

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616-08-07

3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-38-44

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ЯНУС-КИНАЗ В ТЕРАПИИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ ГОРОДА ВОЛГОГРАДА

Инна Васильевна Макарова, Екатерина Александровна Беликова,
Марина Сергеевна Тимонова, Александр Владимирович Осипов,
Ольга Александровна Чернявская, Тамара Дементьевна Кувшинова
Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) характеризуется высокой заболеваемостью и летальностью. Основным подходом к терапии COVID-19 должно быть упреждающее назначение лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний, в том числе острого респираторного дистресс-синдрома. Применение селективного и обратимого ингибитора янус-киназ 1 и 2 типов препятствует вирусному эндоцитозу, снижает чрезмерный воспалительный ответ. Цель – оценить эффективность применения ингибитора янус-киназ препарата «Барицитиниба» («Олумиант», фирма-производитель «Лилли дель Карибе Инк», Испания) в лечении пациентов со среднетяжелой формой COVID-19 в условиях стационара. Материалы и методы: нерандомизированное проспективное исследование, включавшее в себя 70 пациентов с верифицированной инфекцией COVID-19, со среднетяжелым течением, находившихся на стационарном лечении. В процессе клинического применения барицитиниба получены значимые положительные изменения по сравнению с исходным уровнем витальных показателей и лабораторных данных. Получены весомые положительные изменения следующих показателей: сатурация кислорода повысилась (с $95,3 \pm 4,0$ до $97,5 \pm 3,2$ %, $p = 0,011$), температура тела снизилась (с $37,3 \pm 0,7$ до $36,7 \pm 0,5$ °C, $p = 0,000$), С-реактивный белок снизился (с $47,1 \pm 46,0$ г/л до $32,5 \pm 41,7$ г/л, $p = 0,010$), количество тромбоцитов повысилось (с $178,0 \pm 59,5$ до $249,5 \pm 84,5$, $p = 0,000$). При оценке состояния пациентов в баллах по шкале NEWS-2 наблюдалась положительная динамика (с $1,6 \pm 1,2$ до $1,1 \pm 1,3$, $p = 0,001$). Уровень С-реактивного белка возрастал одновременно с увеличением интерлейкина-6, регистрировалось повышение до $200,0 \pm 6,2$ пг/мл. Положительная динамика выражалась в увеличении числа лимфоцитов до $2,0 \cdot 10^9$ /л. К концу стационарного лечения показатели ферритина нормализовались до референсных значений $27,7 \pm 2,1$ ммоль/л и Д-димера до верхней границы нормы. Положительная динамика изменений на компьютерной томограмме органов грудной клетки зафиксирована в виде уменьшения инфильтрации. По совокупности изменений клинических, лабораторных признаков и результатов компьютерной томограммы терапия больных была эффективной.

Ключевые слова: барицитиниб, COVID-19, новая коронавирусная инфекция, клинические проявления

Для цитирования: Макарова И. В., Беликова Е. А., Тимонова М. С., Осипов А. В., Чернявская О. А., Кувшинова Т. Д. Опыт применения ингибиторов янус-киназ в терапии COVID-19 у пациентов города Волгограда // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 3. С. 38–44. doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-38-44.

**EXPERIENCE WITH THE USE OF JANUS KINASE INHIBITORS
IN THE TREATMENT OF COVID-19 IN PATIENTS IN VOLGOGRAD**

Inna V. Makarova, Ekaterina A. Belikova, Marina S. Timonova,
Aleksandr V. Osipov, Ol'ga A. Chernyavskaya, Tamara D. Kuvshinova
Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The new coronavirus infection (COVID-19) is characterized by high morbidity and mortality. The main approach to COVID-19 therapy should be the proactive administration of treatment before the development of a complete symptom complex of life-threatening conditions, including acute respiratory distress syndrome. The use of a selective and reversible inhibitor of janus kinase 1 and 2 prevents viral endocytosis, reduces excessive inflammatory response. The purpose of the study – to evaluate the effectiveness of the use of the Janus kinase inhibitor of the drug Baricitinib (Olumiant, manufacturer Lilly del Caribe Inc., Spain) in the treatment of patients with moderate COVID-19 in a hospital setting. During the clinical use of Baricitinib, significant positive changes were obtained compared with the initial level of vital signs and laboratory data. Significant positive changes in the following indicators were obtained: oxygen saturation increased (from 95.3 ± 4.0 to 97.5 ± 3.2 %, $p = 0.011$), body temperature decreased (from 37.3 ± 0.7 to 36.7 ± 0.5 °C, $p = 0.000$), C-reactive protein decreased (from 47.1 ± 46.0 to 32.5 ± 41.7 g/l, $p = 0.010$), the number of platelets increased (from 178.0 ± 59.5 to 249.5 ± 84.5 ; $p = 0.000$), when assessing the condition of patients in points on the NEWS-2 scale positive dynamics (from 1.6 ± 1.2 to 1.1 ± 1.3 , $p = 0.001$). The level of C-reactive protein increased simultaneously with an increase in interleukin-6, an increase to 200.0 ± 6.2 pg/ml was recorded. The positive dynamics is an increase in the number of lymphocytes to $2.0 \cdot 10^9/l$. By the end of inpatient treatment, ferritin levels had normalized to reference values of 27.7 ± 2.1 mmol/l and D-dimer to the upper limit of normal. Positive dynamics of changes on the CT scan of the chest organs in the form of a decrease in infiltration. According to the combination of changes in clinical, laboratory signs and CT scan results, the therapy of patients was effective.

Key words: baricitinib, COVID-19, new coronavirus infection, clinical manifestations

For citation: Makarova I. V., Belikova E. A., Timonova M. S., Osipov A. V., Chernyavskaya O. A., Kuvshinova T. D. The experience of using janus kinase inhibitors in COVID-19 therapy in Volgograd patients. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (3): 38–44. doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-38-44 (In Russ.).

Введение. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – заболевание с высоким потенциалом распространения и летальностью вследствие развития мультиорганных осложнений. Согласно достоверной информации от Всемирной организации здравоохранения по COVID-19, в мире зарегистрировано более 682 млн случаев заражения и более 6 млн смертей [1]. Клинические исследования показали, что у коморбидных пациентов и лиц старшего возраста исход заболевания прогностически более неблагоприятный, так как у них чаще развиваются тяжелые пневмонии с полиорганными расстройствами [2]. На современном этапе подход к терапии COVID-19 должен носить упреждающий характер, то есть реализоваться до развития основных симптомов, которые могли бы привести к состояниям, угрожающим жизни, включая острый респираторный дистресс-синдром.

В период пандемии COVID-19 «вскрылись» не только социальные и эпидемиологические проблемы, но и некоторые принципиально новые клинические и фундаментальные вопросы иммунопатогенеза заболеваний вирусной этиологии [3]. Чрезвычайно важно изучение взаимосвязей между COVID-19 и иммуновоспалительными реакциями. У пациентов с тяжёлым течением заболевания увеличивается общее число нейтрофилов, возникает лимфопения, снижается число CD4+, CD8+ Т- и NK-клеток, возрастают уровни провоспалительных цитокинов IL-2, IL-6 и хемокинов, что приводит к активации Т-хелперов и наблюдается повышение и лимфопоэтического фактора роста IL-7. Повышение уровня информационных гормоноподобных белков и пептидов (цитокинов), определяемое как «цитокиновый шторм», служит предпосылкой к неблагоприятному прогнозу течения заболевания и коррелирует в последующем с развитием острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности. Применяемые ранее препараты с противовоспалительным эффектом стероидного

и нестероидного ряда показали недостаточную эффективность у пациентов с COVID-19 [4], в связи с чем возникла необходимость использования препаратов в рамках “off-label”. С практической точки зрения – это назначение медикаментов по показаниям, не прошедшим регистрацию в официальных рекомендациях. Изначальный выбор препаратов этой группы весьма затруднителен в тех случаях, когда высокая потенциальная выгода оправдывает имеющиеся риски, ведь применение лекарственных средств по неутверждённым показаниям ведет к увеличению нежелательных лекарственных реакций и, как следствие, минимизирует их клиническую ценность. Современные реалии анонсируют выбор препарата согласно международным рекомендациям и мнениям экспертов, которые основываются на оценке степени пользы и риска терапии в режиме “off-label” [1].

В российских Временных методических рекомендациях по лечению COVID-19 (версия 16 (18.08.2022 г.)) в качестве селективного и обратимого ингибитора янус-киназ 1 и 2 типов обозначен лекарственный препарат Барицитиниб (Олумиант) [5]. Его эффекты связаны с нюансами патогенеза COVID-19. Действие препарата основано на ингибировании вирусного эндоцитоза, ослаблении избыточного воспалительного ответа вследствие остановки передачи сигнала активированных янус-киназ со специальными STAT-белками. Использование препаратов этой группы избирательно блокирует функцию провоспалительных цитокинов [6, 7], в отличие от лекарственных средств, полностью блокирующих интерлейкины. При применении янус-киназ не развивается тяжелый иммунодефицит и нарушение системы коагуляции, что ограничивает сосудистые и лёгочные альтерации у пациентов и является серьезным обоснованием использования Барицитиниба в лечении COVID-19 [4, 8–9].

Назначение данного препарата рекомендовано как на амбулаторном этапе, при среднетяжелом течении заболевания (COVID-19), так и в случае госпитализации пациента с учетом факторов риска развития тяжелого течения. Перечень показаний к использованию отражен в методических рекомендациях [5].

Цель: оценить эффективность применения ингибитора янус-киназ препарата «Барицитиниб» («Олумиант», фирма-производитель «Лилли дель Карибе Инк», Испания) в терапии пациентов со среднетяжелой формой COVID-19 в условиях стационара.

Материалы и методы. На базе областной клинической инфекционной больницы № 1 г. Волгограда (ГБУЗ ВОКИБ № 1) было проведено лечение 70 больных с COVID-19 в среднетяжелом течении заболевания препаратами из группы ингибиторов янус-киназ. Проводили нерандомизированное проспективное исследование. Все пациенты при поступлении в стационар подписали информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство. Возраст больных, находившихся на стационарном лечении, находился в диапазоне от 30 до 65 лет (в среднем 52,5 года). На момент начала терапии барицитинибом включенных в работу пациентов распределили на три категории по дням от начала болезни: до 5 дней включительно – 54 (77 %) пациента, на 6–7 день – 11 (15 %) больных, на 8–9 день – 5 (7 %) пациентов. Состояние пациентов как среднетяжелое оценивали по следующим критериям: температура тела $> 38^{\circ}\text{C}$; частота дыхательных движений $> 22/\text{мин.}$, одышка при физических нагрузках; изменения на компьютерной томограмме, типичные для вирусного поражения; $\text{SpO}_2 < 95 \%$; С-реактивный белок сыворотки крови $> 10 \text{ мг/л}$.

Согласно действующим клиническим рекомендациям, пациенты получали необходимое этиотропное и патогенетическое лечение: фавипиравир, рекомбинантный интерферон альфа, низкомолекулярные гепарины и по показаниям антибактериальные препараты.

Результаты и их обсуждение. У всех госпитализированных пациентов диагноз COVID-19 был подтвержден методом полимеразной цепной реакции во время нахождения на стационарном лечении. При госпитализации с помощью мультиспиральной компьютерной томографии верифицировали двустороннее полисегментарное поражение легочной ткани. Все больные получали лечение согласно действующим Федеральным временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 16». Барицитиниб назначали 2 раза в день по 4 мг: утром и вечером в течение 5 дней, у некоторых пациентов курс лечения продлили до 7 дней. Все пациенты имели в анамнезе значимые фоновые заболевания, в том числе сердечно-сосудистые (52 %), сахарный диабет (9 %), ожирение (17 %), заболевания желудочно-кишечного тракта (11 %), заболевания мочевыделительной системы (9 %), болезни органов дыхания другой этиологии (2 %). Повышенное внимание обращали на критерии исключения из терапии Барицитинибом. В исследование включали пациентов, не получавших ранее ингибиторы интерлейкинов и других генно-инженерных препаратов с иным механизмом действия. Кроме того, препарат не назначали пациентам с выраженной лимфопенией $\leq 0,5 \cdot 10^9$, лицам с наличием печеночной недостаточности, активного вирусного гепатита, тромбозов легочной артерии в анамнезе. При назначении лечения параллельно заполняли симптоматический опросник пациента, проводили оценку тяжести состояния

по шкале NEWS-2, контролировали электрокардиографию, а сопутствующую терапию своевременно корректировали.

К 5 дню лечения дополнительно проводили контроль лабораторных показателей. Пациенты получали необходимое патогенетическое лечение: низкомолекулярные гепарины и по показаниям антибактериальные препараты. Улучшение клинической симптоматики предполагало: снижение счёта по шкале NEWS-2, которая основана на совокупной оценке 6 физиологических параметров: частоты дыхания, насыщения кислородом, систолического кровяного давления, частоты пульса, уровня сознания или новой спутанности сознания, температуры тела. Нормализацию температуры тела наблюдали

на 3–5 сутки, восстановление SpO_2 на 2–3 день для пациентов с поражением до 50 % лёгочной ткани и на 7–10 день – с поражением лёгочной ткани до 50–75 %.

В представленных исследованиях выделение контрольной группы по этическим соображениям не проводили (в соответствии с положениями, разработанными Всемирной медицинской ассоциацией Хельсинкской декларации от 2013 г.) [10].

Лечение Барицитинибом пациентов из всех 3 категорий привело к нормализации клинической симптоматики (первая категория к 9–10 дню, вторая к 12–13, третья к 15–16 дню) перед выпиской. В отделение анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии пациентов не переводили и летальных исходов не было. Больные находились в стационаре на лечении не менее 14 дней. Тяжёлых побочных эффектов от применения препарата в группе не отмечалось. Сохранялась недостоверная ($p > 0,05$) тенденция к более низким величинам SpO_2 в 3 категории пациентов (препарат назначен на 8–9 день болезни) – 5 (7 %) человек, но и их перевода в отделение анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии не было, тяжелые жизнеугрожающие состояния не развивались. В процессе лечения Барицитинибом по сравнению с исходным уровнем получены весомые положительные изменения следующих показателей: сатурация кислорода повысилась (с $94,6 \pm 4,0$ до $97,6 \pm 3,2$ %, $p = 0,011$), температура тела снизилась (с $37,3 \pm 0,7$ до $36,7 \pm 0,5$ °C, $p = 0,000$), С-реактивный белок снизился (с $47,1 \pm 46,0$ до $32,5 \pm 41,7$ г/л, $p = 0,010$), количество тромбоцитов повысилось (с $178,0 \pm 59,5$ до $249,6 \pm 84,5$, $p = 0,000$), при оценке состояния пациентов в баллах по шкале NEWS-2 наблюдалась положительная динамика (с $1,6 \pm 1,2$ до $1,1 \pm 1,3$, $p = 0,001$). Уровень С-реактивного белка коррелировал с тяжестью течения болезни, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при пневмонии. Концентрация его возрастала у большинства пациентов, одновременно с увеличением интерлейкина-6 (IL-6) регистрировали повышение до $200 \pm 6,2$ пг/мл (референтное значение – до 10 пг/мл). Выявленная положительная динамика к концу лечения в вышеприведенных показателях демонстрировала уменьшение выраженности системного воспаления, а также улучшение состояния пациентов по клиническим критериям.

Необходимо отметить, что при контроле лабораторных показателей была выявлена положительная динамика – увеличение числа лимфоцитов до $2,0 \cdot 10^9$ (в начале $1,7 \pm 0,8$). Отмечалась также и динамика в изменении ферритина. Ферритин – один из важных и привлекающих к себе внимание биомаркеров воспаления, который может расцениваться как неспецифический онкомаркер при опухолях, а при значительном повышении является показателем того, что высока вероятность летального исхода больных при среднетяжелом течении COVID-19. В начале заболевания значения ферритина существенно выходили за верхнюю границу нормы – $63,0 \pm 2,7$ ммоль/л. К концу стационарного лечения показатели ферритина нормализовались до референсных значений $27,7 \pm 2,1$ ммоль/л и Д-димера до верхней границы нормы. У пациентов до назначения препарата отмечалось увеличение лактатдегидрогеназы в среднем до 460 МЕ/л. По итогам лечения уровень лактатдегидрогеназы снизился до 388 МЕ/л ($p < 0,001$). В процессе терапии Барицитинибом наблюдалось незначительная нейтропения со снижением среднего значения количества нейтрофилов – с $(3,2 \pm 1,3) \cdot 10^9$ до $(3,0 \pm 2,1) \cdot 10^9$ и лимфопения со снижением лимфоцитов – с $(1,9 \pm 0,8) \cdot 10^9$ до $(1,7 \pm 0,8) \cdot 10^9$, а также выявлялись незначительные изменения средних значений активности трансаминаз – уровень АЛТ варьировал от $34,8 \pm 22,5$ до $34,7 \pm 45,5$ Ед/л, показатель АСТ варьировал с $40,5 \pm 48,0$ до $39,5 \pm 27,5$ Ед/л (табл.).

Таблица. Динамика основных лабораторных показателей на фоне лечения
Table. Dynamics of the main laboratory parameters during treatment

Лабораторные показатели	До лечения	После лечения
Лимфоциты, 10^9 /л	$1,7 \pm 0,8$	$2,0 \pm 0,8$
Лейкоциты, 10^9 /л	$8,6 \pm 1,5$	$8,2 \pm 1,3$
Нейтрофилы, 10^9 /л	$3,2 \pm 1,3$	$3,0 \pm 2,1$

Тромбоциты $10^9/\text{л}$	$178,0 \pm 59,5$	$249,6 \pm 84,5$
АЛТ, МЕ/л	$34,8 \pm 22,5$	$34,7 \pm 45,5$
АСТ, МЕ/л	$40,5 \pm 48,0$	$39,5 \pm 27,5$

Продолжение табл.

Лабораторные показатели	До лечения	После лечения
ЛДГ, МЕ/л	460 ± 19,5	388 ± 23,5
СРБ, мг/л	47,1 ± 46,0	32,5 ± 41,7
IL-6, пг/мл	200 ± 6,2	15 ± 3,4
Ферритин, мкг/л	63,0 ± 2,7	27,7 ± 2,1
Д-димер, нг/мл	836 ± 4,2	496 ± 3,1
SpO ₂ , n (%)	94,6 ± 4,0	97,6 ± 3,2
Температура тела, °C	37,3 ± 0,7	36,7 ± 0,5
NEWS-2	1,6 ± 1,2	1,1 ± 1,3

Отмечалась положительная динамика изменений на компьютерной томограмме органов грудной клетки в виде уменьшения инфильтрации. Однако у части пациентов сохранялись остаточные жалобы к моменту выписки: редкий непродуктивный кашель у 5 (7 %) реконвалесцентов, субфебрильная лихорадка – у 2 (2 %) пациентов, слабость – у 7 (10 %) больных, аносмия – у 4 (5 %) пациентов и одышка – у 5 (7 %) выздоравливающих.

Заключение. По совокупности изменений клинических, лабораторных признаков и данных инструментального исследования терапия больных была эффективной. Кратковременный курс использования ингибитора янус-киназ у пациентов с коронавирусной инфекцией в течение 5 дней с продлением до 7 дней может способствовать повышению его безопасности по сравнению с длительными курсами при системных заболеваниях. Поэтому данный лекарственный препарат, применяемый “off-label” при COVID-19 в качестве дополнительной терапии, может широко применяться в клинической практике, приобретаться лечебными учреждениями, оказывающими помощь пациентам с новой коронавирусной инфекцией, несмотря на его высокую стоимость. Клинически значимых побочных эффектов терапии отмечено не было. Но в связи с тем, что в исследовании было изучено действие препарата на малочисленной когорте больных, барицитиниб не может рассматриваться в качестве единственного используемого препарата. Следовательно, необходимо проведение дополнительных клинических исследований с целью оценки места препарата в лечении тяжелой пневмонии в рамках COVID-19 и его рационального применения в различных схемах. Не стоит также недооценивать риск вторичной бактериальной инфекции, которая может развиваться на фоне его приема и противопоказания к назначению препарата. Противопоказаниями являются такие состояния, как сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19, вирусный гепатит В, сопутствующие заболевания с неблагоприятным прогнозом, нейтропения менее $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$, изменение активности трансаминаз более чем в 5 раз выше нормы, выраженная тромбоцитопения, аллергические реакции на любой компонент лекарственного средства.

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

Disclosure. 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 источников

1. Number of COVID-19 cases reported to WHO. URL: <https://covid19.who.int/>.
2. Насонов Е. Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога // Научно-практическая ревматология. 2020. Т. 58 (2). С. 123–132. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132.
3. Мишинова С. А., Журавков А. А., Журавко В. К. Назначение официально не разрешённых к применению лекарственных средств и использование лекарственных средств с нарушением инструкции по применению:

фокус на COVID-19 // Качественная клиническая практика. 2020. № S4. С. 120–129. doi: 10.37489/2588-0519-2020-S4-120-129.

4. Cantini F., Niccjl L., Matarrese D., Nicastr E., Stobbione P., Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact // Journal of Infection. 2020. Vol. 81 (2). P. 318–356. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017.

5. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16 (18.08.2022): (утв. Минздравом России). URL: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf (дата обращения: 25.04.2023).

6. Choy E. N. Clinical significance of Janus kinase inhibitor selectivity // Rheumatology (Oxford). 2019. Vol. 58 (6). P. 953–962.

7. Загребнева А. И., Барях Е. А., Желнова Е. И., Потешкина Н. Г., и др. Барицитиниб в лечении пациентов с COVID-19: обзор международных данных и анализ результатов опыта клинического применения в российской популяции // Госпитальная медицина: наука и практика. 2021. Т. 4, № 3. С. 60–67.

8. Олумиант: инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/olumiant-80014?ysclid=lgvzs7cf65817329017> (дата обращения: 25.04.2023).

9. Cantini F., Niccoli L., Nannini C., Matarrese D., Di Natale M. E., Lotti P., Aquilini D., Landini G., Cimolato B., Di Pietro M. A., Trezzi M., Stobbione P., Frausini G., Navarra A., Nicastr E., Sotgiu G., Goletti D. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study // Journal of Infection. 2020. Vol. 81 (4). P. 647–679. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.052.

10. Хельсинская декларация. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием. URL: https://aix-scientifics.de/en/_helsinki13.html.

References

1. Number of COVID-19 cases reported to WHO. URL: <https://covid19.who.int/>.

2. Nasonov E. L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): reflections of a Rheumatologist. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical rheumatology. 2020; 58 (2): 123–132. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132 (In Russ.).

3. Mishinova S. A., Zhuravkov A. A., Zhuravko V. K. The appointment of officially prohibited medicines and the use of medicines in violation of the instructions for use: focus on COVID-19. Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Qualitative Clinical Practice. 2020; S4: 120–129. doi: 10.37489/2588-0519-2020-S4-120-129 (In Russ.).

4. Cantini F., Niccjl L., Matarrese D., Nicastr E., Stobbione P., Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. Journal of Infection. 2020; 81 (2): 318–356. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017.

5. Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 16 (18.08.2022) (approved by the Ministry of Health of Russia). URL: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf (accessed: 25.04.2023) (In Russ.).

6. Choy E. N. Clinical significance of Janus kinase inhibitor selectivity. Rheumatology (Oxford). 2019; 58 (6): 953–962.

7. Zagrebneva A. I., Baryakh E. A., Zhelnova E. I., Poteshkina N. G. et al. Baricitinib in the treatment of patients with COVID-19: review of international data and analysis of the results of clinical application experience in the Russian population. Gospiatlnaya meditsina: nauka i praktika = Hospital Medicine: Science and Practice. 2021; 4 (3): 60–67.

8. Olumiant: instructions for the medical use of the drug. URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/olumiant-80014?ysclid=LGVZS7CF65817329017DISAPPROACH25.04.2023> (In Russ.).

9. Cantini F., Niccoli L., Nannini C., Matarrese D., Di Natale M. E., Lotti P., Aquilini D., Landini G., Cimolato B., Di Pietro M. A., Trezzi M., Stobbione P., Frausini G., Navarra A., Nicastr E., Sotgiu G., Goletti D. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. Journal of Infection. 2020; 81 (4): 647–679. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.052 (In Russ.).

10. Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. URL: https://aix-scientifics.de/en/_helsinki13.html.

Информация об авторах

И. В. Макарова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией и тропической медициной, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0009-0006-9965-278X, e-mail: mal55597@yandex.ru;

Е. А. Беликова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией и тропической медициной, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0009-0004-7024-2037, e-mail: belikova.ea@mail.ru;

М. С. Тимонова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией и тропической медициной, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0009-0006-5878-97, e-mail: tms2104@mail.ru;

А. В. Осипов, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией и тропической медициной, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0003-1042-3747, e-mail: doctorvolg@yandex.ru;

О. А. Чернявская, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией и тропической медициной, заведующая кафедрой, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0001-7614-4463, e-mail: chernyavolga@yandex.ru;

Т. Д. Кувшинова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией и тропической медициной, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0009-0006-9671-4850, e-mail: kuvs-tamara@mail.ru.

Information about the authors

I. V. Makarova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0009-0006-9965-278X, e-mail: mal55597@yandex.ru;

E. A. Belikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0009-0004-7024-2037, e-mail: belikova.ea@mail.ru;

М. С. Тимонова, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0009-0006-5878-97, e-mail: tms2104@mail.ru;

А. В. Осипов, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0003-1042-3747, e-mail: doctorvolg@yandex.ru;

О. А. Чернявская, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Head of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0001-7614-4463, e-mail: chernyavolga@yandex.ru;

Т. Д. Кувшинова, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0009-0006-9671-4850, e-mail: kuvs-tamara@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 15.11.2023; одобрена после рецензирования 05.07.2024; принята к публикации 15.07.2024.

The article was submitted 15.11.2023; approved after reviewing 05.07.2024; accepted for publication 15.07.2024.