

Опыт применения левелимаба и барицитиниба в терапии COVID-19 легкого течения на амбулаторном этапе

А.И. Хрипун¹, А.В. Старшинин¹, Ю.О. Антипова¹, М.А. Лысенко^{2,3}, Ю.В. Урожаева⁴, О.Ф. Гавриленко⁵, Н.А. Русанцова⁵, А.А. Тяжелников^{1,6}, Е.Ю. Тихановская⁷, Н.В. Околот⁸, М.В. Соколова⁹, Д.С. Фомина^{2,10}, Е.Н. Симонова², Т.С. Круглова², А.А. Чернов^{2,11}, А.И. Загребнева^{2,3}

¹Департамент здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴Главное контрольное управление г. Москвы, Москва, Россия;

⁵ГКУЗ «Центр медицинской инспекции» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁶ГБУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника №121» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁷ГБУЗ «Городская поликлиника №36» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁸ГБУЗ «Городская поликлиника №166» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁹ГБУЗ «Городская поликлиника №191» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹⁰ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

¹¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить влияние препаратов левелимаба или барицитиниба в комбинации со стандартной терапией (СТ) на частоту развития тяжелой вирусной пневмонии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Материалы и методы. Многоцентровое открытое наблюдательное исследование эффективности и безопасности левелимаба в сочетании с СТ (1-я группа, $n=100$), барицитиниба в сочетании с СТ (2-я группа, $n=139$) или в сравнении с СТ (3-я группа, $n=200$) на амбулаторном этапе у пациентов с верифицированной пневмонией КТ-1.

Результаты. По результатам лабораторных исследований у пациентов, получавших левелимаб в сочетании с СТ, была достигнута наилучшая динамика уровня С-реактивного белка (СРБ) с достоверно наибольшим уровнем (мг/л) к наименьшему по сравнению с другими группами. У пациентов, которые получали только СТ, в отличие от остальных групп динамика показателя СРБ к 5-му дню терапии не наблюдалась. Среди госпитализированных пациентов, изначально получавших левелимаб в дополнение к СТ, частота перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (2 пациента, 9,52%) и длительность пребывания в нем (4 дня) были существенно ниже по сравнению со значениями показателей как у пациентов в группе барицитиниба в сочетании с СТ (7 пациентов, 15,56%; 5 дней [межквартильный размах 3–6,5]), так и у пациентов, получавших только СТ (7 пациентов, 15,56%; 5 дней [межквартильный размах 3–6,5]). У госпитализированных пациентов также отметили отсутствие статистически значимых межгрупповых различий в частоте развития инфекционных осложнений и тромбоэмболических событий, что подтверждает безопасность включения левелимаба или барицитиниба в схемы патогенетической терапии COVID-19.

Заключение. При добавлении препаратов левелимаб или барицитиниб в схему терапии коронавирусной инфекции на амбулаторном этапе продемонстрирован упреждающий противовоспалительный эффект и снижение вероятности прогрессии поражения легочной ткани.

Ключевые слова: левелимаб, барицитиниб, цитокиновый шторм, вирусная пневмония, COVID-19, амбулаторный этап

Для цитирования: Хрипун А.И., Старшинин А.В., Антипова Ю.О., Лысенко М.А., Урожаева Ю.В., Гавриленко О.Ф., Русанцова Н.А., Тяжелников А.А., Тихановская Е.Ю., Околот Н.В., Соколова М.В., Фомина Д.С., Симонова Е.Н., Круглова Т.С., Чернов А.А., Загребнева А.И. Опыт применения левелимаба и барицитиниба в терапии COVID-19 легкого течения на амбулаторном этапе. Терапевтический архив. 2022;94(5):668–674. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201676

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Загребнева Алена Игоревна** – канд. мед. наук, зав. консультативно-диагностическим отделением №2 ГБУЗ ГКБ №52, доц. каф. общей терапии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(499)196-19-54, e-mail: alrheumo@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3235-14256

Хрипун Алексей Иванович – д-р мед. наук, проф., министр правительства Москвы, рук. ДЗМ. ORCID: 0000-0002-2929-1142

Старшинин Андрей Викторович – канд. мед. наук, зам. рук. ДЗМ. ORCID: 0000-0003-3565-2124

Антипова Юлия Олеговна – зам. рук. ДЗМ

Лысенко Марьяна Анатольевна – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ ГКБ №52, проф. каф. общей терапии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6010-7975

Урожаева Юлия Валерьевна – зам. нач. Главного контрольного управления г. Москвы. ORCID: 0000-0002-0378-0642

Гавриленко Ольга Федоровна – зам. дир. по контролю за текущей деятельностью и работе с обращениями граждан ГКУЗ ЦМИ. ORCID: 0000-0003-1765-9373

Русанцова Наталья Анатольевна – зав. организационно-методическим отд. обеспечения ведомственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности ГКУЗ ЦМИ. ORCID: 0000-0002-4947-0308

✉ **Alena I. Zagrebneva.** E-mail: alrheumo@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3235-1425

Alexey I. Khripun. ORCID: 0000-0002-2929-1142

Andrey V. Starshinin. ORCID: 0000-0003-3565-2124

Yulia O. Antipova

Mariana A. Lysenko. ORCID: 0000-0001-6010-7975

Yulia V. Urozhaeva. ORCID: 0000-0002-0378-0642

Olga F. Gavrilenko. ORCID: 0000-0003-1765-9373

Natalya A. Rusantsova. ORCID: 0000-0002-4947-0308

Levilimab and baricitinib prescribing experience in outpatient COVID-19 patients' treatment

Alexey I. Khripun¹, Andrey V. Starshinin¹, Yulia O. Antipova¹, Mariana A. Lysenko^{2,3}, Yulia V. Urozhaeva⁴, Olga F. Gavrilenko⁵, Natalya A. Rusanova⁵, Andrei A. Tyazhelnikov^{1,6}, Elena Yu. Tikhonovskaya⁷, Natalia V. Okolot⁸, Maria V. Sokolova⁹, Daria S. Fomina^{2,10}, Elena N. Simonova², Tatiana S. Kruglova², Anton A. Chernov^{2,11}, Alena I. Zagrebneva^{2,3}

¹Department of Health, Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Main Control Department, Moscow, Russia;

⁵Medical Inspection Center, Moscow, Russia;

⁶Consultative and Diagnostic Polyclinic №121, Moscow, Russia;

⁷City Polyclinic №36, Moscow, Russia;

⁸City Polyclinic №166, Moscow, Russia;

⁹City Polyclinic №191, Moscow, Russia;

¹⁰Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

¹¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the effect of levilimab or baricitinib in combination with standard therapy (ST) on the incidence of severe viral pneumonia associated with a new coronavirus infection COVID-19.

Materials and methods. A multicenter, open-label observational study of the efficacy and safety of levilimab in combination with ST (group 1, $n=100$), baricitinib in combination with ST (group 2, $n=139$), or in comparison with ST (group 3, $n=200$) in outpatients with verified CT-1 pneumonia.

Results. According to the results of laboratory tests, patients treated with levilimab in combination with ST had the best dynamics of changes in CRP from reliably the highest level (mg/L) to the lowest in comparison with other groups. In the group of patients with ST, in contrast to the other groups, no dynamics of CRP was observed by day 5 of therapy. In group of hospitalized patients initially receiving levilimab in addition to ST, the rate of transfer to the intensive care unit (2 patients, 9.52%) and length of stay (4 days) was significantly lower compared to the values in patients in both the baricitinib group in combination with ST (7 patients, 15.56%; 5 days [interquartile range 3–6.5]) and in patients receiving ST alone (7 patients, 15.56%; 5 days [interquartile range 3–6.5]). Also in hospitalized patients we observed no statistically significant intergroup differences in the incidence of infectious complications and thromboembolic events, which confirms the safety of including levilimab or baricitinib in COVID-19 pathogenetic therapy regimens. Observational results support the hypothesis that the initial inclusion of levilimab or baricitinib in addition to ST is accompanied by a reduced risk of viral pneumonia progression.

Conclusion. The addition of levilimab or baricitinib to the therapy regimen for coronavirus infection during the outpatient phase has demonstrated a preemptive anti-inflammatory effect and reduced the probability of lung tissue damage progression.

Keywords: levilimab, baricitinib, cytokine storm, viral pneumonia, COVID-19, outpatient

For citation: Khripun AI, Starshinin AV, Antipova YuO, Lysenko MA, Urozhaeva YuV, Gavrilenko OF, Rusanova NA, Tyazhelnikov AA, Tikhonovskaya EYu, Okolot NV, Sokolova MV, Fomina DS, Simonova EN, Kruglova TS, Chernov AA, Zagrebneva AI. Levilimab and baricitinib prescribing experience in outpatient COVID-19 patients' treatment. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(5):668–674. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201676

Введение

Актуальные схемы патогенетической терапии корона-вирусной инфекции у пациентов, госпитализированных с легким/среднетяжелым течением COVID-19 и имеющих факторы риска тяжелого течения, при наличии патологических изменений в легких, которые соответствуют легкой или среднетяжелой степени по результатам компьютерной томографии (КТ), включают назначение ингибиторов янус-киназ (барицитиниба или тофацитиниба) или блокатора рецептора интерлейкина (ИЛ)-6 (левилимаба)

в сочетании со стандартной этиотропной терапией (СТ), подразумевающей назначение фавипиравира, оральных антикоагулянтов, а также жаропонижающих [1]. Главной особенностью тяжелого течения COVID-19 является гиперактивация иммунной системы, что приводит к синдрому цитокинового шторма, сопровождаемого острым респираторным дистрессом и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием [2].

Ингибиторы янус-киназ, блокаторы рецепторов ИЛ-6, а также ингибиторы ИЛ-17 относятся к таргетным препаратам,

Тяжельников Андрей Александрович – канд. мед. наук, глав. внештат. специалист по первичной медико-санитарной помощи взрослому населению ДЗМ, глав. врач ГБУЗ КДП №121. ORCID: 0000-0002-2191-0623

Тихоновская Елена Юрьевна – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ ГП №36. ORCID: 0000-0002-1295-5096

Околот Наталья Владимировна – глав. врач ГБУЗ ГП №166. ORCID: 0000-0001-5159-3959

Сokolova Мария Валерьяновна – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ ГП №191. ORCID: 0000-0001-9495-0071

Фомина Дарья Сергеевна – канд. мед. доц., науч. врач аллерголог-иммунолог, рук. Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52, доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-5083-6637

Andrei A. Tyazhelnikov. ORCID: 0000-0002-2191-0623

Elena Yu. Tikhonovskaya. ORCID: 0000-0002-1295-5096

Natalia V. Okolot. ORCID: 0000-0001-5159-3959

Maria V. Sokolova. ORCID: 0000-0001-9495-0071

Daria S. Fomina. ORCID: 0000-0002-5083-6637

используемым для модуляции патологической активности иммунной системы и снижения риска прогрессирования заболевания с развитием такого жизнеугрожающего осложнения, как цитокиновый шторм [3]. Преимуществом включения таких препаратов в схему медикаментозной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией тяжелого течения продемонстрированы в ряде качественно спланированных клинических исследований.

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании CORONA зафиксировали достижение клинического улучшения на 14-й день наблюдения у 63,1% пациентов с диагнозом коронавирусной пневмонии тяжелого течения без необходимости инвазивной вентиляции легких, получавших левилимаб однократно подкожно в дозе 324 мг в комбинации с СТ ($n=103$), по сравнению с 42,7% пациентов в группе СТ и плацебо ($p=0,0034$). Кроме того, у пациентов из группы левилимаба начиная с 13-го дня отметили более высокую частоту выписки из стационара, составившую 53,9% по сравнению с 39,1% в группе плацебо. При этом частота нежелательных явлений статистически значимо не различалась между группами ($p>0,05$) [4].

В исследовании COV-BARRIER лечение барицитинибом в сочетании с СТ (включая 79% пациентов, которые получали кортикостероиды, 19% пациентов, которые получали ремдесивир, и несколько пациентов, которые получали оба препарата) привело к существенному снижению показателя смертности от любых причин на 38% к 28-му дню заболевания. Снижение показателя смертности отмечалось во всех подгруппах пациентов, получавших барицитиниб, которые на исходном уровне имели различную степень тяжести заболевания. Наибольшая степень снижения отмечалась в группе пациентов, которые на исходном уровне находились на неинвазивной механической вентиляции, – 17,5% на фоне барицитиниба в сочетании с СТ по сравнению с 29,4% на фоне СТ ($p<0,01$) [5].

Возможности фармакотерапии амбулаторных пациентов с высоким риском развития осложнений на фоне легкого/среднетяжелого течения коронавирусной инфекции в значительной мере ограничены, что обуславливает необходимость изучения возможностей дополнения стандартной схемы лечения таргетными препаратами. Доступные результаты клинических исследований левилимаба и барицитиниба позволили предположить, что раннее назначение этих препаратов с целью умеренной иммуносупрессии в добавление к СТ на амбулаторном этапе может снизить риск тяжелой пневмонии у коморбидных пациентов на фоне новой коронавирусной инфекции [6–9]. Расширение терапевтических возможностей ведения данной категории пациентов приобретает дополнительную актуальность на фоне доминирования штамма омикрон, характеризующегося высокой контагиозностью и менее предсказуемым характером течения.

Чтобы изучить влияние препаратов левилимаба (Илсира®, АО «БИОКАД», Россия) или барицитиниба (Олумиант®, «Эли Лилли Восток С.А.», Швейцария) в комбинации с СТ на динамику инфекционного процесса, вызванного

SARS-CoV-2, мы провели многоцентровое открытое наблюдательное исследование эффективности и безопасности данных препаратов на амбулаторном этапе у пациентов с диагностированным COVID-19 легкого течения.

Материалы и методы

Многоцентровое открытое наблюдательное клиническое исследование проводили в соответствии с правилами надлежащей клинической практики Международной конференции по гармонизации, этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (1964–2008 гг.), Директивой 2001/20/ЕС Европейского Парламента и Совета и требованиями законодательства Российской Федерации. Проведение клинического исследования было одобрено локальным этическим комитетом на базе исследовательского центра, расположенного в ГБУЗ ГКБ №52.

Критерии включения в исследование:

- положительный результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2;
- вирусная пневмония, соответствующая паттерну КТ-1 на основании эмпирической визуальной шкалы согласно временным методическим рекомендациям Минздрава России (версия 11 от 07.05.2021).

Критерии не включения:

- лактация, беременность;
- клинически значимая бактериальная или грибковая инфекция;
- наличие сопутствующих заболеваний: хронической обструктивной болезни легких, бронхоэктатической болезни, онкологических и онкогематологических заболеваний;
- нарушения иммунного ответа (получавшие химиотерапию, пациенты с ВИЧ, перенесшие трансплантацию органов или трансплантацию стволовых клеток);
- участие в клинических исследованиях лекарственного препарата для лечения COVID-19 в течение 30 дней до или на момент подписания формы информированного согласия;
- патогенетическая терапия препаратом ритуксимаб;
- активный вирусный гепатит В или С.

Дизайн исследования. После подписания информированного согласия включенных в исследование пациентов с пневмонией по данным КТ, соответствующей паттерну КТ-1, с верификацией на основании эмпирической визуальной шкалы согласно временным методическим рекомендациям Минздрава России (версия 11 от 07.05.2021) разделили на 3 группы.

Пациентам 1-й группы ($n=100$) назначали подкожно однократно левилимаб в дозе 162 мг в сочетании с СТ. Пациенты 2-й группы ($n=139$) получали барицитиниб в дозе 4 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней в сочетании с СТ. Пациенты 3-й группы ($n=200$) получали только СТ, которая включала фавипиравир, ривароксабан, левофлоксацин и парацетамол.

Симонова Елена Николаевна – врач-ревматолог консультативно-диагностического отд. №2 ГБУЗ ГКБ №52.
ORCID: 0000-0002-8372-6995

Круглова Татьяна Сергеевна – врач аллерголог-иммунолог, зав. отд-нием аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52.
ORCID: 0000-0002-4949-9178

Чернов Антон Александрович – врач-терапевт отд. клинической фармакологии ГБУЗ ГКБ №52, мл. науч. сотр. Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-6209-387X

Elena N. Simonova. ORCID: 0000-0002-8372-6995

Tatiana S. Kruglova. ORCID: 0000-0002-4949-9178

Anton A. Chernov. ORCID: 0000-0001-6209-387X

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов**Table 1. Patient demographics and clinical characteristics**

Препарат	Включенные пациенты, <i>n</i>	Возраст на момент включения, лет	Сопутствующие заболевания, %			Время после манифестации симптомов, дни
			ГБ	СД	ОЖ	
Левелимаб/группа 1	100	48,81±10,6 года, от 26 до 74 лет	15	3	13	5,9±1,41 дня
Барицитиниб/группа 2	139	50,06±9,02 года, от 30 до 70 лет	10,3	1,4	10,1	5,46±1,46 дня
СТ/группа 3	200	51,63±9,92 года, от 35 до 88 лет	28	4	16	5,2±1,31 дня

Примечание. ГБ – гипертоническая болезнь, СД – сахарный диабет, ОЖ – ожирение.

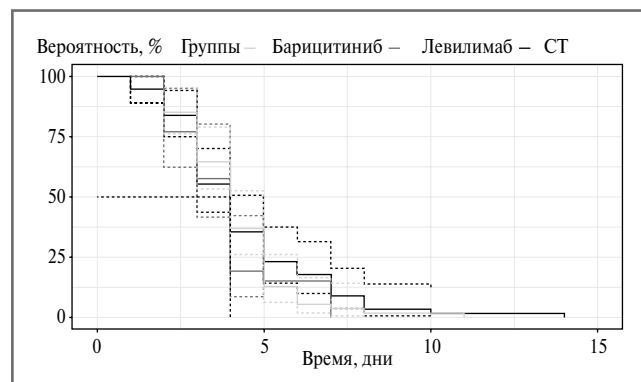


Рис. 1. Время от начала наблюдения до госпитализации: кривые выживаемости (метод Каплана–Мейера).

Fig. 1. Time from start of observation to hospitalization: survival curves (Kaplan–Meier method).

На момент включения в исследование пациенты во всех группах были сопоставимы по возрасту, количеству дней после манифестации симптомов заболевания, а также структуре коморбидности (табл. 1). Критериями назначения лекарственной терапии пациентам с COVID-19 являлись положительный результат ПЦР, поражение легких КТ-1, уровень сатурации (SpO_2) не менее 96%, уровень С-реактивного белка (СРБ) в диапазоне от 3 до 6Н, температура 37,5°C, сохранявшаяся более 3 дней, лейкопения в диапазоне 3,5–9×10⁹/мл, лимфопения более 1,5×10⁹/мл.

Продолжительность амбулаторного наблюдения составляла до 14 дней или до момента госпитализации в зависимости от того, что происходило раньше.

Оценку самочувствия пациентов производили удаленно с помощью телефонного звонка на 3, 5, 7 и 14-й день исследования. В эти временные точки также измеряли SpO_2 и температуру тела, регистрировали нежелательные явления. Для изучения динамики лабораторных показателей средний медицинский персонал проводил взятие биологических образцов согласно клиническому протоколу на 3, 5 и 7-й день. В перечень лабораторных исследований входили общий (лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты) и биохимический (активность аспартат- и аланинаминотрансферазы, креатинин, ферритин, мочевины) анализы крови, коагулограмма (тромбиновое время, междуручное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ, фибриноген), определение уровней специфических антител к SARS-CoV-2, а также уровня СРБ. В эти же дни при необходимости проводили повторное КТ-исследование.

Статистический анализ. При анализе результатов исследования рассчитывали среднее и стандартное отклонение (при нормальном распределении данных) либо медиану и межквартильный размах (IQR) при распределении данных, отличном от нормального. Для оценки статисти-

ческой значимости межгрупповых различий количественных показателей использовали методы непараметрической статистики: U-тест Манна–Уитни и односторонний тест Краскела–Уоллиса. Для сравнения качественных характеристик применяли критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ результатов исследования проводили в программно-статистической среде R с использованием программы rStudio 1.4.

Результаты

По завершении этапа скрининга в группу СТ (3-я группа) отобрали 200 пациентов (51,63±9,92 года, от 35 до 88 лет), в группу барицитиниба в дополнение к СТ (2-я группа) – 139 пациентов (50,06±9,02 года, от 30 до 70 лет), в группу левелимаба в дополнение к СТ (1-я группа) – 100 пациентов (48,81±10,6 года, от 26 до 74 лет). Продолжительность периода после появления первых симптомов между группами достоверно не отличалась, составляя 5,46±1,46, 5,2±1,31 и 5,9±1,41 дня для 1, 2 и 3-й групп соответственно.

У всех пациентов при первичном визите тяжесть заболевания соответствовала КТ-1. Переход с КТ-1 на КТ-2 впоследствии зарегистрировали лишь у 3 (1,5%) пациентов из группы СТ и у 1 (0,72%) из группы барицитиниба в дополнение к СТ; переход с КТ-1 на КТ-3 – у 1 (0,5%) пациента из группы СТ и у 1 (1%) из группы левелимаба в дополнение к СТ. Поскольку исходно у всех пациентов тяжесть заболевания соответствовала КТ-1, существенные межгрупповые различия в динамике SpO_2 отсутствовали, и этот показатель находился в нормальных границах в подавляющем большинстве случаев.

Частота госпитализации пациентов с COVID-19 была минимальной в группе левелимаба в дополнение к СТ – 26 (26%) пациентов, в то время как в группе барицитиниба в дополнение к СТ и в группе СТ этот показатель составил 54 (38,85%) и 56 (28%) соответственно. Достоверных различий между группами обнаружено не было. Статистически значимое влияние на риск госпитализации оказывали следующие факторы: температура ($p=0,04$), время с момента манифестации симптомов заболевания ($p=0,027$) и уровень лейкоцитов ($p=0,043$).

Медиана времени от начала наблюдения до госпитализации у пациентов из группы СТ или СТ в сочетании с барицитинибом или левелимабом не отличалась, составляя 4 суток в каждой группе. Кривые зависимости вероятности госпитализации от времени (кривые «выживаемости»), построенные методом Каплана–Мейера, отражены на рис. 1.

Статистически значимые межгрупповые различия динамики температуры тела отсутствовали ($p > 0,05$). У всех пациентов к 7-му дню терапии температура тела снижалась до 37,5°C или ниже.

По результатам лабораторных исследований у пациентов, получавших левелимаб в сочетании с СТ, была достигнута наилучшая динамика изменения СРБ с достоверно наибольшего уровня (мг/л) к наименьшему по сравнению

Таблица 2. Результаты мониторинга клинико-лабораторных показателей

Table 2. Results of monitoring clinical and laboratory parameters

Показатель	День	Левелимаб	Барицитиниб	СТ
Гемоглобин, г/л	3	143,99±17,7	143,15±16,26	137,60±13,91
	5	142,19±17,41	143,21±14,44	137,39±13,77
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	3	5,19±2,42	5,51±1,79	5,54±1,91
	5	5,8±2,02	5,84±1,82	6,18±2,21
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	3	240,29±85,26*	226,2±91,73*	201,31±63,99*
	5	278,27±89,8*	267,12±102,25*	229,21±78,37*
Мочевина, ммоль/л	5	5,31±1,63	5,13±2,07	4,85±1,55
Креатинин, мкмоль/л	5	77,03±17,42	82,69±28,8	74,09±20,1
Аспаратаминотрансфераза, ед/л	3	31,76±17,35	39,99±56,24	33,91±22,86
	5	31,71±19,59	36,86±30,63	31,54±24,12
Аланинаминотрансфераза, ед/л	3	35,02±23,3	32,29±32,67	32,5±29,86
	5	37,69±26,41	32,99±25,4	30,75±26,55
Тромбиновое время, сек†	5	18,3 [17,1–19,2]*	17,6 [16,95–18,9]*	13,8 [13–15,05]*
АЧТВ, сек	3	30,04±5,49	31,95±5,86	38,14±9,43
	5	29,21±5,08*	31,67±8,66*	37,42±4,98*
Фибриноген, г/л	5	3,82±1,04*	4,04±1,29*	9,61±56,9
IgG к SARS-CoV-2†, г/л	3	37,45 [9,27–152,75]	16,53 [1,68–71,01]**	26,25 [3,48–107,8]
	5	69,1 [27–155,19]	31,81 [14,22–102,38]	67,19 [13,45–147,78]
IgM к SARS-CoV-2†, г/л	3	1,88 [0,6–4,51]	0,83 [0,34–2,37]***	1,86 [0,61–6,19]
	5	3,91 [1,23–7,28]	1,95 [0,55–6,45]	3,44 [1,12–9,38]

Примечание. Данные представлены в виде арифметического среднего ± стандартное отклонение; †данные представлены в виде медианы и IQR; * $p < 0,001$, ** $p = 0,03$, *** $p = 0,006$.

с другими группами (рис. 2). В группе пациентов с СТ в отличие от 1 и 2-й групп динамика СРБ к 5-му дню терапии не наблюдалась. Положительная динамика нарастания уровня лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) была достигнута во всех 3 группах, при этом наименьший уровень лимфоцитов исходно был у пациентов в группе левелимаб + СТ, а наибольший – к 5-му дню терапии в группе барицитиниб + СТ (см. рис. 2).

У пациентов в группе СТ к 5-му дню терапии произошел наименьший прирост тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в сравнении с остальными группами, а также было наименьшее тромбиновое время (сек) и наибольшее АЧТВ (сек). Наибольший уровень фибриногена (г/л) к 5-му дню терапии также наблюдался у пациентов, получавших СТ, в сравнении с группами таргетной терапии (табл. 2). Уровень иммуноглобулина (Ig)G и IgM к SARS-CoV-2 к 3-му дню терапии был достоверно ниже в группе пациентов, получавших барицитиниб в сочетании с СТ, при сохраняющейся тенденции к 5-му дню терапии достоверной разницы в уровнях Ig к SARS-CoV-2 между группами не наблюдалось (см. табл. 2). Данное наблюдение может рассматриваться как подтверждение наличия у ингибиторов янус-киназ прямого противовирусного эффекта, описанного в литературных источниках, с естественным приростом уровня Ig к 5-му дню терапии [10].

По результатам мониторинга самочувствия пациентов установили, что в группе СТ на 3, 5, 7 и 14-й день наблюдения свое состояние как среднетяжелое оценивали 24 (12%), 10 (5%), 3 (1,5%) и 0 (0%) пациентов соответственно, в группе левелимаба в дополнение к СТ – 7 (7%), 2 (2%), 2 (2%) и 0 (0%) пациентов соответственно, в группе барицитиниба в дополнение к СТ – 14 (10,07%), 11 (7,91%), 0 (0%) и 0 (0%) пациентов соответственно. У других пациентов с доступ-

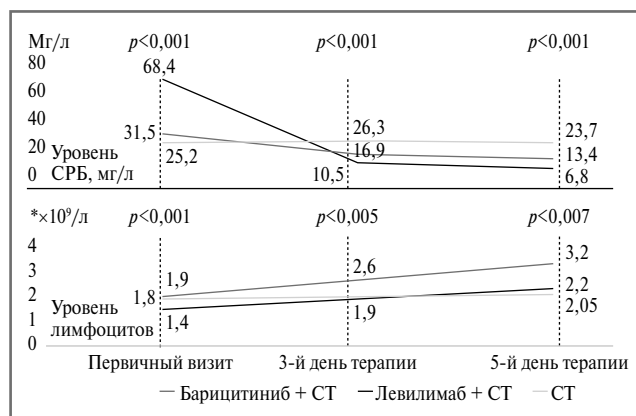


Рис. 2. Результаты мониторинга клинико-лабораторных показателей СРБ и лимфоцитов.

Примечание. Данные представлены в виде арифметического среднего.

Fig. 2. Results of monitoring clinical and laboratory parameters of C-reactive protein and lymphocytes.

ными данными, исключая госпитализированных, состояние было удовлетворительным.

При анализе эффективности и безопасности режимов назначаемой терапии отметили более низкую частоту летальных исходов у госпитализированных пациентов, получавших левелимаб (отсутствие летальных исходов) или барицитиниб в дополнение к СТ (2 случая, 4,17%), по сравнению с госпитализированными пациентами, которым ис-

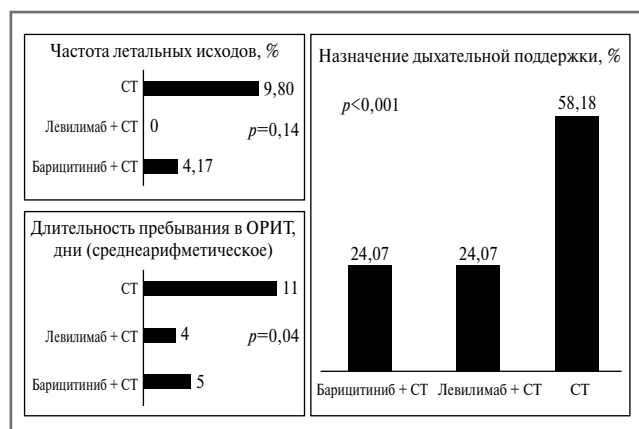


Рис. 3. Частота конечных точек эффективности терапии при госпитализации пациентов.

Примечание. Данные представлены в виде процента пациентов.

Fig. 3. The frequency of endpoints of the effectiveness of therapy during hospitalization of patients.

ходно назначали только СТ (5 случаев, 9,8%); разница не является достоверной (рис. 3).

Частота назначения кислородной поддержки была выше у госпитализированных пациентов, получавших только СТ (32 [58,18%]), по сравнению с группами левелимаба (13 [24,07%]) и барицитиниба (13 [24,07%]), рассчитывался процент от числа госпитализированных. Аналогичная тенденция отмечена в отношении частоты перевода пациентов на ИВЛ – в группе СТ в ней нуждались 5 (9,8%) пациентов, в то время как в группах левелимаба и барицитиниба – 0 (0%) и 2 (5,13%) пациента соответственно [рассчитывался от числа пациентов в группе госпитализированных, у кого проставлена информация о типе дыхательной поддержки: Бари ($n=39$); Леви ($n=20$); СТ ($n=51$)]. В группе госпитализированных пациентов, изначально получавших левелимаб в дополнение к СТ, частота перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии – ОРИТ (2 пациента, 9,52%) и длительность пребывания в нем (4 дня) была существенно ниже по сравнению со значениями показателей как у пациентов из группы барицитиниба в сочетании с СТ (7 пациентов, 15,56%; 5 дней [IQR 3–6,5]), так и у пациентов, получавших только СТ (7 пациентов, 15,56%; 5 дней [IQR 3–6,5]).

Положительное влияние левелимаба или барицитиниба на степень прогрессирования вирусной пневмонии наблюдали также при анализе данных КТ госпитализированных пациентов перед выпиской из стационара. Было продемонстрировано, что доля пациентов с поражением легких КТ-4 в группе СТ составляла 8 (15,69%), в то время как в группах левелимаба и барицитиниба – 0 (0%) и 2 (4,65%) соответственно, показатель рассчитывался от числа пациентов в группе госпитализированных, у кого имелась информация о КТ: Бари ($n=43$); Леви ($n=21$); СТ ($n=51$). Частота назначения биологической терапии у госпитализированных пациентов, исходно получавших левелимаб в комбинации с СТ (13 пациентов, 61,9%), была статистически значимо ниже, чем в других группах сравнения ($p<0,05$).

Результаты наблюдений подтверждают гипотезу, что исходное включение в схему лечения левелимаба или барицитиниба в дополнение к СТ сопровождается снижением риска прогрессирования вирусной пневмонии.

У госпитализированных пациентов также отметили отсутствие статистически значимых межгрупповых раз-

личий в частоте развития инфекционных осложнений и тромбоэмболических событий, что подтверждает безопасность включения левелимаба или барицитиниба в схемы патогенетической терапии COVID-19.

Обсуждение

Принципиальным отличием патогенеза осложненного течения COVID-19 является патологическая гиперактивация иммунной системы, которая в ряде случаев приводит к фатальным последствиям в виде синдрома цитокинового шторма, сопровождаемого острым респираторным дистрессом и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием.

Назначение коморбидным пациентам с COVID-19 в составе терапии препаратов, подавляющих патологическую активацию иммунной системы, рассматривается как одна из важных стратегий снижения частоты прогрессирования заболевания и развития осложнений коронавирусной инфекции, в частности наиболее тяжелого из них – цитокинового шторма, одним из звеньев патогенеза которого является нарушение регуляции синтеза про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 2, 6, 7, 8, 9, 10 и др.). Основой механизма иммуносупрессивного действия таргетных препаратов, назначаемых пациентам с новой коронавирусной инфекцией, является блокирование рецепторов провоспалительных цитокинов (в частности, ИЛ-6) либо ингибирование каскада передачи рецепторного сигнала за счет подавления активности ферментов янус-киназ.

Препарат левелимаб является единственным ингибитором рецептора ИЛ-6, имеющим на момент проведения исследования зарегистрированное показание для применения при COVID-19. Особенностью его молекулы является глубокая модификация Fc-фрагмента, которая нацелена на улучшение фармакокинетических параметров с удлинением периода полувыведения и снижение явлений цитотоксичности с улучшением переносимости терапии. Важно отметить, что ингибирование рецепторов ИЛ-6 при COVID-19 способствует прежде всего купированию гипертонического воспаления, а не иммуносупрессии как таковой. Это обуславливает отсутствие влияния левелимаба и других ингибиторов ИЛ-6 на эффективность противовирусного ответа и клиренс SARS-CoV-2 и, соответственно, не повышает риски более тяжелого или затяжного течения инфекционного процесса [11].

Результаты исследования эффективности и безопасности левелимаба или барицитиниба в комбинации с СТ показывают, что ожидаемая вероятность положительного исхода у пациентов из групп СТ, СТ в сочетании с левелимабом или СТ в сочетании с барицитинибом составляла $72,9 \pm 3,6\%$, $73,364 \pm 5,064\%$ или $62,58 \pm 4,395\%$ соответственно. Отношение шансов положительного исхода СТ в сочетании с барицитинибом или левелимабом при сравнении с СТ – $0,622$ (95% доверительный интервал $0,327-1,185$) и $1,024$ (95% доверительный интервал $0,46-2,28$) соответственно.

Дополнение стандартной схемы терапии левелимабом или барицитинибом не сопровождалось изменением медианы времени от начала наблюдения до госпитализации, которая составляла 4 сут во всех группах.

При этом в исследовании отметили более выраженную нормализацию показателей системы гемостаза (уровня тромбоцитов, тромбинового времени, АЧТВ) у пациентов, получавших левелимаб или барицитиниб в дополнение к СТ. Уровень СРБ и фибриногена в группах пациентов, получавших левелимаб в дополнение к СТ или барицитиниб в дополнение к СТ, был существенно ниже на 3 и 5-й день наблюдения по сравнению со значениями показателя у пациентов из

контрольной группы, получавших только СТ ($p < 0,001$), что объясняется механизмом действия данных препаратов, препятствующих гиперактивации иммунной системы и снижающих выраженность системного воспаления.

Заключение

Убедительные доказательства эффективности включения левилимаба или барицитиниба в схему терапии коронавирусной инфекции были получены при анализе данных госпитализированных пациентов, в ходе которого продемонстрированы статистически значимое снижение потребности в кислородной поддержке, снижение частоты перевода в ОРИТ и продолжительности пребывания в нем, а также необходимости назначения биологической терапии пациентам, получавшим левилимаб или барицитиниб в дополнение к СТ, по сравнению с результатами пациентов из контрольной группы, получавших только СТ. Таким образом, при добавлении препаратов левилимаба или барицитиниба в схему терапии коронавирусной инфекции на амбулаторном этапе продемонстрирован упреждающий противовоспалительный эффект и снижение вероятности прогрессии поражения легочной ткани.

Отсутствие статистически значимых межгрупповых различий в частоте развития инфекционных осложнений и тромбоэмболических событий также подтверждает безопасность включения левилимаба или барицитиниба в схему терапии коронавирусной инфекции.

Оптимальный профиль безопасности левилимаба в комбинации с СТ, а также однократный режим дозирования

препарата позволяют рекомендовать проведение дальнейших исследований его терапевтического потенциала у отдельных подгрупп коморбидных пациентов с легким/среднетяжелым течением коронавирусной инфекции.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ГБ – гипертоническая болезнь
ИЛ – интерлейкин
КТ – компьютерная томография
ОЖ – ожирение
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ПЦР – полимеразная цепная реакция

СД – сахарный диабет
СРБ – С-реактивный белок
СТ – стандартная терапия
Ig – иммуноглобулин
IQR – межквартильный размах
SpO₂ – периферическое насыщение кислородом

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Режим доступа: https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19/ Ссылка активна на 21.04.2022 [Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)". Available at: https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19/ Accessed: 04.21.2022 (in Russian)].
2. Kronbichler A, Effenberger M, Eisenhut M, et al. Seven recommendations to rescue the patients and reduce the mortality from COVID-19 infection: An immunological point of view. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102570. DOI:10.1016/j.autrev.2020.102570
3. Brown MJ, Alazawi W, Kanoni S. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(12):1147. DOI:10.1056/NEJMc2108482
4. Lomakin NV, Bakirov BA, Protsenko DN, et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm Res.* 2021;70(10-12):1233-46. DOI:10.1007/s00011-021-01507-5
5. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(12):1407-18. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00331-3
6. Maslennikov R, Ivashkin V, Vasilieva E, et al. Tofacitinib reduces mortality in coronavirus disease 2019 Tofacitinib in COVID-19. *Pulm Pharmacol Ther.* 2021;69:102039. DOI:10.1016/j.pupt.2021.102039
7. Melikhov O, Kruglova T, Lytkina K, et al. Use of Janus kinase inhibitors in COVID-19: a prospective observational series in 522 individuals. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(9):1245-6. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-220049
8. Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, et al. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1554-73.e12. DOI:10.1053/j.gastro.2020.01.001
9. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol.* 2020;20(5):271-2. DOI:10.1038/s41577-020-0312-7
10. Stebbing J, Krishnan V, de Bono S, et al. Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients. *EMBO Mol Med.* 2020;12(8):e12697. DOI:10.15252/emmm.202012697
11. Zhou Z, Price CC. Overview on the use of IL-6 agents in the treatment of patients with cytokine release syndrome (CRS) and pneumonitis related to COVID-19 disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020;29(12):1407-12. DOI:10.1080/13543784.2020.1840549

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.05.2022



OMNIDOCTOR.RU