenteral'nyh form glyukokortikosteroidov [Clinical pharmacology of parenteral forms of glucocorticosteroids]. Lechebnoe delo [Medical business]. 2007; 3: 20-23. (In Russ.)]. File:///C:/Users/Downloads/klinicheskaya-farmakologiya-parenteralnyh-form-glyukokortikosteroidov.pdf
17. *Амиров Н.Б., Давлетшина Э.И., Васильева А.Г., Фатыхов Р.Г.* Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты» // Вестник современной клинической медицины. - 2021. - Т. 14, вып. 6. - С.94-104. [Amirov NB, Davletshina EI, Vasilieva AG, Fatykhov RG. Postkovidnyy sindrom: mul'tisistemnyye «defitsity» [Postcovid syndrome: multisystem «deficits»]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2021; 14 (6): 94-104. (In Russ.)]. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).94-104
18. *Qian X, Droste SK, Gutiérrez-Mecinas M, et al.* Rapid release of corticosteroidbinding globulin from the liver restrains the glucocorticoid hormone response to acute stress. J Endocrinology. 2011; 152 (10): 3738-3748. DOI: 10.1210/en.2011-1008
19. *Древаль А.В., Комердус И.В., Будул Н.А., и др.* Проявления гиперкортицизма у больных на фоне короткого курса лечения системными глюкокортикоидами // Русский медицинский журнал. - 2017. - №22. - С.1603-1606. [Dreval' AV, Komerdus IV, Budul NA, et al. Proyavleniya giperkortizma u bol'nyh na fone korotkogo kursa lecheniya sistemnymi glyukokortikoidami [Manifestations of hypercorticism in patients on a short course of treatment with systemic glucocorticoids]. Russkij medicinskij zhurnal [The Russian Medical Journal]. 2017; 22: 1603-1606. (In Russ.)]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_32244010_4966_9930.pdf
20. *Аверин Е.Е., Никитин А.Э., Поздняк А.О., и др.* Резолюция экспертного совета. Практические аспекты диагностики и коррекции калий- и магнийдефицитных состояний // Кардиология. - 2020. - Т.60 (2). - С. 155-164. [Averin EE, Nikitin AE, Pozdnyak AO, et al. Rezolyuciya ekspertnogo soveta. Prakticheskie aspekty diagnostiki i korrekcii kalij- i magnijdeficitnyh sostoyanij [Opinion of experts. Practical aspects of diagnosis and correction of potassium and magnesium deficiency conditions]. Kardiologiya [Cardiology]. 2020; 60 (2): 155-164. (In Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n972
21. *Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Клепикова М.В.* Лекарственно-индуцированный дефицит электролитов. Часть 1. Лекарственно-индуцированная гипокалиемия // Русский медицинский журнал. - 2020. - Т.11. - С. 20-28. [Ostroumova OD, Pereverzev AP, Klepikova MV. Lekarstvenno-inducirovannyj deficit elektrolitov. Chast' 1. Lekarstvenno-inducirovannaya gipokaliemiya [Drug-induced electrolyte deficiency. Part 1. Drug-induced hypokalemia]. Russkij medicinskij zhurnal [The Russian Medical Journal]. 2020; 11: 20-28. (In Russ.)]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_44217212_50362069.pdf
22. *Громова О.А., Трошин И.Ю.* Магний и «болезни цивилизации» // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 800 с. [Gromova OA, Torshin IYu. Magnij i «bolezni civilizacii» [Magnesium and the «diseases of civilization»]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2018; 800 p. (In Russ.)].
23. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Гришина Т.Р.* О синергизме калия и магния в поддержании функции миокарда // Кардиология. - 2016. - № 3. - С. 73-80. [Gromova OA, Torshin IYu, Kalacheva AG, Grischina TR. O synergizm kaliya i magniya v podderzhanii funkcii miokarda [On Synergism of Potassium and Magnesium in Maintenance of Myocardial Function]. Kardiologiya [Cardiology]. 2016; 3: 73-80. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.3.73-80>
24. *Sun H, Weaver CM.* Rising Trend of Hypokalemia Prevalence in the US Population and Possible Food Causes. J Am Coll Nutr. 2020; 1 (2): 1-7. DOI: 10.1080/07315724.2020.1765893
25. *Городецкий В.В., Талибов О.Б.* Препараты магния в медицинской практике. Малая энциклопедия магния // Москва: Медпрактика-М, 2003. - 44 с. [Gorodeckij VV, Talibov OB. Preparaty magniya v medicinskoj praktike [Magnesium preparations in medical practice]. Malaya enciklopediya magniya [Small Encyclopedia of Magnesium]. 2003; 44 p. (In Russ.)].
26. *Сычева Ю.А.* Роль коррекции дисбаланса макроэлементов в повышении эффективности лечения боль-

- ных гипертонической болезнью // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова. – 2012. - № 19(3). - С. 62–66. [Sycheva YuA. Rol' korrektsii disbalansa makroelementov v povyshenii effektivnosti lecheniya bol'nyh gipertonicheskoy bolezniyu [The role of correction of macronutrient imbalance in increasing the efficiency of treatment of hypertensive patients]. Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni IP Pavlova [Scientific Notes of IP Pavlov Saint Petersburg State Medical University]. 2012; 19 (3): 62–66. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/1607
27. Кроненберг Г.М., Мелмед М., Ларсен П.Р. Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия. Серия «Эндокринология по Вильямсу» // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 208 с. [Kronenberg GM, Melmed M, Larsen PR. Zabolevaniya kory nadpocheknikov i endokrinnaia arterial'naya gipertenziya; Seriya «Endokrinologiya po Vil'yamsu» [Diseases of the adrenal cortex and endocrine arterial hypertension; Williams Endocrinology Series]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2010; 208 p. (In Russ.)].
 28. Никуфоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – № 10 (2). - С. 87-93. [Nikiforov VV, Suranova TG, Chernobrovkina TYu et al. Novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID-19): kliniko-epidemiologicheskie aspekty [New Coronavirus Infection (Covid-19): Clinical and Epidemiological Aspects]. Arhivъ vnutrennej mediciny [Archive of Internal Medicine]. 2020; 10 (2): 87-93. (In Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93
 29. Ткачева О.Н., Котовский Ю.В., Алексанян Л.А., и др. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. - №19 (3). - С.131-137. [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Aleksanyan LA, et al. Novaya koronavirusnaya infektsiya SARS-CoV-2 u pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta: osobennosti profilaktiki, diagnostiki i lecheniya. Soglasovannaya pozitsiya ekspertov Rossijskoj associatsii gerontologov i geriatrov [New SARS-CoV-2 coronavirus infection in elderly and senile patients: specific features of prevention, diagnosis and treatment. Agreed position of experts of the Russian Association of Gerontologists and Geriatrics]. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2020; 19 (3): 131-137. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2601
 30. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Козина Н.А., и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по вопросам тактики ведения пациентов с коморбидной патологией, инфицированных SARS-Cov-2 // Терапевтический архив. - 2020. - №92 (9). - С. 13-19. [Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Koziova NA, et al. Soglasovannaya pozitsiya ekspertov Evrazijskoj associatsii terapevtov po voprosam taktiki vedeniya pacientov s komorbidnoj patologiej, infitsirovannyh SARS-Cov-2 [Consensus position of Eurasian Therapeutic Association experts on tactics of management of patients with comorbid pathology infected with SARS-Cov-2]. Terapevticheskij arhiv [Therapeutic Archive]. 2020; 92 (9): 13-19. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2601
 31. Bassetti M, Vena A, Giacobbe DR. The Novel Chinese Coronavirus (2019-nCoV) Infections: challenges for fighting the storm. European Journal of Clinical Investigation. 2020; 50 (3): 299-303. DOI: 10.1111/eci.13209
 32. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections— more than just the common cold. JAMA. 2020; 323 (8): 707–708. DOI: 10.1001/jama.2020.0757
 33. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. The New England Journal of Medicine. 2020; 382 (19): 1787-1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
 34. Barron E, Bakhai C, Kar P, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2020; 8 (10): 813-822. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30272-2
 35. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. J of Diabetes Science and Technology. 2020; 14 (4): 813-821. DOI: 10.1177/1932296820924469
 36. Sathish T, Tapp ME, Cooper ME, Zimmet P. Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes. Diabetes Metabolism. 2021; 47 (2): 101204. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.10.002
 37. Aggarwal G, Lippi G, Lavie C, et al. Diabetes mellitus association with coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. J Diabetes. 2020; 12 (11): 851-855. DOI: 10.1111/1753-0407.13091
 38. Калмыкова З.А., Кононенко И.В., Скляник И.А., и др. Гипергликемия и возможные механизмы повреждения β-клеток у пациентов с COVID-19 // Сахарный диабет. - 2020. - Т. 23. - №3. - С. 229-234. [Kalmykova ZA, Kononenko IV, Sklyanik IA, et al. Giperglikemiya i vozmozhnye mekhanizmy povrezhdeniya β-kletok u pacientov s COVID-19 [Hyperglycemia and possible mechanisms of β-cell damage in patients with COVID-19]. Saharnyj diabet [Diabetes Mellitus]. 2020; 23 (3): 229-234. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/DM12485
 39. Sanchis-Gomar F, Lavie C, Mehra M, et al. Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collide. Mayo Clin. Proc. 2020; 95 (7): 1445-1453. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.05.006
 40. Шварц Г.Я. Витамин Д и D-гормон // Москва: Анахарсис, 2005. – 152 с. [Shvarc GYa. Vitamin D i D-gormon [Vitamin D and D-hormone]. Moskva: Anaharsis [Moscow: Anacharsis]. 2005; 152 p. (In Russ.)].
 41. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D - смена парадигмы // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 576 с. [Gromova OA, Torshin IYu. Vitamin D - smena paradigmy [Vitamin D - a paradigm shift]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2017; 575 p. (In Russ.)].