



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacsmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписные индексы

По каталогу «Журналы России» на 2020 г. агентства «Роспечать»:

82125 – для индивидуальных подписчиков;

82126 – для организаций.

Подписка на сайте издателя

<https://service.iacsmac.ru>

Адрес для корреспонденции

214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
www.cmac-journal.ru

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2020.

Содержание

- Зайцев А.А.
84 Письмо в редакцию

Болезни и возбудители

- Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л., Чернов С.А., Рыбка М.М., Крюков Е.В., Ключников И.В., Семенов В.Ю., Орлов И.Н.
88 Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19
- Миронов К.О., Ярыгина Е.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В.
92 Генетическая характеристика *Neisseria meningitidis*, выделенных от больных генерализованными формами менингококковой инфекции на территории Смоленской области

Антимикробные препараты

- Веселов А.В.
96 Таблетированная форма позаконазола: клиническая фармакология и актуальные данные практического применения в онкогематологии
- Дехнич Н.Н., Тряпышко А.А., Трушин И.В., Кузьменков А.Ю., Козлов Р.С.
119 Нифурател в эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых: результаты рандомизированного, сравнительного клинического исследования
- Тапальский Д.В., Петровская Т.А., Козлова А.И., Эйдельштейн М.В.
128 Потенцирование антибактериальной активности колистина в отношении множественно- и экстремально-резистентных клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* антибиотиками разных групп

Антибиотикорезистентность

- Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю.
137 Организация данных как основа локального мониторинга антибиотикорезистентности
- Куцевалова О.Ю., Козель Ю.Ю., Розенко Д.А., Мартынов Д.В., Коршункова О.В.
143 Анализ антибиотикорезистентности основных грамотрицательных патогенов в стационарах Ростова-на-Дону и области

Опыт работы

- Жаркова Л.П., Кречикова О.И., Чагарян А.Н., Козлов Р.С.
149 Носительство *Streptococcus pneumoniae* среди организованных детей города Смоленска
- Буркальцева М.В., Лазарева А.В., Плетенева Е.А., Шабурова О.В., Крылов С.В., Михайлова Н.А., Поддубиков А.В., Лазарев С.А., Зверев В.В., Крылов В.Н.
155 Визуализация взаимодействий бактерий разных видов, коинфицирующих легкие при муковисцидозе

Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19

Зайцев А.А.¹, Голухова Е.З.², Мамалыга М.Л.², Чернов С.А.¹, Рыбка М.М.², Крюков Е.В.¹, Ключников И.В.², Семенов В.Ю.², Орлов И.Н.²

¹ ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:
Андрей Алексеевич Зайцев
Эл. почта: a-zaicev@yandex.ru

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, глюкокортикостероиды, метилпреднизолон, пульс-терапия.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Изучить эффективность и безопасность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 57 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19, которые получали пульс-терапию метилпреднизолоном по 500 мг/сут в/в в течение 2–3 дней. Проводилось комплексное обследование пациентов до и после пульс-терапии, которое включало клинические (оценка выраженности и длительности лихорадки, анализ показателей газообмена), инструментальные (компьютерная томография) и лабораторные методы, в том числе определение С-реактивного белка, прокальцитонина, D-димера.

Результаты. Применение пульс-терапии метилпреднизолоном приводило к улучшению газообмена (средние сроки восстановления SpO₂ составили 3,9 ± 0,25 суток), нормализации температуры тела (в среднем в течение 2,1 ± 0,2 суток), существенному снижению уровня маркеров воспаления – С-реактивного белка, D-димера. Усиление респираторной поддержки (перевод в ОРИТ) не потребовалось ни в одном случае. Пульс-терапия глюкокортикостероидами характеризовалась хорошей переносимостью и не приводила к развитию бактериальных осложнений.

Выводы. Пульс-терапия метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19 позволяет снизить активность системного воспалительного ответа, приводит к уменьшению степени выраженности коагуляционных нарушений и способствует восстановлению оксигенирующей функции легких. Учитывая высокую эффективность и низкую стоимость пульс-терапии метилпреднизолоном, данный метод является одним из наиболее перспективных при ведении больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19. Необходимы дальнейшие исследования для установления прогностических критериев высокого риска прогрессирования для определения оптимального времени для добавления терапии глюкокортикостероидами.

Original Article

Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in patients with COVID-19

Zaitsev A.A.¹, Golukhova E.Z.², Mamalyga M.L.², Chernov S.A.¹, Rybka M.M.², Kryukov E.V.¹, Klyuchnikov I.V.², Semyonov V.Yu.², Orlov I.N.²

¹ Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia

² A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

Contacts:
Andrey A. Zaitsev
E-mail: a-zaicev@yandex.ru

Key words: novel coronavirus infection, COVID-19, corticosteroids, methylprednisolone, pulse therapy.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Objective. To assess efficacy and safety of methylprednisolone pulse therapy in patients with COVID-19.

Materials and methods. A retrospective analysis of 57 patients with moderate and severe novel coronavirus infection (COVID-19) receiving methylprednisolone pulse therapy (500 mg/day IV for 2–3 consecutive days) was performed. Pre- and post-therapy examination of the patients included clinical (severity and duration of fever, gas exchange parameters), imaging (computed tomography) and laboratory tests (including C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer).

Results. Methylprednisolone pulse therapy resulted in improved gas exchange (the mean duration of SpO₂ recovery was 3.9 ± 0.25 days), body temperature normalization (the mean time to defervescence was 2.1 ± 0.2 days), significant decrease in inflammatory marker levels (CRP, D-dimer). No patients required an enhancement of respiratory support (transfer to ICU). Methylprednisolone pulse therapy was well-tolerated and did not cause bacterial complications.

Conclusions. Methylprednisolone pulse therapy in patients with COVID-19 was shown to decrease activity of systemic inflammatory response, severity of coagulation disorders and contribute to recovery of gas exchange lung function. Given the high efficacy and low cost of methylprednisolone pulse therapy, it could be one of the promising approaches to the management of patients with moderate and severe COVID-19. Further studies are needed to determine prognostic criteria of progression and optimal time for initiation of corticosteroid therapy.

Зайцев А.А. и соавт.

Введение

Известно, что в патогенезе тяжелого поражения легких при COVID-19 основную роль играет избыточный ответ иммунной системы со стремительно развивающимся тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов («цитокиновый шторм»). Таким образом, снижение активности системного воспалительного ответа (СВО) является одной из актуальных проблем лечения пациентов с COVID-19, поскольку этот процесс запускает патофизиологические механизмы коагуляционного каскада и повреждения легких [1, 2]. В международных и национальных документах по ведению пациентов с COVID-19 с целью купирования явлений «цитокинового шторма» приоритет отдается иммуносупрессивным препаратам из группы моноклональных антител. Для лечения «цитокинового шторма» при тяжелом течении COVID-19 рекомендованы блокаторы ИЛ-6 – тоцилизумаб и сарилумаб; в качестве препаратов второй линии возможно применение ингибиторов ИЛ-1 [4]. У пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 рассматривается возможность применения ингибиторов янус-киназ (барицитиниб и тофацитиниб) в качестве дополнительной терапии. Однако признается, что их эффективность пока недостаточно изучена. Роль же глюкокортикостероидов (ГКС) в терапии COVID-19 пока не определена. Например, в ряде исследований и рекомендательных документов рассматривается возможность использования ГКС в терапии пациентов с коронавирусной инфекцией при наличии противопоказаний к применению моноклональных антител [3, 4], но рекомендуемые дозы составляют 0,5–1,0 мг/кг/сут. В итальянских рекомендациях также указаны небольшие дозы ГКС при лечении интерстициального поражения легких при COVID-19. Кроме того, метилпреднизолон присутствует в протоколе Медицинского института Восточной Вирджинии, где его применение рекомендовано у пациентов в ОРИТ, используя нагрузочную дозу 40 мг каждые 12 ч. в течение минимум 7 дней или до окончания реанимационного периода [5]; у больных с недостаточным ответом доза увеличивается до 80 мг каждые 12 ч. [6]. В китайских рекомендациях отмечена возможность применения ГКС коротким курсом (3–5 дней) в дозе 1–2 мг/кг/сут [7]. В других работах также рассматривается возможность использования системных ГКС при тяжелых осложнениях COVID-19 [8–10]. Согласно международным рекомендациям по лечению сепсиса и септического шока, ГКС назначаются коротким курсом с использованием небольших доз у пациентов с нестабильной гемодинамикой [11]. Наиболее интересными являются данные, полученные в исследовании Fadel R. и соавт., где в терапии COVID-19 использовался ранний короткий курс (3 дня) метилпреднизолона в дозе 0,5–1 мг/кг/сут, разделенной на 2 внутривенных инфузии. Было показано, что раннее применение метилпреднизолона при появлении дыхательной недостаточности может замедлить прогрессирование процесса у пациентов с COVID-19 [16]. Вместе с тем в ряде исследований не обнаружено выраженного положительного эффекта от применения ГКС при ведении больных с вирусными поражениями легких [12–15]. Напротив, отмечалось, что применение ГКС может вызывать увеличение летальности и пролонгиро-

вание периода вирусной нагрузки. Следует отметить, что подавляющее число работ основано на результатах ведения больных с гриппом, SARS-CoV и MERS-CoV, что, на наш взгляд, совершенно неприменимо к инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Кроме того, слабый эффект ГКС, отмечавшийся в ранних наблюдениях больных с COVID-19, вероятно, связан с применением низких доз. Все это свидетельствует о необходимости получения новых убедительных данных об эффективности и безопасности применения ГКС у пациентов с COVID-19.

Цель данного исследования – изучить эффективность и безопасность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 57 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19, которые получали пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 500 мг/сут в/в в течение 2–3 дней (на курс 1–1,5 г метилпреднизолона в/в). Полное комплексное обследование этих пациентов до и после пульс-терапии ГКС включало клинические, инструментальные и лабораторные методы.

Статистический анализ данных выполняли с помощью компьютерной программы Statistica 10. Анализ различий между группами проводили с использованием t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна – Уитни. Проверку принадлежности выборок к нормальному распределению осуществляли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов составил 48,9 лет (Таблица 1). Среди них 82,6% были мужчины, 17,4% – женщины. Средний индекс массы тела (ИМТ) у обследо-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19 (n = 57)

Показатель	Значение
Возраст, лет	48,9 ± 2,1
Время от начала заболевания, сутки	6,7 ± 0,4
Мужчины, %	82,6
Женщины, %	17,4
Длительность терапии ГКС, сутки	2,2 ± 0,09
Длительность госпитализации (койко-дней)	14,8 ± 0,7
ИМТ, кг/м ²	29,5 ± 0,87
Кашель, %	100
Боль в груди, %	25
Одышка, %	62,5
Температура более 37,5°C, %	100
Слабость, %	68,7
Головная боль, %	25
Боль в мышцах, %	31,2

ванных составлял 29,5 кг/м², а 39,6% пациентов имели ожирение различной степени. У 63,2% больных наблюдалось поражение легких более 50% (КТ-3), у 33,3% – поражение легочной ткани на уровне 25–50% (КТ-2) и у 2 пациентов (3,5%) – поражение легких более 75% (КТ-4). Уровень С-реактивного белка (СРБ) у больных, получавших пульс-терапию метилпреднизолоном, составил 95,6 ± 55,9 мг/л. Среднее время от начала заболевания до назначения ГКС составило 6,7 ± 0,4 сут. Терапия метилпреднизолоном проводилась в среднем 2,2 ± 0,09 сут, при этом средняя длительность госпитализации составила 14,8 ± 0,7 сут.

Клинические проявления заболевания были весьма разнообразны. Так, непродуктивный кашель и лихорадка наблюдались у всех пациентов, жалобы на одышку предъявляли 62% больных, 68,7% отмечали общую слабость; боль в мышцах, грудной клетке и головная боль наблюдались соответственно в 31,2%, 25% и 25% случаев.

У всех пациентов, включенных в анализ, имелись критерии для назначения упреждающей противовоспалительной терапии с целью предотвращения «цитокинового шторма». А именно: длительная (> 5 суток) лихорадка, появление признаков дыхательной недостаточности (эпизоды снижения SpO₂ < 92%), прогрессирующее поражение легких по результатам КТ, повышение уровня СРБ > 50 мг/л.

До начала терапии у 80% больных регистрировалась температура тела от 38°C до 39°C, а у 20% – > 39°C. На фоне терапии метилпреднизолоном температура тела нормализовалась у всех пациентов в течение 2,1 ± 0,2 сут. Среднее значение SpO₂ до лечения составило 92,2 ± 0,42%. Перед началом терапии у 53,8% больных показатель SpO₂ составлял 90%, а у 30,8% пациентов сатурация была < 90% на фоне оксигенотерапии с пото-

ком 7–10 л/мин. После пульс-терапии метилпреднизолоном наблюдалось повышение SpO₂ > 95%, что свидетельствует о восстановлении оксигенирующей функции легких, при этом средние сроки восстановления SpO₂ составили 3,9 ± 0,25 сут.

Улучшение газообменной функции легких у пациентов с COVID-19 обусловлено, вероятно, снижением активности СВО, который также является одним из основных триггеров, провоцирующих каскад коагуляционных нарушений. Терапия ГКС приводит не только к снижению уровня СРБ в 7,6 раз (в среднем до 12,9 ± 2,1 мг/л), но и в большинстве случаев к его восстановлению до нормальных значений, тогда как до лечения средний уровень СРБ был 97,5 ± 7,8 мг/л. При этом у 36,6% пациентов он превышал 100 мг/л, а у 48% находился в пределах 50–100 мг/л. Все это свидетельствует об эффективном снижении воспалительного ответа при применении пульс-терапии метилпреднизолоном. Аналогичный характер изменений выявлен при анализе уровня D-димера. Так, до применения пульс-терапии его уровень составлял 1028,3 ± 53,6 мкг/л, а после – 672,6 ± 45,2 мкг/л. Данные изменения позволяют утверждать, что пульс-терапия ГКС уменьшает коагуляционные нарушения на фоне снижения СВО.

Наиболее важное наблюдение нашего исследования заключается в том, что ни одному пациенту из обследуемой группы не потребовалось усиление респираторной поддержки (перевод в ОРИТ). Лишь одному больному (1,75%) с ожирением 3 ст. в связи с сохраняющейся дыхательной недостаточностью и необходимостью высокопоточной оксигенотерапии потребовалось дополнительное введение тоцилизумаба на 2-е сутки после терапии метилпреднизолоном.

Следует подчеркнуть, что в период анализируемого госпитального лечения (14–17 суток) пульс-терапия метилпреднизолоном не приводила к бактериальным осложнениям. Об этом свидетельствует тот факт, что за весь период наблюдения у исследованных пациентов не выявлено клинических признаков бактериальной инфекции, а также увеличения уровня прокальцитонина (ПКТ). Так, после курса лечения метилпреднизолоном уровень ПКТ у всех пациентов составлял < 0,5 нг/мл (0,08 ± 0,014 нг/мл).

Таким образом, результаты исследования показали, что пульс-терапия ГКС в ранние сроки у пациентов с COVID-19 позволяет не только снизить активность СВО, но и уменьшить степень выраженности коагуляционных нарушений, а также способствует восстановлению оксигенирующей функции легких и не вызывает тяжелых бактериальных осложнений. Впервые получен значимый терапевтический эффект после применения пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 500 мг/сут в/в курсом 2–3 дня. Учитывая высокую эффективность и низкую стоимость пульс-терапии метилпреднизолоном в отличие от лечения моноклональными антителами, данный метод является одним из наиболее перспективных при ведении больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19. Необходимы дальнейшие исследования для определения прогностических критериев высокого риска прогрессирования для определения оптимального времени для добавления терапии ГКС.

Таблица 2. Изменения клинико-лабораторных показателей при пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19 (n = 57)

Показатель	До лечения	После лечения	P
Объем поражения легких по результатам КТ, %	41,3 ± 3,6	38,9 ± 3,4	> 0,05
Температура тела, °C	38,2 ± 0,1	36,2 ± 0,07	< 0,05
ЛДГ, МЕ/л	324 ± 18,6	211 ± 11,7	< 0,01
D-димер, мкг/л	1028,3 ± 53,6	672,6 ± 45,2	< 0,05
C-реактивный белок, мг/л	97,5 ± 7,8	12,9 ± 2,1	< 0,01
Фибриноген, г/л	4,4 ± 0,52	2,9 ± 0,37	> 0,05
Гемоглобин, г/л	134,1 ± 18,7	134,2 ± 18,1	> 0,05
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,7 ± 0,9	7,3 ± 0,9	> 0,05
Лимфоциты, %	23,2 ± 2,8	33,9 ± 4,6	> 0,05
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	185,4 ± 11,1	353,7 ± 22,7	< 0,05
Прокальцитонин, нг/мл	0,11 ± 0,015	0,08 ± 0,014	> 0,05
SpO ₂ , %	92,2 ± 0,42	96,8 ± 0,17	< 0,01
Сроки нормализации температуры тела (сутки)		2,1 ± 0,2	
Сроки нормализации SpO ₂ (сутки)		3,9 ± 0,25	

Литература

1. 2019 novel coronavirus: Symptoms and treatment. The official website of the Government of Canada. Available at: www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/symptoms.html. Accessed June 03, 2020.
2. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Novel Coronavirus Available at: www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html. Accessed June 03, 2020.
3. Zhang W., Zhao Y., Zhang F., Wang Q., Li T., Liu Z., et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China. *Clin Immunol.* 2020;214:108393. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108393
4. Ministry of Health of the Russian Federation. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 7 (06/03/2020). Russian. (Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 7 (03.06.2020 г.))
5. Marik P. EVMS critical care COVID-19 management protocol. Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA. April 6, 2020. Available at: www.evms.edu/media/evms_public/departments/internal_medicine/EVMS_Critical_Care_COVID-19_Protocol.pdf. Accessed June 03, 2020.
6. Critical Care COVID-19 Management Protocol. (updated 5-14-2020). Available at: www.evms.edu/media/evms_public/departments/internal_medicine/Marik-Covid-Protocol-Summary.pdf. Accessed June 03, 2020.
7. Du B., Qiu H., Zhan X., Wang Y., Kang H., Li X., et al. Pharmacotherapeutics for the new Coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi* 2020;43(3):173-176. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.005
8. Sun P., Lu X., Xu C., Sun W., Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence *J Med Virol.* 2020;92(6):548-551. DOI: 10.1002/jmv.25722
9. Chan K.W., Wong V.T., Tang S.C.W. COVID-19: an update on the epidemiological, clinical, preventive and therapeutic evidence and guidelines of integrative Chinese-Western medicine for the management of 2019 novel coronavirus disease. *Am J Chin Med.* 2020;48(3):737-762. DOI: 10.1142/S0192415X20500378
10. Bassetti M., Vena A., Giacobbe D.R. The Novel Chinese Coronavirus (2019-nCoV) Infections: challenges for fighting the storm. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(3):e13209. DOI: 10.1111/eji.13209
11. Rhodes A., Evans L., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6
12. Auyeung T.W., Lee J.S., Lai W.K., Choi C.H., Lee H.K., Lee J.S., et al. The use of corticosteroid as treatment in SARS was associated with adverse outcomes: a retrospective cohort study. *J Infect.* 2005;51(2):98-102. DOI: 10.1016/j.jinf.2004.09.008
13. Ho J.C., Ooi G.C., Mok T.Y., Chan J.W., Hung I., Lam B., et al. High-dose pulse versus nonpulse corticosteroid regimens in severe acute respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(12):1449-1456. DOI: 10.1164/rccm.200306-766OC
14. Yin-Chun Yam L., Lau A.C., Lai F.Y., Shung E., Chan J., Wong V. Corticosteroid treatment of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *J Infect.* 2007;54(1):28-39. DOI: 10.1016/j.jinf.2006.01.005
15. Chen R.C., Tang X.-P., Tan S.-Y., Liang B.-L., Wan Z.-Y., Fang J.-Q., et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: the Guangzhou experience. *Chest.* 2006;129(6):1441-1452. DOI: 10.1378/chest.129.6.1441
16. Fadel R., Austin R., Morrison P., Zachary R Smith Z.R., Chaudhry Z., Bhargava P., et al. Early short course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa601. DOI: 10.1093/cid/ciaa601