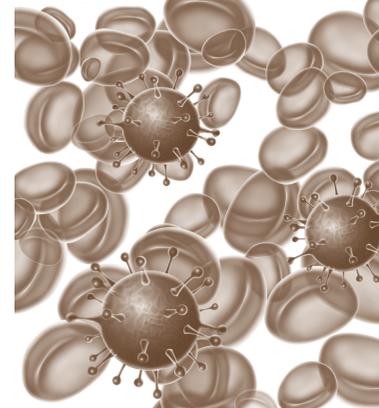


Персонафицированный подход к ведению больного COVID-19 с осложненным коморбидным фоном*



Чепурненко С.А.^{1,2},
Шавкута Г.В.¹,
Булгакова Н.М.²,
Сафонова А.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344022, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», 344015, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 остается заболеванием с высокой летальностью. Следует отметить, что при наличии хронической болезни почек (ХБП) и сахарного диабета 2-го типа (СД2) госпитальная летальность составляет 20,3–43%.

Цель работы – формирование принципов персонафицированного подхода к ведению пациентов с COVID-19, имеющих осложненный коморбидный фон.

Материал и методы. Описан клинический случай успешного выздоровления 87-летнего пациента от новой коронавирусной инфекции COVID-19, осложнившейся пневмонией с вовлечением 36% площади поражения паренхимы легкого. Наряду с возрастом ситуация усугублялась коморбидным статусом пациента: наличием хронического лимфолейкоза, гипертонической болезни, механических протезов митрального и аортального клапанов, постинфарктного кардиосклероза, пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, СД2, хронической болезни почек 4-й стадии, анемического синдрома и субклинического гипотиреоза.

Результаты. Уровень СРБ при обращении составил 114,46 мг/л. От госпитализации в стационар пациент отказался. В дополнение к ранее принимаемой терапии назначены барицитиниб 4 мг, фавипиравир по схеме, витамин D 2000 ЕД. Уже через 3 дня СРБ уменьшился в 4,6 раза, а к 8-му дню в 15,5 раза и составил 7,38 мг/мл. Температура тела нормализовалась на 2-й день от начала приема барицитиниба. В динамике отмечено снижение уровня креатинина до 177,0 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации увеличилась до 30 мл/мин/1,73 м², что соответствовало 3б стадии ХБП (выраженное снижение скорости клубочковой фильтрации).

Заключение. Несмотря на возраст пациента, большое количество сопутствующих заболеваний, каждое из которых могло привести к летальному исходу, своевременное применение барицитиниба в амбулаторных условиях дало возможность остановить прогрессирующее течение заболевания.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Чепурненко С.А.; сбор и обработка материала – Булгакова Н.М., Чепурненко С.А.; написание текста – Сафонова А.В.; редактирование – Чепурненко С.А., Шавкута Г.В.

Для цитирования: Чепурненко С.А., Шавкута Г.В., Булгакова Н.М., Сафонова А.В. Персонафицированный подход к ведению больного COVID-19 с осложненным коморбидным фоном // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 1. С. 116–122. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-1-116-122>

Статья поступила в редакцию 26.02.2022. Принята в печать 26.12.2022.

Ключевые слова:

новая
коронавирусная
инфекция;
COVID-19;
барицитиниб;
фавипиравир;
коморбидность

* В статье дан развернутый ответ на клиническую ситуационную задачу 1, опубликованную в журнале «Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение» № 4, 2022.

Personalized approach to the management of a patient with COVID-19 with a complicated comorbid background

Чепурненко С.А.^{1,2}, Шавкута Г.В.¹,
Булгакова Н.М.², Сафонова А.В.¹

¹ Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 344022, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Rostov Regional Clinical Hospital, 344015, Rostov-on-Don, Russian Federation

The new coronavirus infection COVID-19 continues to be a highly lethal disease. It should be noted that in the presence of chronic kidney disease (CKD) and type 2 diabetes mellitus, hospital mortality is 20.3-43%.

The aim of the work is to form the principles of a personalized approach to the management of patients with COVID-19 with a complicated comorbid background.

Material and methods. The article describes a clinical case of successful recovery of an 87-year-old patient from a new coronavirus infection COVID-19, complicated by pneumonia involving 36% of the lung parenchyma area. Along with age, the situation was aggravated by the comorbid status of the patient: the presence of chronic lymphocytic leukemia, hypertension, mechanical prostheses of the mitral and aortic valves, postinfarction cardiosclerosis, paroxysmal atrial fibrillation, type 2 diabetes mellitus, stage 4 CKD, anemic syndrome, and subclinical hypothyroidism.

Results. The C-reactive protein level at admission was 114.46 mg/L. The patient refused hospitalization. Baricitinib 4 mg, favipiravir according to the scheme, vitamin D 2000 units were prescribed for the previously taken therapy. Already after 3 days, C-reactive protein decreased by 4.6 times, and by the 8th day by 15.5 times and amounted to 7.38 mg/ml. The temperature returned to normal on day 2 from the start of baricitinib. In dynamics, a decrease in creatinine level to 177.0 μ mol/l was noted, the glomerular filtration rate increased to 30 ml/min/1.73 m², which corresponded to stage 3b of CKD (a pronounced decrease in glomerular filtration rate).

Conclusion. Despite the age of the patient, many comorbidities, each of which could be fatal, the timely use of baricitinib on an outpatient basis made it possible to stop the progressive course of the disease.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Contribution. The concept and design of the study – Чепурненко С.А.; collection and processing of the material – Булгакова Н.М., Чепурненко С.А., writing the text – Сафонова А.В.; editing – Чепурненко С.А., Шавкута Г.В.

For citation: Чепурненко С.А., Шавкута Г.В., Булгакова Н.М., Сафонова А.В. Personalized approach to the management of a patient with COVID-19 with a complicated comorbid background. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (1): 116–22. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-1-116-122> (in Russian)

Received 26.02.2022. **Accepted** 26.12.2022.

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, несмотря на все усилия, остается заболеванием с высокой летальностью. Следует отметить, что при некоторых заболеваниях показатели летальности особенно высоки. К группе риска относят пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и сахарным диабетом 2-го типа (СД2) [1].

У пациентов с СД2 при COVID-19 часто развиваются синдром полиорганной недостаточности и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). При этом госпитальная летальность, по разным данным, составляет 20,3–43% [2, 3].

Высокая вероятность развития осложнений связана с наличием у коморбидного пациента «провоспалительной среды»: торпидного, персистирующего, вялотекущего цитокин-опосредованного воспаления [3]. Это ослабляет иммунный ответ на вирусы и бактерии и повышает риск присоединения новых бактериальных инфекций. Изначальная

неполноценность иммунного ответа на внедрение SARS-CoV-2 приводит к развитию «цитокинового шторма», но не препятствует репликации вируса в тканях и органах [4]. ХБП также относится к заболеваниям, повышающим риск возникновения осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. У больных с ХБП летальность от пневмонии выше в 14–16 раз по сравнению с совокупным населением [1]. У пациентов, имеющих в анамнезе ХБП, вероятность усиления повреждения почек выше [1]. Течение хронического лимфолейкоза характеризуется развитием вторичного иммунодефицита, что приводит к значительно более длительному выделению вируса по сравнению с пациентами без иммунодефицита [5]. У пациентов старших возрастных групп часто имеется разнообразная сопутствующая патология, которая при присоединении COVID-19 вызывает трудности терапевтического ведения ввиду возможности утяжеления течения хронических заболеваний с непредсказуемым исходом. При

Keywords:
new coronavirus infection COVID-19; baricitinib; favipiravir; comorbid patient

решении вопроса о назначении лекарственных препаратов необходимо учитывать межлекарственные взаимодействия препаратов фоновой терапии и средств этиотропного и патогенетического лечения COVID-19. Нередко требуется коррекция доз рекомендуемых препаратов. В связи с этим необходим персонализированный подход к ведению таких пациентов.

Цель – формирование принципов персонализированного подхода к ведению пациентов с COVID-19, имеющих осложненный коморбидный фон.

Ниже представлено описание клинического случая успешного амбулаторного лечения новой коронавирусной инфекции у пациента с хроническими сопутствующими заболеваниями.

Клинический случай

Пациент Б., 87 лет, обратился на прием к пульмонологу частного медицинского центра с жалобами на кашель с отделением слизистой мокроты, одышку при физической нагрузке, сердцебиение, повышение температуры тела до 40 °С.

Анамнез заболевания: заболел 2 дня назад, 24.10.2021, когда впервые заметил повышение температуры тела, кашель. Тест на РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) от 26.10.2021 положительный (через 2 дня от начала заболевания).

Эпидемиологический анамнез: ранее инфекционными заболеваниями не болел, за пределы постоянного места жительства в течение последних 6 мес не выезжал, жена переболела коронавирусной инфекцией в легкой форме (привита против COVID-19). Пациент Б. против COVID-19 не привит.

Анамнез жизни: образование высшее, в настоящий момент пенсионер. Жилищные условия хорошие, питание рациональное, физическая активность: прогулки – в течение 1 ч ежедневно. Наследственность неотягощена. Проживает с женой, постоянно общается с дочерьми. Пациент ранее заболеваниями бронхолегочной системы не страдал. Не курил и не курит в настоящий момент. Алкоголь не употребляет. Туберкулезом не болел. Лекарственная аллергия на глицин.

С 2000 г. наблюдается у гематолога по поводу хронического лимфолейкоза. Специфическую терапию не получает. Повышение артериального давления (АД) с 2005 г. Постоянно принимает периндоприл 5 мг/сут.

В октябре 2008 г. поступил с приступом почечной колики в урологическое отделение с диагнозом «мочекаменная болезнь». Обструкция верхней трети мочеточника слева. Каликоэктазия. Уретролитозэкстракция. Хронический пиелонефрит в стадии обострения. ХБП.

После оперативного вмешательства в ноябре 2008 г. заболел первичным инфекционным эндокардитом с поражением митрального и аортального клапанов. В 2008 г.

выполнено эндопротезирование митрального клапана (МК) с сохранением подклапанных структур задней митральной створки и аортального клапана (АК) по поводу первичного инфекционного эндокардита, а также проведена пластика трикуспидального клапана (ТК).

В 2016 г. перенес острый инфаркт миокарда. С 2017 г. пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. С 2017 г. назначен амиодарон, который пациент получал постоянно в дозе 200 мг 1 раз в сутки 5 дней в неделю.

С 2020 г. выявлен СД2. Назначен дапаглифлозин 10 мг/сут.

В октябре 2021 г. диагностирован гипотиреоз, который, вероятно, обусловлен длительным приемом амиодарона.

До обращения к пульмонологу по поводу пневмонии пациент принимал препараты в следующих суточных дозах: варфарин 2,5 мг, периндоприл 5 мг, дапаглифлозин 10 мг, амиодарон 200 мг, аторвастатин 20 мг.

По данным объективного осмотра: рост 175 см, масса тела 75 кг, индекс массы тела (ИМТ) 24,49 кг/м². Состояние средней степени тяжести. В легких аускультативно влажные хрипы с двух сторон. Перкуторно легочный звук. Одышка в покое. Частота дыхательных движений – 22 в минуту. SpO₂ 94%. Тоны сердца ритмичные, «мелодия» протезов клапанов. Частота сердечных сокращений 92 в минуту. АД 100/60 мм рт.ст., пульс ритмичный, слабого наполнения, частота 92 в минуту. Живот без особенностей. Умеренная пастозность голеней.

Установлен клинический диагноз основной: новая коронавирусная инфекция, подтвержденная. Результат анализа методом ПЦР от 27.10.2021: РНК коронавируса SARS-CoV-2 обнаружен.

Осложнение: внебольничная двусторонняя интерстициальная пневмония, тяжелое течение: КТ-3, дыхательная недостаточность 2-й степени.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 3-й стадии, контролируемая артериальная гипертензия, риск 4 (очень высокий), целевой уровень АД ниже 140/80 мм рт.ст. Состояние после перенесенного инфекционного эндокардита. Протезирование МК, АК, пластика ТК в 2008 г. Нарушение ритма сердца по типу пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. CHA₂DS₂-VASc² – 5. HAS-BLED³ – 2. Ишемическая болезнь сердца (ИБС), постинфарктный кардиосклероз. Мочекаменная болезнь. Состояние после обструкции верхней трети мочеточника слева. Каликоэктазии. Уретролитозэкстракции. ХБП (стадия не уточнена). СД2. Целевой уровень гликозилированного гемоглобина <7,5%. Хронический лимфолейкоз: стадия хроническая. Субклинический амиодарон-индуцированный гипотиреоз. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2а, функциональный класс (ФК) III (по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, NYHA).

Результаты инструментальных методов исследования: по данным спиральной компьютерной томографии

² CHA₂DS₂-VASc – шкала оценки риска тромбэмболических осложнений у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий, сумма баллов 2 и более – риск инсульта является высоким, следует рассмотреть вопрос о назначении антикоагулянтов. – Примеч. ред.

³ HAS-BLED – шкала оценки риска кровотечений в течение 1 года. При результате 2 балла и менее – нет значимого повышения риска кровотечений, но необходим тщательный контроль.

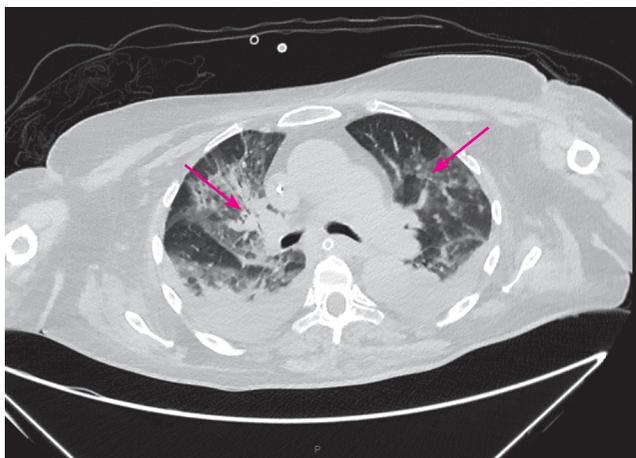


Рис. 1. Результат спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки в горизонтальной проекции на уровне III–IV ребра

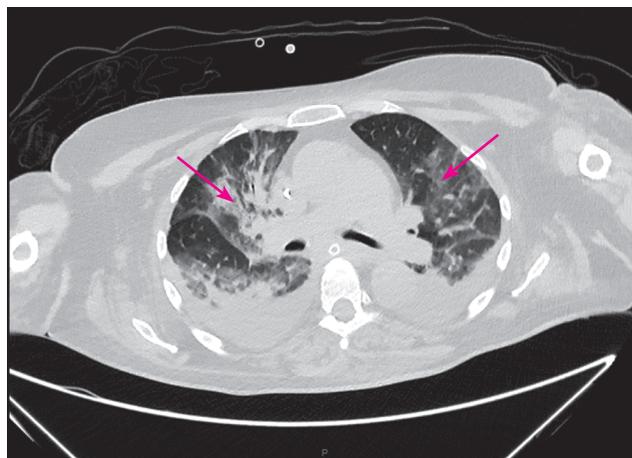


Рис. 2. Результат спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки в горизонтальной проекции на уровне IV–V ребра

(МСКТ) органов грудной клетки от 27.10.2021 в легочных полях, преимущественно в нижних долях, визуализируются немногочисленные участки интерстициальных изменений по типу «матового стекла», с вовлечением площади поражения паренхимы примерно 36%. Просвет трахеи и крупных бронхов не изменен. Камеры сердца не расширены, аорта не расширена. Лимфатические узлы средостения размерами до 13 мм. Свободной жидкости в перикарде и плевральных полостях не выявлено. Деструктивные изменения отсканированных костей не определяются.

Результаты эхокардиоскопии от 27.10.2021: размер полости правого желудочка 27 мм. Легочная артерия – 28 мм. Аорта – основание 39 мм, восходящий отдел – 39 мм. Левое предсердие – 43 мм. Левый желудочек (ЛЖ): конечный диастолический размер 55 мм, конечный диастолический объем 158 мл, фракция выброса 54%. Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу 15 мм, толщина задней стенки 14 мм. Заключение: состояние после протезирования АК и МК. Функция протезов не нарушена. Стенка аорты уплотнена. Гипертрофия миокарда ЛЖ. Умеренный гипокинез перегородочной стенки ЛЖ. Систолическая функция ЛЖ скомпенсирована. Диастолическая дисфункция ЛЖ 1-го типа. Дилатация полости левого предсердия.

Показатели клинического анализа крови от 27.10.2021 и в процессе лечения представлены в таблице.

Уровень С-реактивного белка (СРБ) от 27.10.2021: 114,46 мг/л (референсные значения 0–5 мг/л), превышает верхнюю границу нормы в 22,9 раза. В дальнейшем динамика СРБ у пациента Б.: от 30.10.2021 – 24,75 мг/мл, от 05.11.2021 – 7,38 мг/мл, от 15.11.2021 – 3,04 мг/мл.

Показатели биохимического метода исследования крови от 27.10.2021: мочевина 16,9 ммоль/л (норма 1,8–8,1 ммоль/л); креатинин 220,0 мкмоль/л (норма 58–117,0 мкмоль/л); скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI [6] составила 23 мл/мин/1,73 м², что соответствует 4-й стадии ХБП (тяжелое снижение СКФ); железо сыворотки крови 2,9 мкмоль/л (норма 10,7–32,2 мкмоль/л);

глюкоза 7,52 ммоль/л (норма 3,5–5,9 ммоль/л); общий билирубин 8,6 ммоль/л (норма 5,0–20,5 ммоль/л); АЛТ 14,4 МЕ/л (норма 10–40 МЕ/л); аспартатаминотрансфераза (АСТ) 19,6 МЕ/л (норма 8–35 МЕ/л).

Международное нормализованное отношение (МНО) 2,0. Т₃ – 2,8 пмоль/л (норма 2,63–5,7 пмоль/л); Т₄ – 19,3 пмоль/л (норма 9–19,5 пмоль/л); тиреотропный гормон (ТТГ) – 5,6 мкМЕ/мл (норма 0,35–4,94 мкМЕ/мл); антитела к тиреопероксидазе (анти-ТПО) – 1,4 МЕ/мл (норма 0–5,61 МЕ/мл).

Общий анализ мочи от 27.10.2021: цвет – соломенно-желтый; прозрачность – полная; pH 6,5; удельный вес – 1015; белок – 0,275 г/л; глюкоза – 10 ммоль/л (на фоне приема дапаглифлозина); эритроциты – 1–2 в поле зрения, лейкоциты 1–3 в поле зрения; в остальном без особенностей.

С учетом результатов лабораторных и инструментальных исследований установлен окончательный диагноз основной: новая коронавирусная инфекция, подтвержденная. Результат анализа методом ПЦР от 27.10.2021: РНК коронавируса SARS-CoV-2 обнаружена.

Осложнение: внебольничная двусторонняя интерстициальная пневмония, тяжелое течение: КТ-3, дыхательная недостаточность 2-й степени.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 3-й стадии, контролируемая артериальная гипертензия, риск 4 (очень высокий), целевой уровень АД ниже 130/80 мм рт.ст. Состояние после перенесенного инфекционного эндокардита. Протезирование МК, АК, пластика ТК в 2008 г. Нарушение ритма сердца по типу пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. CHA₂DS₂-VASc – 5. HAS-BLED – 2 балла. ИБС, постинфарктный кардиосклероз. Мочекаменная болезнь. Состояние после обструкции верхней трети мочеточника слева. Каликоэктазии. Уретролитоксикации. ХБП 4-й стадии (СКФ 23 мл/мин/1,73 м²). СД2. Целевой уровень гликозилированного гемоглобина <7,5%. Хронический лимфолейкоз: стадия хроническая, осложнение – анемический синдром легкой степени. Субклинический амиодарон-индуцированный гипотиреоз. ХСН 2а, ФК III (по NYHA).

Показатели клинического анализа крови пациента Б. в динамике

Показатель	Даты взятия крови					Референсные значения
	27.10.2021	30.10.2021	05.11.2021	15.11.2021	05.12.2021	
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,59	3,13	3,09	3,2	3,33	3,9–5,08
Гематокрит, %	30,6	26,3	26,9	28,8	30,5	36,6–44
Гемоглобин, г/л	99	89	82	91	98	119–146
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	9,19	14,97	41,1	74,72	33,46	4,3–10,8
Нейтрофилы палочкоядерные, %	–	1	–	–	–	1–6%
Нейтрофилы палочкоядерные, $\times 10^9/\text{л}$	–	0,15	–	–	–	0,04–0,3
Нейтрофилы сегментоядерные, %	43,7	42	31,8	26,6	21,6	47–67%
Нейтрофилы сегментоядерные, $\times 10^9/\text{л}$	4,1	6,29	13,11	19,8	7,23	2,0–5,5
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,01	0,151	0,00	0,02	0,04	0,03–0,27
Эозинофилы, %	0,1	–	0,0	0,0	0,1	0–3
Базофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,02	0,00	0,07	0,09	0,2	0,01–0,05
Базофилы, %	0,2	0,0	0,2	0,1	0,5	0–0,7
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4,89	8,36	27,28	54,5	25,62	1,16–3,18
Лимфоциты, %	53,2	56	66,4	72,8	76,6	18,2–47,4
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,26	0,00	0,64	0,41	0,5	0,29–0,71
Моноциты, %	2,8	0,0	1,6	0,5	1,5	4,3–11
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	293	358	509	248	187	173–390
СОЭ, мм/ч	75	81	71	70	18	2–20
Незрелые гранулоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,05	–	0,28	0,60	0,24	0,00–0,03
Незрелые гранулоциты, %	0,5	–	0,7	0,8	0,7	0,0–0,5

От госпитализации в инфекционный госпиталь пациент отказался. Согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13 (14.10.2021)» в связи с опасностью быстрого течения гипериммунной реакции, приводящей к массивному повреждению легочной ткани, необходимо как можно раньше инициировать патогенетическую терапию. Возможно уже на амбулаторном этапе использование барицитиниба или тофацитиниба, которые относятся к ингибиторам янус-киназ. При положительном тесте на РНК SARS-CoV-2 одновременно с ингибиторами янус-киназ необходимо назначение этиотропной терапии (фавипиравир, ремдесивир). Наличие СД требует осторожного подхода при применении глюкокортикоидов [7].

Назначена терапия: барицитиниб 4 мг 1 раз утром (данный препарат был выбран в связи с наличием у пациента СД), фавипиравир по схеме, витамин D 2000 ЕД 1 раз в день 1 мес. В связи с наличием механических протезов клапанов пациент принимал варфарин в дозе 2,5 мг 1 раз вечером, увеличена доза до 5 мг вечером для достижения целевого уровня МНО 2,5–3,5. Контроль МНО проводили в лаборатории Инвитро.

Уже через 3 дня, к 30.10.2021 СРБ снизился в 4,6 раза, а к 5.11.2021 – в 15,5 раза и составил 7,38 мг/мл. Температура тела снизилась на 2-й день от начала приема барицитиниба. Барицитиниб и фавипиравир пациент принимал в течение 10 дней.

В динамике от 05.11.2021 отмечено снижение уровня мочевины до 12,1 ммоль/л и креатинина до 177,0 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕПІ 30 мл/мин/1,73 м², что соответствует 3б стадии ХБП (выраженное снижение СКФ), глюкоза 7,24 ммоль/л.

В дальнейшем наблюдение за пациентом было продолжено. Уровень СРБ от 15.11.2021 – 3,04 мг/мл, креатинина – 164,0 мкмоль/л. СКФ по формуле СКД-ЕПІ 32 мл/мин/1,73 м², ХБП 3б стадии, глюкоза 6,94 ммоль/л. Затем пациент осмотрен 5.12.2021: уровень СРБ 2,5 мг/мл, креатинина 156,0 мкмоль/л. СКФ по формуле СКД-ЕПІ 34 мл/мин/1,73 м², ХБП 3б стадии, глюкоза 6,8 ммоль/л. За пациентом продолжено наблюдение. 10.10.2022 пациент Б. отметил свое 88-летие. Состояние здоровья без ухудшения.

Таким образом, несмотря на возраст пациента, большое количество сопутствующих заболеваний, каждое из которых могло привести к летальному исходу, благодаря своевременному применению барицитиниба в амбулаторных условиях удалось остановить прогрессирование заболевания и предотвратить развитие осложнений.

Учитывая коморбидный статус, у пациента имелись показания для раннего назначения барицитиниба. Так, при ХБП ОРДС обычно развивается очень быстро [8–9]. Считается абсолютно необходимым раннее упреждающее использование селективных и обратимых ингибиторов янус-киназы 1 и 2 (JAK1 и JAK2) [6] с целью купирования «цитокинового шторма», даже при минимальном поражении легких. В случае их неназначения необходимо контролировать показатели воспаления для своевременного включения их в схему лечения [6].

Вторым основанием для раннего назначения ингибиторов янус-киназ был СД, также повышающий вероятность возникновения ОРДС. Пациенты с опухолями лимфоидной и кроветворной тканей относятся к группе максимального риска, даже если они не получают специфического лечения, как в обсуждаемом случае. У онкогематологических больных осложненный соматический статус и пожилой возраст являются дополнительными факторами, способ-

ствующими неблагоприятному прогнозу. Таким образом, раннее назначение барицитиниба было полностью обоснованным, однако практически не используется в амбулаторной практике.

Исходя из механизма действия препарата возникают некоторые опасения с точки зрения безопасности. Синтез интерферона является одним из самых мощных механизмов врожденного иммунитета, направленных на предотвращение вирусной репликации на ранних этапах заражения. Транскрипция, опосредованная через янус-киназы 1 и 2 (JAK1 и JAK2), сигнальный белок и активатор транскрипции (STAT), вызывает активизацию синтеза интерферонов, что приводит к усилению активности многих интерферон-контролируемых генов и гибели вируса в инфицированных клетках. В то же время применение барицитиниба (селективного ингибитора JAK1 и JAK2) приводит к нарушению опосредованного интерфероном противовирусного ответа [10]. Это может способствовать усилению репликации SARS-CoV-2 и активизации дополнительной инфекции, к которым относятся опоясывающий лишай и простой герпес.

Барицитиниб является таргетным противовоспалительным препаратом, продемонстрировавшим высокую эффективность при ревматоидном артрите [11]. Действие барицитиниба основано на подавлении сигнализации янус-киназ 1/2-зависимых цитокинов (интерлейкинов (ИЛ) 2, 6, 10, ИФН- α и γ , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и др.), принимающих участие в развитии гипервоспаления при COVID-19. Доказана также способность предотвращения инфицирования, а также репликации SARS-CoV-2 в альвеолярных клетках [12]. Показано, что эффективность барицитиниба у больных новой

коронавирусной инфекцией состоит как в более быстром уменьшении маркеров воспаления, так и в улучшении клинического состояния, снижении необходимости в искусственной вентиляции легких, а также летальности. Результаты действия препарата продемонстрированы в большой серии наблюдательных исследований и в 3 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [13]. Эффект терапии барицитинибом не зависел от применения противовирусного препарата ремдесивир и глюкокортикоидов. Препарат продемонстрировал также высокую, не отличающуюся от плацебо безопасность, включая низкую частоту развития венозных тромбозов. Тофацитиниб продемонстрировал сходные результаты, хотя его противовирусный эффект не доказан [14].

Предполагается, что в начале при бессимптомной стадии заболевания и в стадии, не требующей госпитализации, примерно 80% пациентов с коронавирусной инфекцией (COVID-19) способны справиться с вирусом в основном за счет эндогенного противовирусного механизма, к которым почти наверняка относятся интерфероны. В этой ситуации не рекомендуется назначение барицитиниба или других ингибиторов JAK.

Заключение

Случай представляет интерес в связи с использованием селективного и обратимого ингибитора JAK1 и JAK2 в амбулаторной практике у пациентов с коронавирусной пневмонией, тем более что в доступной литературе не удалось найти. Раннее назначение препарата позволило избежать тяжелых последствий новой коронавирусной инфекции у пациента с изначально отягощенным коморбидным статусом.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чепурненко Светлана Анатольевна (Svetlana A. Chepurnenko) – доктор медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) с курсами гериатрии и физиотерапии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, врач-кардиолог кардиологического диспансерного отделения Кардиохирургического центра, ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

E-mail: ch.svet2013@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3834-4699>

Шавкута Галина Владимировна (Galina V. Shavkuta) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) с курсами гериатрии и физиотерапии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

E-mail: semmed@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4441-1832>

Булгакова Наталья Михайловна (Natalia M. Bulgakova) – кандидат медицинских наук, врач-кардиолог кардиологического диспансерного отделения Кардиохирургического центра, ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

E-mail: magik505@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6638-3698>

Сафонова Алина Владимировна (Alina V. Safonova)* – лаборант кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) с курсами гериатрии и физиотерапии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

E-mail: sf.alina@mail.ru

* Автор для корреспонденции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brandon M.H., Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection // *Int. Urol. Nephrol.* 2020. Vol. 52. P. 1193–1194.
2. Alberici F., Delbarba E., Manenti C. et al. A report from the Brescia Renal COVID Task Force on the clinical characteristics and short-term outcome of hemodialysis patients with SARS-CoV-2 infection // *Kidney Int.* 2020. Vol. 98, N 1. P. 20–26.
3. Roncon L., Zuin M., Rigatelli G., Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome // *J. Clin. Virol.* 2020. Vol. 127. Article ID 104354.
4. Rajpal A., Rahimi L., Ismail-Beigi F. Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes // *J. Diabetes.* 2020. Vol. 12, N 12. P. 895–908. DOI: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13085>
5. McWhite C.D., Papoulas O., Drew K. et al. Case Study: Prolonged infectious SARS-CoV-2 shedding from an asymptomatic immunocompromised individual with cancer // *Cell.* 2020. Vol. 183. P. 1901–1912.
6. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate // *Ann. Intern. Med.* 2009. Vol. 150. P. 604–612.
7. Авдеев Н.С., Адамян Л.В., Алексеева Е.И. и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13 (14.10.21). Москва : Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021.
8. John Hopkins University of Medicine coronavirus resource center. URL: <https://coronavirus.jhu.edu> (date of access October 1, 2020)
9. Sohrabi C., Alsafi Z., O'Neill N. et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) // *Int. J. Surg.* 2020. Vol. 76. P. 71–76.
10. Fleming S.B. Viral inhibition of the IFN-induced JAK/STAT signalling pathway: development of live attenuated vaccines by mutation of viral-encoded IFN-antagonists // *Vaccines (Basel)*. 2016. Vol. 4. P. 23.
11. Насонов Е.Л., Лила А.М. Барicitиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний // *Научно-практическая ревматология*. 2020. Т. 58, № 3. С. 304–316.
12. Jorgensen S.C.J., Tse C.L.Y., Burry L. et al. Baricitinib: A review of pharmacology, safety, and emerging clinical experience in COVID-19 // *Pharmacotherapy*. 2020. Vol. 40, N 8. P. 843–856.
13. Krueger J., Clark J.D., Suarez-Farinas M. et al. Tofacitinib attenuates pathologic immune pathways in patients with psoriasis: a randomized phase 2 study // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol. 137. P. 1079–1090.
14. Насонов Е.В. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: перспективы // *Терапевтический архив*. 2022. Т. 94, № 5. С. 605–609.

REFERENCES

1. Brandon M.H., Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol.* 2020; 52: 1193–4.
2. Alberici F., Delbarba E., Manenti C., et al. A report from the Brescia Renal COVID Task Force on the clinical characteristics and short-term outcome of hemodialysis patients with SARS-CoV-2 infection. *Kidney Int.* 2020; 98 (1): 20–6.
3. Roncon L., Zuin M., Rigatelli G., Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol.* 2020; 127: 104354.
4. Rajpal A., Rahimi L., Ismail-Beigi F. Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes.* 2020; 12 (12): 895–908. DOI: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13085>
5. McWhite C.D., Papoulas O., Drew K., et al. Case Study: Prolonged infectious SARS-CoV-2 shedding from an asymptomatic immunocompromised individual with cancer. *Cell.* 2020; 183: 1901–12.
6. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 604–12.
7. Avdeev N.S., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., et al. Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Version (14.10.21). Moscow: Ministerstvo zdравookhraneniya Rossiyskoy Federatsii, 2021. (in Russian)
8. John Hopkins University of Medicine coronavirus resource center. URL: <https://coronavirus.jhu.edu> (date of access October 1, 2020)
9. Sohrabi C., Alsafi Z., O'Neill N., et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg.* 2020; 76: 71–6.
10. Fleming S.B. Viral inhibition of the IFN-induced JAK/STAT signalling pathway: development of live attenuated vaccines by mutation of viral-encoded IFN-antagonists. *Vaccines (Basel)*. 2016; 4: 23.
11. Nasonov E.L., Lila A.M. Baricitinib: new possibilities of pharmacotherapy of rheumatoid arthritis and other immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya [Scientific and Practical Rheumatology]*. 2020; 58 (3): 304–316. (in Russian)
12. Jorgensen S.C.J., Tse C.L.Y., Burry L., et al. Baricitinib: A review of pharmacology, safety, and emerging clinical experience in COVID-19. *Pharmacotherapy*. 2020; 40 (8): 843–56.
13. Krueger J., Clark J.D., Suarez-Farinas M., et al. Tofacitinib attenuates pathologic immune pathways in patients with psoriasis: a randomized phase 2 study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137: 1079–90.
14. Nasonov E.V. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: prospects. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2022; 94 (5): 605–9. (in Russian)