



Тумаш О.Л.¹ ✉, Карамышев А.М.¹, Говор В.А.¹, Бортновская Е.П.²

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Гомельская областная инфекционная клиническая больница, Гомель, Беларусь

Патогенетическая терапия цитокинового шторма при COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Подана: 13.02.2023

Принята: 27.03.2023

Контакты: tumash_ox@mail.ru

Резюме

Цель. Оценить клинико-лабораторную эффективность лекарственных средств, обладающих разными механизмами подавления цитокинового шторма, путем сравнения барицитиниба и олокизумаба при лечении COVID-19.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование 95 медицинских карт пациентов с подтвержденной COVID-19-пневмонией, не нуждающихся в инвазивной респираторной поддержке на момент введения лекарственных средств. Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 – пациенты, получившие барицитиниб ($n=61$), группа 2 – пациенты, получившие олокизумаб ($n=34$). Пациенты двух групп не имели статистически значимых различий по возрасту, полу, ИМТ, коморбидной патологии, объему поражения легких и лабораторным показателям до введения препаратов ($p>0,05$). В ходе исследования проводилась сравнительная оценка клинических и лабораторных показателей на 3-й и 10-й день между группами и в динамике.

Результаты. На 3-и и 10-е сутки в обеих группах наблюдалась положительная динамика клинико-лабораторных показателей по сравнению с первоначальными данными. При межгрупповом сравнении не было выявлено статистически значимых различий по уровню СРБ, мочевины, креатинина, D-димера, лейкоцитов и тромбоцитов ($p>0,05$), при этом в группе 2 уровни ЛДГ и ферритина были ниже, а уровень АЛТ и АСТ выше ($p<0,05$). У пациентов обеих групп на 3-и сутки отмечалась нормализация температуры в 80% случаев, в респираторной поддержке нуждались 50%, а на 10-е сутки только 20% пациентов. Длительность госпитализации пациентов также не отличалась ($p>0,05$). На фоне проводимого лечения летальность в группе 1 составила 6,56% ($n=4$), в группе 2 – 2,94% ($n=1$) ($\chi^2=2,2$; p -уровень=0,33).

Заключение. Лекарственные средства барицитиниб и олокизумаб эффективны для патогенетической терапии цитокинового шторма у пациентов с COVID-19-пневмонией, не нуждающихся в инвазивной респираторной поддержке и с объемом поражения легких до 75%, что проявляется положительной динамикой лабораторных и клинических показателей на 3-й и 10-й день при сравнении с исходными данными.

Ключевые слова: COVID-19, цитокиновый шторм, барицитиниб, олокизумаб, ингибиторы янус-киназ, интерлейкин-6

Oksana L. Tumash¹ ✉, Andrei M. Karamyshau¹, Violetta A. Hovar¹, Elena P. Bortnovskaya²

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Gomel Regional Infectious Clinical Hospital, Gomel, Belarus

Pathogenetic Therapy of Cytokine Storm in COVID-19

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Funding: the study was conducted without sponsorship.

Submitted: 13.02.2023

Accepted: 27.03.2023

Contacts: tumash_ox@mail.ru

Abstract

Purpose. To evaluate clinical and laboratory efficacy of drugs with different mechanisms of cytokine storm suppression by comparing baricitinib and olokizumab in the treatment of COVID-19.

Materials and methods. A retrospective research of 95 medical reports of patients with confirmed COVID-19 pneumonia who did not require invasive respiratory support at the time of drug administration was conducted. Patients were divided into 2 groups: the 1st – patients who received baricitinib (n=61), the 2nd – patients who received olokizumab (n=34). Patients of both groups had no statistically significant differences in age, sex, body weight index (BWI), comorbid pathology, volume of lung lesions, and laboratory indexes before drug administration ($p>0.05$). Comparative assessment of clinical and laboratory parameters on the 3rd and 10th days between the groups and in the dynamics was performed during the study.

Results. On the 3rd and 10th days of follow-up, positive dynamics of clinical and laboratory parameters was observed in both groups in comparison with the initial data. Intergroup comparison revealed no statistically significant differences in CRP, urea, creatinine, D-dimer, leukocyte and platelet levels ($p>0.05$), while LDH and ferritin levels were lower in group 2, and ALT and AST levels were higher ($p<0.05$). On the 3rd day in patients of both groups there were a normalization of temperature in 80% of cases, 50% of patients needed respiratory support, and on the 10th day only 20% of patients. The duration of hospitalization also didn't differ ($p>0.05$). The mortality rate was 6.56% (n=4) in group 1st and 2.94% (n=1) in group 2nd ($\chi^2=2.2$; p -value=0.33).

Conclusion. The drugs baricitinib and olokizumab are effective for pathogenetic therapy of cytokine storm in patients with COVID-19 pneumonia not requiring invasive respiratory support and the volume of lung damage up to 75%, which is manifested by positive dynamics of laboratory and clinical parameters on the 3rd and 10th days in comparison with the initial data.

Keywords: COVID-19, cytokine storm, baricitinib, olokizumab, janus kinase inhibitors, interleukin-6

■ ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день, по данным ВОЗ, во всем мире 617 миллионов подтвержденных случаев заболевания COVID-19 и более 6,5 млн смертей [1].

Одним из проявлений COVID-19, протекающего как вирус-индуцированный вторичный гемофагоцитарный синдром или цитокиновый шторм (ЦШ), который проявляется массивной, неконтролируемой и нередко фатальной активацией иммунной системы с высвобождением провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и др.) и маркеров воспаления (СРБ, сывороточный ферритин). Этот процесс может приводить к развитию нарушений коагуляционного каскада, COVID-19-зависимого поражения легких, полиорганной недостаточности (СПОН), молниеносной форме в виде токсического шока и даже к гибели пациента [2].

Основным патогенетическим лечением тяжелых форм COVID-19 и ЦШ в течение первых волн пандемии было применение антицитокиновых лекарственных средств (ЛС), моноклональных антител, которые блокировали рецепторы к интерлейкину-6 либо снижали уровень цитокина в крови [3].

Экспоненциальный рост числа пациентов, нуждающихся в кислородной поддержке, антицитокиновой и интенсивной терапии, а также более эффективной борьбе с гипериммунной реакцией организма, направил интерес ученых на изучение и применение ингибиторов янус-киназ (ИЯК), которые блокируют многочисленные провоспалительные цитокины, включая IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, IL-18 и TNF- α , выделяемые гиперактивными Т-клетками и макрофагами [4]. В отличие от генно-инженерных биологических производных, селективно блокирующих функцию определенного провоспалительного цитокина (ИЛ-6), ИЯК модулируют активность различных биологически активных молекул, полная блокада которых может привести к развитию тяжелого иммунодефицита и нарушению гомеостаза [5]. Соответственно, целью их применения является обратимое снижение активности одного или нескольких изоферментов, а не полное «выключение» JAK/STAT системы в целом. Одним из эффективных ИЯК является барицитиниб, однако на фоне подавления активности JAK₁ оказывает воздействие и на другие изоферменты, в связи с чем развивается временная блокада всех сигнальных путей иммунного ответа [6].

Применение барицитиниба в качестве потенциальной терапии COVID-19 связано с предотвращением опосредованного повреждения легких, улучшением выживаемости и признано FDA [7].

В рандомизированном контролируемом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включающем 1032 пациентов, сравнили барицитиниб и ремдесивир и выявили данные, свидетельствующие о безопасности применения барицитиниба, а также позитивное влияние на время реабилитации пациентов [8].

Также имеются литературные данные, свидетельствующие об укорочении койко-дня, снижении потребности в респираторной поддержке и ее длительности, необходимости проведения интенсивной терапии (ИТ) и риске развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), а также о положительном влиянии на исход заболевания на фоне лечения барицитинибом. Применение в комбинации с ремдесивиром снижает количество побочных эффектов и является более безопасным [8, 9].

В журнале The Lancet опубликованы предварительные данные многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования об интенсивной

терапии и влиянии барицитиниба на прогноз пациентов с COVID-19 в критически тяжелом состоянии, которое продемонстрировало статистически значимое влияние на 60-дневную выживаемость пациентов ($p=0,03$). Авторы заявляют, что на каждого шестого пациента, получавшего барицитиниб, была предотвращена одна смерть. Также не выявлено неблагоприятных событий, таких как влияние на частоту развития вторичных инфекций, тромбозов, сердечно-сосудистых катастроф [10].

Ингибиторы интерлейкина-6 (ИЛ-6) активно применяются для нейтрализации и предупреждения цитокинового шторма. Одним из представителей данного класса лекарственных средств является олокизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, которое селективно связывается с человеческим ИЛ-6 и эффективно его нейтрализует. В исследовании сравнили группу пациентов, получивших олокизумаб ($n=610$), и группу сравнения ($n=511$) – пациентов, получавших стандартную терапию без применения ингибиторов ИЛ-6. Применение олокизумаба продемонстрировало положительное влияние на выраженность клинических (улучшение общего состояния уже в первые сутки наблюдения, снижение температуры тела до нормальных значений) и лабораторных показателей (динамика С-реактивного белка показывает значимое влияние ингибитора ИЛ-6 на системную воспалительную реакцию) [11].

Ингибирование JAK/STAT сигнализации выглядит перспективным и многообещающим направлением в лечении пациентов с COVID-19, однако требует дальнейших исследований. При этом недостаточно данных, направленных на сравнение эффективности и безопасности ингибиторов янус-киназ и лекарственных средств, направленных на снижение уровня интерлейкина-6 в крови. Этому и посвящено данное исследование.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клинико-лабораторную эффективность лекарственных средств, обладающих разными механизмами подавления цитокинового шторма, путем сравнения барицитиниба и олокизумаба при лечении COVID-19.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено ретроспективное исследование медицинских карт пациентов, находившихся на госпитализации в Гомельской областной инфекционной клинической больнице и Гомельской городской клинической больнице № 3 в период с 1 января 2021 года по 1 сентября 2021 года с подтвержденной COVID-19-пневмонией и не нуждающихся в инвазивной респираторной поддержке на момент введения препаратов.

Критерии включения:

1. Возраст пациента ≥ 18 лет.
2. Подтвержденный диагноз COVID-19.
3. Наличие подтвержденной методом компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) пневмонии КТ 1–3 или с объемом поражения легких до 75% в сочетании с 2 и более критериями:
 - гипертермия ≥ 38 °C;
 - необходимость в кислородотерапии;
 - С-реактивный белок (СРБ) ≥ 30 мг/л.

Критерии исключения:

1. Бактериальная или грибковая инфекция с подтвержденным источником инфекции.
2. Необходимость в инвазивной респираторной поддержке.

Для анализа использовали следующие данные, полученные из медицинских карт стационарных пациентов: возраст, пол, ИМТ, дата госпитализации, объем поражения легких – как критерий тяжести состояния пациента, день введения препарата после появления первых клинических признаков COVID-19, температура тела, динамика СРБ, ЛДГ, АЛТ, АСТ, D-димера, мочевины, креатинина, ферритина, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов в день введения препарата (день 0), на 3-й и 10-й день, необходимость и длительность проведения кислородотерапии, длительность госпитализации, развитие нежелательных побочных реакций, осложнений и исход заболевания.

Назначение лекарственных препаратов производилось на основании критериев, изложенных в приказе МЗ Республики Беларусь, действующем на момент нахождения пациентов на лечении в стационаре. Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 – пациенты, получившие барицитиниб (n=61), группа 2 – пациенты, получившие олокизумаб (n=34). Пациенты 1-й группы, вошедшие в исследование, получали ЛС внутрь в дозе 4 мг в сутки, независимо от приема пищи. Пациенты 2-й группы – олокизумаб в виде раствора для подкожного введения, 160 мг/мл – 0,4 мл однократно. Пациенты обеих групп получали глюкокортикостероиды и низкомолекулярные гепарины (НМГ) или нефракционированный гепарин (НФГ).

Общая характеристика пациентов изучаемых групп представлена в табл. 1.

Пациенты двух групп не имели статистически значимых различий по возрасту, полу, ИМТ и коморбидной патологии. Отягощенный преморбидный фон имели 61,76% пациентов в группе олокизумаба и 73,53% в группе барицитиниба ($\chi^2=1,48$, p-уровень 0,2). Наиболее частой сопутствующей патологией являлись ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь и ожирение (табл. 1). Одним из значимых клинических симптомов на момент госпитализации являлась степень выраженности дыхательной недостаточности (ДН), так, ДН1 в группе барицитиниба

Таблица 1
Характеристика сравниваемых групп
Table 1
Characteristics of the compared groups

Параметры	Группа барицитиниба	Группа олокизумаба	P-уровень
Количество, абс.	61	34	
Ж/М, % (n)	60,66% (37) / 39,34% (24)	50,0% (17) / 50,0% (17)	0,31
Возраст, лет	54,7 [47,0; 66,0]	53,4 [47,0; 63,0]	0,63
ИМТ, кг/м ²	31	32	0,72
Сопутствующие заболевания			
Сахарный диабет, % (n)	3,28% (2)	17,65% (6)	0,15
Ожирение, % (n)	54,0% (33)	52,94% (18)	0,3
ИБС, % (n)	44,26% (27)	43,53% (8)	0,44
Артериальная гипертензия, % (n)	34,43% (21)	52,94% (18)	0,07
Онкология, % (n)	4,92% (3)	5,88% (2)	0,84



отмечалась в 54,1% случаев, ДН2 – в 24,64% случаев, в группе олокизумаба ДН1 – в 67,65% случаев, ДН2 – 14,71% случаев ($\chi^2=5,73$, р-уровень 0,21).

Пациенты обеих групп до назначения специфической патогенетической терапии не имели статистически значимых различий по основным клинико-лабораторным показателям (табл. 2). В большинстве случаев по данным КТ ОГК у пациентов превалировала двусторонняя полисегментарная пневмония с объемом поражения легких 50–75%.

Были выбраны следующие контрольные конечные точки:

1. Положительная клиническая динамика на 3-й и 10-й день, определявшаяся как число и процент пациентов со снижением температуры тела до 37,0 °C и менее и с увеличением уровня сатурации (SpO_2) более 94% при дыхании атмосферным воздухом.
2. Уровни СРБ, ЛДГ, АЛТ, АСТ, D-димера, мочевины, креатинина, ферритина, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов на 3-й и 10-й день терапии.
3. Количество дней госпитализации.
4. Исход заболевания.

Статистическая обработка полученных данных проводилась посредством пакета прикладных статистических программ Statistica 8.0 и Microsoft Excel для Windows 10. Достоверными признавались различия с уровнем доверительной доказательности не менее 95%. Для описания количественных переменных исследования были указаны медианы [Me] и интерквартильный размах [Q_1 ; Q_3], а для категориальных

Таблица 2

Основные клинико-лабораторные показатели пациентов двух групп до начала антицитокиновой терапии, Me [Q_1 - Q_3]

Table 2

The main clinical and laboratory parameters of patients of the two groups before beginning of anticytokine therapy, Me [Q_1 - Q_3]

Показатель	Группа барицити- ниба	Группа олокизу- маба	Р-уровень
СРБ, мг/л	43,7 [34,0; 87,3]	56,5 [51,0; 112,0]	0,63
ЛДГ, ед/л	773,0 [593,0; 927,0]	705,0 [564,0; 794,0]	0,39
АСаТ, ед/л	42,0 [34,1; 59,8]	54,3 [43,9; 77,2]	0,12
АЛаТ, ед/л	34,0 [27,0; 62,0]	48,7 [26,6; 69,7]	0,84
Мочевина, ммоль/л	4,9 [3,5; 5,8]	4,45 [3,2; 6,1]	0,86
Креатинин, мкмоль/л	89,0 [80,0; 97,0]	84,1 [75,5; 93,4]	0,27
ИЛ-6, нг/мл	56,0 [45,6; 80,4]	75,41 [56,0; 98,3]	0,12
Ферритин, мкг/л	395,0 [267,0; 690,0]	533,5 [268,0; 629,0]	0,34
D-димер, нг/мл	439,0 [180,0; 605,0]	513,0 [191,5; 636,5]	0,47
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	4,4 [3,4; 6,9]	4,85 [3,4; 6,9]	0,07
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	1,0 [0,91; 1,23]	0,89 [0,80; 1,18]	0,14
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	153,0 [118,0; 188,0]	156,5 [114,0; 199,0]	0,06
Длительность лихорадки до введения ЛС, дни	7 [6; 8]	7 [6; 8]	0,76
Макс. температура тела, °C	38,0 [37,9; 39,4]	38,25 [37,8; 38,6]	0,77
КТ ОГК			
КТ-1	11,48%	11,76%	0,89
КТ-2 и более	88,53%	88,24%	

переменных – абсолютная и относительная частота. Оценка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Совокупность была правильно распределена не по всем признакам, и группы были неравными, в связи с этим нами применялись методы непараметрической статистики. Для сравнения двух независимых количественных признаков – критерий Манна – Уитни, для качественных признаков – χ^2 Пирсона. Внутригрупповые сравнения выполнялись с применением критерия Вилкоксона. Статистический значимый уровень принят $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На 3-й и 10-е сутки наблюдения в обеих группах отмечалась положительная лабораторная динамика по сравнению с первоначальными данными.

При межгрупповом сравнении лабораторных показателей групп на 3-й день наблюдения не было выявлено статистически значимых различий по уровню СРБ, АЛТ, мочевины, креатинина, D-димера, лейкоцитов и тромбоцитов. Однако в группе олокизумаба показатели ЛДГ и ферритина были статистически значимо ниже, чем в группе барицитиниба, а абсолютный уровень лимфоцитов выше ($U=278,0$; $p=0,003$). Динамика основных лабораторных показателей пациентов на 3-й день наблюдения после применения антицитокиновой терапии представлена в табл. 3.

В группе барицитиниба на 3-й день наблюдения отмечалось снижение уровня СРБ в 1,79 раза ($T=121,0$; p -уровень=0,06), нарастание уровня лейкоцитов на 61,5% ($T=20,5$; p -уровень=0,00008), тромбоцитов на 60% ($T=18,5$; p -уровень=0,00007) по сравнению с первоначальными данными. При этом отмечался рост таких показателей, как АЛТ – в 2,47 раза ($T=2,0$; p -уровень=0,0003), ЛДГ на 11% ($T=62,0$; p -уровень=0,06), D-димер в 1,73 раза ($T=1,0$; p -уровень=0,0018) и ферритин в 1,67 раза ($T=8,0$; p -уровень=0,003).

В группе олокизумаба регистрировалось снижение уровня СРБ в 1,73 раза ($T=0,0$; p -уровень=0,000001), D-димера в 1,71 раза (p -уровень=0,013) и ферритина в 1,35 раза ($T=40,0$; p -уровень=0,0006). Отмечалось увеличение уровня АЛТ в 2,33 раза ($T=0,0$; p -уровень=0,000001), тромбоцитов в 1,7 раза ($T=12,0$; p -уровень=0,000001),

Таблица 3

Основные лабораторные показатели в группах на 3-и сутки после применения антицитокиновой терапии, Ме [Q_1 - Q_3]

Table 3

The main laboratory indexes in the groups on the 3rd day after using anticytokine therapy, Me [Q_1 - Q_3]

Показатель	Группа барицитиниба	Группа олокизумаба	P-уровень
СРБ, мг/л	24,3 [11,95; 45,6]	32,5 [24,0; 44,0]	0,276
ЛДГ, ед/л	866,0 [700,0; 1145,0]	735,0 [576,0; 806,0]	0,003
АСаТ, ед/л	45,0 [24,0; 62,0]	70,1 [53,6; 97,7]	0,003
АЛаТ, ед/л	84,0 [56,0; 135,0]	113,6 [71,0; 195,9]	0,15
Мочевина, ммоль/л	6,2 [5,1; 7,7]	5,3 [4,0; 6,8]	0,1
Креатинин, мкмоль/л	90,5 [81,5; 117,0]	84,05 [73,7; 96,2]	0,051
Ферритин, мкг/л	660,0 [406,0; 1254,0]	393,0 [155,0; 615,0]	0,006
D-димер, нг/мл	240,0 [170,0; 485,0]	300,0 [150,0; 478,0]	0,97
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	7,15 [5,63; 10,75]	6,8 [4,5; 9,1]	0,17
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	254,0 [199,0; 373,0]	269,5 [199,0; 318,0]	0,78
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	1,0 [0,66; 1,64]	1,6 [1,3; 2,87]	0,003



лейкоцитов в 1,4 раза ($T=108,0$; p -уровень= $0,0018$) и абсолютного количества лимфоцитов в 1,45 раза ($T=42,0$; p -уровень= $0,000013$). При этом уровни ЛДГ и АСТ на 3-й день наблюдений статистически значимо не отличались от исходных показателей (p -уровень соответственно $0,79$ и $0,061$).

После применения олокизумаба на 10-е сутки наблюдения отмечалось снижение уровня ЛДГ в 1,27 раза по сравнению с первоначальными данными ($T=60,0$; p -уровень= $0,00013$), уровня СРБ – в 5,65 раза ($T=0$; p -уровень= $0,000001$) и уровня ферритина в 3,29 раза ($T=6,0$; p -уровень= $0,00004$). В группе пациентов, принимавших барицитиниб, уровень ЛДГ, напротив, увеличился на 10% от исходного (p -уровень= $0,34$), уровень ферритина также вырос в 1,94 раза (p -уровень= $0,056$), уровень СРБ снизился в 3,64 раза ($T=359,0$; p -уровень= $0,017$). Динамика основных лабораторных показателей (уровня СРБ, ЛДГ и ферритина) в группах за весь период наблюдения представлена на рис. 1–3. Таким образом, в группе олокизумаба регистрировалось более быстрое снижение показателей цитокинового шторма, а именно уровня СРБ, ЛДГ и ферритина.

При межгрупповом сравнении лабораторных показателей групп на 10-й день наблюдения не было выявлено статистически значимых различий по уровню СРБ, мочевины, креатинина, D-димера, лейкоцитов и тромбоцитов (табл. 4). Однако в группе олокизумаба показатели ЛДГ и ферритина были статистически значимо ниже, чем в группе барицитиниба. Таким образом, ЛС несмотря на разный механизм действия показали одинаковую эффективность в купировании цитокинового шторма при COVID-19-пневмонии.

Регистрировались повышенные значения уровня АЛТ в обеих группах по сравнению с первоначальными данными, так, в группе барицитиниба уровень АЛТ увеличился к 10-му дню в 2,38 раза ($T=97$; p -уровень= $0,005$), в группе олокизумаба – в 2,37 раза ($T=34,0$; p -уровень= $0,000017$). Уровень АСТ в группах на 10-й день наблюдения не различался с первоначальными показателями (для группы барицитиниба

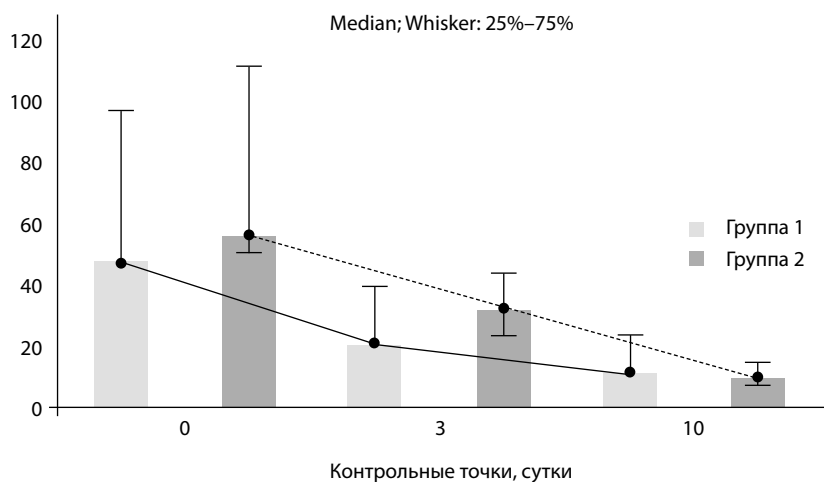


Рис. 1. Динамика уровня СРБ в обеих группах
Fig. 1. Dynamics of CRP levels in both groups

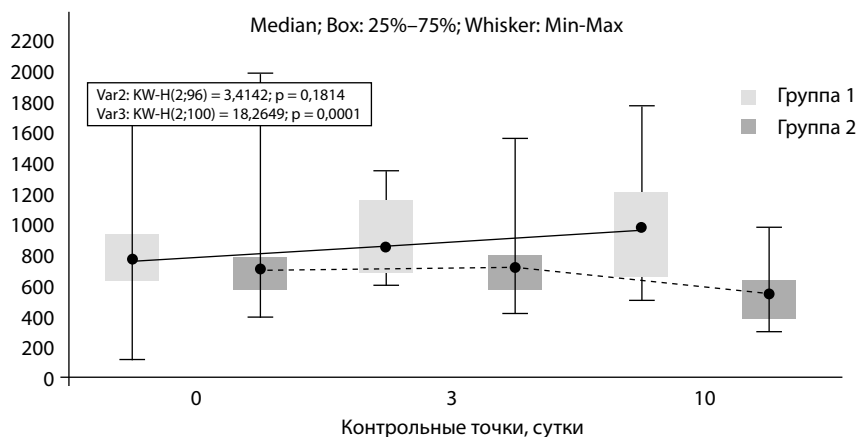


Рис. 2. Динамика уровня ЛДГ в обеих группах
Fig. 2. Dynamics of LDH levels in both groups

р-уровень=0,067 и для группы олокизумаба р-уровень=0,1). При этом в группе олокизумаба уровень АСТ был статистически значимо выше в 1,45 раза, а уровень АЛТ выше в 1,43 раза, чем у пациентов, получавших барицитиниб. Таким образом, можно предположить наличие и у барицитиниба, и у олокизумаба гепатотоксического эффекта. Однако данный эффект больше выражен у олокизумаба, поэтому, по нашему мнению, целесообразнее использовать данный препарат у пациентов, не имеющих заболеваний печени и с нормальными показателями уровня трансаминаз на момент решения вопроса о необходимости в патогенетической терапии.

За время наблюдения не было выявлено изменения уровней мочевины и креатинина у пациентов обеих групп, что может указывать на отсутствие влияния данных ЛС на функцию почек.

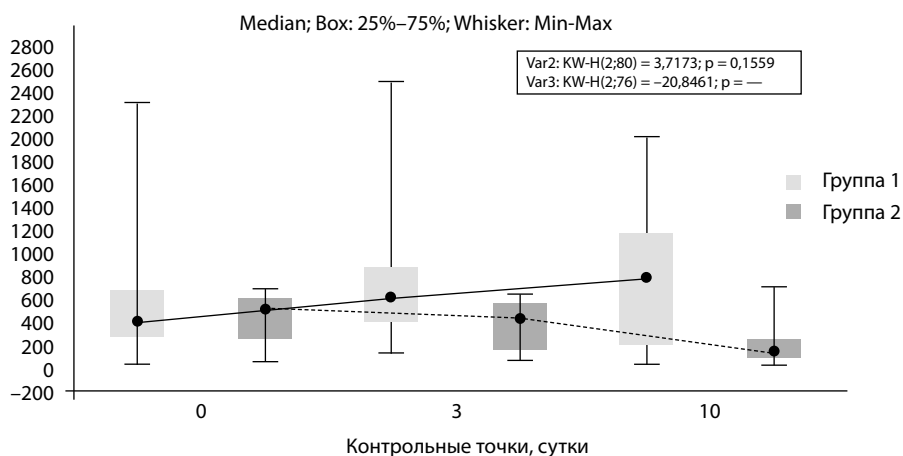


Рис. 3. Динамика уровня ферритина в обеих группах
Fig. 3. Dynamics of ferritin levels in both groups



Таблица 4

Основные лабораторные показатели в группах на 10-е сутки после применения антицитокиновой терапии, Ме [Q₁-Q₃]

Table 4

The main laboratory parameters in the groups on the 10th day after using anticytokine therapy, Me [Q₁-Q₃]

Показатель	Группа барицитиниба	Группа олокизумаба	P-уровень
СРБ, мг/л	12,0 [8,1; 36,3]	10,0 [8,0; 15,0]	0,13
ЛДГ, мЕ/л	852,0 [624,0; 1290,0]	551,0 [396,0; 634,5]	0,000001
АСаТ, ед/л	33,0 [20,5; 40,5]	48,0 [36,0; 63,0]	0,000018
АЛаТ, ед/л	81,0 [44,0; 133,5]	115,9 [55,45; 235,85]	0,035
Мочевина, ммоль/л	6,6 [4,4; 8,1]	4,95 [4,1; 6,0]	0,054
Креатинин, мкмоль/л	81,0 [46,0; 92,0]	74,5 [35; 87,5]	0,2
Ферритин	766,0 [210,0; 1600,0]	162,0 [100,0; 250,0]	0,0002
Д-димер	233,5 [146,0; 814,0]	202 [102,3; 788,6]	0,73
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	7,4 [5,4; 9,3]	6,35 [5,18; 7,88]	0,21
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	317,0 [241,0; 413,0]	304,0 [229,0; 386,0]	0,56
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,4 [0,8; 1,76]	1,54 [1,24; 2,12]	0,313

Учитывая более стремительное снижение сывороточного уровня маркеров цитокинового шторма на фоне лечения олокизумабом, следует рассмотреть вопрос об использовании данного ЛС у пациентов с более выраженными лабораторными проявлениями данного клинического варианта течения инфекции.

На 3-и сутки после назначения ЛС отмечалась нормализация температуры тела в группе барицитиниба в 82,75% случаев, в группе олокизумаба – в 85,29% случаев ($\chi^2=1,45$; p-уровень=0,23), в респираторной поддержке нуждалось в группе барицитиниба – 53,33% (n=32) пациентов, в группе олокизумаба – 50,00% (n=17) пациентов ($\chi^2=0,39$; p-уровень=0,75). На 10-е сутки наблюдения нормальная температура тела отмечалась в группе барицитиниба в 89,86% случаев, в группе олокизумаба – в 94,12% ($\chi^2=0,51$; p-уровень=0,47), на респираторной поддержке находилось в группе барицитиниба 21,31% (n=13) пациентов, в группе олокизумаба – 20,58% (n=7) пациентов ($\chi^2=0,62$; p-уровень=0,43).

Длительность госпитализации пациентов составила: в группе пациентов, получавших барицитиниб, – 16,0 [12,0; 21,0] дня, в группе олокизумаба – 14,5 [12,0; 20,0] дня (U=1002,0; p-уровень=0,23).

На фоне проводимого лечения летальность в группе барицитиниба составила 6,56% (n=4), в группе олокизумаба – 2,94% (n=1) ($\chi^2=2,2$; p-уровень=0,33).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственные средства барицитиниб и олокизумаб эффективны для патогенетической терапии цитокинового шторма у пациентов с COVID-19-пневмонией, не нуждающихся в инвазивной респираторной поддержке и с объемом поражения легких до 75%, что проявляется положительной динамикой лабораторных и клинических показателей на 3-й и 10-й день при сравнении с исходными данными.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Available at: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Nigrovic P.A. COVID-19 cytokine storm: what is in name? *Ann Rheum Dis*. 2021;80:3–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219448>
3. Kow C.S., Hasan S.S. The effect of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77:1089–1094. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03087-z>
4. Keenan C., Nichols K.E., Albeituni S. Use of the JAK inhibitor ruxolitinib in the treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol*. 2021;12:614704. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.614704>
5. Choy E.H. Clinical significance of Janus kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(6):953–62. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key339>
6. Virtanen A.T., Haikarainen T., Raivola J. Selective JAK inhibitors: prospects in inflammatory and autoimmune diseases. *BioDrugs*. 2019;33:15–32. doi: <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00333-w>
7. Luo W., Li Y-X., Jiang L-J. Targeting JAK-STAT signaling to control cytokine release syndrome in COVID-19. *Trends Pharmacol Sci*. 2020;41:531–543. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.06.007>
8. Horby P.W., Emberson J.R., Mafham M. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *medRxiv*. 2022:2022.03.02.22271623. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.03.02.22271623>
9. Kalil A.C., Patterson T.F., Mehta A.K. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:795–807. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994>
10. Ely E.W., Ramanan A.V., Kartman C.E. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022;10(4):327–336. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00006-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00006-6)
11. Antonov V., Ignatova G., Pribytkova O. Experience of using olokizumab in COVID-19 patients. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(12):148–154. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200522>. (in Russian)