



Intensive Care Med
<https://doi.org/10.1007/s00134-020-06223-y>

EDITORIAL

The ten reasons why corticosteroid therapy reduces mortality in severe COVID-19



Yaseen M. Arabi^{1*} , George P. Chrousos² and G. Umberto Meduri^{3,4}

© 2020 Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature

Десять объяснений как терапия кортикостероидами снижает смертность при COVID-19

Перевод В. С. Гороховского



Десять объяснений как терапия кортикостероидами снижает смертность при COVID-19

Yaseen M. Arabi , George P. Chrousos and G. Umberto Meduri

Недавнее открытие эффективности кортикостероидной терапии в снижении смертности у пациентов с тяжелой формой коронавирусной болезни-19 (COVID-19) является долгожданным прорывом [1–6]. В этой статье мы освещаем текущее понимание эффекта кортикостероидной терапии при тяжелой форме COVID-19.

1. Доказательства эффективности из рандомизированных контролируемых исследований у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) RECOVERY (*Randomised Evaluation of Covid-19 Therapy*) продемонстрировало, что дексаметазон (6 мг в день в течение 10 дней) у госпитализированных пациентов с COVID-19 снижает (i) 28-дневную смертность (отношение шансов 0,83; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,75–0,93), (ii) длительность госпитализации и (iii) переход к инвазивной механической вентиляции легких [1]. Наибольшее снижение смертности наблюдалось у тех, кто получал кислородную терапию или инвазивную механическую вентиляцию легких; не наблюдалось улучшения у пациентов без респираторной поддержки [1]. Проспективный метаанализ 7 РКИ дополнительно подтвердил пользу кортикостероидной терапии в снижении смертности тяжелобольных пациентов с COVID-19 (суммарное отношение шансов [OR] 0,66, 95% ДИ, 0,53–0,82) [2]. Это лучшее прямое доказательство в пользу терапии кортикостероидами при тяжелой форме COVID-19.

2. Доказательства эффективности при невирусном остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС).

Недавнее РКИ в Испании (n = 277) пациентов с ОРДС от умеренной до тяжелой степени тяжести показало, что дексаметазон (20 мг и 10 мг в течение 5 дней каждый), по сравнению с плацебо, был связан с увеличением дней без ИВЛ и более низкой смертностью. Обновленный метаанализ десяти РКИ показывает, что кортикостероидная терапия, начатая до 14 дня ОРДС, была связана со значительным сокращением продолжительности ИВЛ и госпитальной смертности (отношение рисков [OR] 0,67; 95% ДИ 0,52–0,87) [7].

3. Доказательства эффективности при внебольничной пневмонии.

Несколько систематических обзоров показали, что у пациентов, госпитализированных с внебольничной пневмонией (ВП), кортикостероидная терапия ассоциировалась со снижением смертности, продолжительности пребывания в стационаре и времени до достижения клинической стабильности [8].

4. Нарушение регуляции иммунного ответа при COVID-19.



Кортикостероидная терапия направлена на поддержку центральной регуляторной функции активированного глюкокортикоидного рецептора α (GC-GR α) на протяжении всего развития и разрешения заболевания. Дисрегулируемый иммунный ответ, наблюдаемый при COVID-19, качественно аналогичен таковому при многофакторном ОРДС [9]. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 экспрессия глюкокортикоидных рецепторов в миелоидных клетках бронхоальвеолярного лаважа отрицательно связана с нейтрофильным воспалением легких, НЕТозом и тяжестью симптомов [10]. Трансляционные исследования у пациентов с ОРДС, рандомизированных для приема метилпреднизолона, продемонстрировали способность кортикостероидной терапии восстанавливать клеточные концентрации и функции активированного GC-GR α , что приводит к подавлению системных и легочных ядерных факторов - кВ-активируемых маркеров воспаления, коагуляция и фибропролиферации [11, 12]. Биологическое улучшение было связано с ускорением разрешения болезни [11]. Необходима дальнейшая работа, чтобы понять влияние терапии кортикостероидами на иммунный ответ на COVID-19.

5. Результаты компьютерной томографии и патологические находки.

Результаты компьютерной томографии находки в виде матового стекла и гистопатологические особенности (патологоанатомические исследования) диффузного альвеолярного повреждения и острой фибринозной и организующей пневмонии [13] соответствуют воспалительным заболеваниям легких способным ответить на кортикостероидную терапию.

6. Роль оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники.

Данные исследований тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) предполагают, что инфицирование SARS-CoV-2 связано с нарушением стрессовой реакции выделения кортизола (рис. 1).

7. Микротромбы и коагулопатия.

Патогенез заболевания COVID-19, по-видимому, вызван нарушением регуляции системного и легочного воспаления, а также повреждением эндотелия, гиперкоагуляцией и тромбозом [14, 15]. Образование тромбоцитов-фибриновых тромбов в мелких артериальных сосудах обычно наблюдается при патологоанатомическом исследовании легких пациентов с COVID-19 [16]. Новые данные показывают, что гиперкоагуляция у COVID-19 вызвана нерегулируемым высвобождением внеклеточных ловушек нейтрофилов (NET). В экспериментальной модели на лошадях дексаметазон уменьшал образование NET [17], что может способствовать наблюдаемому положительному эффекту от терапии кортикостероидами при COVID-19.

8. Приемлемый профиль безопасности.

Краткосрочная (до 4 недель) терапия кортикостероидами у пациентов с опасным для жизни системным воспалением переносится хорошо. Данные систематических обзоров



ВП и ОРДС показали, что кортикостероидная терапия была связана с преходящей гипергликемией, но не увеличивала частоту желудочно-кишечных кровотечений, нервно-мышечной слабости или нозокомиальных инфекций [8, 12]. Гипергликемия не повлияла на исход. Недавние данные свидетельствуют о том, что GR α необходим для активации и укрепления врожденного иммунитета и при правильном применении (т. Е. Соответствующая продолжительность приема кортикостероидов) связан с восстановлением анатомии и функции пораженных тканей, а также с параллельным поддержкой адаптивного иммунитета. Связанное с лечением кортикостероидами подавление системного и легочного воспаления может снизить риск развития внутрибольничных инфекций за счет (i) уменьшения продолжительности искусственной вентиляции легких, (ii) достижения среды, менее благоприятной для внутри- и внеклеточного роста бактериальных патогенов, часто встречающиеся при ОРДС (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.), и (iii) улучшение функции фагоцитарных нейтрофилов (зависящей от опсонизация и внутриклеточное уничтожение [18].

9. Долгосрочный результат.

В РКИ пациентов с ОРДС терапия кортикостероидами была связана с улучшением выживаемости, которое сохранялось после выписки из больницы до одного года (предел измерения) [19]. Обширная литература предполагает, что провоспалительные цитокины действительно влияют на мозг и могут участвовать в патогенезе депрессии и посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Данные пяти небольших РКИ (n = 292) предполагают, что более длительная терапия кортикостероидами может быть связана с более низкими показателями тревожности и улучшением симптоматики ПТСР. Связанное с кортикостероидной терапией сокращение продолжительности искусственной вентиляции легких и седации также может иметь положительное влияние на долгосрочные симптомы посттравматического стрессового расстройства и когнитивные функции.

10. Масштабируемость.

Низкая стоимость и широкая доступность делают терапию кортикостероидами обоснованной и доступной во всем мире для людей с разным уровнем дохода. Недавние данные о терапии кортикостероидами представляют собой важную веху в лечении COVID-19, хотя остается много вопросов. Усилия по внедрению протоколов терапии кортикостероидами во всем мире должны быть подкреплены данными, касающимися обобщения наблюдаемого эффекта в рандомизированных контролируемых исследованиях по подгруппам пациентов, различным популяциям и ресурсам. Необходимы дополнительные данные для оценки влияния типа кортикостероида, времени начала, дозы, режима введения, продолжительности и постепенного изменения дозы на исход. А также для (i) определения способов корректировки дозы и продолжительности лечения на основе лабораторных параметров оксигенации и воспаления, и (ii) оценки воздействия сопутствующих вмешательств, направленных на улучшение ответа на терапию кортикостероидами [20]. В настоящее



время имеются ограниченные данные о влиянии терапии кортикостероидами на репликацию SARS CoV-2 и о потенциальных преимуществах сопутствующего противовирусного лечения. Следует изучить взаимодействие между терапией кортикостероидами и другими терапевтическими средствами против COVID-19, такими как интерфероны (IFN) [21] и антикоагулянты. В заключение, кортикостероидная терапия является безопасным и эффективным вмешательством в подавление интегрированных путей воспаления-коагуляции-фибропролиферации на легочном и системном уровне у пациентов с COVID-19. Существует этическая необходимость инвестиций в эту область исследований.

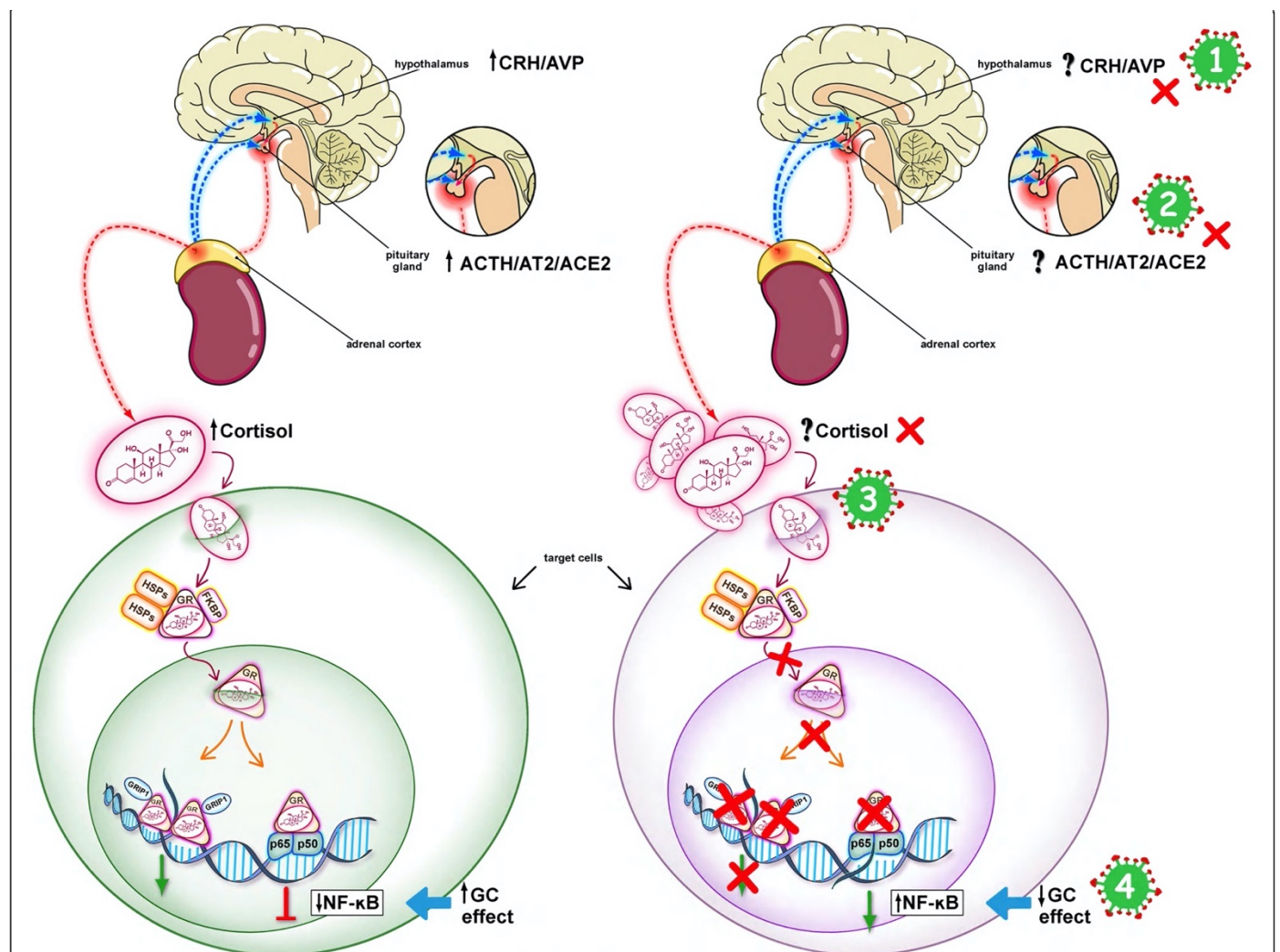


Рисунок 1 Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковый ответ (ГГНО) при COVID-19. На левой панели показан ответ интактной оси ГГН на стресс, ведущий к подавлению NF-κB. На правой панели показаны механизмы, потенциально участвующие в нарушении реакции оси ГГН на стресс при COVID-19. COVID-19 может быть связан с CIRCI в результате ингибирования оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники (HPA) на любом или всех ее уровнях, как показано красными крестиками: (1) Гипоталамус (CRH / AVP), (2) гипофиз (ACTH / AT2 / ACE2), (3) кора надпочечников (кортизол) и (4) ткани-мишени (рецепторы глюкокортикоидов) системы сигнализации. При CIRCI резистентность тканей-мишеней к глюкокортикоидам может возникать даже при повышенных уровнях циркулирующего кортизола. SARS-CoV-2 имеет эпитоп, который связывает фермент ACE2, облегчая проникновение в клетки-хозяева, что может влиять на функцию оси ГГН на уровне (2). SARS-CoV-2 может содержать пептид, имитирующий АКТГ, который может действовать как агонист или антагонист рецептора АКТГ на уровне (3). Длительное лечение глюкокортикоидами показано при нарушении выработки кортизола и / или чувствительности тканей-мишеней к кортизолу CIRCI. Критическая недостаточность кортикостероидов, связанная с заболеванием, кортикотропин-рилизинг-гормон CRH, аргинин-вазопрессин AVP, ангиотензин-превращающий фермент 2 ACE2, ангиотензин 2 AT2, кортикотропин ACTH, GR-глюкокортикоидный рецептор GR – альфа, белок теплового шока HSP1, коактивирующий белок теплового шока FKBP ядерный фактор p65 / p50 (NF) -κB



Літэратура

1. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ (2020) Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—Preliminary Report. *N Engl J Med*.
2. WHO REACT Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, Annane D, Azevedo LCP, Berwanger O, Cavalcanti AB, Dequin PF, Du B, Emberson J, Fisher D, Giraudeau B, Gordon AC, Granholm A, Green C, Haynes R, Heming N, Higgins JPT, Horby P, Juni P, Landray MJ, Le Gouge A, Leclerc M, Lim WS, Machado FR, McArthur C, Meziani F, Moller MH, Perner A, Petersen MW, Savovic J, Tomazini B, Veiga VC, Webb S, Marshall JC (2020) Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-
3. Lamontagne F, Agoritsas T, Macdonald H, Leo YS, Diaz J, Agarwal A, Appiah JA, Arabi Y, Blumberg L, Calfee CS, Cao B, Cecconi M, Cooke G, Dunning J, Geduld H, Gee P, Manai H, Hui DS, Kanda S, Kawano-Dourado L, Kim YJ, Kissoon N, Kwizera A, Laake JH, Machado FR, Qadir N, Sarin R, Shen Y, Zeng L, Brignardello-Petersen R, Lytvyn L, Siemieniuk R, Zeraatkar D, Bartoszko J, Ge L, Maguire B, Rochwerg B, Guyatt G, Vandvik PO (2020) A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 370:m3379.
4. Writing Committee for the REMAP-CAP, Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, van Bentum-Puijk W, Berry L, Bhimani Z, Bonten M, Bradbury C, Brunkhorst F, Buxton M, Buzgau A, Cheng AC, de Jong M, Detry M, Estcourt L, Fitzgerald M, Goossens H, Green C, Haniffa R, Higgins AM, Horvat C, Hulleger SJ, Kruger P, Lamontagne F, Lawler PR, Linstrum K, Litton E, Lorenzi E, Marshall J, McAuley D, McGlothlin A, McGuinness S, McVerry B, Montgomery S, Mouncey P, Murthy S, Nichol A, Parke R, Parker J, Rowan K, Sanil A, Santos M, Saunders C, Seymour C, Turner A, van de Veerdonk F, Venkatesh B, Zarychanski R, Berry S, Lewis RJ, McArthur C, Webb SA, Gordon AC (2020) Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA*.
5. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, Avezum A, Lopes RD, Bueno FR, Silva M, Baldassare FP, Costa ELV, Moura RAB, Honorato MO, Costa AN, Damiani LP, Lisboa T, Kawano-Dourado L, Zampieri FG, Olivato GB, Righy C, Amendola CP, Roepke RML, Freitas DHM, Forte DN, Freitas FGR, Fernandes CCF, Melro LMG, Junior GFS, Morais DC, Zung S, Machado FR, Azevedo LCP, Investigators CC-BI (2020) Effect of dexamethasone



on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA*.

6. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefevre G, Voiriot G, Badie J, Francois B, Aubron C, Ricard JD, Ehrmann S, Jouan Y, Guillon A, Leclerc M, Coffre C, Bourgoin H, Lengelle C, Caille-Fenerol C, Tavernier E, Zohar S, Giraudeau B, Annane D, Le Gouge A, Group CCT, the C-TN (2020) Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*.
7. Villar J, Confalonieri M, Pastores SM, Meduri GU (2020) Rationale for prolonged corticosteroid treatment in the acute respiratory distress syndrome caused by Coronavirus disease 2019. *Crit Care Explor* 2:e0111
8. Torres A, Ferrer M, Niederman MS (2018) Adjuvant therapies in critical care: steroids in community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 44:478–481
9. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Bruggen MC, O'Mahony L, Gao Y, Nadeau K, Akdis CA (2020) Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 75:1564–1581
10. Park JH, Lee HK (2020) Re-analysis of single cell transcriptome reveals that the NR3C1-CXCL8-neutrophil axis determines the severity of COVID-19. *Front Immunol* 11:2145
11. Meduri GU, Annane D, Chrousos GP, Marik PE, Sinclair SE (2009) Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS: rationale for prolonged glucocorticoid therapy. *Chest* 136:1631–1643
12. Annane D, Pastores SM, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, Briegel J, Carcillo J, Christ-Crain M, Cooper MS, Marik PE, Meduri GU, Olsen KM, Rochweg B, Rodgers SC, Russell JA, Van den Berghe G (2017) Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): a narrative review from a multispecialty task force of the society of critical care medicine (SCCM) and the European society of intensive care medicine (ESICM). *Intensive Care Med* 43:1781–1792
13. Copin MC, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D, Lille C-I, Anatomopathology G (2020) Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med* 46:1124–1126
14. Joly BS, Siguret V, Veyradier A (2020) Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* 46:1603–1606
15. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Fagot Gandet F, Fafi-Kremer S, Castelain V, Schneider F, Grunebaum L, Angles-Cano E, Sattler L, Mertes PM, Meziani F, Group CT (2020) High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2



infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 46:1089–1098

16. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, Rech R, Colombo R, Antinori S, Corbellino M, Galli M, Catena E, Tosoni A, Gianatti A, Nebuloni M (2020) Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*.
 17. Vargas A, Boivin R, Cano P, Murcia Y, Bazin I, Lavoie JP (2017) Neutrophil extracellular traps are downregulated by glucocorticosteroids in lungs in an equine model of asthma. *Respir Res* 18:207
 18. Kaufmann I, Briegel J, Schliephake F, Hoelzl A, Chouker A, Hummel T, Schelling G, Thiel M (2008) Stress doses of hydrocortisone in septic shock: beneficial effects on opsonization-dependent neutrophil functions. *Intensive Care Med* 34:344–349
 19. Meduri GU, Siemieniuk RAC, Ness RA, Seyler SJ (2018) Prolonged low-dose methylprednisolone treatment is highly effective in reducing duration of mechanical ventilation and mortality in patients with ARDS. *J Intensive Care* 6:53
 20. Meduri GU, Chrousos GP (2020) General adaptation in critical illness: glucocorticoid receptor-alpha master regulator of homeostatic corrections. *Front Endocrinol* 11:161
 21. Jalkanen J, Pettila V, Huttunen T, Hollmen M, Jalkanen S (2020) Glucocorticoids inhibit type I IFN beta signaling and the upregulation of CD73 in human lung. *Intensive Care Med*
-