

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ORIGINAL RESEARCHES

<https://doi.org/10.17816/mechnikov45894>

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ЯНУС-КИНАЗ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

С.А. Сайганов, В.И. Мазуров, Е.С. Мельников, Э.Л. Латария

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Сайганов С.А., Мазуров В.И., Мельников Е.С., Латария Э.Л. Возможности применения ингибиторов янус-киназ в комплексном лечении пациентов с COVID-19 // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2020. – Т. 12. – № 4. – С. 15–24. <https://doi.org/10.17816/mechnikov45894>

Поступила: 25.09.2020

Одобрена: 10.11.2020

Принята: 14.12.2020

♦ **Введение.** На сентябрь 2020 г. зарегистрировано более 30 млн случаев заболевания и более 970 тыс. летальных исходов от COVID-19. Продолжается анализ эффективности антагонистов интерлейкина-6, интерлейкина-1, ингибиторов янус-киназ в терапии новой коронавирусной инфекции. В настоящее время акцент сделан на внедрение в широкую практику российской вакцины от SARS-COV-2, которая получила название Спутник V.

Цель исследования — сравнить влияние комплексной терапии с применением барицитиниба и дексаметазона на течение интерстициальной пневмонии, вызванной COVID-19.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 122 человек, госпитализированных в центр по лечению больных COVID-19 клиники СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Все пациенты были разделены на три группы: первая группа — 64 пациента, получавших комплексную терапию, включавшую барицитиниб; вторая группа — 33 пациента, в комплексную терапию которых входил дексаметазон; третья группа — 25 пациентов группы сравнения (стандартная комплексная терапия).

Результаты. В первой группе объем поражения легких у пациентов составлял 25–75 % (КТ II–III степеней) у 78,1 % больных, более 75 % — у 14,1 % больных, что сопровождалось тяжелыми клиническими проявлениями, высокими показателями лабораторных исследований. На фоне терапии положительная динамика по КТ наблюдалась в 48,4 % случаев. Во второй группе пациентов объем поражения легочной ткани по КТ II–III степеней наблюдался у 84,9 % обследуемых, клинико-лабораторные показатели соответствовали среднетяжелому течению. На фоне комплексной терапии положительная динамика по КТ отмечена в 18,2 % случаев. В группе сравнения на фоне терапии положительная динамика по КТ зарегистрирована у 56 % пациентов. У пациентов из трех групп на фоне лечения клинико-лабораторные показатели нормализовались.

Выводы. В первой группе преобладали пациенты с наибольшим количеством коморбидной патологии и тяжелым течением COVID-19. Во всех группах происходила нормализация клинико-лабораторных показателей. В результате стандартной комплексной терапии, а также терапии, включавшей барицитиниб или дексаметазон, положительная динамика по данным КТ наблюдалась у 48,4; 18,2 и 56 % пациентов соответственно.

♦ **Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция; барицитиниб; дексаметазон; комплексная терапия; коморбидность; интерстициальная пневмония.

POSSIBILITIES OF JANUS KINASE INHIBITORS APPLICATION IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH COVID-19

S.A. Saiganov, V.I. Mazurov, E.S. Melnikov, E.L. Latariia

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Saiganov SA, Mazurov VI, Melnikov ES, Latariia EL. Possibilities of Janus kinase inhibitors application in complex treatment of patients with COVID-19. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2020;12(4):15-24. <https://doi.org/10.17816/mechnikov45894>

Received: September 25, 2020

Revised: November 10, 2020

Accepted: December 14, 2020

♦ **Introduction.** More than 30 million cases and more than 970 thousand fatalities from COVID-19 have been registered. The effectiveness of interleukin-6 and interleukin-1 antagonists and janus kinase inhibitors in the treatment of new coronavirus infection is still being analyzed. At present, the emphasis is placed on the introduction into a wide practice of a Russian vaccine named Sputnik V.

Purpose. To compare the effect of complex therapy with baricitinib and dexamethasone on the course of COVID-19 interstitial pneumonia.

Materials and methods. A retrospective analysis of the medical records of 122 people hospitalized at the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov was carried out. All the patients were divided into three groups: the first one — 64 patients who received therapy including baricitinib; the second one — 33 patients whose therapy included dexamethasone; the third one — 25 patients in the comparison group.

Results. In the first group of patients the lung damage was 25-75% (2-3 degree CT) in 78.1% of the patients, more than 75% in 14.1% of the patients, which was accompanied by severe clinical symptomatology and high laboratory activity. Against the background of the therapy, positive dynamics of CT was observed in 48.4% of the cases. In the second group of patients the volume of pulmonary tissue damage by CT of 2-3 degrees was observed in 84.9% of the examined patients, clinical and laboratory activity corresponded to the moderate course of the disease. Against the background of the complex therapy, positive dynamics according to CT examination was observed in 18.2% of the cases. In the comparison group, positive dynamics according to CT was observed in 56% of the patients against the background of the therapy. Normalization of clinical and laboratory parameters was observed in all the patients from three study groups on the background of treatment.

Conclusions. In the first group the majority of the patients had the highest number of comorbid pathologies and severe course of COVID-19. Normalization of clinical and laboratory parameters was observed in all the groups of patients. As a result of standard comprehensive therapy, as well as therapy involving baricitinib or dexamethasone, positive dynamics according to CT data was observed in 48.4%, 18.2% and 56% of the patients, respectively.

♦ **Keywords:** new coronavirus infection; baricitinib; dexamethasone; complex therapy; comorbidity; interstitial pneumonia.

Введение

Пандемия COVID-19 представляет одну из актуальных проблем системы здравоохранения во всем мире. По состоянию на сентябрь 2020 г. зарегистрировано более 30 млн случаев заболевания и более 900 тыс. летальных исходов от COVID-19. Первоначально возникнув в Китае в декабре 2019 г., вирус распространился по всему миру, а 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщила, что ситуация приобрела характер пандемии.

Известно, что COVID-19 может протекать бессимптомно или вызывать легкие клинические симптомы, но прогрессирование заболевания до интерстициальной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома наблюдается почти в 10–20 % случаев, особенно у лиц пожилого возраста, имеющих сопутствующие заболевания. У этих пациентов отмечаются высокие уровни сывороточного ферритина, С-реактивного белка (СРБ) и D-димера, печеночная дисфункция, тенденция к тромбообразованию и диссеминированному внутрисосудистому свертыванию, что предполагает возникновение синдрома активации макрофагов (MAS), также известного как вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз [1, 2].

Некоторые авторы выделяют четыре стадии заболевания. Первая стадия (раннее инфици-

рование) начинается во время заражения вирусом, может проявляться неспецифическими симптомами (недомоганием, лихорадкой, болью в горле, сухим кашлем), лечение часто носит симптоматический характер. Вторая стадия характеризуется повышенной реактивностью иммунной системы. У пациентов развивается вирусная пневмония, возможна гипоксия, повышаются уровни маркеров системного воспаления. На третьей стадии, наряду с проявлениями, отмечаемыми на предыдущих стадиях, возникает состояние гиперкоагуляции. На четвертой стадии развивается полиорганная недостаточность [3].

В настоящее время продолжается работа по составлению различных схем лечения для терапии новой коронавирусной инфекции. Существует множество лекарственных средств, которые используют на основе их фармакологических свойств, влияющих на течение пневмонии: противовирусные, антибактериальные препараты, глюкокортикоиды, ингибиторы интерлейкина-1, ингибиторы янус-киназы, низкомолекулярные гепарины. Для блокирования цитокинового шторма возможно применение ингибиторов интерлейкина-6 — препаратов сарилумаб, тоцилизумаб [4–7]. В настоящее время акцент сделан на внедрение в широкую практику российской вакцины на основе

аденовирусного вектора, которая была зарегистрирована Министерством здравоохранения России 11 августа и стала первой вакциной от SARS-COV-2 на рынке и получила название Спутник V [8].

Цель исследования — сравнить влияние комплексной терапии с применением барицитиниба и дексаметазона на течение интерстициальной пневмонии, обусловленной COVID-19.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 122 человек, госпитализированных в центр по лечению больных новой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-COV-2, клиники СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Все пациенты получали лечение согласно клиническим рекомендациям версий 6 (от 28.04.2020) и 7 (от 03.06.2020), которая включала назначение антибактериальных препаратов (азитромицин в дозе 500 мг в сутки, амоксиклав в дозе 1000 мг 2 раза в сутки, левофлоксацин в дозе 500 мг 2 раза в сутки), антикоагулянтную терапию (низкомолекулярные гепарины, нефракционированный гепарин в профилактических и лечебных дозах), гидроксихлорохин по 400 мг/сут, глюкокортикоиды в виде дексаметазона. Все больные, страдающие сахарным диабетом, на время госпитализации были переведены на инсулинотерапию. По остальным сопутствующим состояниям проводилась терапия в полном объеме (инфузионная, антигипертензивная, противорвотная, антидиарейная, муколитическая, жаропонижающая). Всем пациентам исследовали мазки из рото- и носоглотки методом полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2. Среди клинических проявлений у всех госпитализированных оценивали в динамике температуру тела, наличие кашля, общей слабости, тошноты, рвоты, диареи, аносмии/агевзии. Всем пациентам определяли степень дыхательной недостаточности (ДН), уровень сатурации, объем кислородотерапии во время пребывания в стационаре до и после терапии. Была проанализирована степень тяжести пневмонии по данным компьютерной томографии (КТ), которую выполняли при поступлении и перед выпиской пациентов. Оценивали лабораторные показатели (уровень С-реактивного белка, ферритина, фибриногена, D-димера, активность трансаминазы, изменения в клиническом анализе крови) в динамике: в день поступления и через 14 после начала терапии.

Все пациенты были разделены на три группы. В первую группу были включены 64 обследованных, средний возраст которых составил $57,3 \pm 13,6$ года, из них мужчин — 43 (67,2 %) человека. Поражение легких, характерное для КТ I степени, отмечено у 5 (7,8 %) человек, КТ II степени — у 24 (37,5 %), КТ III степени — у 26 (40,6 %), КТ IV степени — у 9 (14,1 %). Наблюдались высокие значения клинико-лабораторных показателей: уровень СРБ составлял $120,96 \pm 51,47$ мг/л, ферритина — $1609,48 \pm 816,29$ мкг/л. Явления ДН были зафиксированы у всех пациентов данной группы, из них ДН III степени в 48,4 % случаев. Тяжесть течения заболевания была среднетяжелая и тяжелая. Обследованным первой группы была назначена комплексная терапия с барицитинибом в дозировке 4 мг в течение 7 дней. Вторая группа состояла из 33 пациентов, средний возраст которых составил $55,1 \pm 8,6$ года, мужчин было 22 (64,7 %) человека. Поражение легких, соответствующее КТ III степени, наблюдалось у 4 (12,1 %) пациентов, КТ II степени — у 15 (45,5 %), КТ III степени — у 13 (39,4 %), КТ IV степени — у 1 (3,03 %). Клинико-лабораторные показатели свидетельствовали о среднетяжелом течении заболевания: уровень СРБ — $72,95 \pm 53,52$ мг/л, ферритина — $786,02 \pm 364,86$ мкг/л. Дыхательная недостаточность соответствовала I степени у 22 (66,7 %) пациентов, II степени — у 12 (36,4 %). Пациенты второй группы получали комплексную терапию с дексаметазоном в дозировке $10,48 \pm 2,87$ мг в сутки. В третью группу входили 25 пациентов группы контроля, средний возраст которых составлял $52 \pm 8,3$ года, из них мужчин было 15 (60 %) человек. Поражение легких, соответствующее КТ III степени, обнаружено у 2 (8 %) человек, КТ II степени — у 18 (72 %), КТ III степени — у 5 (20 %). Уровень маркеров воспаления составлял: СРБ — $49,372 \pm 37,9$ мг/л, ферритин — $560,09 \pm 356,82$ мкг/л, признаки ДН I степени отмечены у 23 (92 %) человек, ДН II степени — у 2 (8 %) человек. Пациенты третьей группы получали лечение антибактериальными препаратами, низкомолекулярными гепаринами, терапию сопутствующих состояний (антигипертензивные препараты, инсулинотерапия, муколитические, жаропонижающие лекарственные средства) в полном объеме.

Следует отметить, что у обследованных пациентов с COVID-19 наиболее частыми патологиями были: ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа), ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма/хроническая

обструктивная болезнь легких, гипертоническая болезнь (ГБ), нарушения сердечного ритма, сердечно-сосудистые катастрофы в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность.

Все пациенты выписаны из стационара после полного разрешения ДН, нормализации температуры тела при отсутствии потребности в кислородотерапии и после нормализации лабораторных показателей (СРБ, ферритин, фибриноген, D-димер), но не у всех пациентов разрешились явления общей слабости.

Таблица 1 / Table 1

Распределение пациентов по полу, возрасту, продолжительности госпитализации и терапии
Distribution of the patients by sex, age, duration of hospitalization and therapy

Показатели	Первая группа, барицитиниб	Вторая группа, дексаметазон	Группа сравнения
Количество пациентов	64	33	25
Пол	Мужчины — 43 (67,2 %)	Мужчины — 22 (64,7 %)	Мужчины — 15 (60 %)
Возраст, годы	57,3 ± 13,6	55,1 ± 8,6	52 ± 8,3
Продолжительность госпитализации, дни	22,9 ± 7,5	18,3 ± 7,4	15,4 ± 2,5

Таблица 2 / Table 2

Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, получавших комплексную терапию с применением барицитиниба
Clinical characteristics of the patients with COVID-19 who received baricitinib complex therapy

Показатели	На фоне терапии	После комплексной терапии
Степень по КТ	I степень — 5 (7,8 %); II степень — 24 (37,5 %); III степень — 26 (40,6 %); IV степень — 9 (14,1 %)	Положительная динамика — 31 (48,4 %): I степень — 3 (4,7 %); II степень — 9 (14,1 %); III степень — 14 (21,9 %); IV степень — 5 (7,8 %). Отрицательная динамика — 3 (4,7 %): III степень — 1 (1,6 %); IV степень — 2 (3,1 %). Контроль не проводился — 30 (46,9 %)
Дыхательная недостаточность	I степень — 6 (9,4 %); II степень — 27 (42,2 %); III степень — 31 (48,4 %)	Разрешение дыхательной недостаточности — 52 (81,25 %)
Сатурация, %	85 ± 11,9	97,6 ± 1,24
Кислородотерапия, л	6,2 ± 4,65	—
Температура	Субфебрильная — 26 (40,6 %), фебрильная — 38 (59,4 %)	Нормализация — 59 (92,2 %)
Кашель, человек	60 (93,75 %)	8 (12,5 %)
Общая слабость, человек	64 (100 %)	23 (36 %)
Диарея/рвота/тошнота, человек	22 (34,4 %)	0
Аносмия/агевзия, человек	41 (64,1 %)	17 (26,6 %)

Примечание. Степень КТ — степень изменения легочной ткани по данной компьютерной томографии органов грудной клетки.

Результаты

Распределение пациентов по полу, возрасту, продолжительности госпитализации и комплексной терапии с барицитинибом и дексаметазоном представлено в табл. 1.

Как видно из табл. 1, пациенты, получавшие комплексную терапию с барицитинибом, дексаметазоном, и пациенты из группы сравнения были сопоставимы по полу и возрасту. В группе пациентов, получавших барицитиниб в комплексной терапии, продолжитель-

ность госпитализации составила $22,9 \pm 7,5$ дня, в группе комплексной терапии с дексаметазоном — $18,3 \pm 7,4$ дня, в группе сравнения — $15,4 \pm 2,5$ дня. Разница продолжительности госпитализации была связана с тяжестью течения заболевания у пациентов первой группы, что требовало более длительной терапии с применением ингибиторов янус-киназ.

Клиническая характеристика обследованных пациентов, получавших барицитиниб на фоне комплексной терапии, представлена в табл. 2.

Поражение легких, характерное для КТ I степени, наблюдалось у 5 (7,8 %) человек, КТ II степени — у 24 (37,5 %), КТ III степени — у 26 (40,6 %), КТ IV степени — у 9 (14,1 %). Явления ДН были зафиксированы у всех пациентов данной группы, из них ДН I степени — у 6 (9,4 %), ДН II степени — у 27 (42,2 %), ДН III степени — у 48,4 % пациентов, что соответствовало среднетяжелому и тяжелому течению заболевания. Уровень сатурации в данной группе составлял $85 \pm 11,9$ %, что требовало кислородотерапии в объеме $6,2 \pm 4,65$ л. Фебрильная лихорадка была у 38 пациентов (59,4 %), субфебрильная — у 26 (40,6 %).

На фоне комплексной терапии с применением барицитиниба положительная динамика по КТ определялась у 48,4 % больных, отрицатель-

ная — у 3 (4,7 %). Разрешение ДН произошло у 52 (81,25 %) пациентов, температура нормализовалась у 59 (92,2 %) человек, сатурация восстановилась до $97,6 \pm 1,24$ %.

Клиническая характеристика обследованных пациентов, получавших дексаметазон на фоне комплексной терапии, представлена в табл. 3.

Поражение легких, соответствующее КТ I степени, наблюдалось у 4 (12,1 %) пациентов, КТ II степени — у 15 (45,5 %), КТ III степени — у 13 (39,4 %), КТ IV степени — у 1 (3,03 %). Клинические проявления свидетельствовали о среднетяжелом течении заболевания: ДН соответствовала I степени у 22 (66,7 %) пациентов, II степени — у 12 (36,4 %). Сатурация составляла $92,24 \pm 4,24$ %, объем кислородотерапии — $3,67 \pm 1,68$ л. Субфебрильная температура беспокоила 22 (66,7 %) человек, фебрильная — 11 (33,3 %).

На фоне терапии положительная динамика по КТ определялась у 6 (18,2 %) больных, отрицательная — у 5 (15,2 %). Дыхательная недостаточность разрешилась у 30 (90,9 %) пациентов, температура нормализовалась у 30 (90,9 %) человек, сатурация восстановилась до $98,21 \pm 0,73$ %.

Таблица 3 / Table 3

Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, получавших комплексную терапию с применением дексаметазона
Clinical characteristics of the patients with COVID-19 receiving dexamethasone complex therapy

Показатели	На фоне терапии	После комплексной терапии
Степень по КТ	I степень — 4 (12,1 %); II степень — 15 (45,5 %); III степень — 13 (39,4 %); IV степень — 1 (3,03 %)	Положительная динамика — 6 (18,2 %): II степень — 5 (15,2 %); III степень — 1 (3,03 %). Отрицательная динамика — 5 (15,2 %): II степень — 1 (3,03 %); III степень — 4 (12,1 %). Контроль не проводился — 22 (66,7 %)
Дыхательная недостаточность	I степень — 22 (66,7 %); II степень — 12 (36,4 %)	Разрешение дыхательной недостаточности — 30 (90,9 %)
Сатурация, %	$92,24 \pm 4,24$	$98,21 \pm 0,73$
Кислородотерапия, л	$3,67 \pm 1,68$	Не проводилась
Температура	Субфебрильная — 22 (66,7 %), фебрильная — 11 (33,3 %)	Нормализация — 30 (90,9 %)
Кашель, человек	23 (69,7 %)	0
Общая слабость, человек	33 (100 %)	14 (42,4 %)
Диарея/рвота/тошнота, человек	2 (6,1 %)	0
Аносмия/агевзия, человек	19 (57,6 %)	9 (27,3 %)

Примечание. Степень КТ — степень изменения легочной ткани по данной компьютерной томографии органов грудной клетки.

Таблица 4 / Table 4

Клиническая характеристика пациентов с COVID-19 из группы сравнения
Clinical characteristics of the patients with COVID-19 from the comparison group

Показатели	На фоне терапии	После комплексной терапии
Степень по КТ	I степень — 2 (8 %); II степень — 18 (72 %); III степень — 5 (20 %)	Положительная динамика — 14 (56 %): II степень — 11 (44 %); III степень — 3 (12 %). Отрицательная динамика — 2 (8 %): II степень — 1 (4 %); III степень — 1 (4 %). Контроль не проводился — 9 (36 %)
Дыхательная недостаточность	I степень — 23 (92 %); II степень — 2 (8 %)	Разрешение дыхательной недостаточности — 25 (100 %)
Сатурация, %	94,8 ± 4,64	98,24 ± 0,77
Кислородотерапия, л	3,25 ± 1,4	Не проводилась
Температура	Субфебрильная — 18 (72 %), фебрильная — 7 (28 %)	Нормализация — 25 (100 %)
Кашель, человек	20 (80 %)	0
Общая слабость, человек	25 (100 %)	9 (36 %)
Диарея/рвота, человек	0	0
Аносмия/агевзия, человек	16 (64 %)	0

Примечание. Степень КТ — степень изменения легочной ткани по данной компьютерной томографии органов грудной клетки.

Таблица 5 / Table 5

Динамика лабораторных показателей в обследованных группах до и после терапии
Dynamics of laboratory indices in the examined groups before and after the therapy

Показатели	Первая группа, барицитиниб		Вторая группа, дексаметазон		Группа сравнения	
	до	после	до	после	до	после
С-реактивный белок, мг/л	120,96 ± 51,47	10,63 ± 4,84	72,95 ± 53,52	12,51 ± 6,22	49,372 ± 37,9	3,7 ± 2,59
Ферритин, мкг/л	1609,48 ± 816,29	791,23 ± 342,75	786,02 ± 364,86	180,8 ± 72,55	560,09 ± 356,82	496,47 ± 271,23
АСТ, ЕД/л	73,53 ± 36,73	53,08 ± 24,4	66,94 ± 22,59	35,79 ± 14,85	40,16 ± 22,56	40,2 ± 26,33
АЛТ, ЕД/л	69,55 ± 26,75	98,27 ± 41,40	56,67 ± 17,21	67,18 ± 38,27	38,12 ± 24,28	66,48 ± 55,93
КФК, ЕД/л	550,66 ± 192,91	103,28 ± 38,69	–	–	76,5 ± 34,29	55,13 ± 19,12
ЛДГ, ЕД/л	405,94 ± 188,54	238,14 ± 100,06	–	–	219,64 ± 56,57	176,43 ± 48,79
Креатинин, мкмоль/л	104,22 ± 53,22	90,52 ± 28,88	88,11 ± 16,89	90,52 ± 28,88	80,36 ± 23,05	81,16 ± 17,92
Глюкоза, ммоль/л	6,91 ± 3,23	6,35 ± 3,28	5,51 ± 0,72	5,73 ± 1,45	6,32 ± 1,98	6,03 ± 2,31
Гематокрит, %	0,41 ± 0,048	0,39 ± 0,05	0,43 ± 0,044	0,41 ± 0,03	0,41 ± 0,041	0,39 ± 0,04
Лейкоциты, 10 ⁹ клеток/л	7,03 ± 2,63	7,09 ± 2,76	6,22 ± 2,03	9,43 ± 3,46	6,42 ± 2,40	5,6 ± 1,33

Показатели	Первая группа, барицитиниб		Вторая группа, дексаметазон		Группа сравнения	
	до	после	до	после	до	после
Нейтрофилы, 10 ³ клеток/мкл	5,21 ± 2,39	4,14 ± 1,75	4,36 ± 1,96	1,85 ± 1,04	4,42 ± 2,34	2,8 ± 0,79
Лимфоциты, 10 ³ клеток/мкл	1,19 ± 0,67	2,065 ± 1,7	1,20 ± 0,45	4,63 ± 0,44	1,416 ± 0,51	2,05 ± 0,72
Эритроциты, 10 ¹² клеток/мкл	4,58 ± 0,55	4,46 ± 0,59	4,87 ± 0,54	4,63 ± 0,45	4,73 ± 0,55	4,57 ± 0,55
Гемоглобин, г/л	137,4 ± 17,73	132,95 ± 18,16	154 ± 20,35	137,18 ± 10,91	145,92 ± 16,6	134,44 ± 13,77
Тромбоциты, 10 ³ клеток/мкл	240,02 ± 91,183	410,31 ± 131,93	205,42 ± 81,38	362,36 ± 143,94	245,92 ± 92,34	339,68 ± 120,29
СОЭ, мм/ч	21,09 ± 14,11	21,89 ± 13,15	25 ± 13,89	22,38 ± 13,42	19,72 ± 5,61	25,82 ± 15,31
Фибриноген, г/л	5,01 ± 1,84	4,98 ± 1,37	5,1 ± 1,24	3,57 ± 1,11	5,38 ± 1,47	4,26 ± 0,85
D-димер, г/л	1,96 ± 0,58	0,72 ± 0,58	1,55 ± 0,69	0,41 ± 0,26	1,09 ± 0,67	0,55 ± 0,42

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; КФК — креатинфосфокиназа; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

Клиническая характеристика обследованных пациентов из группы сравнения представлена в табл. 4.

Поражение легких, соответствующее КТ I степени, обнаружено у 2 (8 %) человек, КТ II степени — у 18 (72 %), КТ III степени — у 5 (20 %). Признаки ДН I степени отмечены у 23 (92 %) человек, ДН II степени — у 2 (8 %) человек. Сатурация составляла 94,8 ± 4,64 %, объем кислородотерапии — 3,25 ± 1,4 л. Субфебрильная лихорадка беспокоила 18 (72 %) человек, фебрильная — 7 (28 %).

На фоне терапии положительная динамика по КТ определялась у 14 (56 %) больных, отрицательная — у 2 (8 %). Разрешение ДН, нормализация температуры зафиксированы у 100 % пациентов.

Динамика лабораторных показателей у пациентов, получавших комплексную терапию с барицитинибом, дексаметазоном, и у пациентов группы сравнения до и после терапии представлена в табл. 5.

В первой группе пациентов наблюдалась высокая лабораторная активность, которая определялась высоким уровнем СРБ — 120,96 ± 51,47 мг/л, ферритина — 1609,48 ± 816,29 мкг/л, фибриногена — 5,01 ± 1,84 г/л, D-димера — 1,96 ± 0,58 г/л, высокой активностью аланинаминотрансферазы (АЛТ) — 69,55 ± 26,75 ЕД/л; аспаратаминотрансферазы (АСТ) — 73,53 ± 36,73 ЕД/л; снижением уровня лимфоцитов до 1,19 ± 0,67 · 10³ клеток/мкл.

У пациентов второй группы показатели были следующими: уровень СРБ — 72,95 ± 53,52 мг/л, ферритина — 786,02 ± 364,86 мкг/л, фибриногена — 5,1 ± 1,24 г/л; D-димера — 1,55 ± 0,69 г/л, активность АЛТ — 56,67 ± 17,21 ЕД/л; АСТ — 66,94 ± 22,59 ЕД/л; уровень лимфоцитов — 1,20 ± 0,45 · 10³ клеток/мкл.

В группе контроля: уровень СРБ — 49,372 ± 37,9 мг/л, ферритина — 560,09 ± 356,82 мкг/л, фибриногена — 5,38 ± 1,47 г/л, D-димера — 1,09 ± 0,67 г/л; активность АЛТ — 38,12 ± 24,28 ЕД/л, АСТ — 40,16 ± 22,56 ЕД/л, уровень лимфоцитов — 1,416 ± 0,51 · 10³ клеток/мкл.

Частота коморбидных состояний в группах пациентов с COVID-19, получавших комплексную терапию с применением барицитиниба и дексаметазона, представлена в табл. 6.

Частота хронических заболеваний у пациентов, получавших комплексную терапию с применением барицитиниба, была выше, чем у пациентов второй и третьей групп. Так, ожирение выявлено в 54,7 % случаев, СД 2-го типа — у 28,1 % обследованных, ишемическая болезнь сердца — в 26,6 % случаев. Нарушения сердечного ритма зафиксированы в 14,1 % случаев, сердечно-сосудистые катастрофы в анамнезе (общее нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда) — у 15,6 %, хроническая сердечная недостаточность — у 17,2 % пациентов, хроническая болезнь почек — у 25 % больных. Распространенность ГБ была практически одинаковой у обследованных первой

Таблица 6 / Table 6

Частота коморбидных состояний у пациентов с COVID-19 с применением барицитиниба и дексаметазона
Frequency of comorbid conditions in the patients with COVID-19 with the use of baricitinib and dexamethasone

Показатели	Первая группа, барицитиниб	Вторая группа, дексаметазон	Группа контроля
Ожирение	I степени — 16 (25 %); II степени — 14 (21,9 %)**; III степени — 5 (7,8 %)	I степени — 6 (18,2 %); II степени — 4 (12,1 %); III степени — 2 (9,1 %)	I степени — 5 (20 %); II степени — 2 (8 %)
Сахарный диабет 2-го типа	18 (28,1 %)*	8 (24,4 %)	3 (12 %)
Ишемическая болезнь сердца	17 (26,6 %)**	6 (18,2 %)	3 (12 %)
БА/ХОБЛ	2 (3,1 %)*	1 (3,03 %)	0
Гипертоническая болезнь	I степени — 5 (7,8 %); II степени — 34 (53,1 %)**; III степени — 10 (15,6 %)**	I степени — 9 (27,3 %); II степени — 13 (39,4 %); III степени — 2 (6,1 %)	I степени — 3 (12 %); II степени — 11 (44 %); III степени — 2 (8 %)
Нарушения ритма	9 (14,1 %)**	3 (9,1 %)	1 (4 %)
Сердечно-сосудистые катастрофы в анамнезе	10 (15,6 %)**	1 (3,03 %)	2 (8 %)
Хроническая сердечная недостаточность	I стадия — 5 (7,8 %); II стадия — 5 (7,8 %); III стадия — 1 (1,6 %)	I стадия — 3 (6,1 %); II стадия — 2 (6,1 %)	I стадия — 2 (8 %)
Хроническая болезнь почек	I стадия — 2 (3,1 %)**; II стадия — 5 (7,8 %)**; III стадия — 3 (4,7 %); IIIБ стадия — 3 (4,7 %)**; IV стадия — 2 (3,1 %)**; V стадия — 1 (1,6 %)**	IIIА стадия — 2 (6,1 %)	IIIА стадия — 2 (8 %)

Примечание. БА/ХОБЛ — бронхиальная астма/хроническая обструктивная болезнь легких. * по сравнению с группой контроля; ** по сравнению с группами на терапии дексаметазоном и в группе контроля.

и второй групп и составила 76,5 и 72,8 % случаев соответственно. Однако в группе комплексной терапии, в которой пациенты получали барицитиниб, ГБ I стадии встречалась у 7,8 % больных, ГБ II стадии — у 53,1 %, ГБ III стадии — у 15,6 %. В группе, в комплексную терапию которой входил дексаметазон, ГБ I стадии выявлена у 27,3 %, ГБ II стадии — у 39,4 %, ГБ III стадии — у 6,1 % больных.

Обсуждение

У пациентов первой группы течение заболевания было тяжелее по сравнению с пациентами второй и третьей групп, в связи с чем была необходима более длительная терапия с применением ингибиторов янус-киназ. Это подтверждали клинико-лабораторные показатели. Явления ДН II–III степеней были зарегистрированы в 90,6 % случаев. Уровень сатурации составлял $85 \pm 11,9$ %, что требо-

вало кислородотерапии в объеме $6,2 \pm 4,65$ л. Кашель наблюдался у 93,8 % обследованных. Фебрильная лихорадка отмечена в 59,4 %, субфебрильная — в 40,6 % случаев. Коморбидные состояния в группе пациентов, получавших комплексную терапию с барицитинибом, встречались чаще, чем в группе комплексной терапии с дексаметазоном и группе сравнения. Исходные показатели СРБ, ферритина, КФК, активности ЛДГ были выше у пациентов первой группы по сравнению с пациентами второй и третьей групп. Стоит отметить, что уровни фибриногена и D-димера во всех группах были приблизительно равны, поэтому всем пациентам с COVID-19 необходимо назначать антикоагулянтную терапию из-за патогенетически доказанного формирования микротромбозов в сосудах разных калибров с преимущественным поражением микроциркуляторного русла [9–12]. Количество пациентов с изменениями легочной ткани по данной

КТ III–IV степеней в процентном исчислении было больше в первой (54,7 %), чем во второй (42,4 %) и третьей (20 %) группах.

У всех пациентов на фоне терапии разрешилась ДН, сатурация достигла оптимальных значений, пропала потребность в кислородотерапии, нормализовалась температура тела, купирован кашель, пациентов перестали беспокоить тошнота/рвота/диарея, вернулись обоняние и вкусоощущение. Во всех группах на фоне лечения сохранялись симптомы общей слабости: на терапии барицитинибом — у 23 (36 %) пациентов, дексаметазоном — у 14 (42,4 %), в группе сравнения — у 9 (36 %). Снижение маркеров воспаления было более выраженным на фоне применения барицитиниба (уровень ферритина — $791,23 \pm 342,75$ мкг/л), но показатели не достигли референсных значений, что может объясняться очень высокими значениями уровня ферритина ($1609,48 \pm 816,29$) у данной группы пациентов до начала лечения. У пациентов, получавших в комплексной терапии дексаметазон, и у пациентов группы сравнения показатели ферритина практически во всех случаях нормализовались ($180,8 \pm 72,55$ и $496,47 \pm 271,23$ мкг/л соответственно), за исключением случаев отрицательной динамики по клиническим проявлениям и КТ. Снижение уровня СРБ было заметно во всех группах, и в конце цикла терапии значения этого показателя составляли: в группе барицитиниба — $10,63 \pm 4,84$ мг/л, в группе дексаметазона — $12,51 \pm 6,22$ мг/л, в группе сравнения — $3,7 \pm 2,59$ мг/л. Во всех случаях уровни фибриногена и D-димера нормализовались на фоне лечения. У пациентов всех групп в динамике происходило увеличение активности АЛТ, что может быть связано с гепатотоксичностью препаратов. Однако не было ни одного случая отмены препарата (барицитиниб, дексаметазон) в связи с развитием нежелательных явлений.

На фоне комплексной терапии с применением барицитиниба положительная динамика по КТ определялась в 48,4 % случаев, отрицательная — в 4,7 %. Положительная динамика по КТ у пациентов, получавших в комплексной терапии дексаметазон, определялась в 18,2 % случаев, отрицательная — в 15,2 %.

Выводы

1. В первой группе преобладали пациенты с наибольшим количеством коморбидной патологии и тяжелым течением COVID-19. В результате комплексной терапии, включавшей барицитиниб, отмечались нормали-

зация клинико-лабораторных показателей и у 48,4 % больных положительная динамика по данным КТ. Длительность лечения пациентов данной группы составила $22,9 \pm 7,5$ дня.

2. Течение COVID-19 во второй группе пациентов было более тяжелым, чем у пациентов группы сравнения, но заболевание протекало легче, чем в первой группе. В результате комплексной терапии, включавшей дексаметазон, клинико-лабораторные показатели нормализовались, у 18,2 % больных наблюдалась положительная динамика по данным КТ. Длительность лечения пациентов данной группы составила $18,3 \pm 7,4$ дня.
3. В группе сравнения коморбидный фон и течение COVID-19 были менее выраженными по сравнению с группами пациентов, в комплексную терапию которых был включен барицитиниб и дексаметазон. В результате стандартной комплексной терапии клинико-лабораторные показатели нормализовались и у 56 % больных наблюдалась положительная динамика по данным КТ. Длительность лечения пациентов данной группы составила $15,4 \pm 2,5$ дня.

Литература

1. Soy M, Keser G, Atagündüz P, et al. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol.* 2020;39(7):2085–2094. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05190-5>.
2. Сайганов С.А., Мазуров В.И., Бакулин И.Г. и др. Клиническое течение, эффективность терапии и исходы новой коронавирусной инфекции: предварительный анализ // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2020. – Т. 12. – № 2. – С. 27–38. [Sayganov SA, Mazurov VI, Bakulin IG, et al. Current, effectiveness of therapy and outcomes of new coronavirus infection: preliminary analysis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2020;12(2):27–38. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/mechnikov202012227-38>.
3. Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, et al. Pharmacological immunomodulatory therapy in COVID-19. *Drugs.* 2020;80:1267–1292. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01367-z>.
4. Convertino I, Tuccori M, Ferraro S, et al. Exploring pharmacological approaches for managing cytokine storm associated with pneumonia and acute respiratory distress syndrome in COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020;24(1):331. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03020-3>.
5. Birra D, Benucci M, Landolfi L, et al. COVID 19: A clue from innate immunity. *Immunol Res.* 2020;68:161–168. <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09137-5>.

6. Misra DP, Agarwal V, Gasparyan AY, Zimba O. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clin Rheumatol*. 2020;39(7):2055–2062. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05073-9>.
7. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г., и др. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23. – № 3-2. – С. 120–152. [Drapkina OM, Mayev IV, Bakulin IG, et al. Interim guidelines: “Diseases of the digestive organs in the context of a new coronavirus infection pandemic (COVID-19)”. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(3-2):120–152. (In Russ.)]
8. Burki TK. The Russian vaccine for COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8(11):e85–e86. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30402-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30402-1).
9. Magro G. COVID-19: Review on latest available drugs and therapies against SARS-CoV-2. Coagulation and inflammation cross-talking. *Virus Res*. 2020;286:198070. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198070>.
10. Iba T, Levy JH, Connors JM, et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020;24(1):360. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03077-0>.
11. Zhang X, Zhang Y, Qiao W, et al. Baricitinib, a drug with potential effect to prevent SARS-COV-2 from entering target cells and control cytokine storm induced by COVID-19. *Int Immunopharmacol*. 2020;86:106749. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106749>.
12. Zhang J, Xie B, Hashimoto K. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. *Brain Behav Immun*. 2020;87:59–73. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.046>.

◆ Адрес автора для переписки (*Information about the author*)

Евгений Сергеевич Мельников / *Evgenii S. Melnikov*

E-mail: ev.s.melnikov@yandex.ru